



Departamento de Medicina

**DIAGNÓSTICO Y CARACTERÍSTICAS
DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN
LOS PACIENTES CON CIRROSIS
HEPÁTICA CANDIDATOS A TRASPLANTE
HEPÁTICO. INFLUENCIA EN LA
EVOLUCIÓN PRE Y POSTRASPLANTE.**

ISRAEL GRILO BENSUSAN

SEVILLA 2010

A mis padres y a mi esposa.

AGRADECIMIENTOS

A todos los componentes del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su dedicación a mi formación y el cariño recibido en los años de mi residencia y tras la misma.

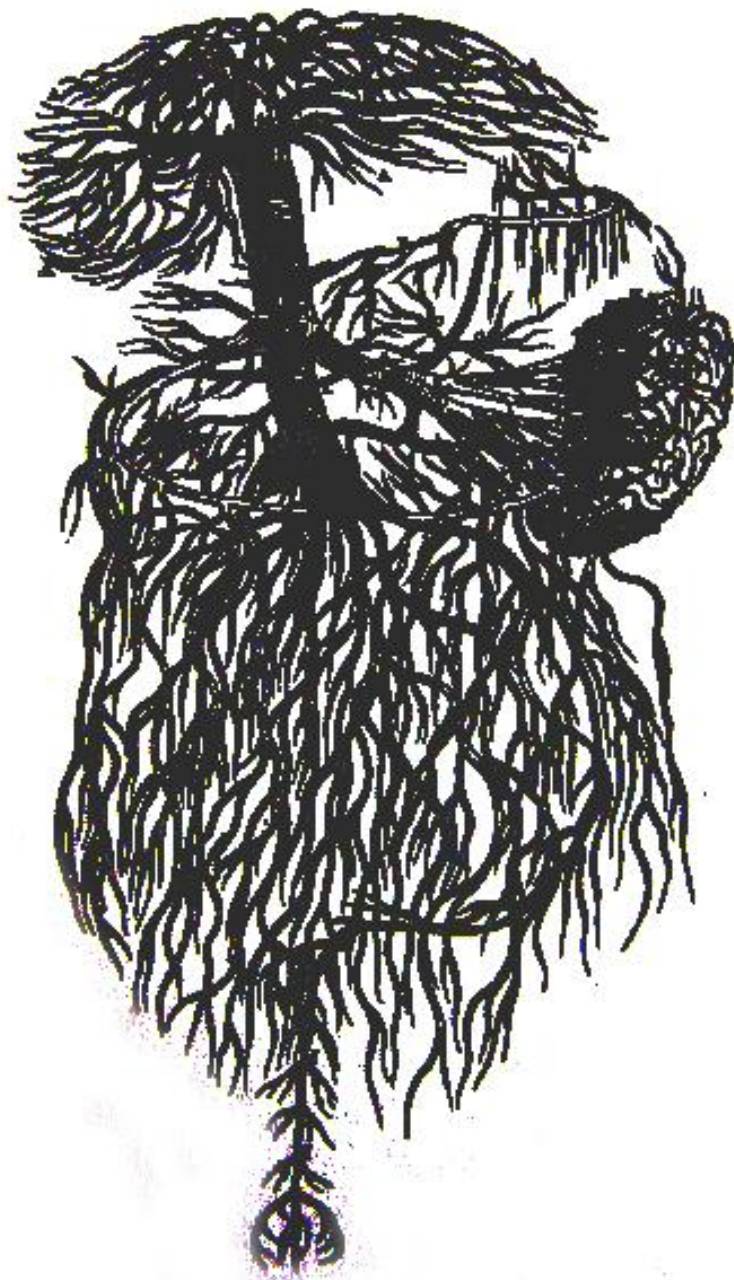
A los integrantes de los Servicios de Cardiología, Neumología, Medicina Nuclear y de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Virgen del Rocío por su colaboración en el desarrollo de esta tesis. De manera especial, quiero agradecer a los Dres. Francisco López Pardo, Maria José Rodríguez Puras y José E. López Haldón de la Unidad de Ecocardiografía, Eulogio Rodríguez Becerra y Francisco Ortega de la Unidad de Pruebas Funcionales Respiratorias y a Juan Luis Tirado Hospital del Servicio de Medicina Nuclear por su íntima implicación y generosa colaboración en el estudio del síndrome hepatopulmonar.

