



Hipertensión portopulmonar

Puntos clave

La hipertensión portopulmonar (HTPP) es la hipertensión arterial pulmonar asociada a la hipertensión portal, y su detección es especialmente relevante en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático por el alto riesgo de mortalidad que conlleva su presencia en grado moderado-grave (≥ 35 mmHg).

La prevalencia de HTPP en candidatos a trasplante es del 3-6% y su presencia no parece relacionarse con el grado de hipertensión portal ni con la gravedad de la disfunción hepática.

El factor fundamental en el desarrollo de la HTPP es el aumento en la resistencia vascular pulmonar secundario a la obstrucción de las pequeñas arterias vasculares pulmonares.

La vasoconstricción, el remodelado de la pared vascular y la trombosis son los mecanismos patogénicos de la HTPP, en los que están implicados diferentes mediadores moleculares, algunos como las prostaglandinas, la endotelina 1 y el óxido nítrico, utilizados como dianas terapéuticas.

Epidemiología y fisiopatología

JUAN MANUEL PASCASIO ACEVEDO

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España.

La detección de hipertensión portopulmonar (HTPP) ha adquirido especial importancia en la evaluación de los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático, por el alto riesgo de mortalidad que conlleva su presencia en grado moderado o grave. La HTPP se produce por el aumento en la resistencia vascular pulmonar como consecuencia de la obstrucción de las pequeñas arterias pulmonares. La vasoconstricción, la proliferación y el remodelado de la pared vascular y la trombosis in situ constituyen los mecanismos patogénicos de la HTPP, en los que aparecen implicados diferentes mediadores moleculares, algunos, como las prostaglandinas, la endotelina 1 y el óxido nítrico (NO), utilizados como dianas terapéuticas.

Definición y clasificación

La HTPP se define como la hipertensión arterial pulmonar (HTAP) asociada a la presencia de hipertensión portal¹. Si bien anteriormente se incluía dentro de las causas de hipertensión pulmonar secundaria, desde el año 1998, la clasificación de la Organización Mundial de la Salud la encuadra dentro del grupo de la HTAP². Este grupo integra un conjunto de categorías (tabla 1) que tienen en común la localización de las lesiones en las pequeñas arteriolas musculares pulmonares y comparten similares cambios patológicos, clínicos y de respuesta al tratamiento con vasodilatadores pulmonares². Su detección adquiere especial relevancia en los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático, por el alto riesgo de mortalidad perioperatoria que conlleva su presencia en grado moderado o grave³⁻⁵, y por la posibilidad de instaurar tratamiento vasodilatador que puede mejorar la hemodinámica pulmonar y permitir la realización exitosa del trasplante^{6,7}.

Junto a la presencia de hipertensión portal (aunque es frecuente que los pacientes hayan recibido tratamiento derivativo de su hipertensión portal), los criterios necesarios para el diagnóstico de la HTPP son¹:

1. Presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg durante el ejercicio.
2. Presión capilar pulmonar enclavada media (PCPEm) < 15 mmHg
3. Resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dyn/s/cm⁵.

Algunos centros de trasplante^{3,4,8} han utilizado previamente el límite de la RVP de 120 dyn/s/cm⁵. En otros estudios, sólo han tomado como criterios diagnósticos la presencia de PAPm > 25 mmHg y de PCPEm < 15 mmHg, sin tener en cuenta la RVP⁹.

El ecocardiograma permite sospechar la existencia de HTAP al poder estimar la presión arterial pulmonar sistólica, mediante la medición del tiempo de aceleración del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide, lo cual es posible cuando se produce regurgitación tricúspide. Además, permite valorar datos indirectos de HTAP, como la dilatación de cavidades derechas o la hipertrofia del ventrículo derecho. Es, por ello, la primera técnica a realizar para el diagnóstico de la HTAP, y debe incluirse en el protocolo de estudio de los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático^{1,8-10}.

