

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

I. Grilo-Bensusan¹, J.M. Pascasio-Acevedo²

¹Unidad de Aparato Digestivo. HAR. Écija. APES Bajo Guadalquivir. Écija. Sevilla.

²Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Resumen

El síndrome hepatopulmonar es definido por la presencia de alteraciones en la oxigenación sanguínea provocadas por la presencia de dilataciones vasculares pulmonares, en el contexto de una enfermedad hepática, generalmente en estadio cirrótico. Es una entidad de reciente definición y cuyo conocimiento es todavía escaso. Los estudios en relación a su etiopatogenia se basan fundamentalmente en modelos animales. La prevalencia y la gravedad de este síndrome referida en los diferentes estudios son muy variables. Los criterios y las técnicas para su diagnóstico también han sido variables hasta la última reunión de expertos. El único tratamiento eficaz para el mismo es el trasplante hepático. En los últimos años, se ha incidido en el estudio de la supervivencia de estos pacientes, tanto en el periodo pretrasplante como después del mismo, así como en la reversibilidad del síndrome tras el trasplante hepático. En esta revisión se presentarán los conocimientos actuales de este síndrome. Se hará especial énfasis en su etiopatogenia, su papel como complicación de la cirrosis hepática, el impacto en la supervivencia y su reversibilidad tras el trasplante hepático.

Palabras claves: Síndrome hepatopulmonar, cirrosis hepática, trasplante hepático, ecocardiografía con burbujas, gammagrafía con macroagregados de albúmina.

Historia

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se describe como el defecto en la oxigenación arterial inducido por la presencia de dilataciones vasculares pulmonares (DVP) en el contexto de una enfermedad hepática^{1, 2}. Esta definición fue aportada en la última conferencia de consenso acerca del SHP en el año 2004.

Fue en 1884 cuando Flückiger describe por primera vez el caso de una mujer con cirrosis hepática, cianosis y acropaquias que pudiera corresponder a una paciente con SHP. Kennedy y Knudson, en 1977, acuñan por primera vez el término SHP. En 1989, Sherlock vuelve a utilizar este término para referirse a cualquier situación de hipoxemia arterial en pacientes con cirrosis hepática, en ausencia de enfermedades cardiorrespiratorias. En los primeros años de los 90, Krowka, Cortese y Rodríguez Roisín, sugieren nuevas definiciones del SHP. Así, Rodríguez Roisín et al, describieron el SHP como el síndrome caracterizado por una tríada clínica compuesta por la presencia de una enfermedad hepática crónica avanzada, alteraciones del intercambio gaseoso, que conducen en último término a la hipoxemia y a la presencia de DVP, en ausencia de enfermedades pulmonares intrínsecas. Krowka y Cortese matizan esta definición, observando que este síndrome puede coexistir con enfermedades cardiopulmonares y que, también pueden aparecer en casos de hepatitis, hipertensión portal no asociada a cirrosis hepática, déficit de alfa 1 antitripsina o enfermedad de Wilson³.

Hasta 1988 el SHP se consideraba una contraindicación para el trasplante hepático (TH). Posteriormente, se observa que el TH conseguía revertir la hipoxemia de estos pacientes y que la supervivencia posTH se situaba en torno al 70 %. Esta circunstancia, junto con la falta de un tratamiento médico eficaz frente a este síndrome, la progresividad de la hipoxemia y la mayor mortalidad de estos pacientes, hicieron considerar el SHP como una indicación para el TH⁴.

CORRESPONDENCIA

Israel Grilo Bensusan
Avda. de los emigrantes 24, Piso: 2º E
41400. Écija, Sevilla
Teléfono: 676278900. Fax: 955 87 90 90.

igrilob@telefonica.net

Etiopatogenia y fisiopatología

La hipótesis etiopatogénica del SHP se basa en la existencia de alguna sustancia producida o metabolizada en el hígado que provoca un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores que regulan el tono vascular pulmonar^{1,2,5}.

El principal mediador implicado es el óxido nítrico (ON) basado en investigaciones tanto en humanos como en animales. En humanos, los estudios se han centrado en la medición de los niveles de ON exhalados que son superiores en los pacientes con SHP^{8,9}. Otros estudios en humanos demuestran que la administración de L-NAME y azul de metileno, dos inhibidores de la óxido nítrico sintasa (ONS) y sus mediadores, mejoran algunos parámetros del SHP^{8,9,13}. El origen del óxido nítrico exhalado es reflejo del exceso de ON producido a nivel alveolar y no procedente del hígado^{5,10,11}. Mediante modelos animales de SHP se intenta aclarar qué enzimas son las responsables del exceso de producción de ON alveolar en el SHP, y cuáles son las moléculas implicadas y los desencadenantes de esta situación. El modelo animal del SHP se consigue ligando el conducto biliar común en ratas y fue propuesto y desarrollado por Fallon et al¹². En estas ratas se produce una cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal y daño hepático similar a los casos de cirrosis en humanos. Además se produce un alteración en la oxigenación sanguínea y DVP que se pueden medir in vivo, similares a los cambios del SHP en humanos, pero con una mayor frecuencia que en éstos. En los estudios con estos modelos las nuevas moléculas que se implican en la patogénesis del SHP son la endotelina 1 (ET-1) y sus receptores A y B; la hemoxigenasa-1; el TNF-alfa y sus acciones sobre la ONS endotelial (ONS e) y la ONS inducible (ONS i).

En los modelos animales se ha demostrado que existe una sobreexpresión de las sintasas de ON a nivel pulmonar, tanto de la ONS e como de la ONS i, esta última secundaria a una acumulación de macrófagos a nivel vascular pulmonar^{9,13}. Otro hallazgo obtenido con los modelos animales, es la implicación de la endotelina 1 en la vasodilatación pulmonar del SHP. La ET-1 es un aminoácido producido por el endotelio vascular y otras células del organismo entre las que se encuentran las células estrelladas hepáticas y el epitelio biliar. La ET-1 es conocida clásicamente como un potente vasoconstrictor. La ET-1 ejerce su acción a través de dos receptores A y B. El receptor de tipo A (ET-A) se encuentra fundamentalmente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y su activación provoca la vasoconstricción. El receptor de tipo B (ET-B) tiene dos subtipos. Uno situado en las células endoteliales estimula la producción de ONS e y de ON; el otro situado en las células musculares lisas vasculares tienen el mismo efecto que el ET-A. Los niveles de ET-1 están aumentados en los pacientes cirróticos y en modelos animales de cirrosis y se postula que son el resultado de un aumento de su producción en el hígado. En las ratas con cirrosis biliar secundaria y que desarrollan SHP, se ha demostrado que existen un aumento de la cantidad de ONS e a nivel pulmonar y del número de receptores ET-B y que éstos se correlacionan con el grado de alteración gasométrica^{14,15}. De hecho, en ratas modificadas genéticamente en las que se

ha bloqueado la producción de ET-B no se induce el desarrollo de SHP tras ligar el conducto biliar común¹⁶.

