

# LA DPPI EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES DE LA HIPERTENSIÓN PORTAL: INDICACIONES POCO HABITUALES

J. Jurado-García<sup>1</sup>, P. Ruiz-Cuesta<sup>1</sup>, A. González-Galilea<sup>1</sup>, L. Zurera-Tendero<sup>2</sup>, M. de la Mata-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad Clínica de Aparato Digestivo. <sup>2</sup>Servicio de Radiología Intervencionista. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

## Resumen

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI), conocida internacionalmente por su abreviatura TIPS (transjugular intrahepatic portosystemic shunt), consiste en la creación de una comunicación vascular a través del parénquima hepático entre la vena porta y la vena cava inferior. Este procedimiento conlleva un notable descenso del gradiente de presión portal, constituyendo un mecanismo eficaz en el tratamiento de las principales complicaciones derivadas de la hipertensión portal, en especial en el contexto clínico del paciente cirrótico. Es bien conocido el papel de la DPPI como terapia en la profilaxis secundaria de la hemorragia digestiva de origen varicoso así como en el tratamiento de rescate del episodio hemorrágico agudo pero el marco de sus indicaciones no acaba aquí ya que se considera un procedimiento seguro y eficaz en el tratamiento de otras complicaciones consecuencia de la hipertensión portal. La ampliación de las indicaciones de esta técnica va unida al desarrollo de nuevos materiales (prótesis recubiertas con PTFE) que reducen de forma significativa la disfunción de la DPPI, en especial la relacionada con la trombosis y estenosis de la prótesis. El objetivo de esta revisión es el de describir el estado actual de la DPPI en el tratamiento de las complicaciones de la

hipertensión portal distintas a la hemorragia digestiva, ya sea como terapia de elección o como método alternativo.

**Palabras clave:** DPPI. TIPS. Ascitis refractaria. Síndrome hepatorenal. Hidrotórax. Síndrome de Budd-Chiari. Síndrome hepatopulmonar.

## Aspectos técnicos, indicaciones y complicaciones

### Procedimiento

La derivación percutánea portosistémica intrahepática (DPPI), generalmente conocida por su abreviatura TIPS, acrónimo de las iniciales de su denominación anglosajona "transjugular intrahepatic portosystemic shunt", consiste en la creación de una comunicación a través del parénquima hepático entre la vena porta y la vena cava inferior.

Los aspectos técnicos de la DPPI están bien establecidos en la actualidad<sup>1</sup>. En nuestro medio su realización es llevada a cabo generalmente por radiólogos intervencionistas, bien con sedación consciente o, en casos de inestabilidad hemodinámica o situaciones en las que se prevé un procedimiento prolongado, bajo anestesia general. La DPPI se inicia con la colocación de un introductor vascular de 10F mediante la técnica de Seldinger en una vena central de acceso periférico, habitualmente la vena yugular interna derecha, a través de la cual se alcanza una de las venas suprahepáticas, generalmente la media o

### CORRESPONDENCIA

Juan Jurado-García  
Calle Hernán Cortés, 38  
23712 Jabalquinto, Jaén  
Teléfono móvil: 660031999

juanjg7@hotmail.com

la derecha. Mediante la punción del parénquima hepático con una aguja de 16G se logra acceder a una de las ramas principales de la vena porta, usualmente la derecha, logrando conectar así el sistema venoso portal con la vena cava inferior a través de la vena suprahepática. Una vez alcanzada la rama portal es preciso evitar el colapso del trayecto parenquimatoso hepático creado. Para ello se dilata éste inicialmente con un balón de angioplastia y, posteriormente, se coloca una prótesis autoexpandible de longitud y diámetro variables que mantiene permeable la comunicación vascular de forma permanente. La mayoría de los grupos instaura un tratamiento antibiótico de cobertura de amplio espectro. No se ha demostrado la utilidad de la anticoagulación o antiagregación de forma rutinaria con intención de disminuir el riesgo de trombosis protésica<sup>2</sup>.

La DPPI produce un notable descenso de la presión portal, dejándolo entre 5 y 12 mmHg y del flujo sanguíneo a través de las colaterales portosistémicas, constituyendo un procedimiento eficaz en el tratamiento de las principales complicaciones derivadas de la hipertensión portal. No obstante debe considerarse un procedimiento complejo e invasivo, con una morbi-mortalidad asociada no despreciable, por lo que su realización debe ser indicada por un grupo multidisciplinar constituido por gastroenterólogos, hepatólogos y radiólogos intervencionistas experimentados en el manejo de estos pacientes. El desarrollo de centros de referencia con unidades especializadas permite alcanzar el éxito en la colocación de la DPPI en al menos el 95% de los casos, y de la resolución de la clínica derivada de la hipertensión portal que motivó su indicación en el 90%, resultados técnicos de la DPPI considerados como óptimos en las reuniones de consenso<sup>3</sup>.

### Indicaciones y contraindicaciones

La evaluación del paciente previa a la realización de la DPP se inicia con un estudio clínico y analítico amplio, que permita establecer su función hepática y situación clínica basal. Deben corregirse las alteraciones de la coagulación para evitar complicaciones derivadas de la intervención. Un importante deterioro de la función hepática puede suponer un riesgo elevado asociado al procedimiento, siendo preciso valorar el riesgo-beneficio de forma individualizada en cada caso. Mediante pruebas de imagen no invasivas (ecografía Doppler, tomografía computarizada o resonancia magnética) se valorará la permeabilidad portal, variantes anatómicas y la existencia de lesiones ocupantes de espacio hepáticas, situaciones que pudieran condicionar la viabilidad de la técnica. Finalmente es preciso contar con una valoración cardio-respiratoria que incluya un estudio ecocardiográfico en pacientes con antecedentes de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatía o insuficiencia tricuspídea.

Existen una serie de situaciones que no permiten realizar el procedimiento con seguridad y que constituyen contraindicaciones absolutas para el mismo. Entre ellas se encuentran la existencia de un cuadro infeccioso o séptico con mal control, obstrucción biliar, fallo cardíaco congestivo e hipertensión pulmonar grave (presión pulmonar media mayor de 45 mm Hg), aunque no queda claro que pacientes con

incrementos moderados de la presión pulmonar puedan recibir un TIPS con seguridad.

Entre las contraindicaciones relativas se encuentran algunas situaciones anatómicas que dificultan la creación de una derivación portosistémica como es el caso de la enfermedad poliquística hepática, la existencia de hepatocarcinoma, coagulopatía importante (INR > 5), trombopenia (plaquetas < 20000/cm<sup>3</sup>), hipertensión pulmonar moderada, trombosis portal y obstrucción de venas suprahepáticas.

En la **tabla 1** se recogen las indicaciones y contraindicaciones establecidas para la realización de una DPPI.

### Complicaciones

- **Disfunción del la DPPI:** La disfunción de la DPPI desde un punto de vista hemodinámico supone la elevación del gradiente de presión portal previamente descendido tras el procedimiento, siendo significativo si supera los 12 mmHg,

**Tabla 1. Indicaciones y contraindicaciones de la DPPI**

Indicaciones		Contraindicaciones	
Eficacia evaluada mediante estudios controlados	Eficacia evaluada en estudios no controlados	Absolutas	Relativas
Ascitis refractaria del cirrótico	Síndrome hepatorenal tipo I y II	Prevención primaria de la hemorragia digestiva por varices	Hepatocarcinoma
Prevención secundaria de la hemorragia digestiva por varices.	Síndrome de Budd-Chiari.	Insuficiencia cardíaca congestiva	Coagulopatía importante (INR > 5)
	Enfermedad veno-oclusiva hepática.	Hipertensión pulmonar severa	Trombopenia (plaquetas < 20000/cm <sup>3</sup> )
	Síndrome hepatopulmonar	Infección y sepsis	Hipertensión pulmonar moderada
	Hemorragia aguda refractaria por varices.	Obstrucción biliar	Trombosis portal y obstrucción de venas suprahepáticas
	Gastropatía de la hipertensión portal		Enfermedad poliquística hepática
	Ectasia vascular antral		
	Hemorragia por varices gástricas		

y desde el clínico, la reaparición de las manifestaciones clínicas derivadas de la hipertensión portal previamente controladas. Las principales causas de disfunción de la DPPI son la trombosis de la prótesis, generalmente de aparición precoz incluso en las primeras 24 horas tras el procedimiento, y la estenosis y oclusión de la misma. Este último proceso, más frecuente con prótesis no recubiertas y de desarrollo más tardío en los 6-12 meses posteriores, es debido a la proliferación intraprotésica de fibras de colágeno y células endoteliales, que forman una "pseudointima" que puede llegar a ocluir la prótesis<sup>4</sup>. No existen unos criterios definitivos para establecer la definición de DPPI disfuncionante en referencia al grado de estenosis, pero el más utilizado es la reducción del calibre superior al 50%. El estudio ecográfico Doppler resulta de gran utilidad para lograr un diagnóstico precoz no invasivo de esta complicación; la presencia de una velocidad de flujo portal inferior a 28 cm/s, un flujo en las ramas portales intrahepáticas hepatópeto y la presencia de ascitis en pacientes en los que había desaparecido hacen muy probable un mal funcionamiento de la derivación<sup>5</sup>. La frecuencia de aparición de la disfunción protésica varía en relación al tipo de prótesis utilizada, la duración del seguimiento de los enfermos y los criterios y métodos utilizados para su detección. En el caso de las prótesis no recubiertas, ampliamente utilizadas en los años noventa, la tasa de disfunción de la prótesis llegaba a ser de hasta el 50-80%<sup>6</sup>.

- **Encefalopatía hepática:** El desarrollo de encefalopatía tras la creación de la derivación portosistémica mediante la DPPI constituye una de las complicaciones que más ha limitado su uso, llegando a aparecer según las series entre el 5-44%, generalmente asociado a gradientes menores de 5 mmHg. Si bien la existencia de encefalopatía hepática previa aumenta el riesgo de aparición tras la DPPI, sólo los casos en los que no es posible su control con tratamiento médico habitual suponen una contraindicación formal para el procedimiento. Los factores que se han asociado con un incremento del riesgo de encefalopatía tras la creación del TIPS han sido el alcohol, el sexo femenino, la edad, la hipoalbuminemia, historia previa de encefalopatía y la presencia de encefalopatía hepática en el momento de llevar a cabo el procedimiento<sup>7, 8</sup>. El control de la encefalopatía se lleva a cabo mediante la terapia estándar y rara vez hay que intervenir sobre el TIPS para el control de la encefalopatía<sup>9, 10</sup>. La encefalopatía que aparece tras la DPPI responde habitualmente bien al tratamiento médico convencional, y sólo en apenas un 5% es preciso intervenir sobre la prótesis, reduciendo su calibre y disminuyendo su flujo para lograr su control.