Sin embargo, el diagnóstico de certeza de la HTPP requiere la realización de cateterismo cardíaco derecho, que permite confirmar la existencia de HTAP, así como descartar otros tipos de hipertensión pulmonar que pueden presentarse en el paciente cirrótico, en relación con la circulación hiperdinámica y la posible disfunción cardíaca^{1,10,11}. En algunas ocasiones, puede añadirse a la HTAP un compo-

Lectura rápida



La hipertensión portopulmonar (HTPP) es la hipertensión arterial pulmonar asociada a la hipertensión portal.

Los criterios diagnósticos de HTPP son: presión arterial pulmonar media (PAPm) > 25 mmHg en reposo o > 30 mmHg en ejercicio, presión capilar pulmonar enclavada media < 15 mmHg y resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dyn/s/cm⁵, en presencia de hipertensión portal.

El diagnóstico de la HTPP requiere la realización de cateterismo cardíaco derecho.

La HTPP moderada-grave (PAPm ≥ 35 mmHg) conlleva un riesgo elevado de muerte perioperatoria en el trasplante hepático, por lo que debe descartarse en todos los candidatos potenciales al trasplante.

Aunque la cirrosis es con mucho la causa más frecuente de HTPP, también se han descrito casos asociados a otras causas de hipertensión portal no cirrótica.



nente de hipertensión venosa pulmonar (PCPE > 15 mmHg); en estos casos es útil la determinación del gradiente transpulmonar (PAPm – PCPEm) y si está elevado (> 10 mmHg) no debe excluirse el diagnóstico de HTPP^{12,13}.

La HTPP se clasifica en función de su gravedad en leve (PAPm > 25 y < 35 mmHg), moderada (PAPm ≥ 35 y < 45 mmHg) y grave (≥ 45 mmHg)¹. Esta clasificación tiene gran importancia, ya que hay una mayor mortalidad postrasplante hepático en los casos de HTPP moderada o grave³⁻⁵.

Epidemiología

Aunque la cirrosis hepática es con mucho la causa más común de hipertensión portal asociada a HTPP, también se han descrito casos

de HTPP asociados a causas muy diversas de hipertensión portal no cirrótica, como atresia de vías biliares, trombosis portal extrahepática, fibrosis portal no cirrótica e hipertensión portal idiopática¹⁴. Esto indica que la condición asociada al desarrollo de HTPP es la hipertensión portal, y no la cirrosis. También se han descrito raros casos de HTPP en cirrosis biliar primaria sin hipertensión portal¹⁵. En conjunto, la HTPP representa el 10% de los casos de HTAP^{1,16}.

La prevalencia de HTPP comunicada en la bibliografía en pacientes cirróticos ha sido muy variable, en relación con la heterogeneidad de la población estudiada, los diferentes criterios diagnósticos utilizados y el momento del estudio. La inducción anestésica provoca un aumento en la PAPm, por lo que los estudios realizados en ese momento pueden sobrestimar la frecuencia y la gravedad de la

Tabla 1. Clasificación revisada de la hipertensión pulmonar (Venecia, 2003)

1. Hipertensión arterial pulmonar
 - 1.1. Idiopática
 - 1.2. Familiar
 - 1.3. Asociada con:
 - 1.3.1. Enfermedades del colágeno
 - 1.3.2. *Shunts* sistémico-pulmonares
 - 1.3.3. Hipertensión portal (hipertensión portopulmonar)
 - 1.3.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
 - 1.3.5. Drogas y tóxicos
 - 1.3.6. Otras (enfermedades tiroideas, glucogenosis, telangiectasia hemorrágica hereditaria, hemoglobinopatías, síndromes mieloproliferativos, esplenectomía)
 - 1.4. Asociada con afectación venosa o capilar significativa
 - 1.4.1. Enfermedad venooclusiva pulmonar
 - 1.4.2. Hemangiomatosis capilar pulmonar
 - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
2. Hipertensión pulmonar con enfermedad cardíaca izquierda
 - 2.1. Enfermedad auricular o ventricular izquierda
 - 2.2. Enfermedad valvular cardíaca izquierda
3. Hipertensión pulmonar asociada con enfermedades pulmonares y/o hipoxemia
 - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
 - 3.2. Enfermedad pulmonar intersticial
 - 3.3. Trastornos de la respiración en el sueño
 - 3.4. Trastornos de hipoventilación alveolar
 - 3.5. Exposición crónica a altitud elevada
 - 3.6. Anormalidades en el desarrollo
4. Hipertensión pulmonar debida a enfermedad trombótica y/o embólica crónica
 - 4.1. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares proximales
 - 4.2. Obstrucción tromboembólica de las arterias pulmonares distales
 - 4.3. Enfermedad pulmonar no trombótica (tumor, parásitos, material extraño)
5. Miscelánea: sarcoidosis, histiocitosis X, linfangiomatosis, compresión de vasos pulmonares (adenopatías, tumor, mediastinitis fibrosante)