La otra hipótesis etiopatogénica del SHP se basa en el papel del TNF alfa y su relación con la translocación bacteriana. La translocación bacteriana, o la diseminación extraintestinal de bacterias del tracto digestivo, se observa en el 30% de cirróticos estadio C de Child-Pugh, en el 62% de los pacientes con ictericia obstructiva y en el 50% de las ratas con cirrosis biliar secundaria. Este fenómeno aumenta la producción de TNF alfa y se ha relacionado con otros fenómenos que se producen en los pacientes cirróticos como el estado hiperdinámico, el síndrome hepatorenal, la miocardiopatía del cirrótico y la gastropatía de la hipertensión portal. En los modelos en ratas se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de TNF alfa, del número de macrófagos intrapulmonares y en la incidencia y severidad del SHP, en aquellas ratas con translocación bacteriana¹⁷. Los macrófagos intrapulmonares expresan ONS i, aumentando la producción de ON y provocando la vasodilatación responsable del SHP¹⁸. El tratamiento de estas ratas con norfloxacino provoca una disminución de los acúmulos de macrófagos pulmonares, una disminución de la expresión de la ONS i pero no de la ONS e, y una mejora de la hipoxemia y disminución de la vasodilatación¹⁹. En humanos, hay un caso descrito de mejoría del SHP tras el tratamiento con norfloxacino²⁰. En otro estudio en ratas, el uso de pentoxifilina, una sustancia que inhibe la producción y liberación de TNF alfa por los macrófagos, mejora el SHP²¹. Estos hallazgos implican a la translocación bacteriana y al aumento de TNF-alfa como posibles factores etiopatogénicos en el SHP. Pero ambos mecanismos de inducción de la producción de ON a través de las sintasas no son independientes y parecen estar interrelacionados²².

Finalmente, otros factores implicados en el proceso son la hemoxigenasa 1 (HO-1) y el monóxido de carbono (CO). El CO es un mensajero celular similar al ON, que comparte su capacidad de activación de la guanilato ciclasa, la regulación de genes y la mediación de funciones celulares. A su vez, el ON regula la expresión de la HO-1²³. Recientemente se ha implicado también al factor nuclear Kappa-B²⁴.

Otros mediadores implicados han sido los estrógenos. Tanto los estrógenos como la progesterona están elevados en los pacientes con SHP y ambas hormonas se correlacionan con la presencia de arañas vasculares, que se han relacionado con los cambios hemodinámicos y de intercambio gaseoso en los pacientes cirróticos. Además los niveles de hormonas sexuales se normalizan tras el TH por lo que se han relacionado con la patogenia del SHP¹.

El desarrollo de la genética también permite arrojar nuevos datos acerca de la patogenia del SHP. Se han analizado los polimorfismos de las enzimas ONS e, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno. Concretamente, en un estudio con 20 niños cirróticos con SHP, 19 sin él, y 59 controles sanos, un polimorfismo de la ONS e y otro de la MCP-1 se han asociado con el desarrollo de SHP²⁵. **(Figura 1).**

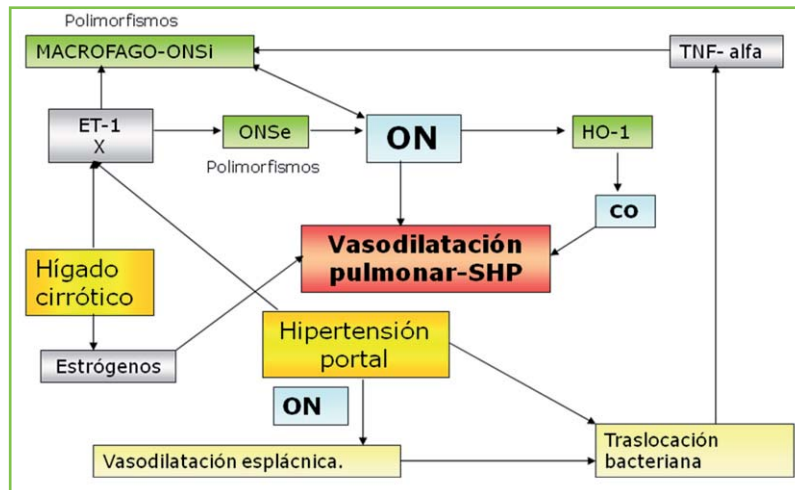


Figura 1

Hipótesis etiopatogénica de la vasodilatación pulmonar en el síndrome hepatopulmonar. ON: Oxido nítrico. CO: Monóxido de carbono. ET-1: Endotelina 1. HO-1: Hemooxigenasa 1. ONS: Oxido nítrico sintasas (e: endotelial; i: inducible).

Los mecanismos presentados previamente intentan explicar por qué se produce la principal alteración que define el SHP: la dilatación de los vasos pulmonares pre y postcapilares de las regiones alveolares. El diámetro de estos vasos en condiciones normales se sitúa entre 8 y 15 μm , mientras que en el SHP se sitúan entre 15 a 500 μm ^{1, 26, 27}.

En situación normal, el intercambio de gases en las unidades alveolares se produce de forma pasiva entre el alveolo y los capilares que lo rodean. El factor más determinante de la capacidad para intercambiar O₂ y CO₂ es la relación existente entre la ventilación y la perfusión. En el SHP se produce el aumento del gradiente alveolo-arterial de O₂ (AaO₂) y la hipoxemia mediante tres mecanismos. El principal es el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión de las unidades alveolares, y se produce en todos los casos de SHP, incluidos los más leves. La vasodilatación de los capilares alveolares, provoca un hiperflujo de sangre a unidades alveolares normalmente ventiladas con la consiguiente

disminución del cociente ventilación perfusión, produciéndose un aumento del AaO₂ y/o hipoxemia arterial^{2, 28}. Los otros dos mecanismos implicados son el efecto shunt, unidades no ventiladas y sí perfundidas, y la alteración en la difusión de oxígeno. Estos mecanismos se dan en los casos moderados y graves de la enfermedad. Con respecto al primero se explica por la presencia de comunicaciones arteriovenosas. En el caso del segundo, la alteración de la difusión de oxígeno, que se correlaciona con la disminución de la capacidad de difusión de CO (DLCO), se intenta explicar por la distancia existente entre los alvéolos y el flujo central en los capilares sanguíneos. Esta distancia es demasiado grande para permitir un correcto intercambio de gases^{1, 28-30}, y también pudiera estar relacionado con el depósito de colágeno en los capilares y vénulas alveolares³¹. (Figura 2).

