

# Síndrome hepatopulmonar: revisión narrativa

Hepatopulmonary syndrome: a narrative revision

**Margarita R. Insuasty-Enríquez MD<sup>1</sup>,  
Elizabeth M. Correa-Gutiérrez MD<sup>2</sup>,  
Luis G. Toro-Rendón MD<sup>3</sup>**

**Resumen:** el síndrome hepatopulmonar es una de las tres principales condiciones pulmonares en pacientes con enfermedad hepática o hipertensión portal. Esta alteración es causada por la circulación hiperdinámica, los cortocircuitos intrapulmonares y la vasodilatación pulmonar, lo que lleva a alteraciones que generan un compromiso en el intercambio gaseoso, el cual se manifiesta como hipoxemia y aumento del gradiente alveolo arterial. El diagnóstico del síndrome hepatopulmonar consiste en demostrar las alteraciones del intercambio gaseoso, por medio del análisis de los gases arteriales, y las dilataciones vasculares intrapulmonares, documentadas por ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina agitada, la cual es considerada el estándar de referencia. Por el impacto pronóstico del síndrome hepatopulmonar, se recomienda una tamización activa que permita un diagnóstico temprano, y referir a tiempo al paciente a un centro especializado para la valoración de trasplante hepático como único tratamiento disponible curativo. El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión narrativa sobre el síndrome hepatopulmonar, con énfasis en la definición, diagnóstico, fisiopatogénesis y medidas terapéuticas disponibles.

**Palabras clave:** síndrome hepatopulmonar, cirrosis hepática, hipertensión portal, complicaciones, dilatación vascular intrapulmonar, hipoxemia.

**Insuasty-Enríquez MR, Correa-Gutiérrez EM, Toro-Rendón LG.** Síndrome hepatopulmonar: revisión narrativa. *Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 237-248.

<sup>1</sup> Médica, residente en Medicina Interna, Universidad CES. Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Médica, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Hepatología y Trasplante hepático. Hepatóloga, Hospital Universitario San Vicente Fundación, sede Medellín y sede Rionegro. Medellín, Antioquia.

<sup>3</sup> Médico, especialista en Medicina Interna, subespecialista en Hepatología y Trasplante hepático. Hepatólogo, Hospital Universitario San Vicente Fundación, sede Medellín y sede Rionegro. Medellín, Antioquia. Grupo de Investigación en Trasplante de órganos (INTRO).  
Correo electrónico: luguto@une.net.co

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses  
*Medicina & Laboratorio* 2017; 23: 237-248

Módulo 30 (Hepatología), número 1. Editora Médica Colombiana S.A. 2017®  
Recibido el 19 de mayo de 2017; aceptado el 11 de junio de 2017

Una de las tres principales condiciones pulmonares en pacientes con enfermedad hepática, o hipertensión portal, es el síndrome hepatopulmonar, causado por la circulación hiperdinámica, los cortocircuitos intrapulmonares y vasodilatación pulmonar [1]. Rydell y Hoffbauer fueron los primeros en identificar, *post mortem*, numerosas anastomosis arteriovenosas intrapulmonares en una paciente joven con «cirrosis juvenil»; sin embargo, fueron Kennedy y Knudson quienes lo denominaron como síndrome hepatopulmonar en 1977 [2-4]. Nuevas definiciones para el síndrome se plantearon por Krowka y Cortese, a mediados de los ochenta, [5] y por Rodríguez-Roisín y Roca, a finales de los noventa [6], quienes lo describieron como un síndrome caracterizado por la tríada clínica de enfermedad hepática crónica avanzada, alteraciones en el intercambio gaseoso y la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares, en ausencia de enfermedad pulmonar intrínseca [7].

Actualmente, el síndrome hepatopulmonar se define por la presencia de una tríada de oxigenación arterial anormal causada por dilataciones vasculares intrapulmonares, en el escenario de la enfermedad hepática, hipertensión portal y cortocircuitos portosistémicos congénitos; por tanto, no es una manifestación exclusiva de la cirrosis hepática [8]. El objetivo de este artículo es proporcionar una revisión narrativa sobre el síndrome hepatopulmonar, con énfasis en la definición, el diagnóstico, la fisiopatogénesis y las medidas terapéuticas disponibles.

## Epidemiología

La prevalencia estimada del síndrome hepatopulmonar es muy variable. Depende de los criterios y métodos diagnósticos em-

pleados, así como de la población estudiada, con reportes que van desde el 4% al 47% [9-11]. Schenk y colaboradores (2003) [12], en un estudio prospectivo en 111 pacientes con cirrosis hepática, reportaron una prevalencia del síndrome hepatopulmonar del 24%, cuyo diagnóstico se estableció mediante ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina agitada, gases arteriales y pruebas de función pulmonar.

