



# Hipertensión portopulmonar

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA, pág. 211

## Puntos clave

La hipertensión portopulmonar (HTPP) se define en términos hemodinámicos por hipertensión pulmonar (presión arterial pulmonar media [PAPm]  $\geq 25$  mmHg, presión de oclusión arterial pulmonar  $\leq 15$  mmHg y resistencia vascular pulmonar  $\geq 240$  dyn/s/cm<sup>5</sup>) e hipertensión portal.

El diagnóstico de HTPP conlleva una mortalidad elevada, especialmente tras el trasplante hepático ortotópico (THO).

Un valor de PAPm  $\geq 35$  mmHg es actualmente una contraindicación para el THO.

Es importante detectar la hipertensión pulmonar, especialmente en los candidatos a THO. Para ello, la mejor herramienta es la ecocardiografía transtorácica. La confirmación es hemodinámica mediante cateterismo cardíaco derecho.

Es conveniente realizar estudios clínicos controlados con los nuevos fármacos para la hipertensión arterial pulmonar, con el fin de determinar su eficacia y seguridad en la HTPP.

## Diagnóstico y tratamiento

ISABEL BLANCO Y JOAN ALBERT BARBERÀ

Servicio de Neumología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La hipertensión pulmonar se define en términos hemodinámicos como el incremento anómalo de presión en la arteria pulmonar. Por lo tanto, la hipertensión pulmonar es un trastorno funcional que puede presentarse clínicamente como enfermedad aislada (hipertensión pulmonar primaria o idiopática) o como complicación asociada a otros procesos. La clasificación actual de la hipertensión pulmonar recoge este concepto y la subdivide en 5 grandes categorías, cada una de las cuales incluye distintas enfermedades que pueden cursar con hipertensión pulmonar (tabla 1).

La presencia de hipertensión pulmonar suele tener importantes implicaciones pronósticas cuando se asocia a otras enfermedades, por lo que es preciso identificarla y tratarla de forma adecuada.

La hipertensión portopulmonar (HTPP) se define por la asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar<sup>1</sup>. Esta condición no es infrecuente y representa, aproximadamente, el 10% de la hipertensión arterial pulmonar (HTAP)<sup>2</sup> (tabla 1). Se considera que hay HTPP cuando el gradiente de presión portal es superior a 10 mmHg (con o sin cirrosis hepática) y la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es superior a 25 mmHg en reposo, con una presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) inferior a 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP)<sup>3</sup>  $> 240$  din.s.cm<sup>-5</sup>.

Los cambios celulares y moleculares que se producen en los vasos pulmonares de los pacientes con HTPP son similares a los que se producen en la HTAP idiopática, considerándose que el trastorno inicial común es la lesión del endotelio. La principal consecuencia de esta lesión es el desequilibrio entre los agentes vasoactivos de síntesis endotelial en favor de los que inducen vasoconstricción y promueven la proliferación celular (endotelina 1 [ET-1]),

con una expresión menor de aquellos con acción opuesta (prostaciclina, óxido nítrico [NO]). La consecuencia de este desequilibrio es el incremento del tono vascular y los cambios en la estructura de la pared vascular, lo que se conoce como *remodelado* vascular pulmonar. Este remodelado suele consistir en el engrosamiento de la capa íntima, por proliferación de células endoteliales o musculares lisas, en las arterias musculares y los vasos precapilares, y la hipertrofia de la capa muscular en las arterias musculares. El engrosamiento de la pared vascular comporta la reducción del calibre de la luz, que en ocasiones puede obliterarse completamente, y constituye la causa del incremento de la presión intravascular. De este modo, podemos definir la anatomía patológica de la HTPP como una vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar. Presumiblemente, el desarrollo de estas lesiones se produce por la acción de factores vasoactivos en el lecho vascular pulmonar, a consecuencia de la disfunción hepática o la existencia de cortocircuitos portosistémicos en individuos genéticamente predisuestos.

## Magnitud del problema

Se ha estimado que el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrollan HTPP<sup>4</sup>. En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, candidatos a trasplante hepático, la prevalencia de la HTPP es del 3,5%<sup>5</sup>. La presencia de hipertensión pulmonar tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas en la cirrosis hepática, sobre todo en relación con la supervivencia postrasplante hepático, siendo el riesgo de mortalidad mayor en los casos con hipertensión pulmonar más grave.

En un análisis retrospectivo<sup>6</sup> de la supervivencia postrasplante hepático, en el que se estudió la relación entre la mortalidad por causas cardiopulmonares y la hipertensión pulmonar, se observó que la mortalidad fue del 100% en los pacientes con PAPm  $\geq$  50 mmHg, y del 50% en los pacientes con PAPm  $\geq$  35 mmHg y RVP  $>$  250 din.s.cm<sup>-5</sup>. Los pacientes con PAPm  $\leq$  35 mmHg sobrevivieron al período peritrasplante sin complicaciones cardiopulmonares<sup>6</sup>.

Los pacientes con HTPP presentan una supervivencia significativamente menor que en otras formas de HTAP. Kawut et al<sup>7</sup> registraron una supervivencia del 85 y el 38% al año y a los 3 años después del diagnóstico, respectivamente; mientras que en los pacientes con

HTAP idiopática los índices de supervivencia en estos períodos fueron del 82 y el 72%, respectivamente.

## Diagnóstico

### Sintomatología

El síntoma más frecuente es la disnea, por lo que en los pacientes con hipertensión portal que refieren disnea de reposo o durante el ejercicio se debe indagar la posible presencia de hipertensión pulmonar asociada.