La mayoría de los casos de SHP han sido descritos en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal. Es controvertido si la presencia y gravedad del SHP se correlaciona

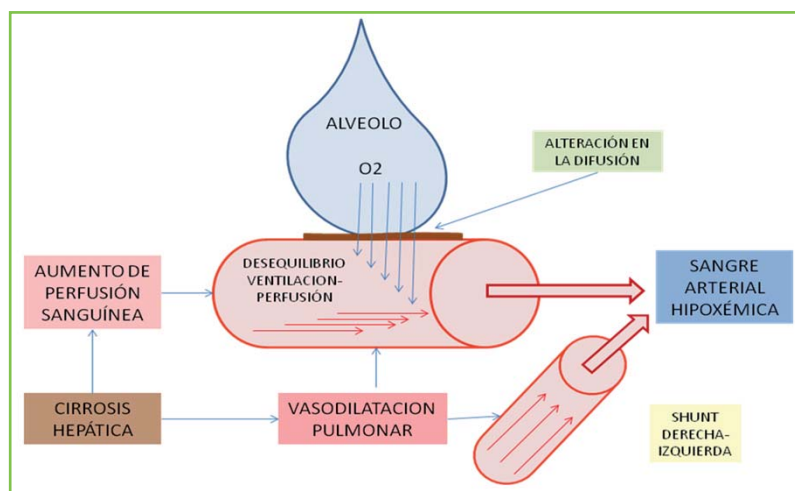


Figura 2

Fisiopatología de las alteraciones en la oxigenación en el síndrome hepatopulmonar.

con el grado de hipertensión portal y de disfunción hepática. La presencia de SHP en hepatitis aguda y hepatitis crónica en estadio no cirrótico demuestra que la hipertensión portal no es una condición indispensable para el desarrollo de SHP. Y por otra parte, la presencia de SHP en enfermedades que cursan con hipertensión portal extrahepática y sin cirrosis, indican que una disfunción hepática severa tampoco es fundamental para el desarrollo del SHP.

En relación con el grado de disfunción hepática, expresado fundamentalmente por el estadio de Child-Pugh los estudios son contradictorios. Los primeros estudios, con un grupo pequeño de pacientes, no mostraban correlación con el grado de Child-Pugh y la presencia de SHP³²⁻³⁴. Un reciente estudio con la muestra más amplia publicada no analiza directamente la puntuación de Child-Pugh, pero no encuentra diferencias en cada uno de sus componentes²⁹. Sin embargo, otros estudios sí lo asocian a una mayor disfunción hepática expresada según el grado de Child-Pugh. 36-38 Concretamente, el estudio con la mayor muestra, observa una relación independiente del SHP en el análisis univariante con una mayor puntuación de Child-Pugh y con la presencia de ascitis y menores niveles de albuminemia. Dicha asociación se mantenía en el análisis multivariante con la puntuación de Child-Pugh o con la ascitis según el modelo aplicado³⁹.

Con respecto a la presencia de SHP y el grado de hipertensión portal no existen muchos estudios. En ninguno de ellos se ha realizado una comparación mediante métodos invasivos de medición de presión portal. Se ha intentado evaluar la relación con el grado de hipertensión portal mediante parámetros indirectos como el grado de hiperesplenismo, la presencia de varices esofágicas o de ascitis. En este sentido, no se han encontrado diferencias significativas en los diferentes estudios^{32, 33, 36, 38-40}.

A priori, el hallazgo de la relación entre la gravedad de la disfunción hepática medida con el estadio de Child-Pugh y el desarrollo de SHP parece lógica. La mayoría de las complicaciones de la cirrosis son más frecuentes conforme el grado de Child-Pugh es mayor. Como se ha explicado previamente, el origen de los trastornos en la oxigenación sanguínea del SHP se deben a un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión por una dilatación de los vasos capilares y precapilares pulmonares. Además se ha observado que existe una reducción del tono y la respuesta a la hipoxemia de estos vasos pulmonares y que este desequilibrio empeora con el aumento del gasto cardíaco que se produce conforme la disfunción hepática avanza. Desde el punto de vista etiopatogénico el desarrollo de ascitis, el síndrome hepatorenal y el SHP comparten la sobreproducción de ON como mediador de la vasodilatación. En el caso del SHP la producción es a nivel pulmonar y en el caso de la ascitis se postula a nivel esplácnico. Esta vasodilatación a nivel esplácnico provoca una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo que se intenta compensar con un aumento del gasto cardíaco y con un aumento del volumen plasmático mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático y la activación de la secreción de la hormona antidiurética. A pesar de estos mecanismos compensatorios,

el volumen intravascular se distribuye fundamentalmente por el territorio esplácnico por lo que finalmente se produce una disminución de la presión sanguínea, con disminución de los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y media⁴¹. Por lo tanto, los pacientes con ascitis presentan un aumento del gasto cardíaco que, como se comentó previamente, empeora el equilibrio ventilación/perfusión y de esta forma podría provocar la alteración del AaO₂ necesaria para desarrollar un SHP. En este sentido, Alonso Martínez et al, sobre un grupo de 14 pacientes con SHP y 18 controles, observan que existe un estado hiperdinámico en los pacientes con SHP con una disminución de las resistencias vasculares y de la presión arterial, un aumento del índice cardíaco y una mayor activación del SRAA³⁸. Todos estos cambios son manifestaciones de la alteración hemodinámica secundaria a la hipertensión portal del paciente cirrótico. Ésta va siendo mayor en la medida en que progresa la enfermedad hepática, yendo más ligado, por tanto, a la mayor disfunción hepática. Sin embargo, no se ha observado relación entre el desarrollo de SHP y otros signos indirectos de hipertensión portal, como la presencia de varices esofágicas, hiperesplenismo o encefalopatía que son de naturaleza más "mecánica" (derivación de la sangre a otro territorio como consecuencia del obstáculo a la circulación del flujo portal a través del hígado) y menos relacionada con el trastorno hemodinámico sistémico antes comentado. La menor TA media observada en el análisis univariante asociada a la presencia de SHP en el estudio de Grilo, Pascasio et al, 39 va también a favor de la hipótesis de que es la severidad del trastorno hemodinámico sistémico ligado a la hipertensión portal, en el paciente cirrótico evolucionado, el que se asocia al desarrollo de SHP.