Al Dr. Juan Manuel Pascasio Acevedo sin cuya inquietud investigadora y esfuerzo clínico diario esta tesis no hubiera sido posible. Por su amistad y cercanía conmigo que me han permitido aprender de sus conocimientos y aceptar todos sus consejos con la humildad de quien se siente querido.

A mi padre, de quien heredé el interés por esta preciosa profesión, por su paciencia, su apoyo, su amor y su ejemplo constante en todos los aspectos de la vida.

162
ANDREAE VESALII BRUXELLENSIS
VENAE PORTAE ORTVS, IPSIVSQVE
propagium fertur. Caput V.

**VENAE PORTAE AB VNIVERSIS QVI-
BUS COMMITTITVR PARTIBVS LIBERAE, INTEGRA**
*definitio, in ea proportione expressa, ad quam secundum praesentem fi-
guram aliquis secur, bilis ueliculae, ventriculorum, Menem, omen-
tum, mesenterium & intestina ex illorum magnitudi-
ne, ac insuper in suo situ depingeret.*



ÍNDICE

INDICE GENERAL	Página
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	9
1.- INTRODUCCIÓN: SÍNDROME HEPATOPULMONAR	10-46
1.1.-Definición: Historia	11-13
1.1.1- SHP y trasplante hepático.....	12-13
1.2.- Epidemiología. Prevalencia y gravedad	13-16
1.3.- Patogenia	16-28
1.3.1.- Relación con la disfunción hepática y la hipertensión portal.....	16-18
1.3.2.- Dilatación de los vasos intrapulmonares.....	18-25
1.3.3.- Fisiopatología de la hipoxemia.....	26-28
1.4.- Clínica	28-29
1.5.- Diagnóstico	29-40
1.5.1.- Criterios gasométricos.....	29-30
1.5.2.- Diagnóstico de SHP.....	30-40
1.5.2.1.-Ecografía con burbujas.....	30-34
1.5.2.2.- Gammagrafía con macroagregados de albúmina.....	34-37
1.5.2.3- Otros medios diagnósticos.....	37-40
1.6.- Tratamiento	40-46
1.6.1.- Tratamiento farmacológico.....	40-41
1.6.2.- Tratamiento no farmacológico.....	41-42
1.6.3.- Trasplante hepático y evolución postrasplante.....	42-46

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	47-48
3.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO	49-50
3.1.- Objetivos principales.	
3.2.- Objetivos secundarios.	
4.-DISEÑO DEL ESTUDIO:PACIENTES,MATERIAL Y MÉTODOS...	51-59
4.1.- Pacientes	52
4.1.1.- Criterios de inclusión	
4.1.2.- Criterios de exclusión	
4.2.- Métodos	53
4.2.1.-Protocolo de estudio.....	53-54
4.2.2.-Criterios diagnósticos de enfermedad hepática.....	54
4.2.3.-Criterios gasométricos de SHP.....	54-56
4.2.4.-Criterios ecocardiográficos de vasodilatación pulmonar.....	56
4.2.5.-Estudio con gammagrafía de perfusión con macroagregados de albúmina Tc ⁹⁹	56-57
4.2.6.- Pruebas de función respiratoria.....	57-58
4.2.7.- Análisis estadístico.....	59
5.- RESULTADOS	60-80
5.1.- Características generales de grupo estudiado	61-62
5.2.- Prevalencia del SHP	62-64
5.3.- Gravedad del SHP	64
5.4.-Características generales según la presencia o no de SHP	65-66

