

M Navasa
C Agusti

El síndrome hepatopulmonar hace referencia a la relación clínica existente entre enfermedad hepática y vasodilatación pulmonar que puede ocasionar un trastorno de la oxigenación arterial. El síndrome puede definirse por la tríada clínica: 1) enfermedad hepática, 2) incremento del gradiente alveolo/arterial de oxígeno y 3) vasodilatación pulmonar. Otras alteraciones pulmonares, como el derrame pleural o la obstrucción al flujo aéreo en los fumadores, son frecuentes en los pacientes con hepatopatías y pueden coexistir con el síndrome hepatopulmonar.

En la mayoría de los pacientes, los signos y síntomas correspondientes a la enfermedad hepática constituyen el motivo principal de consulta. Sólo un 18% de los pacientes presenta disnea como síntoma inicial.

Aunque se ha descrito asociado a enfermedades hepáticas agudas, en la mayoría de los casos se objetiva en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. La asociación de síndrome hepatopulmonar con hipertensión portal no cirrótica, junto con el hecho de que en los pacientes cirróticos su presencia no se correlaciona con el grado de disfunción hepática, sugiere que la hipertensión portal "per se" sería el factor fisiopatológico más importante en este síndrome. La afectación pulmonar se caracteriza por la presencia de acropaquia, cianosis, disnea, platipnea y ortodeoxia con una duración media de 4,8 años desde su inicio hasta el diagnóstico. La platipnea y la ortodeoxia, definidas como la disnea y el deterioro en la oxigenación arterial, respectivamente, inducidos por el ortoestatismo, son bastante comunes en este síndrome, principalmente la ortodeoxia que, aunque no es patognomónica, sugiere el diagnóstico.

No se conoce con exactitud la historia natural del síndrome una vez diagnosticado. El pronóstico es ominoso, su curso lentamente progresivo y aunque la causa de la muerte suele estar relacionada con la enfermedad hepática, la calidad de vida de estos pacientes se ve notablemente empeorada por los trastornos respiratorios. No obstante, se han descrito casos de mejoría e incluso resolución espontánea del síndrome.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1) **Enfermedad hepática.** Corresponde a los criterios habituales del diagnóstico de la enfermedad hepática. Debe recordarse que el síndrome

hepatopulmonar puede presentarse en pacientes con hipertensión portal no cirrótica y en cirróticos compensados. Por tanto, en ocasiones deberá investigarse la presencia de una enfermedad hepática subyacente oligosintomática.

2) **Gradiente alveolo/arterial de oxígeno elevado.** Una PaO_2 inferior a 55mmHg es altamente sugestiva de síndrome hepatopulmonar en aquellos hepatópatas sin otra patología pulmonar (enfermedad obstructiva o restrictiva). No obstante, la determinación aislada de la PaO_2 puede infravalorar el verdadero grado de hipoxia debido a la hiperventilación (y consecuente descenso de la PaCO_2) y la circulación hiperdinámica que presentan muchos cirróticos. De esta forma una PaO_2 de 70mmHg con PaCO_2 de 24mmHg y frecuencia respiratoria de 24 por minuto puede indicar un trastorno avanzado de la oxigenación arterial en un paciente cirrótico. El síndrome hepatopulmonar no provoca otras alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias a excepción de la capacidad de transferencia de CO que puede estar disminuida. La radiología de tórax es normal o puede mostrar un discreto aumento de la trama vascular en la bases pulmonares.

3) **Vasodilatación pulmonar.** Se debe a una pérdida del tono vascular y se caracteriza por una pobre (o incluso ausente) reactividad vascular a la hipoxia. Puede producir hipoxemia que, en general, responde a la administración suplementaria de oxígeno, lo cual la diferencia de las verdaderas comunicaciones o "shunts intrapulmonares", en la que no se obtiene respuesta. El trastorno fisiopatológico fundamental es un defecto de difusión-perfusión. Debido a la importante vasodilatación pulmonar (capilar pulmonar normal de 8 a 15 mm de diámetro; en síndrome hepatopulmonar de 15-100 mm de diámetro), las moléculas de oxígeno no alcanzan la parte central de la corriente sanguínea que atraviesa el capilar pulmonar. Al incrementarse la presión parcial de oxígeno en el alveolo mediante la administración de oxígeno puede atenuarse este problema y es por ello que responden a la administración suplementaria de oxígeno. Dado que la vasodilatación pulmonar predomina en los campos pulmonares medio e inferior, la hipoxemia y la disnea se acentúan con el paciente en ortostatismo y mejoran en decúbito supino.

La presencia de vasodilatación pulmonar puede confirmarse mediante diversas técnicas: ecocardiografía de contraste, gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina marcada con Tecnecio 99 y arteriografía pulmonar. La ecocardiografía de contraste consiste en la administración endovenosa de suero salino agitado que ocasiona una corriente de microburbujas de 60 a 90 mm de diámetro y que habitualmente sólo opacifican las cámaras derechas del corazón puesto que se impactan en los capilares pulmonares. En caso de vasodilatación pulmonar, comunicación intrapulmonar o intracardiaca, las burbujas aparecen en las cámaras izquierdas del corazón. La diferencia entre comunicación o vasodilatación pulmonar y comunicación intracardiaca se establece en base al tiempo de tránsito. En