En cualquier caso, esta discordancia hace pensar que no existe una correlación tan directa del SHP con el grado de disfunción hepática, y que otros factores genéticos y ambientales pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo de dicha complicación. Hay investigaciones que han demostrado que ciertos polimorfismos de la ONS e y de la MCP-1 son más frecuentes en el SHP y que apuntan hacia un papel importante del genotipo en el desarrollo del SHP²⁵. Otra hipótesis para intentar explicar la asociación entre el grado de Child-Pugh y la presencia de ascitis, con el SHP, es una susceptibilidad genética al efecto vasodilatador del ON y que, tanto a nivel pulmonar como a nivel esplácnico, estos pacientes fueran más sensibles al mismo y desarrollaran con más facilidad tanto SHP como ascitis y sus complicaciones.

Otra de las preguntas acerca del origen del SHP es su posible relación con la etiología de la cirrosis, que como se ha comentado es el contexto más frecuente de este síndrome. Ningún estudio encontró diferencias significativas en este sentido^{34, 36, 40, 42}.

Prevalencia

La prevalencia de este síndrome no está completamente establecida. El principal motivo es la diversidad de criterios utilizados para establecer la alteración en la oxigenación

Tabla 1. Prevalencia del síndrome hepatopulmonar. P: prospectivo. R: retrospectivo. N: número de pacientes estudiados. C: candidatos a TH. NC: no candidatos.

AUTORES	AÑO	TIPO DE ESTUDIO	N	PREVALENCIA SHP (%)
Stoller et al ⁶²	1995	R	98 C	4
Abrams et al ⁶³	1995	P	40 NC	17,5
Binay et al ⁷⁹	1999	P	45 NC	6,7
Aller et al ⁸⁰	1999	P	88 NC	22
Aller et al ⁴⁹	1999	P	71 NC	18/22
Martínez et al ⁸¹	2001	P	80 C	17,5
Shenk et al ⁴²	2002	P	127 C	32,31,28
				19,15,15
Schenk et al ³⁶	2003	P	111 C	24
Lima et al ³³	2004	P	55 C	16
Schiffer et al ³²	2006	R	90 C	10
Przybylowsky et al ⁸²	2006	P	104 C	24
Arguedas et al ⁶⁹	2007	P	127 C	32
Fallon et al ³⁵	2008	p	218 C	33
Grilo,Pascasio et al ³⁹	2010	P	316 C	25,6

arterial que define el síndrome. Otro factor a tener en cuenta es el método de demostración de las DVP. Es decir, si se utiliza la ecocardiografía con contraste o la gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina (GPMA), si la ecocardiografía es transtorácica o transesofágica y los agentes utilizados para formar las burbujas que constituyen el contraste utilizado en la ecocardiografía con contraste. También varía según el grupo de pacientes estudiados. En cirróticos la prevalencia se sitúa en una media del 15%^{43, 44} en hepatitis crónicas virales, con cirrosis o no, en aproximadamente el 10%⁴⁵ y en el síndrome de Budd-Chiari del 28%⁴⁶. En los candidatos a TH los diferentes estudios sitúan la prevalencia entre un 4 y el 32%. (Tabla 1).

Clínica

La disnea es un síntoma común cuando se desarrolla hipoxemia en el contexto del SHP. Es característico aunque no patognomónico del SHP la platipnea, que consiste en el empeoramiento de la disnea en bipedestación en relación al decúbito. Este fenómeno está asociado con la ortodesoxia o descenso de la presión parcial de oxígeno al pasar desde la posición de decúbito a la bipedestación¹. La prevalencia de este fenómeno no ha sido muy estudiada, existiendo dos trabajos que muestran prevalencias tan dispares como de un

20 a un 80%^{48, 49}. Se ha sugerido que el aumento de perfusión a nivel de las bases pulmonares cuando los pacientes con SHP están en bipedestación aumentan el efecto shunt provocando la ortodesoxia²⁷. Con el objetivo de comprobar esta hipótesis y establecer el punto de corte en el descenso de la presión parcial de O₂ para definir la ortodesoxia Gómez et al, estudiaron a 20 pacientes con SHP y analizaron el fenómeno de la ortodesoxia y diferentes parámetros hemodinámicos y respiratorios. En este estudio el fenómeno de la ortodesoxia mostró una prevalencia de un 25% y se estableció como punto de corte para su diagnóstico el descenso de un 5% o mayor o igual a 4 mm de Hg en la presión parcial de oxígeno arterial para su diagnóstico⁵⁰. Un estudio prospectivo sobre 316 pacientes, observó que no existían diferencias estadísticamente significativas en la presencia de ortodesoxia entre los pacientes con SHP y sin él y con una prevalencia de un 30%³⁹.

Entre los hallazgos de la exploración se puede encontrar la presencia de arañas vasculares, acropaquias y cianosis acra en los casos de SHP avanzados, sin embargo tampoco estos hallazgos son específicos^{51, 52}.

Se han descrito también complicaciones extrapulmonares como consecuencia de la presencia de comunicaciones derecha-izquierda como abscesos cerebrales, hemorragia intracraneal y policitemia^{20, 53, 54}.

Diagnóstico

Criterios gasométricos

Los últimos criterios diagnósticos establecidos para el SHP son la presencia de enfermedad hepática, un AaO₂ mayor o igual a 15 mm Hg o mayor o igual a 20 mm Hg en mayores de 64 años, obtenida mediante una gasometría arterial en posición sentada y la demostración de las DVP mediante una ecocardiografía con contraste positiva¹.

Estos criterios fueron establecidos en 2004, pero previamente existieron otros diferentes. La presencia de un AaO₂ mayor a 20 mm Hg, independientemente de la edad, y/o una presión parcial de oxígeno menor a 70 mm Hg obtenida en cualquier posición: decúbito supino, bipedestación o sentado, eran los criterios gasométricos más extendidos previamente⁵⁵⁻⁶¹. En otros estudios, se utilizaba la existencia de un AaO₂ mayor al teórico según la edad. Existen también diferencias en la fórmula utilizada para el cálculo de este valor teórico^{62, 63}.

Las muestras de sangre arterial se obtienen de la punción en la arteria radial con el paciente en una situación estable, respirando aire ambiente y según los estudios, se realiza en decúbito supino, en bipedestación y/o sentado.