Es importante que desde el inicio de la valoración clínica se defina en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para ello, se utiliza la escala de clase funcional

**Tabla 1.** Nomenclatura y clasificación de la hipertensión pulmonar

1. Hipertensión arterial pulmonar
  - 1.1. Idiopática
  - 1.2. Hereditaria (mutación gen *BMPT2*, *ALK 1*, endoglin y otras)
  - 1.3. Asociada a fármacos y tóxicos
  - 1.4. Asociada a:
    - Enfermedades del tejido conectivo
    - Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
    - Hipertensión portal
    - Cortocircuitos congénitos entre circulación sistémica y pulmonar
    - Esquistosomiasis
    - Anemia hemolítica crónica
  - 1.5. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
- 1'. Enfermedad venooclusiva pulmonar y hemangiomatosis capilar pulmonar
2. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca izquierda
  - 2.1. Disfunción sistólica
  - 2.2. Disfunción diastólica
  - 2.3. Enfermedad valvular
3. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedades respiratorias y/o a hipoxemia
  - 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
  - 3.2. Neumopatías intersticiales
  - 3.3. Otras enfermedades pulmonares mixtas
  - 3.4. Trastornos respiratorios durante el sueño
  - 3.5. Hipoventilación alveolar
  - 3.6. Exposición crónica a grandes alturas
  - 3.7. Anomalías del desarrollo
4. Hipertensión pulmonar asociada a enfermedad tromboembólica crónica
5. Hipertensión pulmonar de causa no aclarada o multifactorial
  - 5.1. Trastornos hematológicos
  - 5.2. Enfermedades sistémicas
  - 5.3. Trastornos metabólicos
  - 5.4. Cardiopatías congénitas distintas del cortocircuito entre circulación sistémica y pulmonar
  - 5.5. Otras: mediastinitis fibrosante, obstrucción tumoral, insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

### Lectura rápida



La hipertensión portopulmonar (HTPP) se define por la asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar. Esta complicación afecta al 3,5% de los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, candidatos a trasplante hepático, y su presencia conlleva una mortalidad elevada.

En la actual clasificación de la hipertensión pulmonar, la HTPP está incluida en las formas asociadas de hipertensión arterial pulmonar (HTAP). En la HTPP hay lesión de las arterias precapilares, similar a la que tiene lugar en la HTAP idiopática, y cursa con resistencia vascular pulmonar elevada.



## Lectura rápida



El cribado de HTPP se efectúa mediante ecocardiograma Doppler transtorácico. El diagnóstico es hemodinámico y requiere cateterismo cardíaco derecho. Es aconsejable efectuar una prueba vasodilatadora aguda a fin de detectar un posible componente de vasoconstricción y determinar la presión arterial pulmonar (PAP) mínima alcanzable.

Se considera que hay HTPP cuando, en presencia de hipertensión portal, con o sin cirrosis, la PAP media es > 25 mmHg, la presión de oclusión de arteria pulmonar < 15 mmHg, y la resistencia vascular pulmonar > 240 din.s.cm<sup>-5</sup>.



de la New York Heart Association modificada (escala de la World Health Organization)<sup>8</sup> (tabla 2). La clase funcional es de gran utilidad para establecer el tratamiento, así como en el seguimiento clínico de los pacientes.

El deterioro del estado general y la aparición de síncope son característicos de la hipertensión pulmonar avanzada.

### Exploración física

En el examen físico puede observarse aumento de la presión venosa yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea, signos de sobrecarga ventricular derecha o edemas en extremidades inferiores<sup>9,10</sup>.

### Exploraciones complementarias básicas

En la HTPP avanzada, la *radiografía de tórax* puede mostrar un aumento del tamaño de las arterias pulmonares principales o cardiomegalia, en ausencia de otras anomalías del parénquima pulmonar. El *examen funcional respiratorio* muestra una disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL<sub>CO</sub>). En la *gasometría arterial* se puede observar hipoxemia de mediana a moderada intensidad, aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno y disminución de la presión arterial de CO<sub>2</sub>. Las alteraciones de la DL<sub>CO</sub> y la gasometría arterial plantean el posible diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar. El *electrocardiograma* puede mostrar crecimiento de la aurícula derecha, hipertrofia ventricular derecha o desviación axial a la derecha. En la *gammagrafía de perfusión pulmonar* puede observarse un patrón de distribución en "mosaico". En la *analítica*, el péptido natriurético cerebral puede estar elevado y ser un marcador plasmático útil, dado que su valor se correlaciona con la sobrecarga ventricular derecha<sup>11</sup>.

### Ecocardiografía Doppler transtorácica

El ecocardiograma es la exploración fundamental para detectar hipertensión pulmonar. Suele observarse dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido, con ligero aumento del grosor del septo interventricular, que en una proporción elevada de casos está aplanado y tiene un movimiento paradójico.