la comunicación intracardiaca las burbujas aparecen en las cámaras izquierdas en un latido cardíaco tras su aparición en las cámaras derechas mientras que se requieren 3 en el caso de patología vascular pulmonar. Es importante destacar que la vasodilatación pulmonar detectada por ecocardiografía no se asocia exclusivamente al síndrome hepatopulmonar. En primer lugar no permite diferenciar la vasodilatación pulmonar de la existencia de comunicaciones intrapulmonares y en segundo lugar, hasta un 40% de los cirróticos con PaO₂ normal pueden presentar resultados positivos (es decir detección de burbujas en las cámaras izquierdas del corazón) mediante la ecocardiografía de contraste. La gammagrafía pulmonar con agregados de albúmina marcada con Tecnecio 99 es también útil para comprobar la existencia de vasodilatación pulmonar. Si se detecta actividad en cerebro o riñones, indica que los macroagregados de albúmina (20-60 mm de diámetro) inyectados en una vena periférica han pasado a la circulación arterial en lugar de impactarse en los pulmones, ya sea debido a patología pulmonar (vasodilatación o comunicaciones intrapulmonares) o a comunicaciones intracardiacas. La arteriografía pulmonar permite detectar comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares. Es importante practicarla en aquellos pacientes candidatos a un trasplante hepático, puesto que si la hipoxemia es debida a estas comunicaciones, se puede predecir que no mejorará con el trasplante hepático y que por tanto no se halla indicado.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico. Teniendo en cuenta que la fisiopatología de este síndrome es desconocida, no es de extrañar que los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos ensayados sean poco relevantes. La estrategia terapéutica se ha basado en la administración de fármacos que contrarresten el efecto de una hipotética sustancia vasodilatadora causante del síndrome o en la administración de vasoconstrictores para contrarrestar la vasodilatación. Entre las sustancias propuestas como causantes del síndrome cabe destacar el péptido intestinal vasoactivo, glucagón, prostaglandinas, ferritina, estrógenos, sustancia P y óxido nítrico. Entre los diferentes agentes terapéuticos ensayados se encuentran: el ajo (*allium sativum*) con la intención teórica de mejorar la perfusión pulmonar; la indometacina para inhibir el posible efecto de las prostaglandinas en la vasodilatación pulmonar; el bismesilato de almitrina que potencia la vasoconstricción hipóxica en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; el octreótido (análogo sintético de la somatostatina e inhibidor del glucagón y otros péptidos intestinales con acción vasodilatadora), el tamoxifén como antiestrógeno; simpaticomiméticos y bloqueantes beta adrenérgicos (vasoconstrictores dirigidos a contrarrestar la vasodilatación pulmonar); y por último, el recambio plasmático con intención de eliminar las sustancias responsables del síndrome. En general, todas estas medidas terapéuticas sólo han demostrado, en el mejor de los casos, una discreta mejoría de la oxigenación arterial y del grado de vasodilatación pulmonar.

Radiología intervencionista. La radiología pulmonar tiene un papel importante en el estudio de los pacientes con síndrome hepatopulmonar con mala respuesta a la administración de oxígeno al 100% ($\text{PaO}_2 < 250$ mmHg) ya que la angiografía permite distinguir la vasodilatación pulmonar generalizada y avanzada de las comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares. Este hecho puede tener mucha importancia en el pronóstico evolutivo tras el trasplante hepático, puesto que las comunicaciones arteriovenosas no suelen mejorar con este procedimiento. La arteriografía pulmonar puede asociarse a embolización de las comunicaciones arteriovenosas, lo que en ocasiones sí se acompaña de importante mejoría en la oxigenación arterial. Se ha propuesto la derivación portosistémica intrahepática por vía transyugular (TIPS) como un tratamiento del síndrome hepatopulmonar, basándose en el papel predominante que parece tener la hipertensión portal en este síndrome. Hasta el momento, se ha documentado un único caso en el que se constató una mejoría en la oxigenación arterial y en el grado de vasodilatación pulmonar tras la colocación del TIPS. Se necesita más experiencia para conocer la utilidad real de este procedimiento y para saber si puede constituir un tratamiento puente hacia el trasplante hepático.

Trasplante hepático. Aunque la hipoxemia extrema aumenta la morbimortalidad del trasplante hepático en el síndrome hepatopulmonar, los diferentes casos publicados desde 1990 sugieren que se puede obtener la resolución completa del síndrome hepatopulmonar en un período de tiempo que oscila entre los 3 y 14 meses después del trasplante. Ante la falta de otras opciones terapéuticas, el trasplante hepático puede considerarse un tratamiento razonable. Sin embargo, sigue siendo problemático establecer su indicación o su contraindicación, así como el momento en que debe efectuarse, puesto que no disponemos de variables clínicas con claro valor pronóstico. Es posible que la respuesta a la administración de oxígeno al 100%, el grado de ortodeoxia y el grado de vasodilatación pulmonar puedan servir para establecer la indicación o contraindicación de trasplante hepático, pero por el momento su valor es especulativo. Finalmente, debe recordarse que en los pacientes en los que se establece la indicación de trasplante hepático debe evaluarse la vasculatura pulmonar mediante arteriografía para excluir la presencia de comunicaciones arteriovenosas.

RESUMEN

El tratamiento no está claramente establecido y se han ensayado diferentes posibilidades:

- Tratamiento farmacológico

Se han utilizado diferentes sustancias de efecto no demostrado: Octeotído, bismesilato de almitrina, ajo (*allium sativum*), indometacina, tamoxifén.

- Radiología intervencionista.

Embolización de comunicaciones arteriovenosas pulmonares en caso de que se demuestren.

Derivación portosistémica intrahepática vía transyugular(TIPS): se requiere mayor experiencia para conocer su utilidad.

- Trasplante hepático.

Es una opción razonable. Sin embargo no están establecidos los criterios de selección de los candidatos.

BIBLIOGRAFÍA

Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288.

Agusti AGN, Roca J, Bosch J, et al. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10: 251-257.

Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.

Krowka MJ, Hepatopulmonary síndrome: What we are learning from interventional radiology, liver transplantation and other disorders? *Gastroenterology* 1995; 109: 1009-1013.

Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.

Rodríguez Roisin R, Agusti AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.