Mendizabal y colaboradores (2017) [13], en una cohorte de 282 pacientes con enfermedad hepática avanzada en Argentina, encontraron una prevalencia de síndrome hepatopulmonar del 23% (n = 63), consistente con reportes previos. Otro 23% (n = 63) de los pacientes presentaron solo dilataciones vasculares intrapulmonares. Se logró realizar el seguimiento en 20 de estos pacientes, mediante gases arteriales con una mediana de tiempo de 18 meses; siete (35%) de ellos desarrollaron hipoxemia y cumplieron con los criterios para síndrome hepatopulmonar (cinco categorizados como leve y dos como moderado). Los demás pacientes presentaron un ecocardiograma con contraste negativo, es decir, se consideraron normales (n = 104), o fueron excluidos del estudio (n = 52).

La presencia de síndrome hepatopulmonar de forma independiente empeora el pronóstico, la clase funcional y la calidad de vida de los pacientes; además, el riesgo de muerte es del doble (*hazard ratio* = 2,41, IC 95% = 1,31-4,41) en comparación con aquellos pacientes con cirrosis hepática, de similar gravedad, pero sin síndrome hepatopulmonar [14].

Hasta 1988 se consideraba que el síndrome hepatopulmonar era una contraindicación para el trasplante hepático; sin embargo, con el tiempo se observó que los pacientes

sometidos a este tenían reversión de la hipoxemia, con una sobrevida postrasplante del 70% [7]. Este hallazgo, combinado con la pérdida de un tratamiento médico efectivo, la naturaleza progresiva de la hipoxemia y la mayor mortalidad, soportan la inclusión priorizada de estos pacientes en la lista de trasplante hepático [8].

## Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos del síndrome hepatopulmonar son:

1. Enfermedad hepática.
2. Oxigenación anormal, definida por un gradiente de oxígeno alveolo-arterial mayor o igual a 15 mmHg en menores de 65 años o mayor, o igual a 20 mmHg si tiene 65 años o más [15], mientras se respira aire ambiente en reposo, en ausencia de otras alteraciones moderadas o graves en las pruebas de función pulmonar. Se recomienda la valoración de la oxigenación por medio del análisis de los gases arteriales [8].
3. Las dilataciones vasculares intrapulmonares son detectadas de forma óptima por medio de ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina agitada [8].

## Clasificación de la gravedad

La gravedad de la enfermedad hepática, estimada por puntajes como el Child-Pugh o el MELD (del inglés, *Model For End-Stage Liver Disease*), no se correlaciona con el grado de hipoxemia, determinado por gases arteriales, el cual define la severidad del síndrome hepatopulmonar [16,17]. Con base en la recomendación del Equipo de Trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea (del inglés,

*European Respiratory Society Task Force*), en el 2004 [15], se debe tener en cuenta la presión arterial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) para establecer la gravedad, así:

- Leve:  $\text{PaO}_2 \geq 80$  mmHg
- Moderado:  $\text{PaO}_2$  60-79 mmHg
- Grave:  $\text{PaO}_2$  50-59 mmHg
- Muy grave:  $\text{PaO}_2 < 50$  mmHg

## Fisiopatología

La principal alteración estructural primaria en el síndrome hepatopulmonar es la dilatación de los vasos pre y post capilares, que produce que la sangre venosa mixta pase muy rápidamente, o incluso directamente, a las venas pulmonares [15]. Esto es explicado por la presencia de un tono vascular inadecuado, caracterizado por una respuesta presora pobre o ausente, lo cual resulta en una marcada dilatación de la vasculatura pulmonar [18].

La hipoxemia es debida al desequilibrio en la ventilación-perfusión alveolar, el aumento del cortocircuito intrapulmonar y el deterioro de la difusión del oxígeno por defecto en la difusión-perfusión [15]. El desequilibrio en la ventilación-perfusión ocurre debido a la sobreperfusión del lecho capilar alveolar, sobre todo en las zonas dependientes menos ventiladas, exacerbado por una respuesta anormal a la vasoconstricción [19].