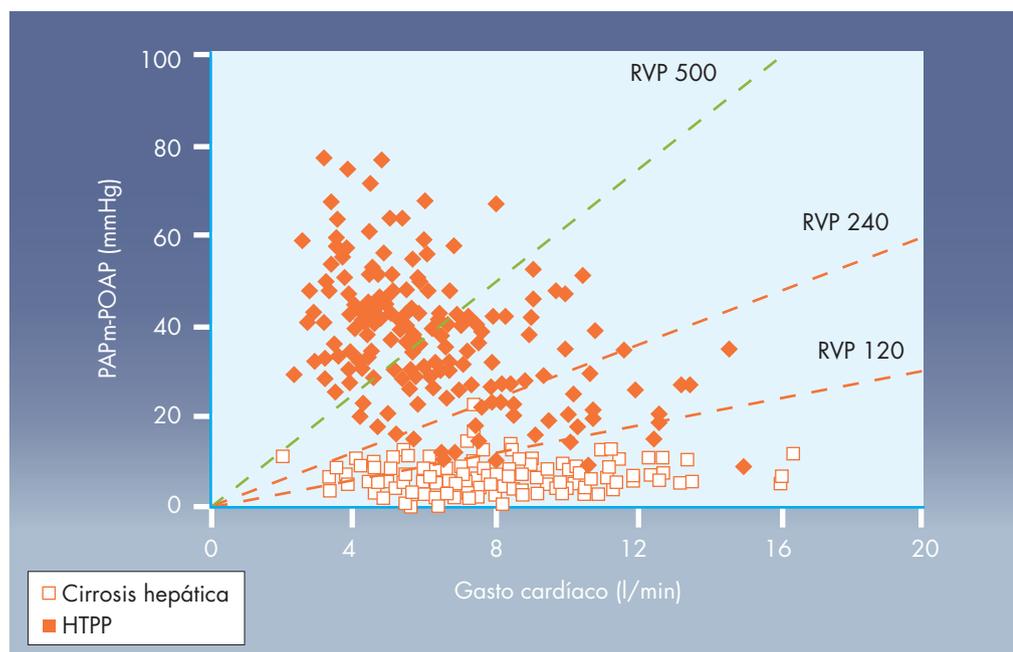
En la mayoría de los casos, hay insuficiencia tricuspídea, lo que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula y el ventrículo derechos a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante transtricuspídeo, y estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar. Los hallazgos en la ecocardiografía transtorácica en el contexto de hipertensión portal indican, pero no demuestran, la presencia de HTPP<sup>12,13</sup>. La detección de un aumento de la PAP mediante ecocardiografía no es diagnóstico de hipertensión pulmonar, sino que ésta debe confirmarse mediante estudio hemodinámico pulmonar<sup>3,13</sup>.

El cribado de la hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía es extremadamente importante en los candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO)<sup>14</sup>. En los pacientes que están durante largo tiempo en lista de espera para THO sin evidencia de hipertensión pulmonar en la evaluación inicial, debería realizarse un ecocardiograma anual.

La ecocardiografía también permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar, si durante la exploración se administra contraste (suero agitado) para detectar el paso de burbujas a las cavidades izquierdas del corazón. Esta exploración permite detectar comunicaciones intracardiacas, por ejemplo, a través de un foramen oval permeable en casos de hipertensión pulmonar grave o a través de dilataciones vasculares intrapulmonares (sín-

**Tabla 2.** Escala de clase funcional de la World Health Organization

<b>Clase I</b>	Pacientes con hipertensión pulmonar que no produce limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa disnea, fatiga, dolor torácico ni episodios presincoales
<b>Clase II</b>	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una ligera limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física ordinaria causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales
<b>Clase III</b>	Pacientes con hipertensión pulmonar que produce una marcada limitación de la actividad física. Los pacientes están confortables en reposo. La actividad física, incluso menor de la ordinaria, causa disnea, fatiga, dolor torácico o episodios presincoales
<b>Clase IV</b>	Pacientes con hipertensión pulmonar con incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin síntomas. Los pacientes manifiestan signos de insuficiencia cardíaca derecha. Puede presentarse disnea y/o fatiga, incluso en reposo. La sensación de malestar aumenta con cualquier actividad física



**Figura 1.** Diagrama de la relación entre el gradiente de presión transpulmonar (presión arterial pulmonar media [PAPm] – presión de oclusión de arteria pulmonar [POAP]) y el gasto cardíaco en pacientes con cirrosis hepática y pacientes con hipertensión portopulmonar (HTPP). La gráfica muestra datos de 581 pacientes<sup>4</sup>. Las líneas discontinuas muestran la resistencia vascular pulmonar (RVP) calculada para valores de 120, 240 y 500  $\text{dyn.s.cm}^{-5}$ .

drome hepatopulmonar) si el paso de contraste se produce tardíamente.

### Estudio hemodinámico pulmonar

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es la exploración de referencia para el diagnóstico de HTAP, incluida la HTPP<sup>1,3,15</sup>. Este procedimiento permite medir las presiones intravasculares y el flujo pulmonar, lo que permite una valoración del grado de gravedad de la hipertensión, de la función del corazón derecho y de la potencial vasoreactividad aguda.

A diferencia de la HTAP idiopática, la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática avanzada suelen tener un estado circulatorio hiperdinámico, que cursa con gasto cardíaco ( $Q_T$ ) elevado y RVP disminuida<sup>15</sup>. En el lecho vascular pulmonar puede haber cierto

incremento de la PAP debido al incremento de flujo. Sin embargo, la RVP suele ser normal o baja, sin sobrepasar valores de 180  $\text{dyn.s.cm}^{-5}$  (fig. 1).

El estudio hemodinámico pulmonar permite el diagnóstico diferencial de las distintas situaciones que pueden cursar con hipertensión pulmonar en la cirrosis hepática. En estos pacientes, la hipertensión pulmonar puede tener varios mecanismos (tabla 3):

- Hipervolémico. Cursa con aumento de todas las presiones: PAP, POAP y presión de aurícula derecha. La RVP es normal o baja.
- Hipercinético. Cursa con gasto cardíaco elevado y RVP normal o baja.
- Por lesión arteriolar. Cursa con resistencia vascular pulmonar elevada, POAP normal y gasto cardíaco normal o bajo.