HTPP, en relación con las mediciones realizadas antes de la cirugía^{8,17}.

En un primer estudio en 18.901 autopsias, se observaron cambios patológicos consistentes con HTAP en el 0,73% de los pacientes cirróticos, frente a sólo el 0,13% en la serie global¹⁸. Hadengue et al¹⁹, en una serie prospectiva de pacientes hospitalizados por complicaciones de la hipertensión portal, a los que se realizó cateterismo cardíaco derecho, encontraron una prevalencia del 2% de HTPP. Yang et al²⁰ informaron un 3,1% de HTPP en una población similar. Posteriormente, se han comunicado prevalencias más elevadas en pacientes candidatos a trasplante hepático o trasplantados, que han oscilado entre el 3,5 y el 8,5%^{3,8,11,21-23}. En el único estudio que utiliza los criterios diagnósticos actuales de HTPP (incluida RVP > 240 dyn/s/cm⁵), la prevalencia informada fue del 5,3%¹². La frecuencia más alta comunicada de HTPP ha sido del 16,1% en una serie de pacientes con ascitis resistente²⁴.

Aunque la mayor prevalencia observada en pacientes candidatos a trasplante hepático parece indicar una relación entre el mayor deterioro de la función hepática y la presencia de HTPP –y así se ha visto en alguna serie²¹–, esta asociación no se ha encontrado en la mayoría de los estudios^{11,12,19,24}. Lo mismo ocurre con el grado de hipertensión portal que, salvo en el estudio de Taura et al²¹, tampoco parece asociarse a una prevalencia mayor de HTPP^{8,11,19,24}. Tampoco parece que haya una asociación clara con la etiología, aunque se ha referido una frecuencia aumentada en cirrosis alcohólica²⁵. En la tabla 2 se muestran las series más relevantes de prevalencia de HTPP, con los diferentes criterios diagnósticos utilizados y la población estudiada.

Historia natural

La hipertensión portal precede generalmente en varios años al diagnóstico de la HTPP¹⁹, y parece que el riesgo de desarrollar HTPP aumenta con la duración de la hipertensión portal¹⁹.

La supervivencia comunicada ha sido muy variable, y se ha puesto en relación con la gravedad de la HTPP y de la disfunción hepática. Antes del trasplante hepático se ha comunicado una mediana y una media de supervivencia de 15 y 6 meses, respectivamente, en pacientes con HTPP grave (PAPm = 59 mmHg)²⁶. En otros estudios, la supervivencia al año osciló del 42¹⁹ al 76%¹⁶, y a los 5 años, del 28²⁷ al 70%¹⁶. La causa de muerte en estos pacientes obedece tanto a complicaciones de la enfer-

medad hepática como a la presencia de fallo cardíaco derecho, en diferente proporción según las series. Cabe especular que el tratamiento vasodilatador y el trasplante hepático pudieran modificar la historia natural de la HTPP^{7,27}.