5.5.- Correlación entre la GPMA y la ecocardiografía con contraste.....	66-67
5.6.- Estudio de la supervivencia preTH.....	67-71
5.7.- Estudio de la supervivencia postTH.....	71-78
5.8.- Evolución postTH del SHP.....	78-80
6.- DISCUSIÓN.....	81-100
6.1.- Prevalencia y gravedad del SHP.....	82-87
6.2.- Etiopatogenia del SHP.....	87-91
6.3.- Papel diagnóstico de la ecocardiografía con burbujas y la GPMA....	91-92
6.4.- Supervivencia preTH.....	92-95
6.5.- Supervivencia postTH.....	95-97
6.6.- Evolución postTH del SHP.....	97-100
7.- CONCLUSIONES.....	101-103
8.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	104-107
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	107-117

INDICE DE TABLAS	Página
Tabla 1: Estudios de prevalencia del SHP y DVP.....	15
Tabla 2: Estudios de prevalencia de DVP.....	16
Tabla 3: Mortalidad y evolución del SHP tras el TH.....	46
Tabla 4: Características generales de la muestra estudiada. (Variables cualitativas).....	61
Tabla 5: Características generales de la muestra estudiada. (Variables cuantitativas).....	62
Tabla 6: Correlación de los diferentes criterios diagnósticos de SHP.....	64
Tabla 7: Características generales en función de la presencia o no de SHP. Variables no estadísticamente significativas.....	65-66
Tabla 8: Características generales en función de la presencia o no de SHP. Variables estadísticamente significativas.....	66
Tabla 9: Variables sin significación estadística en la supervivencia preTH....	68
Tabla 10: Variables con significación estadística en la supervivencia preTH...	69
Tabla 11: Características de los pacientes trasplantados. (Variables cualitativas).....	72
Tabla 12: Características de los pacientes trasplantados. (Variables cuantitativas).....	73
Tabla 13: Variables cualitativas en relación a la supervivencia posTH.....	74
Tabla 14: Variables cuantitativas en relación a la supervivencia posTH.....	75
Tabla 15: Paciente con SHP fallecidos tras el TH, causa y cronología.....	78
Tabla 16: Evolución del SHP tras el TH.....	80

ÍNDICE DE FIGURAS	Página
Figura 1: Etiopatogenia del SHP.....	25
Figura 2: Fisiopatología de las alteraciones gasométricas en el SHP.....	28
Figura 3: Ecocardiografía con burbujas.....	31
Figura 4: Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina.....	36
Figura 5: Prevalencia del SHP según los diferentes criterios establecidos.....	63
Figura 6: Distribución de la severidad del SHP.....	64
Figura 7: Positividad de la GPMA según la severidad del SHP.....	67
Figura 8: Curva de supervivencia preTH según la presencia de SHP.....	70
Figura 9: Curva de supervivencia preTH Kaplan-Meier según la presencia de SHP.....	71
Figura 10: Curva de supervivencia postTH según la presencia de SHP.....	76
Figura 11: Curva de supervivencia postTH Kaplan-Meier según la presencia de SHP.....	77
Figura 12: Evolución del SHP y parámetros asociados postTH.....	80

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN: SÍNDROME HEPATOPULMONAR.

1.1.- Definición. Historia.

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se describe como el defecto en la oxigenación arterial inducido por la presencia de dilataciones vasculares pulmonares (DVP) en el contexto de una enfermedad hepática.¹⁻²

Esta definición aportada en la última conferencia de consenso acerca del SHP, fue precedida por diferentes estudios y observaciones, en general, muy recientes.

En 1884, Flückiger describe por primera vez el caso de una mujer con cirrosis hepática, cianosis y acropaquias que pudiera corresponder a una paciente con SHP.

Kennedy y Knudson, en 1977, acuñan por primera vez el término SHP. Con dicho término hacen referencia a la disfunción pulmonar terminal producida por el estado hipercinético asociado a la cirrosis hepática, de forma análoga al síndrome hepatorenal.