La utilización en la actualidad de prótesis recubiertas de politetrafluoroetileno (PTFE) ha reducido significativamente la frecuencia de aparición de la disfunción. Frente a las prótesis no recubiertas clásicas, las de PTFE logran una menor tasa de disfunción y disminuyen la necesidad de reintervenciones para mantener la permeabilidad protésica, todo ello sin aumentar la incidencia de encefalopatía hepática como efecto secundario<sup>11, 12</sup>. Los efectos sobre la supervivencia son más controvertidos, aunque existen estudios que muestran también mejores resultados con las prótesis de PTFE<sup>13</sup>. Con todo ello parece recomendable la utilización de las prótesis recubiertas de PTFE a pesar de su mayor coste directo.

- **Otras complicaciones** son la hemorragia intraperitoneal secundaria a la punción de la cápsula hepática (1-2%), aparición de fistulas arteriovenosas o hemobilia (<5%), migración de la prótesis (10-20%), hemólisis (10-15%), cuadros infecciosos y sépticos (2-10%) o la muy rara aparición de infartos hepáticos.

## Ascitis refractaria

El International Ascites Club en una publicación en *Hepatology* en 1996, definió ascitis refractaria (AR) en el paciente con cirrosis como la que no puede eliminarse o prevenirse con un tratamiento médico adecuado<sup>14</sup>. En esta definición se incluyen dos grupos de pacientes. Por un lado, aquellos con ascitis resistente a tratamiento diurético, en los que no se consigue eliminar la ascitis o la ascitis tensa reaparece antes de las 4 semanas, a pesar de que el paciente esté recibiendo una dieta hiposódica y tratamiento diurético a dosis máximas (espironolactona 400 mg/día y furosemida 160 mg/día). El otro grupo lo constituirían los pacientes con ascitis intratable con diuréticos a las dosis necesarias debido a que desarrollan complicaciones que obligan a interrumpir el tratamiento, especialmente encefalopatía hepática en ausencia de otros factores desencadenantes, deterioro de la función renal (definido como un aumento del 100% en la creatinina sérica siempre que el valor final supere los 2 mg/dl), hiponatremia (definida como el descenso de la concentración sérica de sodio > 10 mEq siempre que el valor final sea < 125 mEq/l) o hiperpotasemia (definida como una concentración de potasio sérico > 6 mEq/l).

Una vez desarrollada la ascitis refractaria la media de la supervivencia en estos pacientes es de aproximadamente 6 meses<sup>15</sup> por lo que debe considerarse una indicación para la inclusión en lista de trasplante hepático, ajustada a la puntuación MELD como habitualmente se realiza<sup>16, 17</sup>. No obstante los valores de INR, creatinina y bilirrubina séricas, variables que conjugadas resultan en la puntuación MELD, pueden no reflejar en estos pacientes de forma fiel su mal pronóstico<sup>18</sup>. Para evitarlo se ha generalizado la aplicación del conocido como "MELD sodio", que discrimina mejor en los enfermos con ascitis refractaria al incluir los niveles séricos de sodio, factor determinante en su fisiopatología<sup>19, 20</sup>. Otros factores asociados a un peor pronóstico que se han de tener en cuenta son la hipotensión arterial, valores reducidos de sodio urinario y elevada puntuación en la escala de Child-Pugh<sup>16, 21</sup>.

El objetivo del tratamiento de la ascitis consiste en reducir la sintomatología relacionada con el acúmulo abdominal de líquido, así como la aparición de complicaciones derivadas de ello, como el desarrollo de hernias de pared abdominal. La instauración de una dieta hiposódica estricta junto con el tratamiento diurético, puede contrarrestar el balance positivo de sodio y ser suficiente para el control de la ascitis en algunos casos. Sin embargo, el uso de diuréticos fracasa en lograr una correcta excreción renal de sodio, aunque en los pacientes solo con respuesta parcial, el tratamiento diurético puede ser mantenido si no produce complicaciones relevantes. A pesar

de tener una importante retención de sodio, la disminución de la capacidad renal de excreción de agua libre induce una hiponatremia dilucional. La disminución marcada del flujo sanguíneo renal, con el consecuente descenso del filtrado glomerular, conduce finalmente al desarrollo de un síndrome hepatorenal en hasta un tercio de los enfermos<sup>14</sup>. Son diversas las medidas que podemos aplicar para evitar esta progresión. La realización de paracentesis evacuadoras periódicas, con reposición de albúmina para prevenir la disfunción circulatoria, se ha mostrado segura y eficaz en los pacientes con ascitis refractaria<sup>14, 22, 23</sup>, considerándose en la actualidad como la primera opción. La instauración de una comunicación peritoneovenosa está abandonada y la opción del trasplante ha de contemplarse de forma individualizada como tratamiento final. Recientemente se ha iniciado la comercialización fármacos que incrementan la excreción de agua libre, conocidos como vaptanes, útiles en el tratamiento de la hiponatremia asociada a la hipervolemia, característica de estos pacientes<sup>24</sup>.

La DPPI reduce eficazmente el gradiente de presión portal, factor fisiopatológico determinante en el desarrollo de la ascitis refractaria. Es por ello que la DPPI se ha propuesto como tratamiento en los enfermos sin un buen control con paracentesis evacuadoras o con rechazo a las hospitalizaciones repetidas que conllevan, así como en aquellos que desarrollen complicaciones derivadas de ellas<sup>25</sup>. Existen varios estudios que comparan sus resultados con la realización de paracentesis evacuadoras con infusión de albúmina.

El primer estudio publicado aleatorizado<sup>26</sup> solo obtuvo una mejoría clínica significativa en los pacientes con un deterioro moderado de su función hepática (Child-Pugh B), apreciando por el contrario una mayor frecuencia de encefalopatía en los pacientes con DPPI, así como una menor supervivencia global a los dos años. No se encontraron sin embargo diferencias en cuanto a la mortalidad en pacientes Child-Pugh B. Resultados más favorables se recogen en el trabajo publicado por Rössle et al<sup>27</sup>, donde la DPPI controlaba mejor la reaparición de ascitis sin mayores tasas de encefalopatía. La DPPI lograba además aumentar la supervivencia libre de trasplante hepático frente a las paracentesis repetidas. No pudieron demostrarse diferencias significativas en la supervivencia a los dos años en el trabajo de Ginés et al<sup>28</sup> (26% vs 30%,  $p=0,051$ ), aunque sí parecía existir un menor riesgo de recurrencia de las ascitis y de desarrollo de síndrome hepatorenal en los pacientes con DPPI, pero con mayores tasas de encefalopatía y un mayor coste económico. En un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico de Sanyal et al<sup>29</sup>, el control de la ascitis era superior con la DPPI que con las paracentesis repetidas (58% vs 16%,  $p<0,001$ ), al igual que lo era la frecuencia de episodios de encefalopatía hepática, aunque sin significación estadística (38% vs 21%,  $p=0,058$ ). Por el contrario no existían diferencias en cuanto a la mortalidad, supervivencia libre de trasplante hepático, aparición de otras complicaciones de la cirrosis distinta de la encefalopatía, número de consultas en urgencias y de hospitalizaciones y calidad de vida. Sin embargo, en un estudio prospectivo aleatorizado<sup>30</sup> que comparó la DPPI frente a paracentesis periódicas con infusión de albúmina, la supervivencia sin trasplante hepático tanto al

año como a los dos años fue significativamente superior en el grupo tratado con la derivación (77% y 59% vs 52% y 29% respectivamente). La asignación al tratamiento con paracentesis y una elevada puntuación MELD fueron los únicos factores que se asociaron de forma independiente con la mortalidad. Aunque el fracaso del tratamiento fue mayor en el grupo tratado con paracentesis, los pacientes con DPPI sufrieron un mayor número de episodios graves de encefalopatía, si bien la respuesta global al tratamiento con lactulosa y/o neomicina fue buena.

El análisis de los distintos estudios publicados ofrece sólo una información limitada. Los procedimientos realizados al inicio del desarrollo de la DPPI<sup>26</sup> obtienen unos resultados en cuanto al éxito en establecer la derivación y la eficacia en lograr el descenso del gradiente de presión portal, bastante inferiores respecto a los estudios más recientes, con mayor experiencia en la técnica. Por otra parte la selección de los pacientes para la inclusión en los estudios comparativos con la paracentesis puede hacer que los resultados no sean comparables. Los parámetros de función renal y hepática (fundamentalmente niveles plasmáticos de creatinina y bilirrubina) adquieren especial importancia como criterios de inclusión en la mayoría de los casos. Si asumimos que la DPPI puede tener un efecto deletéreo sobre la función hepática, pero positivo sobre la función renal, y por el contrario la paracentesis puede provocar un deterioro de la función renal sin afectar inicialmente la función hepática, todos los estudios deberían tomar como referencia para la inclusión de los enfermos los mismos valores. Así muchos de los trabajos incluyen pacientes con cifras de bilirrubina elevadas en niveles variables, lo que indica una enfermedad hepática avanzada, e incluso alguno además con función renal normal<sup>29</sup>, todo lo cual puede influir en detrimento del resultado final de la DPPI. Por otra parte, son muy dispares los criterios de selección de los participantes en los estudios, lo que dificulta la extracción de conclusiones. Así son criterios de exclusión niveles de bilirrubina superiores a 5 mg/dL<sup>28, 30</sup>, INR > 2,0<sup>29</sup>, existencia de encefalopatía significativa<sup>28</sup>, infecciones bacterianas en curso<sup>26, 29, 30</sup> y fracaso renal<sup>26-28, 30</sup> o insuficiencia cardio-respiratoria<sup>27, 29, 30</sup>. Por último, no todos los estudios ofrecen resultados en cuanto a supervivencia y aquellos que lo incluyen, su análisis es bastante heterogéneo.