Patología

Las alteraciones histopatológicas de la HTPP son indistinguibles de otras formas de HTAP¹, y afecta a las pequeñas arterias pulmonares musculares y elásticas con engrosamiento de la pared y obliteración de su luz. Las principales lesiones son las siguientes²⁸:

1. Lesiones constrictivas: incluyen la hipertrofia de la media y el engrosamiento de la íntima y de la adventicia. Se cree que son el resultado de un desequilibrio entre la proliferación y la apoptosis de los diferentes tipos celulares que forman la pared vascular. Ya que las lesiones son difusas, pueden tener gran repercusión hemodinámica si se reduce la síntesis de sustancias vasodilatadoras (prostaciclina u NO) o hay exceso de producción de vasoconstrictores (endotelina 1). Estas lesiones se consideran las más tempranas y potencialmente reversibles.
2. Lesiones complejas: incluyen las lesiones plexiformes, las lesiones dilatadas y la arteritis, que suelen asociarse. Afectan al pulmón de forma focal y son indicadores de gravedad o rápida progresión de la HTAP.

La lesión plexiforme es una lesión característica de todas las formas de HTAP y consiste en una proliferación focal de canales endoteliales delineados por miofibroblastos, células musculares lisas y matriz de tejido conectivo y en su interior frecuentemente se encuentran trombos de fibrina y plaquetas. Se estima que esta lesión afecta al 20-60% de las arterias pulmonares. En estudios realizados en HTAP idiopática, se ha visto que las células endoteliales dentro de las lesiones plexiformes expresan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, por lo que se cree que resultan de una angiogenia desordenada secundaria a una proliferación endotelial monoclonal.

Patogenia y fisiopatología

Los mecanismos que contribuyen al aumento de la RVP, causante de la HTPP y de las demás formas de HTAP, son la vasoconstricción, el remodelado de la pared arterial y la trombo-

Lectura rápida



Si bien hasta el 20% de los pacientes cirróticos pueden presentar hipertensión pulmonar en relación con el aumento del flujo pulmonar secundario a la circulación hiperdinámica y el aumento del volumen vascular pulmonar, propios de la cirrosis, sólo una proporción de estos pacientes cumplen criterios de HTPP.

La prevalencia de HTPP en pacientes cirróticos ha oscilado entre el 2 y el 16% según las series, y es del 3-6% en los candidatos a trasplante hepático.

La HTPP suele aparecer varios años después de la hipertensión portal y no parece relacionarse con el grado de hipertensión portal ni con la mayor gravedad de la disfunción hepática.

El pronóstico de la HTPP es variable y depende de la gravedad de la HTPP y de la disfunción hepática, con una supervivencia del 42-76% al año y del 28-70% a los 5 años.

Las lesiones constrictivas (hipertrofia de la media y engrosamiento de la íntima y de la adventicia) y las lesiones complejas (lesiones plexiformes, dilataciones y arteritis) constituyen el sustrato patológico común de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP), incluida la HTPP.



sis²⁹. Se cree que la vasoconstricción es un componente temprano del proceso, mientras que la obstrucción arterial pulmonar producida por la proliferación y el remodelado vascular constituye el núcleo esencial en la patogenia de la HTAP^{29,30}. La trombosis in situ se ha atribuido a la disfunción endotelial, con pérdida del proceso que previene la formación del coágulo³¹.

Se desconocen los factores que hacen que algunos pacientes con hipertensión portal pongan en marcha los mecanismos patogénicos que llevan al desarrollo de HTPP. De los diferentes mecanismos propuestos (incremento del flujo pulmonar secundario a la circulación hiperdinámica, aumento del volumen vascular pulmonar, con o sin disfunción cardíaca asociada a la cirrosis hepática y vasoconstricción pulmonar), se piensa que la vasoconstricción provocada por el incremento de sustancias vasoconstrictoras, que alcanzan la circulación pulmonar desde el lecho vascular portal, y la respuesta de la vasculatura pulmonar a ellas causan las lesiones de proliferación y remodelado vascular pulmonar de la HTPP^{1,32}.