**Tabla 3.** Hemodinámica pulmonar en la cirrosis hepática

	PAP	POAP	QT	RVP
Estado hiperdinámico	↑	n o ↓	↑↑	↓
Hipervolemia	↑	↑	↑	↓
HTPP	↑↑	n o ↓	↑, n o ↓	↑ - ↑↑↑

PAP: presión arterial pulmonar media; POAP: presión de oclusión de arteria pulmonar; QT: gasto cardíaco; RVP: resistencia vascular pulmonar.

### Lectura rápida



Debido a la falta de evidencia concluyente, no hay consenso sobre la actitud terapéutica a seguir. Es recomendable suspender el tratamiento con bloqueadores beta, puesto que con ello mejora la sintomatología y aumenta la tolerancia al esfuerzo. No se recomienda la descoagulación, dado el riesgo de hemorragia digestiva.

Los pacientes con prueba vasodilatadora aguda positiva pueden beneficiarse de tratamiento vasodilatador. Un agente que podría ser de utilidad es el mononitrato de isosorbida, dado que no se recomiendan los antagonistas de los canales de calcio por su efecto deletéreo en el gradiente de presión venosa portal.



## Lectura rápida



Hipotéticamente, los pacientes con respuesta vasodilatadora negativa podrían beneficiarse de nuevos agentes específicos empleados en la HTAP, como prostanoïdes, antagonistas de la endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa 5. Sin embargo, la evidencia sobre la eficacia y la seguridad de estos fármacos en la HTPP es escasa y sólo se dispone de información de estudios no controlados, realizados en un número reducido de pacientes. Por este motivo, se aconseja remitir a los pacientes con HTPP a centros con experiencia en hipertensión pulmonar y hemodinámica hepática, a fin de poder ensayar nuevos fármacos en el contexto de ensayos clínicos controlados o registros.



Este último grupo es el que constituye la HTPP verdadera. Conforme aumenta la RVP, puede producirse fallo ventricular derecho, caracterizado por la disminución progresiva del  $Q_T$  y el aumento de presión venosa central.

### Prueba vasodilatadora aguda

La prueba vasodilatadora aguda evalúa el grado de reversibilidad de la hipertensión pulmonar. En los pacientes con HTAP, suele realizarse con epoprostenol intravenoso (i.v.) u NO inhalado. Se considera que la prueba vasodilatadora es positiva en la HTPP cuando se produce un descenso de la PAPm  $\geq 20\%$  y de la RVP  $\geq 20\%$  sin disminución del gasto cardíaco, según los criterios ERS-ATS<sup>1</sup>. Mientras que en la HTAP idiopática un resultado positivo en la prueba vasodilatadora es un indicador de buen pronóstico, el significado de esta prueba en la HTPP es incierto. La proporción de pacientes con HTPP que presentan respuestas positivas en la prueba vasodilatadora es desconocida. En una serie de 69 pacientes con HTPP, sólo se obtuvo respuesta vasodilatadora significativa en un paciente<sup>2</sup>. Sin embargo, es posible que este bajo porcentaje de respondedores se deba al agente vasodilatador empleado. Ricci et al<sup>16</sup> han demostrado recientemente que los pacientes con HTPP son menos respondedores al NO inhalado que a epoprostenol i.v. En este estudio se observaron respuestas vasodilatadoras significativas empleando epoprostenol i.v. o mononitrato de isosorbida por vía oral en 6 de 19 pacientes (32%) con HTPP. Indicando que puede haber una proporción significativa de pacientes con HTPP que tengan potencial vasodilatador.

Puesto que epoprostenol puede ejercer un efecto negativo en la circulación esplácnica, recientemente se está evaluando la posibilidad de estudiar reactividad vascular pulmonar empleando iloprost, análogo sintético de la prostaciclina, que se administra de forma inhalada. Administrado de forma aguda, iloprost disminuye la PAP y la RVP hasta en un 25%, sin disminución del gasto cardíaco y sin empeoramiento de la hipertensión portal<sup>17</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye medidas generales, fármacos vasodilatadores y tratamiento específico. El tratamiento de la HTPP puede ser análogo al de otras formas de HTAP, aunque deben establecerse algunas matizaciones dadas las características fisiopatológicas del proceso y las evidencias clínicas disponibles. Los objetivos del trata-

miento son aumentar la supervivencia, mejorar la sintomatología, incrementar la tolerancia al esfuerzo y, en los candidatos a trasplante hepático, situarles en una situación hemodinámica de bajo riesgo de complicaciones perioperatorias.

### Medidas generales

En los pacientes con HTPP, la trombocitopenia y/o el aumento del tiempo de protrombina son hallazgos comunes, así como la presencia de varices esofágicas, por lo que, a diferencia de las otras formas de HTAP, no es recomendable el tratamiento anticoagulante oral por el alto riesgo de hemorragia gastrointestinal.

Los bloqueadores beta son fármacos usados frecuentemente en la hipertensión portal con el fin de reducir el riesgo de hemorragia por varices esofágicas. En los pacientes con HTPP, es recomendable suspender el tratamiento con bloqueadores beta dado el efecto inotrópico negativo de estos fármacos, que puede ser deletéreo en pacientes con hipertensión pulmonar y función ventricular derecha deprimida. De hecho, se ha demostrado que en los pacientes con HTPP con sólo suspender los fármacos bloqueadores beta mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo<sup>18</sup>. Si se suspende el tratamiento con bloqueadores beta, puede ser necesario efectuar la ligadura de las varices esofágicas con bandas a fin de prevenir la hemorragia.