Existen distintos metaanálisis<sup>31-34</sup> que recogen los datos de los pacientes analizados en cada uno de los estudios anteriores<sup>16-30</sup>. Todos ellos coinciden en que la recurrencia de la ascitis en los pacientes tratados con TIPS a los 3 y 12 meses es menor que en los pacientes tratados con paracentesis y reposición de albúmina, sin embargo, la frecuencia de encefalopatía hepática alcanza cifras superiores. Tres metaanálisis no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia<sup>31, 32, 34</sup>. La discrepancia en cuanto a los resultados de supervivencia extraídos puede explicarse por el propio análisis estadístico y el cálculo de heterogeneidad<sup>30, 31</sup>. Así, en el metaanálisis de D'Amico<sup>33</sup> se excluyó un estudio<sup>26</sup> considerado como fuente de heterogeneidad para el análisis de la supervivencia, concluyendo que la DPPI se asociaba a una tendencia a mejorar la supervivencia en los pacientes tratados. De especial relevancia resulta la valoración de la supervivencia previa al trasplante hepático. En este sentido la

DPPI ofrece mejores resultados que la paracentesis periódica, con supervivencias medias a los 6, 12, 24 y 36 meses de 75,1%, 63,1%, 49%, 38,1% y 65,3%, 52,5%, 35,2% y 28,7% respectivamente ( $p=0,035$ )<sup>23</sup>. El análisis de los estudios que incluían datos sobre supervivencia<sup>15, 17, 18</sup>, identifica como factores independientes predictores de mortalidad la mayor edad, niveles plasmáticos elevados de bilirrubina y bajos de sodio, la puntuación MELD y la asignación de paracentesis como tratamiento.

Debido al mal pronóstico de los pacientes con ascitis refractaria, la limitada eficacia de las paracentesis periódicas y sus posibles complicaciones asociadas, especialmente el deterioro de la función renal, la DPPI puede ofrecer una alternativa terapéutica en un grupo seleccionado de pacientes. Su realización debe considerarse en aquellos casos en los que la paracentesis resulta ineficaz o se requiere su realización con excesiva frecuencia. En este grupo de enfermos la recurrencia de la ascitis sería menor tras la DPPI, mientras que el riesgo de encefalopatía, aunque asumible, mayor. Queda aún por establecer de forma definitiva la mejoría en la supervivencia global y previa al trasplante. Por el contrario, no serían candidatos a la DPPI aquellos pacientes con insuficiencia hepática avanzada (bilirrubina sérica  $>5$  mg/dl, INR  $>2$  o Child Pugh  $>11$ ), encefalopatía hepática crónica o encefalopatía grado 2 o mayor, insuficiencia renal progresiva, infección concomitante o enfermedad grave cardiopulmonar<sup>25</sup>.

## Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal (SHR) constituye una de las principales complicaciones que pueden desarrollar los pacientes con cirrosis hepática y ascitis. Se definió inicialmente como una alteración de la función renal potencialmente reversible, secundaria a una intensa vasoconstricción renal y posterior reducción del filtrado glomerular, desarrollada de forma espontánea o desencadenada por algún factor precipitante<sup>36</sup>. Esta definición fue posteriormente revisada en algunos conceptos en 2007<sup>37</sup> como recogemos en la **tabla 2**.

Fisiopatológicamente el SHR es el resultado de una sucesión de procesos interrelacionados, desarrollados en el paciente cirrótico avanzado. La vasodilatación esplácnica presente en la hipertensión portal provoca una disminución del volumen arterial efectivo y un descenso de la presión arterial media, que se traduce en una reducción del gasto cardíaco<sup>38</sup> y una activación de sistemas vasoconstrictores endógenos, en especial del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>39</sup>.

El diagnóstico de SHR se realiza mediante una serie de criterios que se basan en la exclusión de otras causas de insuficiencia renal, puesto que no existen hallazgos analíticos específicos del mismo<sup>37</sup>. Su detección y tratamiento debe ser precoz, ya que conlleva un mal pronóstico a corto y medio plazo, así como un aumento de la morbi-mortalidad después del trasplante hepático<sup>40</sup>.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de Síndrome Hepatorrenal**

- Cirrosis con ascitis
- Creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dl ( $133\mu\text{mol/L}$ )
- Ausencia de shock
- Ausencia de mejoría de la función renal (descenso hasta un valor  $< 1,5$  mg/dl) después de 2 días sin tratamiento diurético y con expansión plasmática con albúmina a razón de 1 gr/kg/día hasta un máximo de 100 gr/día.
- Descartar tratamiento actual o reciente con fármacos nefrotóxicos
- Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa, reflejada por una proteinuria  $> 500$  gr/día, microhematuria ( $> 50$  hematíes/campo) y/o alteraciones en la ecografía renal.

Clásicamente se diferencian dos tipos de síndrome hepatorenal<sup>37</sup>:

- SHR tipo 1: Se caracteriza por una insuficiencia renal aguda rápidamente progresiva y de muy mal pronóstico, con aumento de la creatinina sérica superior al 100% respecto al valor basal, alcanzando un valor final superior a 2,5 mg/dL. Si bien en numerosas ocasiones no es posible identificar un factor precipitante, frecuentemente se asocia a un cuadro infeccioso o a una hepatitis aguda alcohólica.

- SHR tipo 2: En este caso se desarrolla una insuficiencia renal moderada y estable, con un aumento de la creatinina entre 1,5-2,5 mg/dL. Este tipo es característico de los pacientes con ascitis refractaria. El deterioro de la función renal puede agravarse y evolucionar a un SHR tipo 1, empeorando gravemente el pronóstico.

El abordaje terapéutico de uno u otro tipo es distinto. Los pacientes con SHR tipo 1 requieren hospitalización en unidades que permitan una monitorización hemodinámica estrecha para controlar adecuadamente el balance de fluidos. En la actualidad está bien establecido, basándose en la fisiopatología del proceso, que el tratamiento de elección son los fármacos vasoconstrictores asociados a una expansión plasmática con albúmina<sup>41</sup>. La terlipresina, análogo de la vasopresina con potente efecto vasoconstrictor esplácnico, es el más utilizado. Este fármaco logra un aumento de la supervivencia de los pacientes con SHR tipo 1, aunque sólo se consigue una respuesta completa en el 40% de los casos cuando se tratan un máximo de 15 días en asociación con albúmina<sup>42</sup>. Se ha demostrado que niveles de bilirrubina inferiores a 10 mg/dL al inicio del tratamiento y un aumento de la presión arterial media superior a 5 mmHg al tercer día de su administración se asocian a una mejor respuesta<sup>43</sup>. Sin embargo no está establecida la eficacia y seguridad de su uso en el SHR tipo 2. Por otra parte, sólo en pacientes en lista de

espera de trasplante sin respuesta al tratamiento vasoconstrictor se beneficiarían del tratamiento sustitutivo renal, especialmente la hemodiálisis<sup>25</sup>. La diálisis con albúmina se considera por el momento un tratamiento experimental hasta disponer de más información. Finalmente, los pacientes que desarrollan un SHR tipo 1 deben ser considerados para trasplante como tratamiento definitivo, que logra una supervivencia media del 60% a los tres años<sup>44</sup>.

A pesar de que el trasplante hepático se considera el único tratamiento definitivo del SHR, el deterioro de la función renal pretrasplante se asocia a una elevada mortalidad posterior<sup>45</sup>. En este escenario, en los últimos años se ha considerado que la DPPI podría ser útil en los pacientes candidatos a trasplante que desarrollen un SHR refractario a tratamiento, mejorando la función renal y por tanto los resultados del trasplante<sup>46</sup>.

Disponemos de los resultados de algunas series de pacientes con SHR en los que la DPPI parece mejorar la función renal, si bien más lentamente que utilizando el tratamiento convencional de vasoconstrictores y albúmina. Brensing et al<sup>47</sup> analizaron el resultado de la DPPI en 31 de 41 pacientes con SHR no candidatos a trasplante (14 tipo 1 y 17 tipo 2). La DPPI lograba una reducción significativa del gradiente de presión portal, así como una mejoría estable tanto del aclaramiento de creatinina como de la excreción urinaria de sodio. La supervivencia al año fue del 20% en los enfermos con SHR tipo 1 y del 70% con tipo 2, significativamente superiores a los enfermos sin DPPI. El nivel de bilirrubina y el tipo de SHR se identificaron como factores predictores de supervivencia. Guevara et al<sup>48</sup> evaluaron el efecto de la DPPI sobre la función renal y los sistemas vasoactivos en siete pacientes con SHR tipo 1. Los niveles plasmáticos de creatinina y nitrógeno ureico, el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal mejoraron en seis de los siete pacientes 30 días después de la DPPI. Esta mejoría de la función renal se asoció a un descenso de la actividad plasmática de la renina, la aldosterona y la norepinefrina. La supervivencia media fue de casi cinco meses y tres pacientes sobrevivieron más de tres meses tras la DPPI. Debido a la elevada recidiva de la insuficiencia renal en pacientes que inicialmente responden al tratamiento vasoconstrictor, también se ha estudiado el papel de la DPPI como tratamiento de mantenimiento en pacientes inicialmente respondedores a tratamiento farmacológico. Wong et al<sup>49</sup> incluyeron 14 pacientes con SHR tipo 1 tratados con una combinación de midodrina, octreótido y albúmina. En cinco de los 10 pacientes que lograron un descenso estable de la creatinina plasmática al menos durante 3 días se les realizó una DPPI. A los 12 meses se logró una normalización del filtrado glomerular y la excreción urinaria de sodio, así como de los niveles de renina plasmática y aldosterona, consolidando los resultados logrados por el tratamiento médico. Por último, Testino et al<sup>50</sup> obtuvieron una mejoría significativa de los parámetros de función renal en 18 pacientes con cirrosis hepática avanzada y SHR tipo 2 en lista de trasplante. Dado que la insuficiencia renal pretrasplante es uno de los factores mejor establecidos implicados en la supervivencia del receptor, proponen la realización de la DPPI como puente al trasplante en pacientes candidatos con SHR.

A pesar de los resultados publicados en estas series, actualmente no podemos recomendar en la práctica clínica la DPPI en pacientes con SHR<sup>51</sup>. Sus conclusiones son de una aplicabilidad muy limitada, ya que se basan en los datos recogidos de un escaso número de pacientes y en muchas ocasiones sin enfermedad hepática avanzada, que es lo que precisamente caracteriza al SHR.