Tampoco se conocen bien los mecanismos de la vasoproliferación y del remodelado vascular de la HTPP. La mayoría de las investigaciones se han realizado en otras formas de HTAP, aunque es muy probable que gran parte de los conocimientos obtenidos puedan aplicarse a la HTPP^{31,32}. Los hallazgos patológicos existentes en la HTAP (vasoconstricción, proliferación de células endoteliales y musculares, y trombosis) indican la existencia de un desequilibrio en la relación normal entre vasoconstrictores y vasodilatadores, factores mitogénicos e inhibidores de crecimiento, y entre factores protrombóticos y antitrombóticos³³. El proceso de remodelado vascular afecta a todas las capas de la pared arterial e implica a los diferentes tipos de células existentes²⁹, si bien se piensa que todo el proceso se pone en marcha como consecuencia de la injuria o disfunción de la célula endotelial³³. Por otra parte, el hecho de que la HTPP sólo afecte a una pequeña proporción de pacientes con hipertensión portal hace pensar en la existencia de factores genéticos condicionantes, tal como se ha visto en otras formas de HTAP^{33,34}.

Tabla 2. Prevalencia de hipertensión portopulmonar en cirrosis hepática en diferentes series

Autor	n	Pacientes estudiados	HTPP (%)	RVP (dyn/s/cm ²)	PCPe (< 15 mmHg)	Tiempo de estudio	Relación del grado de HT portal	Relación de la función hepática
Hadengue et al ¹⁹	507	HT portal	2	> 120	Sí	Hospitalización	No	No
Castro et al ¹¹	362	TH	4	> 120	Sí	Anestesia TH	No	No
Taura et al ²¹	226	TH	3,5	> 120	Sí	Anestesia TH	Sí	Sí
Ramsay et al ³	1.205	TH	8,5	> 120	Sí	Anestesia TH	(?)	(?)
Yang et al ²⁰	321	HT portal	3,1	> 120	Sí	(?)	(?)	(?)
Torregrosa et al ²²	107	Candidatos TH Eco (PAPs > 40 mmHg)	4,7	> 120	(?)	Pre-TH	(?)	(?)
Colle et al ⁸	165	Candidatos TH Eco (PAPs > 30 mmHg)	6,1	> 120	Sí	Pre-TH	No	(?)
Krowka et al ¹²	1.235	Candidatos TH Eco (PAPs > 50 mmHg)	5,3	> 240	Sí	Pre-TH	(?)	No
Benjaminov et al ²⁴	62	Ascitis refractaria	16,1	> 120	Sí	(?)	No	No

Anestesia-TH: tras inducción anestésica en el trasplante hepático; Candidatos TH: evaluados para trasplante hepático; Eco: ecocardiograma; HT: hipertensión; HTPP: hipertensión portopulmonar; PAPs: presión arterial pulmonar sistólica; PCPe: presión capilar pulmonar enclavada; Pre-TH: evaluación pretrasplante hepático; RVP: resistencia vascular pulmonar; TH: trasplantados hepáticos.

Mecanismos moleculares (tabla 3)

Prostaciclina y tromboxano A₂

La prostaciclina (prostaglandina I₂) es un vasodilatador endógeno importante que actúa a través de la activación de una vía dependiente de adenosinmonofosfato cíclico. También inhibe la proliferación de la célula muscular lisa y la agregación plaquetaria. Por el contrario, el tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor y activa la proliferación celular y la agregación plaquetaria. En la HTAP, hay un aumento en los valores de tromboxano A₂ en relación con los de prostaciclina³³, y ello se ha visto también en la HTPP^{1,14}.

Endotelina 1 y óxido nítrico

La endotelina 1 es producida en el endotelio pulmonar y en el hígado¹. Es un potente vasoconstrictor a través de la acción en los receptores A (ET_A) de la célula muscular lisa de las arterias pulmonares. Además, tiene acción mitogénica en estas células musculares a través de la activación de los receptores ET_A o de los receptores B (ET_B). Por otra parte, la endotelina 1 circulante, al unirse a los receptores ET_B de la célula endotelial, produce vasodilatación mediada por la producción de NO y de prostaglandina I₂¹.

La endotelina 1 parece desempeñar un papel fundamental en la patogenia de la HTAP^{29,33} y de la HTPP^{1,14,32}, y ello es apoyado por la presencia de valores aumentados de endotelina 1 en cirróticos con HTPP, en relación con los que no tienen HTPP²⁴.