Los niveles de hipoxemia sirven para distinguir cuatro grados de gravedad: leve cuando la pO₂ es mayor o igual a 80 mm Hg, moderado cuando es menor a 80 mm Hg y mayor o igual a 60 mm Hg, grave cuando es menor a 60 mm Hg y mayor o igual a 50 mm Hg y muy grave cuando es menor a 50 mm Hg, que suele asociarse a una pO₂ menor a 300 mm Hg cuando se respira oxígeno al 100%. 1 Respecto a la severidad del SHP en los candidatos a TH sólo hay dos estudios en los que se especifique la distribución del SHP según la gravedad en los candidatos a TH. Deberaldini et al sobre una muestra retrospectiva de 25 pacientes, presentan una

distribución según la severidad con un 40% de casos leves, un 44 % de casos moderados, un 12 % de casos graves y un 4 % de casos muy graves. 47 Grilo, Pascasio et al en una muestra prospectiva sobre 48 pacientes, observan una distribución de 33,3% casos leves; 43,8% moderados; 16,7% graves y 6,3 % muy graves. Por lo que en los candidatos a TH predominan los casos leves y moderados³⁹. (Tabla 2).

Ecocardiografía con burbujas

La ecocardiografía con burbujas es un método sensible, cualitativo y no invasivo que permite el cribado de las DVP que constituyen la principal característica del SHP. Se considera la técnica patrón oro para el diagnóstico del SHP^{1,2}. La técnica consiste en la inyección a través de una vía venosa periférica de un medio líquido con burbujas y observar su presencia inicialmente en la aurícula derecha y si se produce o no el paso a las cavidades izquierdas. En condiciones fisiológicas, una vez que las burbujas son visualizadas en la aurícula derecha, a posteriori, son atrapadas en el lecho vascular pulmonar (capilares pulmonares normales entre 5 y 15 μ m) y no son visualizadas en el corazón izquierdo. Sin embargo, en el SHP donde existe dilatación de los capilares pulmonares hasta diámetros de 50 a 150 μ m, las burbujas sobrepasan la circulación pulmonar observándose en las cavidades izquierdas. Existe otra condición en la que se pueden observar las burbujas en las cavidades izquierdas y es la presencia de un shunt intracardiaco. Sin embargo, en las comunicaciones intracardiacas el paso de burbujas se produce precozmente, entre el primer y tercer latido; mientras que el SHP se produce entre el cuarto y el sexto latido¹.

Gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina

La GPMA es otra técnica capaz de detectar la presencia de DVP con ventajas e inconvenientes con respecto a la ecocardiografía con contraste. Su principal ventaja es la

Tabla 2. Clasificación del síndrome hepatopulmonar.

Tabla 2. Clasificación del síndrome hepatopulmonar.		
SEGÚN LA GRAVEDAD	Leve	pO ₂ \geq 80 mm Hg
	Moderado	pO ₂ <80 y \geq 60 mm Hg
	Grave	pO ₂ <60 y \geq 50 mm Hg
	Muy Grave	pO ₂ < 50 mm Hg
SEGÚN PATRÓN VASCULAR	Tipo 1 o difuso	Mínimo
		Avanzado
	Tipo 2 o focal	

capacidad de cuantificar las DVP y determinar cómo participan éstas en la hipoxemia de pacientes con comorbilidad orgánica respiratoria. En este sentido se ha demostrado que una captación cerebral $\geq 20\%$ y/o una hipoxemia ≤ 55 mm Hg se asocian a una mayor mortalidad posTH^{57, 58}. Por el contrario, sus principales inconvenientes son la incapacidad de diferenciar las DVP de las comunicaciones intracardiacas y su menor sensibilidad para el diagnóstico de las DVP. La sensibilidad de la misma se correlaciona con la gravedad de los trastornos gasométricos del SHP^{57, 58, 62, 64}.

El fundamento de esta técnica es similar al de la ecocardiografía con burbujas. En este caso las partículas de albúmina marcada con Tc99 alcanzan territorios extrapulmonares debido a las DVP. Se considera que la captación cerebral es patológica cuando es mayor o igual al 6%⁵⁸. **(Figura 3).**

Otros medios diagnósticos

La arteriografía pulmonar permite distinguir en los pacientes con SHP dos tipos de patrones vasculares. Ésta queda relegada a los casos en los que se sospeche la presencia de un SHP tipo II (comunicaciones arteriovenosas), por la presencia de una hipoxemia severa y la falta de respuesta al oxígeno al 100%, ante la posibilidad de tratamiento mediante embolización. Existe escasa información acerca del uso de la tomografía computarizada (TC) torácica. Se sugiere que la medición del calibre de las arterias periféricas y la relación bronquio/arteria pueden ser útiles para el diagnóstico de SHP^{65, 66}. Además la TC ofrece la ventaja de poder valorar el parénquima pulmonar y descartar enfermedades pulmonares orgánicas concomitantes que pueden provocar hipoxemia y definir el patrón vascular del SHP de manera análoga a la arteriografía. Recientemente se ha realizado una técnica combinada entre el estudio SPECT de la perfusión pulmonar y la fusión con imágenes de TC (SPECT-TC) en dos pacientes con SHP⁶⁷. En el SHP tanto la espirometría como los volúmenes estáticos, en ausencia de enfermedades pulmonares

concomitantes, son característicamente normales. Tan solo es frecuente una moderada a severa reducción en la difusión pulmonar de CO (DLCO) y la corregida para la hemoglobina (DLCOco)^{1, 29}. En el caso del SHP se ha relacionado con el aumento de distancia entre el alveolo y el capilar, por la dilatación vascular, y por la posible acumulación de colágeno entre los capilares y vénulas pulmonares y el alveolo^{27, 29-31}. La pulsioximetría parece una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con SHP moderado a severo en lista de TH y especialmente en niños. Sin embargo, algunos autores opinan que no es suficientemente precisa como para reemplazar a la gasometría arterial¹. Esta afirmación se basa en un estudio de Abrams et al, prospectivo y con un grupo control de 94 sanos, en el que se realiza pulsioximetría y gasometría arterial y se valora el error de la pulsioximetría frente a la gasometría. En este estudio se concluye que la pulsioximetría sobrestima la oxigenación arterial y que ésta no depende de la enfermedad hepática. A su vez, con una saturación de menos del 97% se obtenía una sensibilidad del 96% para detectar hipoxemia, por lo que lo consideran una buena herramienta de cribado siendo estos pacientes a los que indicar una gasometría arterial, o bien aquéllos con una saturación menor a 94% en cuyo caso se detectarían a aquellos pacientes con hipoxemia menor a 60 mm Hg⁶⁸. Recientemente, Arguedas et al, sobre un grupo de 120 candidatos a TH compara también la sensibilidad y especificidad de la pulsioximetría para detectar hipoxemia. En este caso, una saturación menor del 96% tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88% para detectar hipoxemia menor de 60 mm Hg⁶⁹. Entre los motivos para proponer la pulsioximetría como una herramienta de cribado, además de evitar los riesgos y las molestias de la punción arterial, se encuentra el económico. En Estados Unidos, el uso de la pulsioximetría y un punto de corte de menos del 97% para realizar la gasometría arterial y una ecocardiografía con burbujas en candidatos a TH parece ser una medida coste efectiva para el cribado del SHP frente a la ausencia de cribado, o a la utilización de un índice de fatiga y disnea. No se comparó directamente con el uso de la gasometría arterial⁷⁰.