## Hidrotórax hepático

El hidrotórax hepático es una complicación derivada de la hipertensión portal poco frecuente, que aparece en pacientes con cirrosis descompensada con una prevalencia del 5%<sup>52</sup>. Se define como la presencia de derrame pleural de una cantidad superior a los 500 ml una vez excluida la existencia de enfermedad cardiopulmonar<sup>53</sup>. Parece estar relacionado con la existencia de microperforaciones a nivel de la porción tendinosa del diafragma<sup>54</sup>. Aunque hasta en el 70% de las ocasiones queda limitado al hemitórax derecho, puede ser bilateral<sup>55</sup> o afectar sólo al hemitórax izquierdo. Suele coexistir con la presencia de ascitis, aunque también puede aparecer de forma aislada<sup>56</sup>. El síntoma fundamental del hidrotórax hepático es la disnea, que puede aparecer acompañada de tos irritativa. Estos síntomas se manifiestan cuando el volumen de líquido acumulado supera los 500 ml y, al contrario de lo que ocurre en los hidrotórax de origen tumoral o inflamatorio, no es habitual la presencia de dolor torácico. La complicación más grave del hidrotórax hepático es el desarrollo de empiema bacteriano espontáneo. Ocurre en alrededor del 10% de pacientes<sup>57</sup> y los gérmenes causales suelen ser de origen entérico, tal y como ocurre en la peritonitis bacteriana espontánea.

La acumulación progresiva del líquido en la cavidad pleural se acompaña de forma paralela de un deterioro de la calidad de vida del paciente y de un mayor riesgo de infección, especialmente con volúmenes superiores a los dos litros, por lo que su detección y tratamiento precoz resulta imprescindible<sup>52</sup>. Inicialmente deben instaurarse medidas similares a las utilizadas para el tratamiento de la ascitis. La restricción salina y administración de diuréticos de acción distal como la espironolactona, asociado a diuréticos del asa según respuesta, puede ser suficiente en la mayoría de los casos. En aquellos pacientes en los que el tratamiento médico resulta ineficaz y el derrame pleural progresa, se han intentado distintas alternativas terapéuticas que actúan localmente en la cavidad pleural. La toracocentesis permite la extracción del líquido acumulado, obteniendo una mejoría clínica inmediata. Sin embargo es un procedimiento invasivo, no exento de complicaciones, poco aceptado por los pacientes y cuya eficacia es transitoria, siendo precisa su repetición a medida que el derrame recidiva<sup>58</sup>. La pleurodesis se ha propuesto como medida definitiva para el control del derrame. No obstante el paso continuo del líquido desde la cavidad abdominal al tórax diluye el agente esclerosante instilado, dificultando la sínfisis entre las hojas pleurales visceral y parietal y por tanto su eficacia. De hecho apenas en el 40% de los pacientes con hidrotórax hepático asociado a ascitis se logra obtener

resultados satisfactorios. Además para su realización es preciso evacuar previamente toda la cavidad pleural, lo que obliga a la colocación de un tubo de drenaje, que añade complejidad y riesgo al procedimiento<sup>59</sup>. Finalmente, con el desarrollo de la videotoracoscopia, se ha intentado actuar de forma selectiva sobre las comunicaciones diafragmáticas, sellándolas con distintas sustancias. Aunque de este modo se logra una completa exploración de la cavidad pleural, la identificación de las zonas susceptibles de tratar es muy difícil, por lo que la tasa de éxitos no alcanza el 50% y, al ser un procedimiento invasivo realizado en pacientes de riesgo, la mortalidad en el seguimiento a corto plazo puede ser de hasta el 40%<sup>60</sup>. La situación clínica provocada por el deterioro de la función hepática de estos enfermos hace que todas estas medidas conlleven un elevado riesgo y, sin embargo, sus resultados sean muy limitados.

La inequívoca relación entre el desarrollo del hidrotórax hepático y la existencia de hipertensión portal hace de la DPPI una atractiva opción terapéutica en estos pacientes. La primera comunicación que analizó los resultados de la DPPI en pacientes con hidrotórax hepático refractario fue publicada por Strauss et al<sup>61</sup>, en la que se lograba la mejoría sintomática en cinco pacientes. Desde entonces disponemos de distintas series de casos y algunos estudios no controlados que evalúan su eficacia y seguridad en esta entidad.

Gordon et al<sup>62</sup> describieron 24 pacientes con cirrosis hepática en estadio funcional de Child-Pugh B y C con hidrotórax hepático refractario, sometidos a toracocentesis periódicas, a los que se les realizó una DPPI. Tras un periodo de seguimiento medio de 7,2 meses la respuesta clínica global fue considerada como satisfactoria en el 79% de los casos. En 14 enfermos desaparecieron por completo los síntomas y en otros cinco disminuyó la necesidad de toracocentesis. De los 12 pacientes con un seguimiento superior a dos meses, ocho presentaron un incremento significativo de los niveles séricos de albúmina, con una media de 1,2 g/dl (0,1-2,2 g/dl), y siete mejoraron los parámetros de función hepática respecto a su situación basal, lo que evitó en dos casos la necesidad de trasplante hepático. Similares tasas de respuesta clínica y radiológica muestra la serie de Spencer et al<sup>63</sup>. En ella se incluyen 21 pacientes con estadio funcional B y C con un periodo de seguimiento medio de 223 días. La desaparición completa o parcial de los síntomas se alcanzó en el 74% de los casos, y la resolución al menos parcial de la semiología radiológica en el 84%. Los pacientes sin respuesta tenían una menor supervivencia en el primer mes tras la DPPI. Jeffries et al<sup>64</sup> lograron una completa respuesta hemodinámica tras la DPPI en 12 pacientes, con un descenso del gradiente de presión portal por debajo de 12 mmHg. La mejoría clínica se logró en el 58% de los enfermos, sin que se pudiera establecer una asociación entre la respuesta y la edad, estadio funcional ni aclaramiento de creatinina basal. La supervivencia a los 30 días fue del 75% y la mortalidad precoz se asoció a una edad superior a 65 años, aunque sin alcanzar significación estadística. En una de las series con mayor número de casos incluidos (40 pacientes), la mejoría clínica y la resolución completa del hidrotórax

fue del 82% y 71% respectivamente<sup>65</sup>. En los pacientes con un periodo de seguimiento superior a 12 meses se logró la mejoría del estadio funcional (Child-Pugh 8,6 $\pm$  1,8 vs 6,7 $\pm$  1,5), de la concentración sérica de albúmina (3,1 $\pm$  0,5 vs 3,6 $\pm$  0,5 g/dl) y la excreción urinaria de sodio (22 $\pm$  29 vs 89 $\pm$  43 mmol/24h), con una supervivencia al año del 64%. Tanto la respuesta clínica como la supervivencia se correlacionaban de forma inversa en pacientes mayores de 60 años. Wilputte et al analizaron 28 pacientes, logrando una disminución del derrame pleural y de la sintomatología en el 68%, la respuesta radiológica en 57% y una supervivencia libre de trasplante en el primer año del 41,2%. Además de la edad, el grado de deterioro de la función hepática basal se mostró como factor predictor de mala respuesta y mayor mortalidad, siendo la clasificación de Child-Pugh más discriminativa que el MELD en este ámbito<sup>66</sup>. El estudio más amplio en lo que a número de pacientes se refiere se ha publicado recientemente por el grupo de Dhanasekaran<sup>67</sup>. Se incluyeron de forma retrospectiva y consecutiva 73 pacientes, entre los años 1992 y 2008. Se evaluó la respuesta al mes y a los seis meses con un periodo de seguimiento medio de 759 días. En todos ellos se logró una respuesta hemodinámica tras la DPPI. La tasa de respuesta clínica al mes y seis meses fue del 79% y 75%, con una supervivencia al año del 48%. El análisis multivariante reveló que la función hepática basal medida por MELD, con un punto de corte de 15, y la respuesta clínica tras la DPPI, eran variables asociadas de forma independiente con la supervivencia, tanto en los primeros 3 meses como en los primeros 5 años. La disfunción renal previa al procedimiento, valorada por los niveles de creatinina plasmática, se asociaba a una mayor mortalidad a los 30 días.

Existe una serie de limitaciones importantes para indicar de forma absoluta la realización de una DPPI en los pacientes con hidrotórax hepático refractario. Los estudios de los que disponemos incluyen pocos enfermos, son observacionales y de carácter retrospectivo, contando generalmente con un largo periodo de inclusión y poco tiempo de seguimiento. Los avances técnicos y del propio material de las prótesis utilizadas, especialmente con la implantación de las nuevas prótesis de PTFE, dificulta además la interpretación de los resultados. No obstante, hemos de aceptar que la escasa incidencia de esta complicación hace difícil la posibilidad de contar con estudios aleatorizados y controlados frente a otras opciones de tratamiento. Por todo ello, y teniendo presente que las escasas alternativas terapéuticas disponibles en estos pacientes son de eficacia limitada y morbilidad significativa, la DPPI podría contemplarse de forma individualizada en aquellos pacientes con hidrotórax refractario a tratamiento médico<sup>51</sup>, con buena función hepática y edad inferior a 65 años.

## Síndrome de Budd-Chiari

El Síndrome de Budd-Chiari (SBC) es una entidad poco frecuente que agrupa distintas patologías, cuyo punto común es la obstrucción del flujo venoso hepático debido a la oclusión de las venas suprahepáticas o de la vena cava inferior

(VCI) en su segmento suprahepático<sup>68</sup>. Atendiendo al proceso que provoca la obstrucción el SBC se clasifica en primario o secundario. Hablamos de SBC primario cuando la afectación es endoluminal, ya sea endoflebitis, trombosis o membranas<sup>69</sup>.<sup>70</sup>. En nuestro medio, se afectan fundamentalmente las venas hepáticas y se demuestra enfermedad protrombótica en más del 75% de los casos<sup>71</sup>. El SBC secundario se asocia con frecuencia a hipernefomas con invasión de la vena cava, sarcomas de cava o con infiltración por tumores hepáticos muy agresivos<sup>72</sup>. La gravedad del cuadro clínico viene determinada por el número de venas afectadas y la magnitud y velocidad de instauración de la obstrucción al flujo sanguíneo. La tendencia natural de la enfermedad es presentar varios episodios de trombosis separados en el tiempo, cuyo daño sobre el parénquima hepático se iría sumando<sup>69</sup>.<sup>70</sup>. Entre los distintos episodios las áreas de parénquima con obstrucción del flujo venoso pueden desarrollar colaterales veno-venosas que descomprimen las zonas afectadas, de tal forma que dichos episodios pueden pasar desapercibidos desde el punto de vista clínico y el paciente permanecer asintomático hasta que el daño hepático sea significativo<sup>73</sup>.