## Modelo conceptual de la patogénesis

En la microvasculatura normal existe un equilibrio entre los factores vasodilatadores y los vasoconstrictores, que incluye la vasoconstricción paracrina, mediada por la endotelina-1 a través del receptor  $\text{ET}_A$  sobre

las células del músculo liso, y la vasodilatación mediada por la endotelina-1 a través del receptor ET<sub>B</sub>, relacionado con la sintasa de óxido nítrico endotelial, para mantener el tono vascular. Durante el desarrollo del síndrome hepatopulmonar, ciertas alteraciones relacionadas, de forma directa o indirecta, con la lesión hepática y la hipertensión portal, resultan en la producción o liberación de mediadores hacia la circulación venosa que influyen en la microcirculación pulmonar. Es así como el incremento de la producción y liberación hepática de endotelina-1 (ET-1) contribuye al aumento en la expresión de la sintasa de óxido nítrico y, por tanto, de la producción de óxido nítrico a nivel del endotelio microvascular durante la fase inicial del síndrome hepatopulmonar [20-22]. Además, se ha demostrado la acumulación intravascular de macrófagos, los cuales representan una fuente adicional de óxido nítrico al regular, de forma positiva, la expresión de la hemo oxigenasa y la sintasa inducible de óxido nítrico [23-25]; todo esto favorece la progresión de las dilataciones vasculares intrapulmonares [15].

## Manifestaciones clínicas

El síntoma predominante del síndrome hepatopulmonar es la disnea con el ejercicio, en reposo o ambas, usualmente después de años de la enfermedad hepática; sin embargo, la disnea es un hallazgo clínico no específico, encontrado hasta en el 70% de los pacientes con enfermedad hepática avanzada y que puede ser secundario a complicaciones como la anemia, la ascitis, el hidrotórax y la pérdida de la masa muscular. Al examen físico algunos signos sugieren la presencia del síndrome hepatopulmonar, como son los nevos en araña, hipocratismo digital, cianosis y la hipoxemia severa. Otros signos

descritos son la platipnea y ortodeoxia, donde el paciente experimenta empeoramiento de la disnea y una caída en la saturación de la oxihemoglobina mayor o igual al 5%, o en la presión arterial de oxígeno mayor o igual que 4 mmHg, respectivamente, cuando este pasa de la posición decúbito supino a estar de pie y mejora al incorporarse nuevamente al decúbito [3]; sin embargo, estos dos signos no son marcadores sensibles de la enfermedad. Por otro lado, la mayoría de los pacientes tendrán signos y síntomas propios de la hepatopatía crónica. También se han descrito complicaciones extrapulmonares como resultado de la presencia de un cortocircuito, como absceso cerebral, hemorragia intracraneal y policitemia [7].

## Tamización

La oximetría de pulso (SpO<sub>2</sub>) menor o igual a 94% tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 93% para detectar pacientes con una presión arterial de oxígeno menor de 60 mmHg [26]; por lo que se considera la mejor medida costo-efectiva para este fin [27]. Otras mediciones, como los niveles de óxido nítrico exhalado, los cuales se encuentran elevados en estos pacientes, no han sido validadas como prueba de tamización [8,28], por lo cual no se recomienda su uso.

Según el Equipo de Trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea, todos los pacientes con enfermedad hepática, que manifiesten disnea o sean candidatos a trasplante ortotópico de hígado, deben ser tamizados con gases arteriales y proceder con la realización de ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina agitada si la presión arterial de oxígeno es menor de 80 mmHg o el gradiente alveolo-arterial es mayor o igual que 15 mmHg (véase **figura 1**) [15].