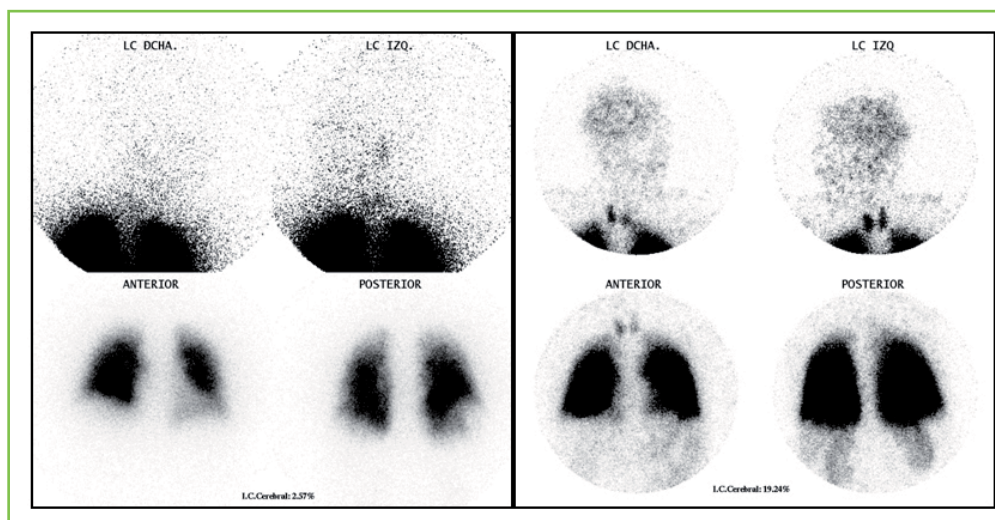


Figura 3

Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina. A la izquierda con captación cerebral menor al 6 % (negativo). A la derecha con captación cerebral superior al 6 % (positivo).

Tratamiento

Se han realizado pequeños estudios no controlados utilizando diferentes fármacos como análogos de somatostatina, betabloqueantes, inhibidores de la cicloxigenasa, corticoides e inmunosupresores, vasoconstrictores pulmonares, inhibidores del óxido nítrico, antibióticos y preparados de ajo. Ninguno de ellos ha demostrado de manera consistente mejoría de la oxigenación o de las DVP, debido a su escasa muestra. Recientemente, se ha realizado un estudio con pentoxifilina sin mostrar mejoría en los parámetros gasométricos y con muy baja tolerancia al tratamiento por toxicidad gastrointestinal⁷¹. Para el estudio de fármacos se necesitaría la realización de ensayos multicéntricos y controlados de éstas y otras sustancias frente a placebo¹. Los pacientes con SHP con hipoxemia severa en reposo deberían recibir oxigenoterapia. Sin embargo no hay datos disponibles acerca de la eficacia, tolerancia, coste-efectividad y cumplimiento de esta terapia¹. Tan sólo recientemente se han publicado 2 casos de SHP tratados con oxigenoterapia domiciliaria en los que se observó una mejoría de la función hepática⁷². Existen pocos casos publicados de pacientes con SHP tratados con derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) los cuales han mostrado resultados dispares a corto plazo sobre el intercambio pulmonar de oxígeno. Por ello no hay datos suficientes para proponer los TIPS como una terapia compasiva en los casos de SHP¹. El síndrome de Budd-Chiari tiene una prevalencia alta de SHP y se han descrito casos que han mejorado una vez resuelta la obstrucción mediante cavoplastia u otros métodos^{1, 44, 73, 74}. La embolización de las comunicaciones arteriovenosas en el SHP tipo II ha demostrado ser útil en un caso publicado¹. También, se ha descrito un caso con buena respuesta en un SHP tipo I⁷⁵.

Trasplante hepático

Para valorar la indicación del TH la supervivencia tras el mismo debe ser superior a la existente sin él. El SHP fue una contraindicación para el TH debido a que se pensaba que la hipoxemia era irreversible tras el mismo y que la mortalidad era muy elevada. A posteriori, diferentes estudios de mortalidad y de seguimiento de los cambios gasométricos, permitieron observar que la mortalidad posTH era inferior a la de los pacientes que no se sometían a TH, especialmente si se elegían adecuadamente a los candidatos. Además, el SHP revertía tras el TH¹.

Supervivencia pretrasplante hepático

Los estudios de mayor entidad que analizan la supervivencia son los de Schenk, Swanson, Fallon y Grilo-Pascasio.

Schenk et al, observaron que la presencia del SHP aumenta la mortalidad de forma significativa tanto en pacientes trasplantados como en no trasplantados. Realiza un subanálisis en los pacientes no trasplantados manteniendo la significación estadística ($p=0,005$), con una mediana de supervivencia de 4,8 vs 35,2 meses, según la presencia o no de SHP respectivamente. Dicha relación a nivel global resultó

independiente en el estudio multivariante respecto a la edad, el grado de Child-Pugh y los niveles de urea sanguíneos. Por otra parte, la mortalidad se correlaciona con la severidad del SHP³⁶.

Swanson et al también realizaron un estudio global de la mortalidad del SHP tanto en el periodo preTH como en el posTH y la influencia del TH en la supervivencia. En este caso se trata de un estudio retrospectivo y observó que la supervivencia es peor en los pacientes que tenían SHP frente a los que no tenían o que no eran trasplantados ($p=0,003$). Sin embargo, no se estudia la posible influencia de otros cofactores salvo el grado de Child-Pugh en el que no había diferencia significativa entre ambos grupos. Otro hallazgo de este estudio fue que se producía un descenso progresivo de la pO₂ en los pacientes con SHP en la lista de TH con una mediana de 5,2 mm Hg por año⁵⁸.