Los signos y síntomas típicos en las formas crónicas y subagudas son el dolor abdominal, la aparición de ascitis, hepato-esplenomegalia, varices esófago-gástricas y dilatación de las venas subcutáneas del tronco, mientras que las formas agudas y fulminantes pueden debutar en forma de encefalopatía, náuseas, vómitos e ictericia leve<sup>74</sup>. Las alteraciones analíticas no son específicas, pero permiten avanzar en la sospecha clínica. La ecografía abdominal con estudio Doppler constituye la exploración inicial por su disponibilidad, inocuidad y alta rentabilidad; permite la valoración morfológica del parénquima hepático y hemodinámica del flujo venoso, con una sensibilidad y especificidad del 85%<sup>75</sup>. El angioTAC puede ser útil para confirmar los hallazgos ecográficos, especialmente en caso de procesos tumorales invasivos<sup>76</sup> y la RMN resulta muy útil para diferenciar las formas agudas de las subagudas y crónicas<sup>77</sup>. El diagnóstico definitivo del SBC se obtiene mediante el estudio hemodinámico por cateterismo de las venas suprahepáticas, con el registro de presiones y las características imágenes en "tela de araña" que reflejan las colaterales veno-venosas intrahepáticas<sup>78</sup>. Durante el estudio angiográfico es posible la obtención de material de biopsia hepática y confirmar histológicamente la enfermedad, reduciendo el riesgo que comporta en estos pacientes la biopsia hepática percutánea<sup>79</sup>. Una vez establecido el diagnóstico, los pacientes con SBC deben incluirse en programas de seguimiento, ya que se ha demostrado que presentan un mayor riesgo de desarrollar hepatocarcinoma<sup>80</sup>.

El tratamiento de cada paciente debe individualizarse en función de la extensión de la trombosis y la gravedad de la disfunción hepática. Los objetivos del tratamiento son reconocer y tratar la enfermedad o condición protrombótica subyacente, mantener las venas suprahepáticas permeables mediante un adecuado tratamiento anticoagulante, aliviar la congestión hepática para minimizar el impacto sobre la función hepática y la aparición de síntomas derivados del desarrollo de hipertensión portal, y tratar las complicaciones derivadas de la hipertensión portal, fundamentalmente la aparición de

ascitis y la prevención primaria o secundaria de la hemorragia por varices.

La descompresión del flujo venoso hepático mediante técnicas derivativas constituye el pilar fundamental del tratamiento del SBC de instauración aguda, subaguda o crónica, ya que puede contener o incluso revertir el daño hepático, así como tratar las complicaciones derivadas de la hipertensión portal. Sin embargo, en los casos fulminantes el daño hepático es generalmente demasiado importante como para que la descompresión hepática permita una adecuada regeneración, por lo que el tratamiento de elección es el trasplante hepático. Sólo de forma individualizada la DPPI puede ser útil como puente al trasplante (74). En la actualidad la DPPI ha sustituido prácticamente a la anastomosis portocava laterolateral como procedimiento derivativo de elección. En pacientes seleccionados se considera un procedimiento eficaz y seguro, que ofrece un buen control de los síntomas y un aumento de la supervivencia (81-83). La descompresión mediante DPPI o DIPS (direct intrahepatic portocaval shunt) (84) (aunque más compleja técnicamente) debe ser especialmente contemplada en pacientes con importante deterioro de la función hepática de alto riesgo quirúrgico, en enfermos con opciones a trasplante hepático y en los casos de mayor complejidad en los que la eficacia descompresiva de la anastomosis quirúrgica puede estar comprometida, como la existencia de compresión u obstrucción de la VCI. La introducción de las nuevas prótesis recubiertas de PTFE ha reducido de forma drástica la probabilidad de desarrollar trombosis o estenosis de la prótesis, manteniendo su permeabilidad de forma prolongada (85).

En un intento de identificar aquellos pacientes que se beneficiarían de un procedimiento derivativo, Murad et al (86) analizaron de forma retrospectiva la supervivencia de 237 pacientes diagnosticados de SBC. Recibieron tratamiento anticoagulante el 72% y derivación portosistémica 49% (15% DPPI). La supervivencia al año, cinco y 10 años fue de 82%, 69% y 62% respectivamente. Identificaron como factores independientes determinantes de la supervivencia en el momento del diagnóstico la encefalopatía, ascitis, tiempo de protrombina y bilirrubina. Estos factores se conjugaron en una ecuación pronóstica, que permitía la clasificación de los enfermos en tres grupos atendiendo a su supervivencia a los 5 años del diagnóstico según la puntuación obtenida:  $1,27 \times$  encefalopatía +  $1,04 \times$  ascitis +  $0,72 \times$  tiempo de protrombina +  $0,004 \times$  bilirrubina. Sólo en los pacientes con un mejor pronóstico (grupo I) la anticoagulación parecía ofrecer una tendencia a mejorar la supervivencia (RR 0,14; IC 95%: 0,02-1,21). Por el contrario, la derivación mostraba esa tendencia en los pacientes de pronóstico intermedio (grupo II, RR 0,63; IC 95%: 0,26-1,49).

En muchos casos la DPPI puede considerarse como el tratamiento definitivo del SBC, evitando la necesidad de la realización del trasplante hepático. Un reciente estudio europeo multicéntrico (87) analizó los resultados a largo plazo de la DPPI en 124 pacientes con SBC con insuficiencia hepática avanzada. La supervivencia al año y a los cinco años libre de trasplante hepático fue de 88% y 78% respectivamente.



La edad, INR y bilirrubina se identificaron como factores predictores de supervivencia sin trasplante durante el primer año. Con ellos es posible establecer un índice pronóstico que identifica a un pequeño subgrupo de pacientes con elevado riesgo de mortalidad al año de la DPPI, en los cuales debe indicarse el trasplante precozmente.

Aunque no exista ningún estudio aleatorizado y controlado que compare la DPPI frente a la cirugía derivativa, la DPPI con prótesis recubiertas puede considerarse un procedimiento seguro, eficaz y duradero para la descompresión venosa portal, evitando la alta morbi-mortalidad de la cirugía en estos pacientes.

Podemos concluir que la utilización de la DPPI o DIPS en pacientes diagnosticados de SBC, podría ser útil en aquellos en los que existe un progresivo deterioro clínico, con mala respuesta al tratamiento médico y en algunos pacientes con formas de SBC fulminante, en los que la primera opción es la evaluación para trasplante hepático. La DPPI aumentaría las probabilidades de llegar al trasplante en mejores condiciones, podría evitar la necesidad de realizarlo y sería una alternativa en aquellos casos en los que estuviera contraindicado.

## Síndrome de obstrucción sinusoidal hepático

El síndrome de obstrucción sinusoidal que incluye la enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), se caracteriza por la obstrucción de las venas hepáticas centrales y pequeñas sublobulares, en ausencia de afectación de las venas suprahepáticas. La mayoría de los casos en los países occidentales aparecen en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos, en relación con el acondicionamiento del receptor mediante quimioterapia o radiación<sup>88-90</sup>. También se ha descrito la aparición de la enfermedad en pacientes trasplantados con órganos sólidos que desarrollaron hepatotoxicidad secundaria a la administración de azatioprina<sup>91</sup>, o tras el consumo de alcaloides, alcohol, aceites tóxicos, fármacos como la terbifanina y sustancias tóxicas vegetales<sup>92</sup>. El desarrollo de la enfermedad en los pacientes sometidos a trasplante de médula ósea es muy variable, alcanzando hasta el 70% de los casos. No obstante su incidencia varía en las distintas series dependiendo de las características de la población incluida, el número de pacientes y los criterios diagnósticos establecidos<sup>93, 94</sup>. La aplicación de regímenes no mieloablativos y las menores tasas de infección por virus C en pacientes candidatos a trasplante de médula ósea<sup>95</sup>, ha logrado descender de forma significativa tanto la incidencia como la gravedad de esta entidad en los últimos años.

El diagnóstico precoz del síndrome de obstrucción sinusoidal se ve dificultado por la inespecificidad de sus síntomas y la ausencia de alteraciones analíticas características. El antecedente de un trasplante hematopoyético o el consumo de alguno de los tóxicos relacionados debe hacernos sospechar del cuadro. Es habitual la aparición de

ictericia, la presencia de hepatomegalia y el aumento del peso corporal por retención hídrica, llegando en casos avanzados a desarrollar ascitis<sup>96-99</sup>. Para llegar al diagnóstico de esta entidad en pacientes sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos se han elaborado una serie de premisas que recogemos en la **tabla 2** y que se conocen con el nombre de Criterios diagnósticos de Seattle y Baltimore<sup>100-102</sup> y que se recogen en la **tabla 3**. Las distintas técnicas de imagen para el estudio del hígado (TAC, RMN, ecografía abdominal) permitirán excluir otras entidades responsables más que aportar claves definitivas para su diagnóstico, siendo la disminución del flujo venoso portal intrahepático en ausencia de trombosis del eje esplenoportal en la ecografía Doppler el hallazgo más característico. El diagnóstico definitivo se obtiene con el estudio hemodinámico mediante cateterismo de las venas suprahepáticas y la demostración de congestión centrolobulillar, necrosis y trombos en la luz de las venas centrales en el material de biopsia hepática obtenida por vía transyugular<sup>103</sup>.

En la actualidad no existe ningún régimen terapéutico eficaz para la prevención del desarrollo de este síndrome. Hasta en el 85% de los casos el cuadro clínico regresa espontáneamente, por lo que el tratamiento inicial debe ser sintomático y de soporte<sup>104</sup>. El desarrollo de las complicaciones

**Tabla 3. Criterios de Seattle y Baltimore para el diagnóstico de SOS**

### Criterios de Seattle

Al menos dos de los siguientes tres criterios que ocurran dentro del primer mes tras un trasplante de médula ósea:

- Ictericia
- Hepatomegalia y dolor en hipocondrio derecho.
- Ascitis y/o aumento de peso no explicado por otros motivos

### Criterios de Baltimore

Elevación de la bilirrubina sérica por encima de los 2 mg/dl antes del día 21 después de un trasplante de médula ósea y dos de los siguientes tres criterios:

- Hepatomegalia.
- Aumento de peso mayor de un 5% sobre el basal.
- Ascitis.