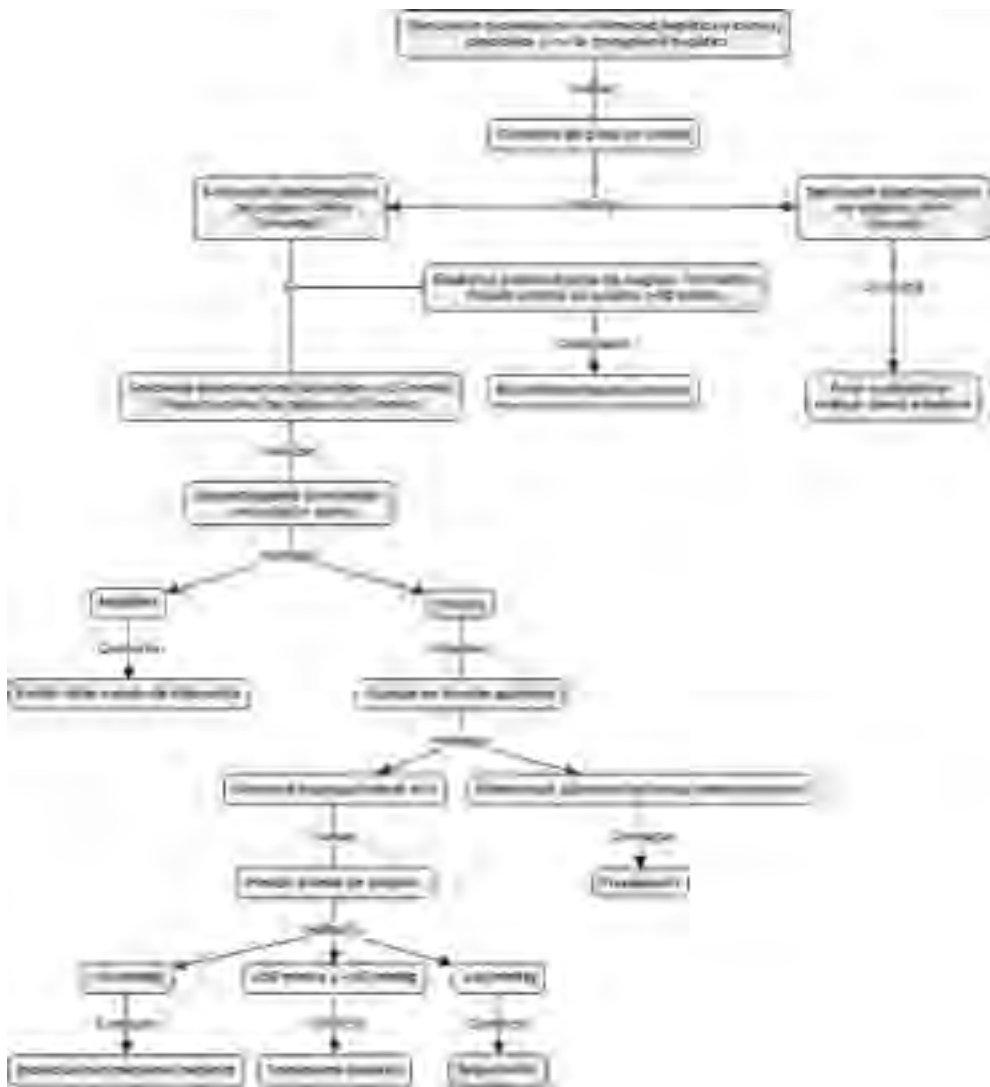


Figura 1. Algoritmo de tamización y diagnóstico del síndrome hepatopulmonar.

## Diagnóstico

### Ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina agitada

Esta técnica es el estándar de referencia para el diagnóstico del síndrome hepa-

topulmonar. Corresponde a un método cualitativo, sensible y no invasivo para la detección de la dilatación vascular intrapulmonar. Para esta, se inyecta por una vena periférica 10 mL de solución salina al 0,9% agitada, lo que resulta en la formación de microburbujas con un diámetro mayor que 10  $\mu\text{m}$ , pero menores o iguales que 90  $\mu\text{m}$ . El procedimiento se repite tres

veces y la detección de las microburbujas dentro de la aurícula izquierda, posterior a tres ciclos cardiacos, se considera como positivo (véase **figura 2** y **figura 3**). En condiciones fisiológicas normales las microburbujas son atrapadas en los capilares pulmonares (diámetro: 8  $\mu\text{m}$  a 15  $\mu\text{m}$ ) y absorbidas por el alveolo, durante el primer paso, por lo que su aparición en la aurícula izquierda es anormal [15]. La localización del cortocircuito va a depender del momento de su visualización; si aparecen en la aurícula izquierda dentro del primer ciclo cardiaco, después de visualizarse en la aurícula derecha, es secundario a un cortocircuito intracardiaco de derecha a izquierda; si ocurre entre el primer y tercer ciclo cardiaco la localización es indeterminada, pero es más probable que sea secundario a un cortocircuito intracardiaco, y si sucede entre el cuarto y sexto ciclo cardiaco implica una dilatación vascular intrapulmonar definitiva. No obstante, la ecocardiografía contrastada con solución salina agitada no puede diferenciar si el sitio de la dilatación vascular es precapilar, capilar o pleural, como tampoco las anastomosis arteriovenosas directas [29].

### Ecocardiografía transesofágico contrastado con solución salina agitada

Esta técnica tiene mejor definición en las imágenes y efecto del contraste, lo que resulta en una precisión diagnóstica mayor [30]. Además, es posible clasificar el efecto del contraste en la aurícula izquierda así [31]:

- Grado 0: microburbujas ausentes.
- Grado I (trivial): microburbujas escasas y puntiformes.



**Figura 2.** Ecocardiograma transtorácico contrastado con solución salina agitada. Visualización de microburbujas en aurícula izquierda. Cortesía del Hospital Universitario San Vicente Fundación.