### Agentes vasodilatadores

En la HTAP, los antagonistas de los canales de calcio (nifedipino, diltiazem, amlodipino) están indicados en los pacientes con respuesta positiva en la prueba vasodilatadora<sup>19</sup>. Sin embargo, estos fármacos no se recomiendan en los pacientes con hipertensión portal, ya que pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepática<sup>20</sup>. El mononitrato de isosorbida (MNI) ha sido ampliamente utilizado en pacientes con hepatopatía crónica. La administración aguda de MNI ejerce un efecto vasodilatador bastante selectivo en la circulación pulmonar, sin modificar el gasto cardíaco<sup>16</sup>. Por este motivo, la administración a largo plazo de MNI podría ser una opción terapéutica a tener en cuenta en los pacientes con respuesta vasodilatadora significativa, aunque actualmente no hay evidencia contrastada de esta opción. Sólo se ha descrito un caso de tratamiento prolongado con este fármaco con respuesta favorable a largo plazo<sup>21</sup>.

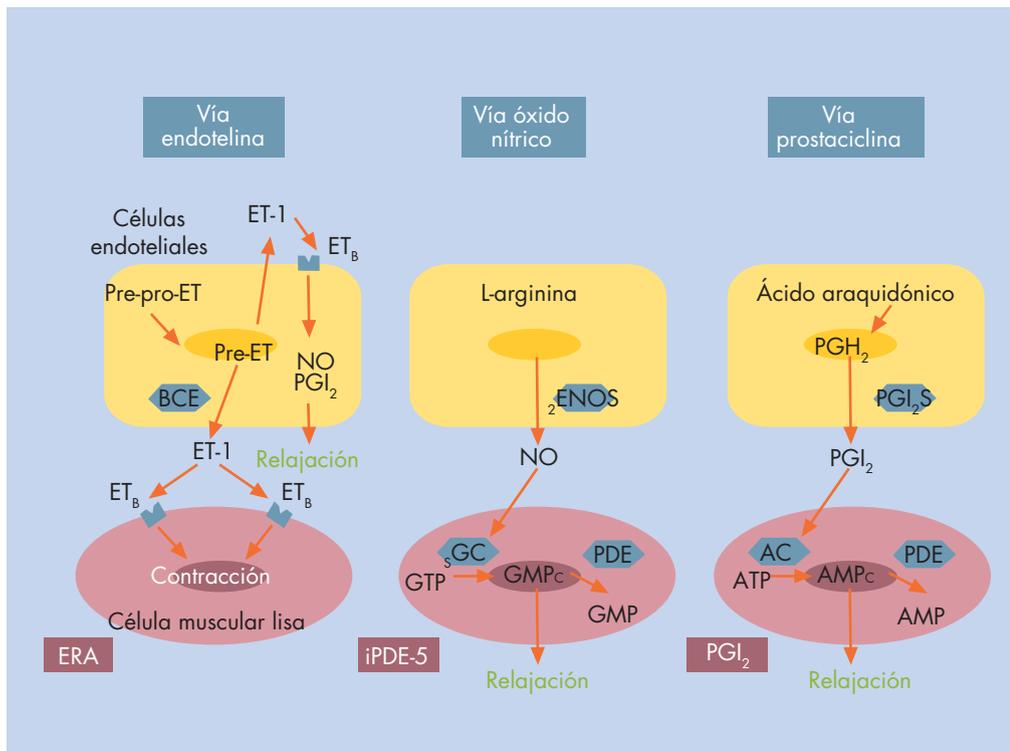
### Nuevos tratamientos específicos de la HTAP

Recientemente, se han producido importantes avances en el tratamiento de la HTAP idiopá-

## Lectura rápida



Actualmente, la HTPP no constituye una indicación de trasplante hepático. Al contrario, debido al riesgo de mortalidad perioperatoria, se considera que el trasplante está contraindicado si la PAP media es > 35 mmHg.



**Figura 2.** Principales vías implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar. Las sustancias con acción vasodilatadora también tienen efecto antiproliferativo en la célula muscular lisa, mientras que los agentes vasoconstrictores promueven la proliferación de esta célula.

AC: adenilato ciclasa; AMP: adenosinmonofosfato; ATP: adenosintrifosfato; AMPc: AMP cíclico; GMP: GMP cíclico; ECE: enzima de conversión de la endotelina; eNOS: óxido nítrico sintetasa endotelial; ERA: antagonistas de los receptores de endotelina; ET: endotelina;  $ET_A$ : receptor de endotelina A;  $ET_B$ : receptor de endotelina B; GMP: guanosinmonofosfato; GTP: guanosintrifosfato; iPDE-5: inhibidores de fosfodiesterasa-5; NO: óxido nítrico; PDE: fosfodiesterasa;  $PGH_2$ : prostaglandina  $H_2$ ;  $PGI_2$ : prostaciclina;  $PGI_2S$ : prostaciclina sintetasa; sGC: guanilato ciclasa soluble.

tica y de las formas asociadas a enfermedades autoinmunitarias, empleando fármacos con acción moduladora de la función endotelial. Estos fármacos actúan en 3 vías implicadas en la biopatología de la HTAP en la zona del endotelio y la célula muscular lisa de la pared vascular: la vía NO-guanosinmonofosfato cíclico (GMP), la vía prostaciclina ( $PGI_2$ )-adenosinmonofosfato cíclico (AMPc) y la vía de la ET-1 (fig. 2). Actualmente, se dispone de 3 tipos de fármacos que ejercen su acción en estas vías (tratamiento específico): prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina e inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE-5) (fig. 2).