En 1989, Sherlock vuelve a utilizar este término para referirse a cualquier situación de hipoxemia arterial en pacientes con cirrosis hepática, en ausencia de enfermedades cardiorrespiratorias.

En los primeros años de los 90, Krowka, Cortese y Rodríguez Roisín, sugieren nuevas definiciones del SHP. Así, Rodríguez Roisín et al, describieron el SHP como el síndrome caracterizado por una tríada clínica compuesta por la presencia de una enfermedad hepática crónica avanzada, alteraciones del intercambio gaseoso, que conducen en último término a la hipoxemia y a la presencia de DVP, en ausencia de enfermedades pulmonares intrínsecas. Krowka y Cortese matizan esta definición, observando que este síndrome puede coexistir con enfermedades cardiopulmonares y que, aunque más frecuente en el paciente cirrótico, también pueden aparecer en casos de hepatitis, hipertensión portal no asociada a cirrosis hepática, déficit de alfa 1 antitripsina o enfermedad de Wilson.³

Finalmente, en el 2004 se llega al consenso de describir al SHP como se ha presentado previamente.

1.1.1.- SHP y trasplante hepático.

Hasta 1988 el SHP se consideraba una contraindicación para el trasplante hepático (TH). Posteriormente, se observa en estudios retrospectivos que el TH conseguía revertir la hipoxemia de estos pacientes y que la supervivencia posTH se situaba en torno al 70 %. Esta circunstancia, junto con la falta de un tratamiento médico eficaz frente a este síndrome, la progresividad de la hipoxemia y la mayor mortalidad de estos pacientes, hicieron considerar el SHP como una indicación para el TH. ⁴

En el año 2000 se asocia la mortalidad posTH a un mayor grado de hipoxemia arterial y a una mayor captación cerebral en la gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina (GPMA) ⁵. En 2003, se puntualiza aún más, estableciendo el nivel de hipoxemia menor o igual a 50 mm Hg y la captación cerebral en la GPMA mayor a un 20% como parámetros asociados a un alto riesgo de mortalidad posTH. ⁶

En 2004, se recomienda que se considere firmemente la indicación de TH en los casos en que la hipoxemia se sitúe entre 50 y 60 mm Hg, y que, en los casos con hipoxemia muy severa (< 50 mm Hg), la indicación de TH deba ser individualizada.

En 2004 y 2005 se sugiere que, dado que la hipoxemia en el SHP es progresiva, debe plantearse la priorización de estos pacientes en las listas de TH, pero sin concretar con qué criterios y en qué grado. ^{7,8}

En 2006, se plantea crear un sistema de puntuación que incluya el grado de hipoxemia y el grado de disfunción hepática según la escala de Child-Pugh, para establecer el riesgo de mortalidad en los cirróticos con SHP y valorar de esta forma la priorización en las listas de TH. ⁹ También en 2006 se hace una propuesta de las excepciones que se deben

hacer en la clasificación MELD (Model for End-stage Liver Disease) en los candidatos a TH con SHP. ¹⁰

En 2008, se critica esta excepción de la puntuación MELD ya que podría estar favoreciendo el TH en los pacientes con SHP en relación a la supervivencia frente a otros pacientes sin SHP, en base al análisis de los registros de TH. Sin embargo, este estudio es comentado por Krowka y Fallon advirtiendo de la falta de datos de estos registros acerca de la definición correcta del SHP y de sus características. ^{11,12}

1.2.- Epidemiología. Prevalencia y gravedad.

La prevalencia de este síndrome no está completamente establecida. El principal motivo es la diversidad de criterios utilizados para establecer la alteración en la oxigenación arterial que define el síndrome. En la definición influye si se tiene en cuenta la presión parcial arterial de oxígeno (pO₂), el gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaO₂), de forma aislada o combinada, el método de cálculo del gradiente y los diferentes puntos de corte de dichos parámetros.