**Figura 3.** Test de burbujas con catéter en la arteria pulmonar con aparición inmediata en cavidades izquierdas por presencia de múltiples fístulas pulmonares. Cortesía del Hospital Universitario San Vicente Fundación.

- Grado II (leve): microburbujas gruesas, pero con señal difusa y llenado incompleto de la aurícula izquierda.
- Grado III (moderada): muchas microburbujas con llenado homogéneo de toda la aurícula izquierda, pero con menor intensidad que en la aurícula derecha.
- Grado IV (severa): distribución homogénea de las microburbujas entre las dos aurículas.

Con la ecocardiografía transesofágica pueden ocurrir efectos triviales de contraste con la solución salina en personas normales; por tanto, solo a partir del grado II se debe considerar como positivo para la presencia de dilatación vascular intrapulmonar [31]. Pese a su mejor rendimiento diagnóstico tiene limitaciones, como el costo, la disponibilidad y el mayor riesgo teórico en pacientes con várices esofágicas; además, aunque no se considera una contraindicación absoluta, no se debe realizar en pacientes con sangrado variceal activo o reciente (menor de 15 días) [15].

## Gammagrafía de perfusión pulmonar

La gammagrafía con macroagregados de albúmina humana marcada con Tecnecio 99m ( $^{99m}\text{TcMAA}$ ) es el segundo método de detección de las dilataciones vasculares intrapulmonares. Los macroagregados de albúmina tienen un diámetro mayor que 20  $\mu\text{m}$ , por lo que son atrapados en los capilares pulmonares normales (diámetro: 8  $\mu\text{m}$  a 15  $\mu\text{m}$ ) y, por tanto, la captación del radionucleótido por los riñones, el cerebro, el bazo o el hígado sugiere el tránsito a través del pulmón, causado por un cortocircuito intrapulmonar o intracardiaco [29]. Este es un método cuantitativo que permite medir

la magnitud del cortocircuito, a través de la relación de la captación sistémica y pulmonar; sin embargo, a diferencia de la ecocardiografía transtorácica contrastada con solución salina, con esta metodología no se puede diferenciar la localización del cortocircuito [15]. Otro problema es su menor rendimiento diagnóstico. Grilo y colaboradores (2017) [32] reportaron una baja sensibilidad global (18,9%) del  $^{99m}\text{TcMAA}$  para el diagnóstico del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática, aunque con una mejor sensibilidad (66,7%) en los casos muy severos.

Dado que el síndrome hepatopulmonar puede estar presente en pacientes con enfermedades pulmonares concomitantes, la mayor dificultad presentada es determinar cuál de las dos enfermedades es la responsable de la hipoxemia [32]. De esta manera, se ha planteado que una captación cerebral anormal de  $^{99m}\text{TcMAA}$  después de la perfusión pulmonar (captación mayor al 6%) ayuda a distinguir el grado de hipoxemia causado por las dilataciones vasculares intrapulmonares, frente a la hipoxemia debido a alteraciones no vasculares del parénquima pulmonar [8].

## Angiografía pulmonar contrastada

La angiografía pulmonar contrastada es una prueba invasiva, que no se realiza de rutina y con la cual se encuentran distintos patrones angiográficos en el síndrome hepatopulmonar, el tipo I o difuso, el cual se divide a su vez en mínimo y avanzado, y el tipo II o focal, que es considerado discreto [33].

- Patrón tipo I, mínimo: caracterizado por vasos normales o alteraciones vasculares arteriales en araña finas y difu-



sas. Se asocia a hipoxemia, ortodeoxia y respuesta completa al oxígeno inspirado al 100%.

- Patrón tipo I, avanzado: caracterizado por una apariencia angiográfica esponjosa difusa o manchada, similares a las encontradas en la telangiectasia hemorrágica hereditaria. Presenta menor respuesta al oxígeno inspirado al 100%.
- Patrón tipo II, discreto: caracterizado por comunicaciones arteriovenosas visibles y localizadas. Se asocia con pobre respuesta al oxígeno inspirado al 100%.

## Pruebas de función pulmonar

Se recomienda realizar pruebas de función pulmonar en todos los pacientes con sospecha de síndrome hepatopulmonar, para excluir una enfermedad pulmonar intrínseca, moderada a grave, que se encuentre concomitante. La espirometría pre y posbroncodilatador, así como los volúmenes pulmonares, son normales en los pacientes con síndrome hepatopulmonar en ausencia de una enfermedad pulmonar asociada. Es frecuente que la capacidad pulmonar para la difusión de monóxido de carbono (DLCO) esté reducida de forma moderada a severa, explicada por el incremento en la distancia entre el alveolo y el capilar debido a la dilatación vascular, así como por la acumulación de colágeno [7].