### Criterios de Seattle modificados

Coincidencia de dos de los siguientes eventos en los primeros 20 días tras el trasplante de médula ósea:

- Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina sérica mayor de 2 mg/dl)
- Hepatomegalia o dolor en hipocondrio derecho de origen hepático.
- Aumento de peso (> 2% del peso basal) secundario a la retención de líquido.

derivadas de la hipertensión portal hace necesaria la aplicación de medidas terapéuticas dirigidas a mejorar el drenaje venoso hepático. Hasta ahora el tratamiento más extendido es la fibrinólisis con activador tisular de plasminógeno (tPA) asociado o no a la administración de anticoagulantes<sup>105</sup>. También se ha mostrado eficaz el uso de defibrotide, un agente con propiedades antitrombóticas y anti-isquémicas, alcanzándose una tasa de respuesta de hasta el 36% y de supervivencia a los 100 días del 35%<sup>106</sup>. El trasplante hepático podría considerarse como terapia de rescate cuando todas las medidas terapéuticas fallan, si bien es cierto que las altas tasas de mortalidad tras el mismo, sobre todo debido a infecciones graves, limitan en gran parte este procedimiento<sup>107</sup>.

La descompresión del sistema portal mediante la creación de una DPPI se ha propuesto como tratamiento específico de esta patología. Solo disponemos de resultados a partir de series de casos en las que se han incluido pocos pacientes lo que dificulta su valoración en términos de eficacia y seguridad. Smith et al<sup>108</sup> lograron una disminución de la ascitis y una mejoría de la diuresis y las alteraciones de la coagulación en un trasplantado de médula ósea que desarrolló la enfermedad. Fried et al<sup>109</sup> recogen los resultados de seis pacientes con confirmación histológica de EHVO tras trasplante hematopoyético con ictericia progresiva y desarrollo de ascitis. Tras la creación de la DPPI se logró un descenso significativo del gradiente de presión portal en todos (20,2 +/- 4,6 vs 6,7 +/- 1,9,  $p < 0,004$ ), que permitió la mejoría del cuadro clínico, y en tres de ellos también de los trastornos de coagulación. Sin embargo, a pesar de estos resultados solo uno de los pacientes sobrevivió más allá del mes. Similares resultados obtuvieron Zent et al<sup>110</sup> en tres pacientes hematológicos, logrando una buena respuesta clínica (control de ascitis y dolor abdominal), analítica (disminución del tiempo de protrombina y aspartato aminotransferasa, no así de la bilirrubina) y hemodinámica (descenso del gradiente de presión portal y del índice de resistencia arterial hepática). Tampoco ningún paciente sobrevivió más de seis semanas debido fundamentalmente al desarrollo de infecciones. Las dos series más amplias, aunque también con escaso número de pacientes, están publicadas por Azoulay et al<sup>111</sup> y Rajvanshi et al<sup>112</sup>. El primero consta de 10 pacientes con diagnóstico histológico de EHVO y que habían sido trasplantados por diversas enfermedades hematológicas malignas. Inmediatamente tras la creación de la DPPI se observó una disminución del gradiente de presión portal (20 +/- 11 vs 6 +/- 5,  $p < 0,01$ ). A pesar de la respuesta hemodinámica, la mitad de los pacientes fallecieron antes de los diez días por sepsis y fallo multiorgánico. De la otra mitad solo sobrevivió uno más allá de los 6 meses, aunque todos tuvieron una buena respuesta de los parámetros bioquímicos, bilirrubina, tiempo de protrombina y del gradiente de presión portal. Del resto sólo uno tuvo una supervivencia superior a los seis meses, a pesar de que en todos se logró una mejoría analítica significativa. Con resultados similares, Rajvanshi et al incluye 10 pacientes en los que la DPPI reduce el gradiente de presión portal (20 +/- 11 vs 6 +/- 5,  $p < 0,001$ ), mejorando parámetros clínicos y analíticos aunque solo en uno de ellos se consiguió una supervivencia por encima de los 6 meses.

A pesar de que desde un punto de vista fisiopatológico la DPPI puede considerarse a priori un tratamiento específico eficaz y seguro del síndrome de obstrucción sinusoidal, ya que reduce significativamente el gradiente de presión portal en estos enfermos, no es posible con los datos que disponemos asegurar con ello un control definitivo de la enfermedad ni una mejoría en la supervivencia, comprometida en muchas ocasiones por complicaciones infecciosas derivadas de la inmunodepresión y sin que quede clara su relación con la derivación portosistémica creada. Actualmente por tanto no es posible recomendar la creación de una DPPI para el tratamiento de esta enfermedad de forma generalizada<sup>51</sup>. Queda aún por establecer el papel de la DPPI como puente al trasplante hepático en pacientes trasplantados de médula ósea por una enfermedad no maligna.

## Síndrome Hepatopulmonar

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una de las complicaciones más habituales asociadas a la hepatopatía crónica<sup>113</sup>. Se caracteriza por una alteración de la oxigenación arterial secundaria a una distorsión de la circulación pulmonar, como consecuencia de la existencia de dilataciones vasculares intrapulmonares difusas<sup>114</sup> en pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal<sup>115</sup>. Aunque está bien establecida su relación con el desarrollo de una hepatopatía crónica, se han descrito casos aislados en pacientes con hipertensión portal sin cirrosis y hepatitis agudas alcohólicas sin hipertensión portal<sup>116</sup>. Por otra parte su evolución puede ser independiente del deterioro funcional de la enfermedad hepática<sup>117</sup>. El mecanismo fisiopatológico fundamental es una alteración de la relación difusión-perfusión, consecuencia de una pérdida del tono vascular que produce una vasodilatación pulmonar, con apenas reactividad vascular a la hipoxia, y un desequilibrio ventilación-perfusión, lo que determina finalmente el deterioro del intercambio de gases a nivel alveolar<sup>113</sup>. En las alteraciones vasculares implicadas en el SHP se han incluido distintos mediadores, como el óxido nítrico y la endotelina 1, aunque recientes estudios admiten que su desarrollo es fruto de un efecto multifactorial<sup>113, 118</sup>.

La sospecha clínica de SHP se apoya en la aparición de disnea progresiva y característicamente de platipnea (disnea de aparición en bipedestación), asociada a ortodesoxia (disminución de la presión arterial de oxígeno  $\geq 5\%$  o  $\geq 4$  mm Hg al adoptar el ortostatismo)<sup>113</sup>. La presencia de arañas vasculares, acropaquia y cianosis acra hará más probable la existencia de este síndrome. Para su diagnóstico definitivo deben cumplirse tres criterios: hepatopatía crónica de base, defecto en la oxigenación arterial (gradiente alveolo-arterial de O<sub>2</sub>  $\geq 15$  mmHg) y demostración de dilataciones vasculares intrapulmonares (mediante ecocardiografía bidimensional de contraste).

Los tratamientos farmacológicos ensayados hasta la fecha han pretendido contrarrestar la vasodilatación pulmonar implicada en el desarrollo del SHP, bien neutralizando el efecto de sustancias vasodilatadoras o administrando fármacos con

efecto vasoconstrictor. Se han utilizado en distintos estudios no controlados dietas bajas en L-arginina, sustrato de la NO sintetasa, la pentoxifilina como un inhibidor del factor de necrosis tumoral alfa, antibióticos con la finalidad de reducir la traslocación bacteriana, prostaciclina inhalada y sustancias con efecto antioxidante<sup>119-123</sup>. Sin embargo, hasta la fecha ningún tratamiento ha demostrado de forma consistente la mejoría de la oxigenación en pacientes con SHP.

La oxigenoterapia estaría indicada en aquellos pacientes con hipoxemia grave, si bien no hay datos disponibles sobre su eficacia, tolerancia y cumplimiento del tratamiento. Tan solo se han publicado dos casos de SHP tratados con oxigenoterapia domiciliaria en los que se observó una mejoría de la función hepática<sup>124</sup>. Inicialmente el SHP fue una contraindicación formal para el trasplante hepático, al considerarlo una situación irreversible, con una mortalidad postrasplante secundaria a la insuficiencia respiratoria inasumible. Sin embargo, posteriores estudios de supervivencia de pacientes trasplantados con SHP, con seguimientos gasométricos, demostraron que el trasplante hepático lograba revertir el SHP, constituyéndose en la actualidad en el tratamiento de elección para este síndrome<sup>125</sup>.

Entre las estrategias conceptualmente más atractivas para el tratamiento del SHP se encuentra la DPPI, ya que permite descomprimir el sistema portal y disminuir la hipertensión portal, factor fundamental en la patogenia de este síndrome. Sin embargo, la DPPI ha tenido resultados poco consistentes, variables y contradictorios en los diversos casos en los que se ha utilizado, sin que se disponga hasta la fecha de estudios clínicos. El primer caso fue descrito en 1995 por Allgaier<sup>126</sup>, quien observó una mejoría en el SHP de un paciente con cirrosis descompensada al que se le realizó una DPPI como tratamiento de una hemorragia varicosa. En otros tres casos de pacientes con cirrosis e hipertensión portal<sup>127-129</sup>, la creación de una DPPI supuso una reducción del gradiente de presión portal por debajo de 12 mm Hg con discreta mejoría de la oxigenación. Por el contrario, en el caso descrito por Corley<sup>130</sup>, no se consiguió una adecuada reducción del gradiente de presión portal y la hipoxemia se acentuó más en relación con un incremento del cortocircuito intrapulmonar. El periodo de seguimiento en estos pacientes fue corto y dos de ellos recibieron un trasplante hepático en el mismo. También se ha descrito el caso de una niña con atresia de vías biliares y hemorragia digestiva por hipertensión portal, en la que su oxigenación mejoró en la primera semana tras la inserción la DPPI, no refiriendo en los siguientes 8 meses que duró el seguimiento clínica de disnea<sup>131</sup>. Más recientemente Martínez Pallí et al<sup>132</sup> analizaron los resultados de la DPPI en la oxigenación arterial de siete pacientes, tres de ellos con SHP avanzado. La DPPI no modificó de forma significativa la oxigenación arterial en seis pacientes, mejorándola sólo de forma transitoria en uno de los pacientes con SHP. Los autores concluyen que la DPPI, a pesar de exacerbar el estado circulatorio hiperdinámico, no tiene efectos deletéreos sobre la función pulmonar, y si bien puede ser aplicada en los pacientes con SHP en otras indicaciones aceptadas para la DPPI, no debe ser indicada con la finalidad específica de mejorar la oxigenación arterial en el SHP.