Otro factor a tener en cuenta es el método de demostración de las DVP. Es decir, si se utiliza la ecocardiografía con contraste o la GPMA, si la ecocardiografía es transtorácica o transesofágica y los agentes utilizados para formar las burbujas que constituyen el contraste utilizado en la ecocardiografía con contraste.

La prevalencia también varía según el grupo de pacientes estudiados. En cirróticos la prevalencia se sitúa en una media del 15 % ^{13,14} ; en hepatitis crónicas virales, con cirrosis o no, en aproximadamente el 10 % ¹⁵ y en el síndrome de Budd-Chiari del 28%. ¹⁶

Los últimos criterios diagnósticos usan el AaO₂ para definir el SHP, estableciendo el punto de corte en el AaO₂ mayor o igual a 15 mm Hg, y mayor o igual a 20 mm Hg en mayores de 64 años. Los niveles de hipoxemia sirven para distinguir cuatro grados de

severidad: leve cuando la pO₂ es mayor o igual a 80 mm Hg, moderado cuando es menor a 80 mm Hg y mayor o igual a 60 mm Hg, severo cuando es menor a 60 mm Hg y mayor o igual a 50 mm Hg y muy severo cuando es menor a 50 mm Hg, que suele asociarse a una pO₂ menor a 300 mm Hg cuando se respira oxígeno al 100 %. ^{1,2}

1.2.1.- Prevalencia del SHP en candidatos a TH.

Los criterios gasométricos aplicados en los estudios no han sido uniformes. Se han usado el AaO₂ en relación a la edad con diferentes fórmulas, el AaO₂ mayor a 20 mm Hg, o la pO₂ menor a 70 mm Hg.

Tampoco la posición en la que debe permanecer el paciente para la realización de la punción arterial ha sido homogénea, aunque en la mayoría de los estudios se realiza en sedestación.

Otro factor a tener en cuenta es el método de realización de la ecocardiografía. Si bien en la mayoría de estudios se utiliza el suero salino agitado como medio de contraste y la ecocardiografía es transtorácica, se han usado tanto otros agentes de contraste como el abordaje transesofágico. Todo esto hace que la prevalencia sea muy heterogénea entre los diferentes trabajos, oscilando entre el 4 % hasta el 33 %. En la tabla 1 se resumen los resultados obtenidos y los criterios utilizados. ¹⁷⁻³⁶

La presencia de DVP también es muy variable, desde el 9 al 80 %, pero siempre mayor que la prevalencia del SHP. (Tablas 1 y 2) No se sabe si estos pacientes constituyen una forma silente de SHP. ¹

Tabla 1.- Estudios de prevalencia del SHP y DVP.

AUTORES	AÑO	T	N	P SHP (%)	P DVP (%)	DEMOSTRACION DVP	CRITERIO GASOMÉTRICO
Stoller et al ¹⁷	1995	R	98 C	4	-	ET con suero salino o verde indocianina o GPMA	Elevación AaO ₂ según edad. (edad/4+4) Sentado o decúbito supino.
Abrams et al ¹⁸	1995	P	40NC	17,5	38	ET suero salino	PO ₂ < 70 mm y ausencia de enfermedad cardiopulmonar. Sentado
Binay et al ¹⁹	1999	P	45NC	6,7	8,9	ET suero salino	PO ₂ < 70 mm y ausencia de enfermedad cardiopulmonar. Bipedestación.
Aller et al ²⁰	1999	P	88 NC	22	28	ETE suero salino	Elevación AaO ₂ según edad.(10+ 0,43 (edad - 20))Decúbito supino
Aller et al ²¹	1999	P	71NC	18/22	45/55	ETE suero salino/manitol	Elevación AaO ₂ según edad.(10+ 0,43 (edad - 20))Decúbito supino
Martínez et al ²²	2001	P	80C	17,5	-	ET suero salino	AaO ₂ ≥ 15 mm Sentado
Shenk et al ²³	2002	P	127C	32,31, 28	34	ET suero salino	AaO ₂ > 15; 20; o edad. Sentado.
				19,15, 15			PO ₂ < 80; 70; edad. Sentado.
Schenk et al ²⁴	2003	P	111C	24	-	ET suero salino	Elevación AaO ₂ según edad. Sentado
Lima et al ²⁵	2004	P	55C	16	45	ET suero salino	AaO ₂ > 20 mm o PO ₂ < 70 mm Sentado
Schiffer et al ²⁶	2006	R	90C	10	14	ET suero salino	AaO ₂ ≥ 15 mm y pO ₂ ≤ 70 mm. Sentado
Przybylowsky et al ²⁷	2006	P	104C	24	53,1	ET suero salino	AaO ₂ > 20 mm (no refiere posición)
Arguedas et al ²⁸	2007	P	127C	32	-	ET suero salino	AaO ₂ ≥ 15 mm o ≥20 en mayores de 64 años. Sentado.
Fallon et al ²⁹	2008	p	218C	33	-	ET suero salino	APO ₂ ≥ 15 mm o ≥20 en mayores de 64 años. Sentado.