## Pronóstico

Hay resultados diversos acerca del pronóstico de los pacientes con síndrome hepatopulmonar. En un estudio prospectivo multicéntrico, la tasa de mortalidad global fue mayor en los pacientes con síndrome hepatopulmonar que fueron candidatos para trasplante

hepático. Resultados similares fueron encontrados para los periodos pre y postrasplante hepático. La mortalidad fue independiente de la edad, el sexo, el puntaje MELD, la hipoxemia y otras variables potenciales de confusión [1,14].

Swason y colaboradores (2015) [34] reportaron la experiencia del grupo de la Clínica Mayo entre los años 1985 a 2002, donde realizaron un análisis retrospectivo de 61 pacientes con síndrome hepatopulmonar, 24 (39%) de ellos recibieron trasplante ortotópico de hígado y 37 (61%) potenciales candidatos no se trasplantaron. La sobrevida de estos pacientes que no se trasplantaron fue de 24 meses (IC 95% 11-43) y a cinco años solo el 23% habían sobrevivido, mientras que en el grupo control (individuos sin síndrome hepatopulmonar, pero con enfermedad hepática de similar gravedad) la mediana de sobrevida fue de 87 meses, y a 5 años el 63% estaban vivos.

En la experiencia reportada por el grupo argentino [13] la mortalidad pretrasplante fue del 27% en los pacientes con síndrome hepatopulmonar, 15,9% en aquellos con dilataciones vasculares intrapulmonares y 19,2% en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, pero con ecocardiograma con contraste negativo (grupo control). Además, no encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en la sobrevida global, desde el tiempo de la evaluación inicial para el trasplante, explicada por la baja prevalencia de pacientes con hipoxemia severa (6%).

Las causas de muerte asociadas con el síndrome hepatopulmonar son, usualmente, multifactoriales y relacionadas principalmente con las complicaciones de la enfermedad hepática. Es raro que la causa primaria de muerte sea la falla respiratoria hipoxémica [3].



## Tratamiento

Pese a los esfuerzos de los estudios clínicos con medicamentos, como los análogos de la somatostatina, los beta bloqueadores, los inhibidores de la ciclooxigenasa [35], los esteroides, los inmunosupresores, los vasoconstrictores pulmonares, los inhibidores del óxido nítrico [36,37], la pentoxifilina [38], entre otros, no existe, a la fecha, ningún tratamiento médico farmacológico para los pacientes con síndrome hepatopulmonar [39].

La administración de oxígeno suplementario está recomendada en pacientes con una presión arterial de oxígeno menor de 60 mmHg en reposo o con el ejercicio [15]. El objetivo con la oxigenoterapia es mejorar los hallazgos relacionados con los cortocircuitos vasculares intrapulmonares como la disnea, la fatiga y la desaturación.

El trasplante de hígado se considera la única opción de tratamiento efectiva para este grupo de pacientes, el cual está indicado en el síndrome hepatopulmonar grave o muy grave. Cuando es leve a moderado se realiza seguimiento clínico y de la oxigenación (saturación de oxígeno o niveles de presión arterial de oxígeno con gases arteriales) cada 6 a 12 meses, para identificar si hay deterioro y valorar, de forma temprana, si el paciente es candidato para recibir trasplante hepático [8,39,40].

La evidencia derivada de los estudios observacionales demuestra que el trasplante generalmente resuelve el síndrome hepatopulmonar, con mejoría de la oxigenación y del cortocircuito vascular intrapulmonar en casi el 80% de los pacientes, entre los 6 y 12 meses postrasplante, aunque hay reportes con resolución de la hipoxemia luego de más de 12 meses postrasplante [41-43].

La mortalidad a 30 días, descrita en la literatura, va de un 0% a 40%, lo que es explicado por la heterogeneidad de los reportes, que incluyen diferentes criterios diagnósticos para el síndrome hepatopulmonar, lo cual limita su comparación [4]. Algunos reportes describieron que la mortalidad fue mayor en pacientes con hipoxemia grave (presión arterial de oxígeno menor o igual que 50 mmHg) pretrasplante [44-46]; sin embargo, otros no encontraron esta relación [41-43,47,48]. En las series publicadas a finales de los años noventa y principios del 2000, la sobrevida descrita a 5 años postrasplante hepático fue del 71% al 76% [34,44]. Poca diferencia existe en un estudio publicado más recientemente (2013) [47], en el que se evaluaron 106 pacientes con síndrome hepatopulmonar de la Clínica Mayo desde 1986 a 2010, de los cuales 49 recibieron trasplante hepático (28 después de 1 de enero de 2002 y 21 antes de esta fecha), cuya supervivencia general a 1, 3 y 5 años postrasplante no se vio influenciada por el nivel de presión arterial de oxígeno pretrasplante, con una tendencia de mejoría en los trasplantados después del año 2002 (92%, 88% y 88% frente 71%, 67% y 67%, respectivamente), pero sin significancia estadística.