En resumen, la escasa experiencia disponible hasta ahora y los resultados dispares obtenidos sobre el intercambio pulmonar de oxígeno tras la DPPI, con seguimientos cortos y la coexistencia en muchos casos de ascitis o hidrotórax, limitan la obtención de conclusiones definitivas y hace que su uso no se recomiende actualmente como tratamiento del SHP<sup>51</sup>. Queda aún por establecer su utilidad como medida transitoria previa al trasplante hepático, con el fin de mejorar la oxigenación de estos pacientes de forma previa a la cirugía y disminuir la morbimortalidad asociada<sup>129, 133</sup>.

## Conclusiones

En base a los datos disponibles, hemos de considerar la DPPI como una opción real en el tratamiento de las principales complicaciones derivadas de la hipertensión portal, sobre todo desde la introducción de las prótesis recubiertas de PTFE. En el caso de la ascitis refractaria aparece como una alternativa terapéutica y su realización debería considerarse en aquellos casos en los que la paracentesis resulta ineficaz o la frecuencia de su realización es excesiva. La DPPI también deberíamos contemplarla en aquellos pacientes sin deterioro importante de la función hepática y que desarrollan hidrotórax refractario a tratamiento diurético e instrumental y en aquellos diagnosticados de SBC con mala respuesta a la terapia médica y con un deterioro clínico progresivo. A pesar de que desde un punto de vista fisiopatológico la DPPI también podría considerarse como tratamiento específico, eficaz y seguro del síndrome hepatorenal, síndrome hepatopulmonar y síndrome de obstrucción sinusoidal, su utilización es más controvertida en estas situaciones ya que no es posible asegurar un control definitivo de la enfermedad ni una mejoría en la supervivencia. No obstante no debemos olvidar que la DPPI es una técnica invasiva, no exenta de complicaciones y que puede tener asociada un deterioro importante de la función hepática. Así la decisión de indicar este procedimiento ha de ser cuidadosa, consensuada entre distintos especialistas y reservarla sólo a aquellos casos de fracaso de la terapia médica habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Saxon RR, Keller FS. Technical aspects of accessing the portal vein during the TIPS procedure. *J Vasc Interv Radiol.* 1997; 8:733-44.
2. Siegerstetter V, Huber M, Ochs A, Blum HE, Rossle M. Platelet aggregation and platelet-derived growth factor inhibition for prevention of insufficiency of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a randomized study comparing trapidil plus ticlopidine with heparin treatment. *Hepatology.* 1999; 29:33-8.
3. Haskal ZJ, Martin L, Cardella JF, Cole P, Drooz A, Grassi CJ, McCowna TC, et al. Quality improvement guidelines for transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol.* 2001; 12:131-136.
4. Ducoin H, El Khoury J, Rousseau H, Barange K, Peron JM, Pierraggi MT, et al. Histopathologic analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 1997; 25:1064-9.

5. Abraldes JG, Gilibert R, Turnes J, Nicolau C, Berzigotti A, Aponte J, et al. Utility of color Doppler ultrasonography pre-dicting tips dysfunction. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100:2696-701.
6. Rössle M, Siegerstetter V, Huber M, Ochs A. The first decade of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS): state of the art. *Liver.* 1998; 18:73-89.
7. Sanyal AJ, Freedman AM, Shiffman ML, Purdum PP, 3rd, Luketic VA, Cheatham AK. Portosystemic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: results of a prospective controlled study. *Hepatology.* 1994; 20:46-55.
8. Somberg KA, Riegler JL, LaBerge JM, Doherty-Simor MM, Bachetti P, Roberts J, Lake JR. Hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts: incidence and risk factors. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90:549-55.
9. Haskal ZJ, Cope C, Soulen MC, Shlansky-Goldberg RD, Baum RA, Redd DC. Intentional reversible thrombosis of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Radiology.* 1995; 195:485-88.
10. Kerlan RK Jr, LaBerge JM, Baker EL, Wack JP, Marx M, Somberg KA, Gordon RL, Ring EJ. Successful reversal of hepatic encephalopathy with intentional occlusion of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *J Vasc Interv Radiol.* 1995; 6:917-21.
11. Saxon R. A new era for transjugular intrahepatic portosystemic shunts? *J Vasc Interv Radiol.* 2004; 15:217-219.
12. Bureau C, García-Pagan JC, Otal P, Pomier-Layrargues G, Chabbert V, Cortez C, et al. Improved clinical outcome using polytetrafluoroethylene-coated stents for tips: Results of a randomized study. *Gastroenterology.* 2004; 126:469-75.
13. Angermayr B, Cejna M, Koenig F, Karnel F, Hackl F, Gangl A, et al. Survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt: ePTFE-covered stentgrafts versus bare stents. *Hepatology.* 2003; 38:1043-50.
14. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996; 23:164-176.
15. Moreau R, Deleuge P, Pessione F, Hillaire S, Durand F, Lebrec D, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with cirrhosis and refractory ascites. *Liver Int.* 2004; 24:457-64.
16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001; 33:464-70.
17. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis in cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2008; 28:110-22.
18. Heuman DM, Abou-assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low sodium identify patients with cirrhosis and low MELD score who are at high risk for early death. *Hepatology.* 2004; 40:802-10.
19. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007; 13:1174-80.
20. Kim WR, Biggins SW, Krmers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1018-26.
21. Guevara M, Cárdenas A, Uriz J, Ginès P. Prognosis in patients with cirrhosis and ascites. In: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease: pathogenesis, diagnosis and treatment.* Malden: Blackwell; 2005. p. 260-70.
22. Runyon BA. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). Management of adult patients with ascites due to cirrhosis. *Hepatology.* 2004; 39:841-55.
23. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut.* 2006; 55 Suppl 6:vi1-12.
24. Gassanov N, Semmo N, Semmo M, Nia AM, Fuhr U, Er F. Arginine vasopressin (AVP) and treatment with arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans) in congestive heart failure, liver cirrhosis and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67:333-46.
25. Ginès P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moureau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatology.* 2010; 53: 397-417.
26. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol.* 1996; 25:135-44.
27. Rössle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med.* 2000; 342:1701-07.
28. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, AL ET. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology.* 2002; 123:1839-47.
29. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology.* 2003; 124:634-41.
30. Salerno F, Merli M, Riggio O, et al. Randomized controlled study of TIPS versus paracentesis plus albumin in cirrhosis with severe ascites. *Hepatology.* 2004; 40:629-35.
31. Albillos A, Bañares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol.* 2005; 43:990-6.
32. Deltzen P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int.* 2005; 25:349-56.
33. D'Amico G, Luca A, Morabito A, Miraglia R, D'Amico M. Uncovered transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis. *Gastroenterology.* 2005; 129:1282-93.
34. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006: CD004889.
35. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology.* 2007; 133:825-34.
36. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology.* 1996; 23: 164-76.
37. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut.* 2007; 56: 1310-8.
38. Krag A, Bendsten F, Henrikse JH, Moller S. Low cardiac output predicts development of hepatorenal syndrome and survival in patients with cirrhosis and ascites. *Gut.* 2010; 59: 105-10.
39. Ginès P, Cárdenas A, Schrier RW. Liver disease and the kidney. In: Schrier RW, ed. *Diseases of the kidney and urinary tract.* 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2007: 2179-205.
40. Martin Llahí M, Guevara M, Torre A, Fagundes C, Restuccia T, et al. Prognostic importance of the cause of renal failure in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2011; 140: 488-96.

41. Christensen K, Cristensen E, Krag A. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor drugs for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010; 51: 576-84.
42. Gluud LL, Christensen K, Christensen E, et al. Systematic review of randomized trials on vasoconstrictor for hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2010;51:576-84.
43. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin Llahí M, Pepin MN, et al. Predictor of response to therapy to terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal síndrome. *Hepatology*. 2010; 51: 219-26.
44. Gonwa TA, Klammt S, Peszynski P, Hickstein H, Kortzen G, Stange J, et al. Improvement of multiple organ functions in hepatorenal syndrome during albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system. *Ther Apher*. 2001; 5: 417-22.
45. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 2002; 35:1179-85.
46. Guerrini GP, Pleguezuelo M, Maimone S, et al. Impact of TIPS pre liver transplantation for the outcome post transplantation. *Am J Transplant*. 2009; 9:192-200.
47. Brensing KA, Textor J, Perz J, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in nontransplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000; 47:288-95.
48. Guevara M, Gines P, Bandi JC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology*. 1998; 28:416-22.
49. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology*. 2004; 40:55-64.
50. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepato- Gastroenterology*. 2003; 50:1753-5.
51. Boyer TD, Haskal Z. AASLD Practice Guidelines: The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) in the management of portal hypertension. Update 2009. *Hepatology*. 2010; 51:2236-7.
52. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis*. 1997; 17:227-32.
53. Kiafar C, Gilani N. Hepatic hydrothorax: current concepts of pathophysiology and treatment options. *Ann Hepatol*. 2008; 7:313-20.
54. Huang PM, Chang YL, Yang CY et al. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thoracoscopic finding. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130: 141-5.
55. Lieberman FL, Peters RI. Cirrhotic hydrothorax. *Arch Intern Med*. 1970; 125: 114-7.
56. Davila R. Massive hepatic hydrothorax without ascites: the complexities and cost of management. *Hepatology*. 1988; 83:333-4.
57. Xiol X, Castelli JM, Guardiola J, et al Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology*. 1996; 23:719-23.
58. Lazaridis KN, Frank JW, Krowka MJ, et al. Hepatic hydrothorax: pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Med*. 1999; 107:262-7.
59. Drouhin F, Fischer D, Law Koune JD, et al. Treatment of hydrothorax in liver cirrhosis with chemical pleurodesis associated with continuous positive airway pressure ventilation. *Gastroenterol Clin Biol*. 1991;15:271-2
60. Milanez de Campos Jr, Filho LO, de Campos WE, et al. Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest*. 2000; 118:13-7.
61. Strauss RM, Martin LG, Kaufman SL, et al. Transjugular intrahepatic portal systemic shunt for the management of symptomatic cirrhotic hydrothorax. *Am J Gastroenterol*. 1994; 92:1520-2.
62. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology*. 1997; 25:1366-9.
63. Spencer EB, Cohen DT, Darey MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiology*. 2002; 13:385-90.
64. Jeffries MA, Kazanjian S, Wilson M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts and liver transplantation in patients with refractory hepatic hydrothorax. *Liver Transpl Surg*. 1998; 4:416-23.
65. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, et al. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with TIPS: long term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13:529-34.
66. Wilputte JY, Goffette P, Zech F, et al. The outcome after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for hepatic hydrothorax is closely related to liver dysfunction: a long-term study in 28 patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2007; 70:6-10.
67. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol Am J Gastroenterol*. 2010; 105:635-41
68. Tanaka M, Wanless IR. Pathology of the liver in Budd-Chiari syndrome: portal vein thrombosis and the histogenesis of veno-centric cirrhosis, veno-portal cirrhosis, and large regenerative nodules. *Hepatology*. 1998; 27:488-96.
69. Valla DC. The diagnosis and management of the Budd-Chiari syndrome: consensus and controversies. *Hepatology*. 2003; 38:793-803.
70. Janssen HL, García-Pagán JC, Elias E, et al. Budd-Chiari syndrome: a review by an expert panel. *J Hepatol*. 2003; 38:364-71.
71. Menon KV, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 350: 578-85.
72. Dilawari JB, Bamberg P, Chawla Y, et al. Hepatic outflow obstruction (Budd-Chiari syndrome). Experience with 177 patients and a review of the literature. *Medicine*. 1994; 73:21-35.
73. Hadengue A, Poliquin M, Vilgrain V, Belghiti J, Degott C, Erlinger S, et al. The changing scene of hepatic vein thrombosis: recognition of asymptomatic cases. *Gastroenterology*. 1994; 106:1042-47.
74. Narayanan KV, Shah V, Kamath P. The Budd-Chiari Syndrome. *N Engl J Med*. 2004; 350:578-85.
75. Bolondi L, Gaiani S, Li Bassi S, et al. Diagnosis of Budd-Chiari syndrome by pulsed Doppler ultrasound. *Gastroenterology*. 1991; 100:1324-31.
76. Noone TC, Semelka RC, Siegelman ES. Budd-Chiari syndrome: retrospective study of 8 cases assessed with computerized tomography. *Radiol Med*. 1998; 96:339-43.
77. Giovine S, Romano L, Aragiusto G, Scaglione M. et al. Budd-Chiari syndrome: spectrum of appearances of acute, subacute, and chronic disease with magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2000; 11:44-50.
78. Frank JW, Kamath PS, Stanson AW. Budd-Chiari syndrome: early intervention with angioplasty and thrombolytic therapy. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69:877-81.