El NO es un potente vasodilatador e inhibidor de la proliferación de la célula muscular lisa vascular y de la agregación plaquetaria³³. Su síntesis está regulada por la actividad de una familia de enzimas (NO sintetasa) y su degradación depende de la acción de una fosfodiesterasa que actúa a través de una vía mediada por guanosinmonofosfato cíclico (cGMP)²⁹. Se ha visto una disminución de la expresión

de la isoenzima endotelial del NO sintetasa en las arterias pulmonares de pacientes con HTAP^{29,32}, por lo que se piensa que también puede desempeñar un papel en la HTPP¹⁴. De hecho, el tratamiento con sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa, por lo que aumenta los valores de GMP cíclico segundo mensajero de NO) ha mostrado la eficacia en la HTPP³⁵.

Serotonina

Se produce fundamentalmente en las células enterocromafines del tracto gastrointestinal, se almacena en las plaquetas y se metaboliza en el hígado¹. Produce vasoconstricción pulmonar y proliferación de las células musculares lisas de las arterias pulmonares¹. Se ha visto un aumento en sus valores plasmáticos en la HTAP, probablemente debido a un defecto en la captación plaquetaria de la serotonina^{14,29,33}. La hipertensión portal se asocia a trombocitopenia, con disminución de la captación plaquetaria y valores elevados de serotonina^{1,14}. Se ha descrito un polimorfismo genético en el transportador de la serotonina en pacientes con HTAP que conlleva una captación aumentada por la célula muscular lisa de las arterias pulmonares, pero no se ha encontrado en la HTPP¹.

Péptido intestinal vasoactivo

Es un potente vasodilatador sistémico y pulmonar e inhibe la proliferación de las células musculares lisas pulmonares y la agregación plaquetaria^{29,33}. Se han encontrado valores reducidos en el suero y en el pulmón en pacientes con HTAP, y también se ha visto que el tratamiento con péptido intestinal vasoactivo inhalado produjo mejoría en estos pacientes^{29,33}.

Disfunción de los canales de potasio

Los canales de potasio regulan el tono de la célula muscular lisa de la arteria pulmonar, al

Lectura rápida



La lesión plexiforme es una lesión característica de todas las formas de HTAP constituida por una proliferación focal de canales endoteliales delineados por miofibroblastos, células musculares lisas y matriz de tejido conectivo, y con frecuencia contienen en su interior trombos. Se presenta en el 20-60% de las arterias pulmonares.

La vasoconstricción, la proliferación y el remodelado vascular pulmonar y la trombosis in situ son los mecanismos que producen el aumento de la RVP causante de la HTPP.

En las lesiones patológicas de la HTAP y de la HTPP intervienen mecanismos moleculares múltiples, algunos de los cuales, como las prostaglandinas, la endotelina 1 y el óxido nítrico, han servido como dianas terapéuticas.

Aunque se han descrito anomalías genéticas en la HTAP familiar y otras formas, estas alteraciones no se han encontrado en los pacientes con HTPP.

Tabla 3. Medidores moleculares de la respuesta vascular en la hipertensión arterial pulmonar

Vasoconstricción	Proliferación celular	Trombosis
Tx A ₂ aumentado	Tx A ₂ aumentado	Tx A ₂ aumentado
PGI ₂ disminuida	PGI ₂ disminuida	PGI ₂ disminuida
ET-1 aumentada	ET-1 aumentada	ET-1 aumentada
NO disminuido	NO disminuido	NO disminuido
5-HT aumentada	5-HT aumentada	5-HT aumentada
VIP disminuido	VIP disminuido VEGF aumentado	VIP disminuido

5-HT: 5-hidroxitriptamina (serotonina); ET-1: endotelina 1; NO: óxido nítrico; PGI₂: prostaglandina I₂ (prostaciclina); Tx A₂: tromboxano A₂; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular; VIP: péptido intestinal vasoactivo.