La actual evidencia soporta que los resultados con el trasplante hepático son excelentes en pacientes con síndrome hepatopulmonar severo y muy severo. La aplicación de los criterios de excepción del MELD para los casos de síndrome hepatopulmonar, con los que se asigna automáticamente un puntaje MELD de 22 (puntaje estándar = 4 a 60) a aquellos pacientes con evidencia de cortocircuito intrapulmonar y presión arterial de oxígeno menor de 60 mmHg al aire ambiente, para que sean seleccionados como candidatos a trasplante hepático, con un incremento del 10% en la puntuación

cada tres meses desde el diagnóstico (equivalente a una mortalidad del 10% si permanece con estos niveles de presión arterial de oxígeno), garantiza similares resultados de supervivencia respecto a los pacientes sin puntajes de excepción del MELD [1,49,50].

Una de las complicaciones mayores del trasplante hepático, en el periodo perioperatorio temprano, es la hipoxemia grave, con una prevalencia estimada del 6% al 21%, y una mortalidad del 45% [51]. Esta condición se define como una hipoxemia que requiere una fracción de oxígeno inspirada del 100% para mantener una saturación del 85%, la cual se ha descrito con un mayor riesgo de desarrollo ante una presión arterial de oxígeno menor o igual que 50 mmHg pretrasplante, y un cortocircuito anatómico mayor o igual al 20% [52].

La hipoxemia grave puede estar relacionada con la vasoconstricción pulmonar posoperatoria, que resulta por un cambio abrupto en los mediadores vasculares que entran al pulmón desde la circulación hepática. Para mitigar los efectos de esta complicación se ha propuesto un algoritmo de manejo basado en las opciones de tratamiento descritas en la literatura, que incluye posicionar al paciente en Trendelenburg y brindar epo-

prostenol inhalado, óxido nítrico inhalado, azul de metileno intravenoso y, en los casos refractarios, soporte de vida con membrana extracorpórea. En caso de existir malformaciones arteriovenosas pulmonares se debe considerar la embolización [51].

## Conclusiones

El síndrome hepatopulmonar es una complicación frecuente en los pacientes con cirrosis hepática o hipertensión portal. Debido al impacto que produce sobre la historia natural de la enfermedad y el pronóstico del paciente, se recomienda su tamización, diagnóstico temprano y remisión oportuna a un centro especializado con disponibilidad de trasplante hepático.

Dado que la mayor información sobre el síndrome hepatopulmonar proviene de estudios de pacientes de Estados Unidos o Europa, las futuras investigaciones, a nivel local y regional, deberían focalizarse en describir las características clínicas, diagnósticas y epidemiológicas, así como los resultados en cuanto a sobrevida, calidad de vida y evolución de la enfermedad a largo plazo, de los pacientes con síndrome hepatopulmonar que reciben trasplante hepático y los que no.

## Bibliografía

1. Cosarderelioglu C, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: A Recent Review of the Literature. *J Clin Transl Hepatol* 2016; 4: 47-53.
2. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309.
3. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome--a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358: 2378-2387.
4. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis* 2014; 18: 407-420.
5. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 407-418.
6. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11: 387-406.
7. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 5728-5741.
8. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and

Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation* 2016; 100: 1440-1452.

9. Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-519.

10. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med* 1995; 163: 133-138.

11. Amin Z, Amin HZ, Tedyanto NM. Hepatopulmonary Syndrome: A Brief Review. *Rom J Intern Med* 2016; 54: 93-97.

12. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-1052.

13. Mendizabal M, Goldberg DS, Pinero F, Arufe DT, Jose de la Fuente M, Testa P, et al. Isolated Intrapulmonary Vascular Dilatations and the Risk of Developing Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplant Candidates. *Ann Hepatol* 2017; 16: 548-554.

14. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008; 135: 1168-1175.

15. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB, Committee ERSTFP-HVDS. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24: 861-880.

16. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000; 118: 615-624.

17. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghhe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int* 2015; 35: 1646-1660.

18. Agusti AG, Roca J, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of gas exchange impairment in patients with liver cirrhosis. *Clin Chest Med* 1996; 17: 49-66.