Leyenda de Tabla: T: Tipo de estudio. P: prospectivo. R: retrospectivo. N: número de pacientes estudiados. C: candidatos a TOH. NC: no candidatos. P SHP: Prevalencia del SHP en porcentajes. P DVP: Prevalencia de dilataciones vasculares pulmonares. DVP: Dilataciones vasculares intrapulmonares. ET: Ecocardiografía transtorácica. ETE: Ecocardiografía transesofágica. GPMA: Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina. AaO₂: gradiente alveolo arterial de oxígeno. PO₂: presión parcial arterial de oxígeno.

Tabla 2: Estudios de prevalencia de las DVP.

AUTORES	AÑO	T	N	P SHP (%)	P DVP (%)	DEMOSTRACION DVP	CRITERIO GASOMÉTRICO
Krowka et al ³⁰	1990	P	40C	-	13	ET con verde indocianina	-
Hopkins et al ³¹	1992	P	53C	-	47	ET con suero salino	-
Mimidis et al ³²	1998	P	75 NC	-	10,7	ET con suero salino	-
Vedrinne et al ³³	1997	P	37C	-	32-51	ETE con solución gelatina	-
Kim et al ³⁴	2004	P	130C	-	80	ET con suero salino	-
Santa Cruz et al ³⁵	2005	R	204C	-	56,4	ET con suero salino	-

Leyenda de Tabla: T: Tipo de estudio. P: prospectivo. R: retrospectivo. N: número de pacientes estudiados. C: candidatos a TOH. NC: no candidatos. P SHP: Prevalencia del SHP en porcentajes. P DVP: Prevalencia de dilataciones vasculares pulmonares. DVP: Dilataciones vasculares intrapulmonares. ET: Ecocardiografía transtorácica. ETE: Ecocardiografía transesofágica. GPMA: Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina. AaO₂: gradiente alveolo arterial de oxígeno. PO₂: presión parcial arterial de oxígeno.

1.3.- Patogenia del SHP.

1.3.1.- Relación con la enfermedad hepática: disfunción hepática, hipertensión portal y etiología.

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

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

En relación con el grado de disfunción hepática, expresado fundamentalmente por el estadio de Child-Pugh, y la presencia de SHP, los estudios son contradictorios. Los primeros estudios, con un grupo pequeño de pacientes, no mostraban correlación con el grado de Child-Pugh y la presencia de SHP. Así, Abrams et al ³⁶, estudiando la presencia de shunt intrapulmonar mediante ecocardiografía con contraste, no exactamente la presencia de SHP, no encontraron diferencias significativas con el grado de Child-Pugh si bien la muestra era de tan solo 40 pacientes. Lima et al ²⁵ en una serie de 56 pacientes y Schiffer et al ²⁶, con una muestra de 90 pacientes, tampoco demuestran diferencias significativas con el grado de disfunción hepática. Un reciente estudio de Fallon et al ²⁹ con la muestra más amplia publicada no analiza directamente la puntuación de Child-Pugh, pero no encuentra diferencias en cada uno de sus componentes. Sin embargo, Schenk et al ²⁴, en un estudio prospectivo en 111 pacientes, sí encontraron diferencias significativas en cuanto a la puntuación de Child-Pugh y la presencia o no de SHP, siendo éste más frecuente en los estadios de disfunción hepática más avanzada. Alonso Martínez et al ³⁷ en un grupo de 32 pacientes también encontraron diferencia significativa al igual que Kim et al ³⁴ que, en una serie de 130 pacientes, también encontraron diferencias significativas en relación a la presencia de shunt intrapulmonar y la puntuación de Child-Pugh.