79. Tang TJ, Batts KP, de Groen PC, et al. The prognostic value of histology in the assessment of patients with Budd-Chiari syndrome. *J Hepatol*. 2001; 35:338-43.
80. Moucari R, Rautou PE, Cazals-Hatem D, Geara A, Bureau C, Consigny Y, et al. Hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: characteristics and risk factors. *Gut*. 2008; 57:828-35.
81. Mancuso A, Fung K, Mela M, et al. TIPS for acute and chronic Budd-Chiari syndrome: a single-centre experience. *J Hepatol*. 2003; 38:751-4.
82. Perelló A, Garcia-Pagan JC, Gilibert R, et al. TIPS is a useful long-term derivative therapy for patients with Budd-Chiari syndrome uncontrolled by medical therapy. *Hepatology*. 2002; 35:132-9.
83. Rossle M, Olschewski M, Siegerstetter V, et al. The Budd-Chiari syndrome: Outcome after treatment with the transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Surgery*. 2004; 135:394-403.
84. Peynircioglu B, Shorbagi AI, Balli O, Cil B, Balkanci F, Bayraktar Y. Is there an alternative to TIPS? Ultrasound-guided direct intrahepatic portosystemic shunt placement in Budd-Chiari syndrome. *Saudi J Gastroenterol*. 2010; 16:315-8.
85. Hernandez-Guerra M, Turnes J, Rubinstein P, et al. PTFE-covered stents improve TIPS patency in Budd-Chiari syndrome. *Hepatology* 2004; 40:1197-202.
86. Murad D, Valla DC, de Groen PC, Zeitoun G, Hopmans JA, Haagsma EB, van Hoek B, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari syndrome. *Hepatology*. 2004; 39:500-8.
87. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffa S, Plessier A, Murad S, Fabris F, et al. Budd-Chiari Syndrome-Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Group. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology*. 2008; 135:808-15.
88. Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, et al. Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 43: 870-3.
89. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 589- 98.
90. Carreras E. Venocclusive disease of the liver after hemopoietic cell transplantation. *Eur J Haematol*. 2000; 64: 281-91.
91. Mion F, Cloix P, Biollot O, et al. Venocclusive disease after liver-transplantation- association of acute cellular rejection and toxicity of azathioprine. *Gastroenterol Clin Biol*. 1993; 17: 863-7.
92. DeLeve L, Shulman M, McDonald GB. Toxic injury to hepatic sinusoids: Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease). *Semin Liver Dis*. 2002; 22:27-41.
93. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood*. 1998; 92:3599-604.
94. Carreras E, Díaz-Beyá M, Rosiñol L, Martínez C, Fernández-Avilés F, Rovira M. The Incidence of Veno-Occlusive Disease Following Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Has Diminished and the Outcome Improved over the Last Decade. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:1713-20.
95. Lee JH, Choi SJ, Lee JH, et al. Decreased incidence of hepatic veno-occlusive disease and fewer hemostatic derangements associated with intravenous busulfan vs oral busulfan in adults conditioned with busulfan + cyclophosphamide for allogeneic bone marrow transplantation. *Ann Hematol* 2005; 84:321-30.
96. Jones RJ, Lee KSK, Beschomer WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 44: 778-83.
97. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993; 18: 255-67.
98. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology*. 1984; 4: 116-22.
99. Bearman SI, Anderson GL, Mori M, et al. Venocclusive disease of the liver: development of a model for predicting fatal outcome after marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1993; 11:1729-36.
100. Jones RJ, Lee KSK, Beschomer WE, et al. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987; 44: 778- 83.
101. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Venocclusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993; 18: 255-67.
102. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, et al. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology*. 1984; 4: 116-22.
103. Carreras E, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Rozman C. Transvenous liver biopsies in marrow transplant recipients. *Transplantation*. 1995; 59 :1015-22.
104. Helmy A. Review article: updates in the pathogenesis and therapy of hepatic sinusoidal obstruction syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23, 11-25.
105. Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2011; 48:73-87.
106. McInroy B, Zajko AB, Pinna AD. Biliary necrosis due to hepatic involvement with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR Am J Roentgenol*. 1998; 170: 413-5.
107. Kim ID, Egawa H, Marui Y, et al. A successful liver transplantation for refractory hepatic veno-occlusive disease originating from cord blood transplantation. *Am J Transplant*. 2002; 2: 796-800.
108. Smith FO, Johnson MS, Scherer LR, Faught P, Breitfeld PP, Albright E, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting (TIPS) for treatment of severe hepatic veno-occlusive disease. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18:643-6.
109. Fried MW, Connaghan DG, Sharma S, Martin LG, Devine S, Holland K, Zuckerman A, Kaufman S, Wingard J, Boyer TD. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of severe venocclusive disease following bone marrow transplantation. *Hepatology*. 1996; 24:588-91.
110. Zenz T, Rössle M, Bertz H, Siegerstetter V, Ochs A, Finke J. Severe veno-occlusive disease after allogeneic bone marrow or peripheral stem cell transplantation role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Liver*. 2001; 21:31-6.
111. Azoulay D, Castaing D, Lemoine A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) for severe venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25: 987-92.
112. Rajvanshi P, McDonald GB. Expanding the use of transjugular intrahepatic portosystemic shunts for veno-occlusive disease. *Liver Transplant*. 2001; 7: 154-9.
113. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004; 24:861-80.

114. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, Dhiman RK, Bhargava M, Verma J, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96:3395-9.
115. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest.* 1993;104:515-21.
116. Martinez GP, Barbera JA, Visa J, Rimola A, Pare JC, Roca J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;34:651-7.
117. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Duroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J.* 1998;11:1153-66.
118. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:879-85.
119. Schenk P, Madl C, Rezale-Majid S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med.* 2000;133:701-6.
120. Sztrym B, Rabiller A, Nunes H, Savale L, Lebrec D, Le Pape A, et al. Prevention of hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifyline in cirrhotic rats. *Eur Respir J.* 2004;23:752-8.
121. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi A, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:514-7.
122. Krug S, Seyfarth HJ, Hagendorff A, Wirtz H. Inhaled iloprost for hepatopulmonary syndrome: improvement of hypoxemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19:1140-3.
123. Tieppo J, Vercelino R, Dias AS, Silva Vaz MF, Silveira TR, Marroni CA, et al. Evaluation of the protective effects of quercetin in the hepatopulmonary syndrome. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:1140-6.
124. Fukushima KY, Yatsubashi H, Kinoshita A, Ueki T, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improve liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol.* 2007; 42: 176-180.
125. 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;75:1482-9.
126. Allgaier H, Haag K, Ochs A, et al. Hepatopulmonary syndrome: Successful treatment by transjugular portosystemic stent-shunt (TIPS). *J Hepatol.* 1995; 23: 102-105.
127. Reigler JL, Lang KA, Johnson SP, Westerman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995; 109: 978-83.
128. Selim KM, Akriviadis EA, Zuckerman E, Chen D, Reynolds TB. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: A successful treatment for hepatopulmonary syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 455-8.
129. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2001;7:147-9.
130. Corley DA, Scharschmidt B, Bass N, Somberg K, Gold W, Sonnenberg K. Lack of efficacy of TIPS for hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1997; 113: 728-31.
131. Paramesh AS, Husan SZ, Shneider B. Improvement of hepatopulmonary syndrome after transjugular intrahepatic portosystemic shunting: case report and review of literature. *Pediatric Transplant.* 2003;7:157-62.
132. Martínez-Palli G, Drake BB, García-Pagán JC. Effect of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on pulmonary gas exchange in patients with portal hipertensión and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2005;11:6858-62.
133. Benítez C, Arrese M, Jorquera J, Godoy I, Contreras A, Loyola S, et al. Successful treatment of severe hepatopulmonary síndrome with a sequential use of TIPS placement and liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2009; 8: 71-4.