19. Grace JA, Angus PW. Hepatopulmonary syndrome: update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 2013; 28: 213-219.

20. Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, et al. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology* 2004; 39: 1593-1602.

21. Fallon MB, Abrams GA, Luo B, Hou Z, Dai J, Ku DD. The role of endothelial nitric oxide synthase in the

pathogenesis of a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1997; 113: 606-614.

22. Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277: G944-952.

23. Thenappan T, Goel A, Marsboom G, Fang YH, Toth PT, Zhang HJ, et al. A central role for CD68(+) macrophages in hepatopulmonary syndrome. Reversal by macrophage depletion. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1080-1091.

24. Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol* 2012; 57: 752-758.

25. Zhang J, Ling Y, Luo B, Tang L, Ryter SW, Stockard CR, et al. Analysis of pulmonary heme oxygenase-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003; 125: 1441-1451.

26. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 749-754.

27. Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007; 13: 206-214.

28. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 602-615.

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

30. Vedrinne JM, Duperré S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 111: 1236-1240.

31. Fischer CH, Campos O, Fernandes WB, Kondo M, Souza FL, De Andrade JL, et al. Role of contrast-enhanced transesophageal echocardiography for detection of and scoring intrapulmonary vascular dilatation. *Echocardiography* 2010; 27: 1233-1237.

32. Grilo I, Pascasio JM, Tirado JL, Lopez-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Sousa JM, et al. The utility of the macroaggregated albumin lung perfusion scan in the diagnosis and prognosis of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients candidates for liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 335-343.

33. Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.

34. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 1122-1129.
35. Shijo H, Sasaki H, Yuh K, Sakaguchi S, Okumura M. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodyplasia. *Chest* 1991; 99: 1027-1029.
36. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003; 362: 43-44.
37. Almeida JA, Riordan SM, Liu J, Galhenage S, Kim R, Bihari D, et al. Deleterious effect of nitric oxide inhibition in chronic hepatopulmonary syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19: 341-346.
38. Kianifar HR, Khalesi M, Mahmoodi E, Afzal Aghaei M. Pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 4912-4916.
39. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014; 59: 1627-1637.
40. Kochar R, Tanikella R, Fallon MB. Serial pulse oximetry in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 1862-1868.
41. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2010; 10: 354-363.
42. Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, et al. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8: 925-931.
43. Taille C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation* 2003; 75: 1482-1489; discussion 1446-1487.
44. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-197.
45. Hobeika J, Houssin D, Bernard O, Devictor D, Grimon G, Chapuis Y. Orthotopic liver transplantation in children with chronic liver disease and severe hypoxemia. *Transplantation* 1994; 57: 224-228.
46. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl* 2004; 10: 174-182.
47. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology* 2013; 57: 2427-2435.
48. Scott V, Miro A, Kang Y, DeWolf A, Bellary S, Martin M, et al. Reversibility of the hepatopulmonary syndrome by orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1787-1788.
49. Sulieaman BM, Hunsicker LG, Katz DA, Voigt MD. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: does it provide equitable organ allocation? *Am J Transplant* 2008; 8: 954-964.
50. Tanikella R, Fallon MB. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: who, when, and where? *Hepatology* 2013; 57: 2097-2099.
51. Nayyar D, Man HS, Granton J, Lilly LB, Gupta S. Proposed management algorithm for severe hypoxemia after liver transplantation in the hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2015; 15: 903-913.
52. Nayyar D, Man HS, Granton J, Gupta S. Defining and characterizing severe hypoxemia after liver transplantation in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2014; 20: 182-190.

**Abstract:** *Hepatopulmonary syndrome is one of the three main pulmonary disorders affecting patients with liver disease or portal hypertension. This disease is caused by hyperdynamic circulation, intrapulmonary shunts, and pulmonary vasodilation, which leads to disturbances in gas exchange, evidenced by hypoxemia and increased alveolar-arterial gradient. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome requires arterial blood gas analysis and documentation of intrapulmonary vascular dilation by transthoracic echocardiogram with agitated saline contrast; the gold standard for hepatopulmonary syndrome diagnosis. Due to the prognostic value of hepatopulmonary syndrome, active screening is recommended in order to achieve early diagnosis and timely patient referral to a specialized center to be evaluated as a candidate for liver transplant, as it currently is the only available curative treatment. The aim of this article is to provide a narrative review of current literature on hepatopulmonary syndrome, focusing on its definition, diagnosis, physiopathogenesis, and available therapeutic approaches.*

**Key words:** *Hepatopulmonary syndrome, liver cirrhosis, portal hypertension, complications, intrapulmonary vascular dilatation, hypoxemia.*