Fallon et al en un estudio prospectivo multicéntrico y con una muestra de 72 pacientes con SHP, demostraron que el riesgo de muerte es 2 veces superior frente a los que no lo tienen (RR=2,03; IC 95%, 1,15-3,60; $p = 0,015$). Estos resultados no se modificaban después de ajustar según la edad, sexo o raza, o probabilidad de TH. Este riesgo aumentaba incluso cuando se ajustaba según el índice MELD. No se observó asociación entre los niveles de hipoxemia o el AaO₂ y el riesgo de mortalidad a diferencia del estudio de Schenk³⁵.

En un estudio prospectivo realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, con una muestra de 81 pacientes, observamos en el análisis univariante, al igual que los estudios de Fallon y Swanson, un aumento de la mortalidad en los pacientes con SHP frente a los que no lo tenían, al borde de la significación estadística ($p=0,08$). En el estudio multivariante, en el trabajo de Fallon se mantenía la diferencia estadísticamente significativa, que no observamos en nuestra serie. Al igual que el estudio de Fallon, y a diferencia del de Schenk, este aumento de mortalidad no se asociaba a la gravedad del SHP. Hay que tener en cuenta que la muestra en el estudio de Schenk es de tan solo 27 pacientes con SHP³⁹.

Supervivencia postrasplante hepático

La mayoría de los estudios publicados analizan la mortalidad bruta de los pacientes con SHP trasplantados y de forma retrospectiva. Las tasas de mortalidad posTH obtenidas en estos estudios se sitúan entre un 7,7% y un 33%. De especial interés son los estudios que relacionan la mortalidad postoperatoria con el grado de hipoxemia y la captación cerebral en la GPMA. Krowka et al, mediante tres estudios retrospectivos observaron que la mortalidad era superior en los pacientes con hipoxemia menor a 50 mm de Hg y con una captación cerebral en la GPMA elevada^{61, 76, 77}. En un tercer estudio prospectivo asocia de nuevo la mortalidad a una hipoxemia severa y a una captación cerebral en la GPMA elevada⁵⁶. Arguedas et al en un estudio prospectivo estableció que una hipoxemia menor o igual al 50 mm de Hg y una captación cerebral en la GPMA mayor o igual a 20% eran predictores de mortalidad postoperatoria⁵⁷.

Tabla 3. Mortalidad y reversibilidad del síndrome hepatopulmonar tras el trasplante hepático. P: prospectivo. R: retrospectivo. N: número de pacientes estudiados.

AUTORES	AÑO	TIPO	N	MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS (%)	EVOLUCIÓN HIPOXEMIA
Stoller et al ⁶²	1995	R	4	-	Normalización del 100 % en 1 a 8 meses.
Krowka et al ⁷⁶	1997	R	81	16	Normalización del 82% a los 15 meses
Krowka et al ⁷⁷	2000	P	12	33	-
Taille et al ⁵⁹	2003	R	23	8,5	Mejoría en AaO2 de 5 mm en el 100%
Arguedas et al ⁵⁷	2003	P	24	29	Normalización del 100% a los 12 meses.
Krowka et al ⁵⁵	2004	R	32	15,6 (18-262 días)	-
Kim et al ⁸³	2004	P	13	7,7	-
Swanson et al ⁵⁸	2005	R	24	21 (180 días)	-
Schiffer et al ³²	2006	P	9	33	Normalización del 100% a los 6 meses.
Deberaldini et al ⁴⁷	2008	R	25	32 (Hospit posTH)	-
Gupta et al ⁷⁸	2009	R	21	0 (5% a los 12 meses)	Normalización del 100% a los 12 meses.
Grilo, Pascasio et al ³⁹	2010	P	48	20	Normalización 96 % a los 6 meses, 100% a los 12 meses. SHP revertido 100% a los 12 meses

Tan sólo en cuatro estudios se compara la mortalidad entre los pacientes con SHP y sin él. No existían diferencias significativas entre ambos grupos en los trabajos de Kim, Deberaldini y Grilo-Pascasio^{39, 47, 83}. éste último con la mayor muestra existente, concretamente de 49 pacientes con SHP. Schiffer et al sí encuentran diferencia significativa, si bien la muestra es más pequeña (n=9) y más de la mitad de los casos (5/9) son severos³².

Reversibilidad tras el trasplante hepático

Además de demostrar que la supervivencia de los pacientes con SHP es igual a los que no lo tienen una vez trasplantados, es interesante conocer si existe una reversibilidad completa del SHP y su cronología, así como de los diferentes parámetros que lo definen.

En este sentido, la mayoría de los estudios son retrospectivos, los prospectivos tienen muestras pequeñas y no han analizado de manera sistemática la evolución de los parámetros que definen el SHP tras el TH. En estos estudios se ofrecen cifras variables de reversibilidad total entre un 52 y un 100 % de los casos tras un periodo de tiempo que oscila entre los 6 y los 12 meses, utilizando criterios variables para definir la reversibilidad^{32, 40, 57-59, 62, 77, 78}.

En nuestro estudio, de forma prospectiva se analizó la reversibilidad del SHP según los diferentes criterios que definen el síndrome a los 6, 9 y 12 meses posTH sobre 33 pacientes, constituyendo por tanto la muestra más amplia referida en la literatura. Se observó que la reversibilidad del SHP es completa

a los 12 meses y que esta reversibilidad es precoz, ya que a los 6 meses en el 95,8 % de los casos ha revertido el síndrome, siendo estos valores coincidentes con los estudios previos. Con respecto a la evolución de los parámetros que definen el SHP, mejoran más rápidamente de forma respectiva la pO₂ y el AaO₂ que la presencia de shunt intrapulmonar demostrada mediante ecografía con burbujas³⁹. (Tabla 3).

Conclusiones

El SHP es una entidad de reciente conocimiento que presenta una prevalencia elevada en los pacientes cirróticos, aunque la mayoría de los casos son leves. Su relación con el grado de disfunción hepática es controvertida, aunque los cambios hemodinámicos pueden estar íntimamente relacionados con su patogenia. Su presencia parece empeorar la supervivencia de los pacientes cirróticos lo cual puede tener implicaciones en la gestión de las listas de TH. El TH consigue la reversibilidad completa y precoz del SHP sin empeorar la supervivencia tras el mismo en la mayoría de los casos.