La evidencia de la eficacia y la seguridad de estos fármacos en la HTAP se ha obtenido mediante ensayos clínicos controlados multicéntricos. Lamentablemente, se ha excluido a los pacientes con HTPP de la mayoría de estos ensayos clínicos, por lo que la evidencia disponible acerca de su empleo en la HTPP es escasa.

### Prostanoides

El grupo de fármacos prostanoides está constituido por epoprostenol (prostaciclina sintética) y análogos de la prostaciclina.

### Epoprostenol

Hay evidencias sólidas de que la administración de epoprostenol en infusión i.v. continua aumenta la supervivencia y mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo en la HTAP<sup>22</sup>. En la HTPP, estudios no controlados, realizados en un número reducido de pacientes, han demostrado una mejoría sustancial, tanto a corto como a largo plazo, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo<sup>23,24</sup>. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, datos preliminares indican que epoprostenol i.v. no produce un beneficio significativo en la supervivencia a los 5 años en los pacientes con HTPP, comparados con controles con hipertensión portal, a menos que pueda realizarse un trasplante hepático<sup>25</sup>.



## Bibliografía recomendada

Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2000;6:453-8.

*La sensibilidad y la especificidad de la ecocardiografía para el diagnóstico de la hipertensión pulmonar moderada y grave es del 97 y el 77%, respectivamente. La ecocardiografía es una herramienta útil para el cribado de los pacientes con hipertensión portopulmonar candidatos a trasplante hepático.*

Los efectos secundarios más comunes de los prostanoides son dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. En los pacientes con HTPP se ha observado el desarrollo de hiperesplenismo, atribuible al aumento del flujo esplácnico.

### *Análogos de la prostaciclina*

Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con epoprostenol es que precisa ser administrado en infusión i.v. continua, mediante un catéter permanente. Ello ha llevado a la búsqueda de derivados sintéticos de la prostaciclina que puedan administrarse por otras vías. Actualmente, se dispone de varios de estos agentes que han demostrado ser eficaces en la HTAP: treprostinil, que se administra por vía subcutánea, e iloprost, que se administra por vía inhalada.

En un estudio no controlado, realizado en un número reducido de pacientes con HTPP, el tratamiento con treprostinil subcutáneo produjo un descenso significativo de la RVP, sin que se registrara una mayor incidencia de efectos adversos<sup>26</sup>.

El tratamiento a largo plazo (12 meses) con iloprost inhalado también ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado en pacientes con HTPP, que da lugar a mejoría clínica y hemodinámica<sup>17</sup>. En un análisis retrospectivo de 13 pacientes con HTPP grave y cirrosis Child A o B, se ha observado una evolución favorable con el tratamiento con iloprost, con mejoría hemodinámica, de la tolerancia al esfuerzo y una buena tasa de supervivencia a largo plazo (3 años)<sup>27</sup>.

### *Antagonistas de los receptores de la endotelina*

Bosentán es un antagonista dual de los receptores ET<sub>A</sub> y ET<sub>B</sub> de la ET-1 (fig. 2) que se administra por vía oral. Su empleo en pacientes con HTAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo ha proporcionado resultados favorables<sup>22</sup>. Sin embargo, se ha observado un aumento de transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN) en el 10,2% de los pacientes<sup>28</sup>, que ocasionalmente puede obligar a suspender la medicación. En estudios no controlados en los que se ha analizado el efecto de bosentán en pacientes con HTPP y hepatopatía crónica Child A, tratados durante más de un año, se ha observado mejoría de los síntomas, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo con este fármaco<sup>27,29</sup>. En uno de ellos, de carácter retrospectivo, se observó que a los 3 años de tratamiento los resultados obtenidos con bosentán eran mejores que los obtenidos con iloprost inhalado en términos hemodinámicos y de tolerancia al esfuerzo<sup>27,29</sup>. La elevación

de transaminasas en esta población de pacientes con HTPP fue del 5%<sup>27</sup>.

Hay también antagonistas selectivos del receptor ET<sub>A</sub>. La acción selectiva en este receptor preserva la acción de la ET-1 en el receptor ET<sub>B</sub>, que en la célula endotelial tiene acción vasodilatadora y antiproliferativa (fig. 2). Sitaxsentan es un antagonista selectivo del receptor ET<sub>A</sub>, que ha demostrado ser eficaz en la HTAP<sup>30</sup>. El porcentaje de pacientes en los que se produjo elevación de transaminasas fue del 3%<sup>30</sup>, inferior al que se observa con bosentán<sup>31</sup>. Ambrisentan es otro inhibidor selectivo del receptor ET<sub>A</sub> eficaz en el tratamiento de la HTAP<sup>32</sup>. La proporción de pacientes con elevación de transaminasas observada con este fármaco es del 3,1%<sup>32</sup>.

La ET-1 puede desempeñar un papel patogénico en la hipertensión portal<sup>33</sup>, por lo que el empleo de fármacos antagonistas de sus receptores es una opción atractiva para el tratamiento de la HTPP. Por este motivo es necesario disponer de estudios que informen acerca de la seguridad y la eficacia sobre su empleo en esta población, antes de poder realizar una recomendación al respecto.