Con respecto a la presencia de SHP y el grado de hipertensión portal no existen muchos estudios. En ninguno de ellos se ha realizado una comparación mediante métodos

invasivos de medición de presión portal. Alonso Martínez et al ³⁷, sí realiza mediciones invasivas pero no directas sobre la hipertensión portal y analiza otros marcadores bioquímicos. Observa que en el grupo de pacientes con SHP existía un mayor índice cardíaco, menores resistencias vasculares y mayor flujo femoral; con menores aclaramientos de creatinina, excreción de Na urinario, volumen urinario de 24 h y mayor excreción urinaria de nitritos y nitratos, así como mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se ha intentado evaluar la relación con el grado de hipertensión portal mediante parámetros indirectos como el grado de hiperesplenismo, la presencia de varices esofágicas o de ascitis. En este sentido, no se han encontrado diferencias significativas en los estudios de Alonso Martínez³⁷, Martínez-Palli³⁸, Schenk²⁴, Lima²⁵ y Schiffer²⁶.

Otra de las preguntas acerca del origen del SHP es su posible relación con la etiología de la cirrosis, que como se ha comentado es el contexto más frecuente de este síndrome. Ningún estudio encontró diferencias significativas en este sentido ^{23, 24, 36,38}.

Como se ha dicho, también se han descrito casos de SHP en enfermedades hepáticas sin cirrosis. En casos de hepatitis hipóxica, se ha observado una prevalencia del SHP del 46% que además es reversible una vez superado el proceso agudo, con un intervalo de 1 a 42 semanas. ⁴⁰ Por otro lado en casos de hipertensión portal de causa no cirrótica, como en el síndrome de Budd-Chiari, se ha detectado una prevalencia del SHP del 27,6 %, de los cuales sólo uno había desarrollado cirrosis hepática. Además también se han descrito casos de reversibilidad del cuadro una vez que se ha conseguido la descompresión venosa. ^{16, 19,40}

1.3.2.- Dilatación de los vasos intrapulmonares.

La hipótesis etiopatogénica del SHP se basa en la existencia de alguna sustancia producida o metabolizada en el hígado que provoca un desequilibrio entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores que regulan el tono vascular pulmonar.^{1, 2,41}

El principal mediador implicado es el óxido nítrico (ON). El ON es un radical libre gaseoso que ha sido identificado como una importante molécula de transmisión de información en prácticamente cualquier tejido del organismo.⁴² El ON se sintetiza por un conjunto de enzimas que se denominan óxido nítrico sintasas (ONS). Se distinguen tres tipos de sintasas cada una de ellas distribuidas de forma diferente por los tejidos y órganos: la tipo 1 o constitutiva neuronal, que predomina en las neuronas; la tipo 2 o inducible (ONSi), que predomina en las células inflamatorias y la tipo 3 o constitutiva endotelial (ONSe), que predomina en las células endoteliales.⁴³