Agradecimientos:

A todos los profesionales del Hospital Universitario Virgen del Rocío implicados en el estudio de los pacientes cirróticos candidatos a trasplante hepático, de los Servicios de Cardiología, Neumología, Medicina Nuclear y de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático y en especial a los integrantes del Servicio de Aparato Digestivo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Rodríguez-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; 24:861-880.
- 2.-Rodríguez Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl. J Med* 2008; 358: 2378-87.
- 3.-Rodríguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary síndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:387-406
- 4.- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6(Suppl 1):S31-S35.
- 5.- Rolla G. Is nitric oxide the ultimate mediator in hepatopulmonary syndrome? *J Hepatol* 2003;38:668-670.
- 6.- Matsumoto A, Ogura K, Yasunobu H, Kakobi M et al. Increased Nitric Oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 110-113.
- 7.- Cremona G, Higebottom TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-1885.
- 8.- Dinh-Xuan AT, Texereau J. Measuring exhaled nitric oxide: not only a matter of how- but also why- should we do it?. *Eur Respir J* 1998; 12:1005-1007.
- 9.- Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003;362:43-44.
- 10.- Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2006 May;43:1084-1091.
- 11.- Delclaux C, Mahut B, Zerach-Lancner F, Delacourt C, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 ; 1:332 -337.
- 12.- Degano B, Mittaine M, Herve P, Rami J et al. Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lungs in cirrhotics patients. *Eur Respir J* 2009; 34 : 138-144.
- 13.- Schenk P, Madl C, Rezaie-Majid S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:701-706.
- 14.- Zhang J, Ling Y, Luo B, et al. Analysis of pulmonary hemeoxygenasa-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003; 125:1441-1451.
- 15.- Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004;39:1593-1602.
- 16.- Zhang J, Ling Y, Tang L, Luo B, Pollock DM, Fallon MB. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am. J Physiol Gastrointest liver Physiol* 2009; 296: 704-708.
- 17.- Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:944-952.
- 18.- Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, Lebrec D, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1538-1544.
- 19.- Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, et al. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514-517
- 20.- Anel RML, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with the use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 131-136.
- 21.-Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention for hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004; 23: 752-758.
- 22.- Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:294-303.
- 23.-Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005; 128: 328-333.
- 24.- Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol* 2009; 136: 1070-1080.
- 25.-Tumgor G, Berdeli A, Arikan C, Levent E, Aydogdu S. Mcp-1, eNOS, tPA and PAI-1 Gene Polymorphism and Correlation of Genotypes and Phenotypes in Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct 13 (publicado en la web, pendiente de versión escrita)
- 26.-Schraunfagel D, Kay J. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med* 1996; 17:1-15
- 27.- Zhang XJ, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol* 2003; 39: 724-730.
- 28.- Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, Muñón MJ et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *J. Nutr* 2009; 139: 1339-1346.
- 29.- Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274:291-298.
- 30.- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
- 31.- Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA, Blendis LM, Reid L. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 1977; 32: 457-471.
- 32.- Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant.* 2006 Jun;6(6):1430-7.
- 33.-Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:42-48.
- 34.- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1283-1288.
- 35.- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterol* 2008; 135: 1168-1175.

- 36.- Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.
- 37.- Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2004; 94:525-528.
- 38.- Alonso JL, Zozaya JM, García JL, Olaz-Preciado F, Estebanez-Estebanez C, Berjon-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:721-725.
- 39.- Pascasio JM, Grilo I, Rodríguez- Becerra E, López Pardo F, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. Influence on survival and outcome after transplant. [Abstract] *Hepatology* 2010; 52 (S1); 886.
- 40.- Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5878-5883.
- 41.- Kuiper JL, De Man RA, Van Buuren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (suppl 2). 183-193.
- 42.- Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-859.
- 43.- Rodríguez- Roisín R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- 44.- Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-865.
- 45.- Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 311-318.
- 46.- De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897-903.
- 47.- Deberaldini M, Arcanjo ABB, Melo E, da Silva RF et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transpl Proc* 2008; 40: 3512-3516.
- 48.- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
- 49.- Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999; 31: 1044-1052.
- 50.- Gómez FP, Martínez-Palli G, Barberá JA, Roca J, et al. Gas exchange mechanism of ortodesoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40 : 660-666.
- 51.- Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agustí AGN, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-1092.
- 52.- Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-507.
- 53.- Molleston JP, Kaufman BA, Cohen A, et al. Brain abscess in hepatopulmonary syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 225-226.
- 54.- Shijo H, Sasaki H, Nishimaru K, Okumura M. Recurrent intracranial hemorrhagic episodes in hepatopulmonary syndrome. *Intern Med* 1992; 31: 786-790.
- 55.- Garcia-Casasola G, Nacher J, Fernandez C, Guijarro C, Bilbao J, Zapatero A. Severe polycythemia as the first clinical presentation of hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 89-91.
- 56.- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-624.
- 57.- Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003;37:192-197.
- 58.- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
- 59.- Taille C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003;75:1482-1489.
- 60.- Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, Vierling JM, Ghobrial RM, Busutil RW. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8: 925-931.
- 61.- Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004;10:174-182.
- 62.- Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson M. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic Experience. *West J Med* 1995; 163:133-138.
- 63.- Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-310.
- 64.- Grilo I, Pascasio JM, Tirado JL, Sousa JM et al. Prevalencia y severidad del síndrome hepatopulmonar en candidatos a trasplante hepático. Valor diagnóstico de la gammagrafía con macroagregados de albúmina. XXXVI Reunión de la SAPD. Córdoba. 2005.
- 65.- Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549-553.
- 66.- Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçio lu O et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Jan;40(1):77-83.
- 67.- Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Tokuda O et al. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 413-419
- 68.- Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2002;8:391-396.
- 69.- Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5:749-754.

- 70.- Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB .Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2007 ;13:206-214.
- 71.- Tanikella , Philips GM, Faulk DK, Kawut SM et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008; 14: 1999-1203.
- 72.- Fukushima KY, Yatsuhashi H, Kinoshita A, Ueki T, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007; 42:176-180.
- 73.- Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003 ;48:556-560.
- 74.- De Binay K, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Jumdar DM, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology.* 2000;118:192-196.
- 75.- Saad NE, Lee DE, Waldman DL, Saad WE. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Dec;18(12):1576-80.
- 76.- Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:44-53.
- 77.- Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation.* 1999;67:712-717.
- 78.- Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2009; 9: 1-10.
- 79.- De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Apr;15(4):412-6.
- 80.- Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243-1248.
- 81.- Martínez GP, Barberá JA, Visa J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-657.
- 82.- Przybyłowski T, Krenke R, Fangrat A, Nasilowski J, et al. Gas exchange abnormalities in patients listed for liver transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57:313-323.
- 83.- Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplant Proc.* 2004;36:2762-2763.