Bibliografía recomendada

Colle IO, Moreau R, Godhino E, Belghiti J, Ertori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*. 2003;37:401-9.

Estudio prospectivo de prevalencia de la hipertensión portopulmonar en cirróticos candidatos a trasplante hepático que establece el valor de la ecocardiografía como técnica excelente de cribado para la detección de hipertensión pulmonar y su correlación con los resultados del cateterismo cardíaco derecho.

Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44:1502-10.

Estudio epidemiológico muy amplio de prevalencia de hipertensión pulmonar e hipertensión portopulmonar en cirróticos candidatos a trasplante hepático, realizado en la Clínica Mayo a partir de los criterios diagnósticos actuales.

controlar el potencial de membrana y la entrada de calcio intracelular. La pérdida selectiva de estos canales conduce a la despolarización de la célula muscular, con la entrada de calcio al interior de la célula y provocando vasoconstricción y proliferación celular. Esta alteración se ha visto en la HTAP²⁹.

Factor de crecimiento endotelial vascular

Es un mitógeno angiogénico específico de la célula endotelial que actúa a través de 2 receptores (VEGFR-1 y VEGFR-2). En los pacientes con HTAP idiopática, se ha visto una expresión aumentada de VEGFR-1, mientras que en las lesiones plexiformes el que está expresado es el VEGFR-2²⁹.

Anormalidades genéticas

Se han encontrado mutaciones en 2 receptores de la familia del factor de crecimiento transformador beta (TGFβ) en la HTAP familiar y otras formas de HTAP, concretamente en el receptor de la proteína morfogenética ósea tipo 2 y de la cinasa activina-like tipo 1. Estos receptores presumiblemente controlan diversos procesos celulares, incluidas la diferenciación celular, la proliferación de las células musculares y la apoptosis^{1,34}. Estas anomalías genéticas no se han encontrado en la HTPP.

Inflamación

La presencia de *shunt* portosistémico y la disminución de la capacidad fagocítica del hígado cirrótico permiten que las bacterias o endotoxinas bacterianas procedentes del tracto gastrointestinal entren en la circulación pulmonar. Esto conlleva un aumento en el número de macrófagos intravasculares que se adhieren al endotelio vascular y liberan numerosas citocinas, incluyendo el TNFα, factores de crecimiento y NO que pueden contribuir al desarrollo tanto de síndrome hepatopulmonar como de HTPP¹.

Consecuencias fisiopatológicas de la HTPP

Normalmente, la circulación pulmonar es un circuito de baja presión, baja resistencia y altamente distensible, capaz de manejar grandes incrementos de flujo con sólo mínimos incrementos en la presión arterial pulmonar. El resultado de ello es que el ventrículo derecho tiene muy poca masa muscular, al ser su carga de trabajo pequeña. En respuesta a un incremento agudo en la poscarga, el ventrículo de-

recho se dilata, seguido de dilatación auricular y congestión venosa y, posteriormente, fallo cardíaco derecho. Si el incremento en la poscarga es crónico y controlado, se producirá hipertrofia del ventrículo derecho para acomodarse a la poscarga. Este mecanismo adaptativo permite el mantenimiento inicial del gasto cardíaco, pero posteriormente se desarrolla disfunción ventricular derecha y disminución del gasto cardíaco. Ésta es la situación (aumento en la poscarga por aumento en la RVP) que ocurre en la HTAP y en la HTPP³⁶, donde la claudicación del ventrículo derecho ocurre más rápidamente y a un estadio más temprano que en la HTAP no asociada a hipertensión portal¹³. Es precisamente la sobrecarga aguda que supone la realización del trasplante hepático lo que ocasiona el alto riesgo de muerte, por insuficiencia cardíaca, en los pacientes con HTPP moderada o grave³⁻⁵.

Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Epidemiología

- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders. *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
- Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:5S-25S.
- Ramsay MAE, Simpson ER, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg*. 1997;3:494-500.
- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RAF. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.
- Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MAE, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004;10:174-82.
- Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD, Severson C, Plevak DJ, Wiesner RH. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): a study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 1999;30:641-8.
- Ashfaq M, Chinnakotla S, Rogers L, Ausloos K, Saadeh S, Klintmalm, et al. The impact of treatment of portopulmonary hypertension on survival following liver transplantation. *Am J Transpl*. 2007;7:1258-64.
- Colle IO, Moreau R, Godhino E, Belghiti J, Ertori F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*. 2003;37:401-9.
- Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST, et al. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112:980-6.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki, Sitbon O, Krowka MJ, Olshchewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:40S-47S.
- Castro M, Krowka MJ, Schroeder DR, Beck KC, Plevak DJ, Rettke SR, et al. Frequency and clinical implications of in-



Bibliografía recomendada

Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43 Suppl S:13S-24S.

Artículo de revisión de los cambios celulares y mediadores moleculares implicados en la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar.

Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders. Eur Respir J. 2004;24:861-80.

Artículo de revisión de los síndromes vasculares hepatopulmonares (síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar) realizado por un comité de expertos en el que se fijan los criterios diagnósticos actuales de ambos y se revisa su epidemiología, patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

- creased pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Gut*. 2003;46:1-4.
12. ●● Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoan MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology*. 2006;44:1502-10.
 13. Ramsay M. Liver transplantation and pulmonary hypertension: pathophysiology and management strategies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2007;12:274-80.
 14. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension. A tale of two circulations. *Chest*. 2003;123:562-76.
 15. Yoshida EM, Erb SR, Ostrow DN, Ricci DR, Scudamore CH, Fradet G. Pulmonary hypertension associated with primary biliary cirrhosis in the absence of portal hypertension: a case report. *Gut*. 1994;35:280-2.
 16. Hervé P, Lebecq D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon M. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11:1153-68.
 17. Fallon MB. Portopulmonary hypertension: new clinical insights and more questions on pathogenesis. *Liver Transpl*. 2003;37:253-5.
 18. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:437-41.
 19. Hadengue A, Benhayoun, Lebecq D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100:520-8.
 20. Yang YY, Lin HC, Lee WC, Hou MC, Lee FY, Chang FY, et al. Portopulmonary hypertension: distinctive hemodynamic and clinical manifestations. *J Gastroenterol*. 2001;36:181-6.
 21. Taura P, García-Valdecasas JC, Betran J, Izquierdo E, Navasa M, Sala-Blanch J, et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg*. 1996;83:675-80.
 22. Torregrosa M, Genesca J, González A, Evangelista A, Mora A, Margarit C, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation*. 2001;71:572-4.
 23. Pellicelli AM, Villani R, Struglia C, Nauri L, D'Ambrosio C, Fondacaro L. Prevalence of hyperdynamic circulation and portopulmonary hypertension in patients undergoing liver transplant evaluation [resumen]. *J Hepatol*. 2007;46 Suppl 1:S73-4.
 24. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, Siu S, Liu P, Wong F. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut*. 2003;52:1355-62.
 25. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol*. 2005;42:924-7.
 26. Robalino BD, Moodi DS. Association between primary pulmonary hypertension and portal hypertension: analysis of its pathophysiology and clinical, laboratory and hemodynamic manifestations. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:492-8.
 27. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension and issue of survival. *Liver Transpl*. 2005;11:1026-7.
 28. Pietra GG, Capron F, Etewart S, Leone O, Humbert M, Robbins IM, et al. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:25S-32S.
 29. ●● Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:13S-24S.
 30. Runo JR, Loyd JE. Primary pulmonary hypertension. *Lancet*. 2003;361:1533-44.
 31. Passarella M, Fallon MB, Kawut SM. Portopulmonary hypertension. *Clin Liver Dis*. 2006;10:653-6.
 32. Blendis L, Wong F. Portopulmonary hypertension: an increasingly important complication of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125:622-4.
 33. Farber HW, Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351:1655-65.
 34. Newman JH, Trembath RC, Morse JA, Grunig E, Loyd JE, Adnot A, et al. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43 Suppl S:33S-39S.
 35. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:945-50.
 36. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20:1314-31.