### *Inhibidores de fosfodiesterasa 5*

Sildenafil es un inhibidor de la PDE-5, enzima que degrada el guanosinmonofosfato cíclico (GMPc) intracelular. Al aumentar la concentración intracelular de GMPc se produce vasodilatación. Sildenafil es eficaz en el tratamiento de la HTAP<sup>34</sup>. En un estudio no controlado en el que se empleó sildenafil en 14 pacientes con HTPP, se observó una disminución de la PAP media y de la RVP, con incremento del índice cardíaco y mejoría de la tolerancia al esfuerzo a los 3 y 12 meses de tratamiento<sup>35</sup>. En este estudio fallecieron 2 pacientes, uno por fallo hepático y el otro por fallo cardíaco.

En definitiva, el tratamiento de la HTPP con agentes específicos de la HTAP no está todavía establecido, al no haber evidencia suficiente acerca de su eficacia y seguridad en esta población. La única información disponible en la actualidad procede de estudios no controlados, en un número reducido de pacientes, seguidos durante períodos relativamente cortos. Es necesario realizar estudios prospectivos y controlados con estos agentes en la población de pacientes con HTPP antes de poder realizar recomendaciones sobre su uso.

### **Trasplante hepático ortotópico**

A diferencia del síndrome hepatopulmonar, la HTPP no constituye una indicación de THO<sup>1,3,15</sup>. El beneficio del THO en la HTPP



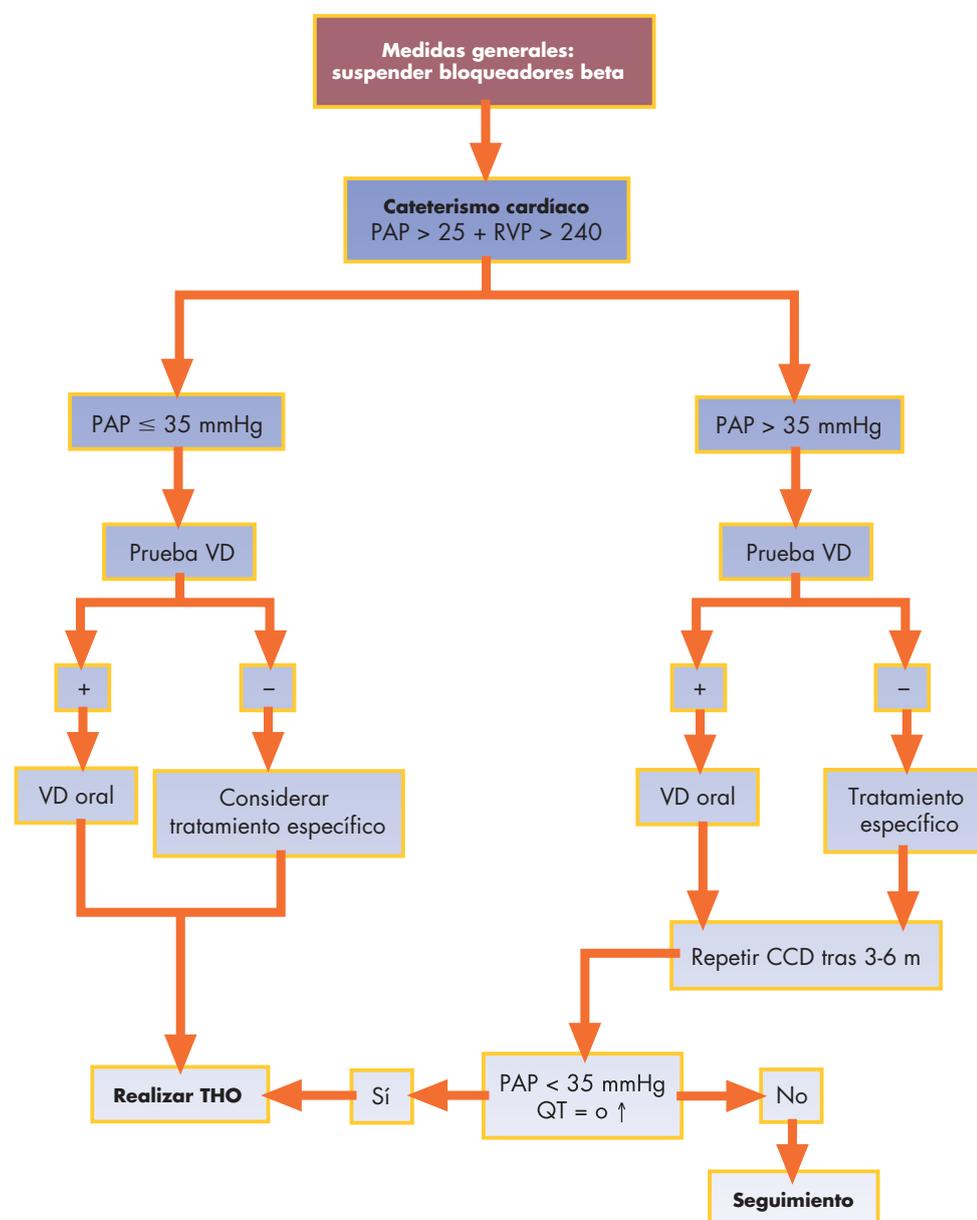
## Bibliografía recomendada

Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:443-50.

*Estudio de seguimiento en pacientes con hipertensión portopulmonar sometidos a trasplante hepático. Determinación pronóstica postrasplante en relación con su gravedad.*

Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006;130:120-6.

*En los pacientes con hipertensión portopulmonar moderada o grave, la retirada de fármacos bloqueadores beta mejoró la hemodinámica y la tolerancia al esfuerzo.*



**Figura 3.** Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hipertensión portopulmonar candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO). El tratamiento y la indicación de trasplante se establecen en función de la gravedad hemodinámica de la hipertensión pulmonar, la prueba vasodilatadora (VD) aguda y, eventualmente, la evolución con tratamiento vasodilatador o tratamiento específico (incluye prostanoides, antagonistas de los receptores de la endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa-5) a largo plazo. CDD: cateterismo cardíaco derecho; m: meses; PAP: presión de la arteria pulmonar; RVP: resistencia vascular pulmonar.

no está establecido, ya que se han descrito casos de mejoría, estabilización o empeoramiento de la HTAP<sup>36-38</sup>. La presencia de hipertensión pulmonar con valores de PAP > 35 mmHg supone un riesgo elevado de morbilidad perioperatoria<sup>6</sup>, por lo que actualmente constituye una contraindicación formal del procedimiento<sup>1</sup> (fig. 3).

La presencia de hipertensión pulmonar no sólo supone un riesgo mayor de complicaciones cardiopulmonares, sino que también afecta a

la perfusión del hígado trasplantado. Tras el trasplante, la disfunción de la función ventricular derecha puede producir la congestión de las venas hepáticas, y producir un notable riesgo de disfunción primaria del injerto. Los candidatos a THO en los que se demuestra HTPP deberían ser controlados en centros de trasplante que posean experiencia en HTAP. En algunos pacientes, el tratamiento específico seguido de trasplante hepático ha permitido mejorar los resultados del



## Bibliografía recomendada

Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2007;13:1506-14

*Estudio que demuestra que hasta un 32% de los pacientes con hipertensión portopulmonar presentan una respuesta vasodilatadora pulmonar significativa, alcanzando valores de presión arterial pulmonar media < 35 mmHg, que se detecta mejor empleando prostaciclina como agente vasodilatador que empleando óxido nítrico inhalado.*

Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861-80.

*Recomendaciones de la Task Force of the European Respiratory Society-American Thoracic Society sobre el diagnóstico y el tratamiento de las enfermedades de la circulación pulmonar que tienen lugar en los pacientes con enfermedad hepática: la hipertensión portopulmonar y el síndrome hepatopulmonar.*

trasplante<sup>39</sup>. En casos muy seleccionados, se han efectuado trasplantes combinados pulmonar y hepático, con una supervivencia del 62% a los 3 años<sup>40</sup>, e incluso cardiopulmonar y hepático. Sin embargo, la experiencia con estas opciones deberían considerarse anecdótica.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861-80.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1023-30.
- Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl.* 2003;9:1336-7.
- Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP, McGoon MD, Wiesner RH. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology.* 2006;44:1502-10.
- Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran 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.
- Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:443-50.
- Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, Kaplan S, Archer-Chicko CL, Kimmel SE, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2005;11:1107-11.
- Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. 1998.
- Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA.* 2000;284:3160-8.
- Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:625-30.
- Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *J Cardiol.* 2001;37:110-1.
- Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti, Ettore F, Cohen-Solal A, et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology.* 2003;37:401-9.
- Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2000;6:453-8.
- Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest.* 2003;123:562-76.
- Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998;11:1153-66.
- Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F, Valera JL, Pizarro S, Roca J, et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl.* 2007;13:1506-14.
- Melgosa M, Blanco I, Ricci GL, García-Pagán VC, Escribano P, Burger F, et al. Long term treatment with inhaled iloprost in patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:A697.
- Provencher S, Herve P, Jais X, Lebrec D, Humbert M, Simonneau G, et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology.* 2006;130:120-6.
- Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 12 Suppl S:40S-7S.
- Navasa M, Bosch J, Reichen J, Bru C, Mastai R, Zysset T, et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology.* 1988;8:850-4.
- Ribas J, Angrill J, Barberá JA, García-Pagán JC, Roca J, Bosch J, et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J.* 1999;13:210-2.
- Galie N, Seeger W, Naeije R, Simonneau G, Rubin LJ. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43 12 Suppl S:81S-8S.
- 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.
- Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC, Schilz R. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest.* 2000;118:1497-500.
- Swanson KL, McGoon M, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:A683.
- Benza RL, Tallaj JA, Rayburn BK, et al. The safety of treprostinil sodium therapy in cirrhosis-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:A277.
- Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spierkerkoetter E, Pletz MW, et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:1096-102.
- Segal ES, Valette C, Oster L, Bouley L, Edfjall C, Herrmann P, et al. Risk management strategies in the postmarketing period: safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. *Drug Saf.* 2005;28:971-80.
- Hoepfer MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J, et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2005;25:502-8.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn E, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:441-7.
- Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA, Wigley FM, Hassoun PM. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant.* 2005;24:1626-31.
- Galie N, Badesch D, Oudiz R, Simonneau G, McGoon MD, Keogh AM, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:529-35.
- Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis.* 2005;23:6-10.
- Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2005;353:2148-57.
- Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2006;28:563-7.
- Saner FH, Nadalin S, Pavlakovic G, Gu Y, Olde Damink SW, Gensicke J, et al. Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. *Transplantation.* 2006;82:887-91.
- Sussman N, Kaza V, Barshes N, Stribling R, Goss J, O'Mahony C, et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant.* 2006;6:2177-82.
- Mair P, Kaehler CH, Pomaroli A, Schwarz B, Vogel W, Margreiter R. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:513-8.
- Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, Schroeder RA, Rustgi VK, Rubin LJ, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation.* 1999;67:1087-93.
- Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM, Gottlieb J, Lück R, Becker T, et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation.* 2008;85:524-31.