El ON se ha implicado como principal mediador de la vasodilatación pulmonar que acontece en el SHP basado en investigaciones tanto en humanos como en animales. En humanos, los estudios se han centrado en la medición de los niveles de ON exhalados en controles, pacientes con hepatopatía, con cirrosis compensada y descompensada y en el SHP. Matsumoto et al,⁴⁴ compararon los niveles de ON exhalado en pacientes con cirrosis hepática, hepatitis crónica y controles sanos. Demostraron que los niveles de ON eran superiores en los pacientes cirróticos frente a los pacientes con hepatitis y los controles sanos y que los niveles de ON se correlacionaban de forma directa con el índice cardiaco, alcanzando las diferencias significación estadística. En este artículo no se hacía referencia al diagnóstico de SHP. Cremona et al⁴⁵ compararon a pacientes cirróticos con SHP, sin SHP y controles sanos. Observaron que la cantidad de ON exhalado era 3 veces superior en pacientes con SHP que en cirróticos sin SHP y en controles sanos, aunque las diferencias no llegaban a ser estadísticamente significativas, muy probablemente por el menor número de pacientes estudiados. Rolla et al⁴¹, compararon la cantidad de ON exhalado en 18

pacientes cirróticos antes y después de someterse a TH. Encontraron que esta cantidad disminuía y también mejoraba el AaO₂ de forma significativa. También de forma paralela se comparó la cantidad de ON exhalado entre los pacientes con SHP y sin SHP, obteniendo en este caso diferencias estadísticamente significativa. Otros estudios en humanos que apoyan un papel central en la etiopatogenia del SHP del ON, son los que demuestran que la administración de L-NAME y azul de metileno, dos inhibidores de la ONS y sus mediadores, mejoran algunos parámetros del SHP⁴⁶⁻⁴⁸.

El siguiente paso es conocer cuál es el origen de este ON. Debido a que la mayoría del ON circulante es inactivado por la hemoglobina o metabolizado a nitratos y nitritos, se postula que el origen del óxido nítrico exhalado es reflejo del exceso de ON producido en el pulmón y no procedente del hígado⁴¹. Delclaux et al ⁴⁹ demostraron que el principal origen del ON en pacientes cirróticos era alveolar. Para ello aplicaron la técnica de análisis de múltiple flujo para medir el ON exhalado. Esta técnica permite distinguir el origen alveolar frente al bronquial del ON exhalado. Estudiaron con esta técnica a 26 cirróticos de los cuales 16 cumplían criterios de SHP, comparándolos con pacientes asmáticos, diferenciando el origen alveolar frente al bronquial de ambos procesos. Degano et al ⁵⁰ recientemente han correlacionado este exceso de producción de ON de origen alveolar con el estado hiperdinámico del cirrótico, expresado con un aumento del gasto cardíaco y con una disminución de las resistencias vasculares sistémicas. Sin embargo, no se correlacionó con el grado de hipoxemia.

Mediante modelos animales de SHP se intenta aclarar qué enzimas son las responsables del exceso de producción de ON alveolar en el SHP, y cuáles son las moléculas implicadas y los desencadenantes de esta situación. El modelo animal del SHP se consigue ligando el conducto biliar común en ratas y fue propuesto y desarrollado por Fallon et al ⁵¹. En estas ratas se produce una cirrosis biliar secundaria con hipertensión

portal y daño hepático similar a los casos de cirrosis en humanos. Además se produce un alteración en la oxigenación sanguínea y DVP que se pueden medir in vivo, similares a los cambios del SHP en humanos, pero con una mayor frecuencia que en éstos. En los estudios con estos modelos las nuevas moléculas que se implican en la patogénesis del SHP son la endotelina 1 (ET-1) y sus receptores A y B; la hemoxigenasa-1; el TNF-alfa y sus acciones sobre la ONS e y la ONS i.

En los modelos animales se ha demostrado que existe una sobreexpresión de las sintasas de ON a nivel pulmonar, tanto de la ONSe como de la ONSi, esta última secundaria a una acumulación de macrófagos a nivel vascular pulmonar.^{47,48} Si bien para la vasodilatación a nivel sistémico, la expresión de ONSe y no la ONSi, es la principal responsable de la misma; en el caso de la vasodilatación pulmonar y el desarrollo de SHP parece ser que es la ONSi la que juega un papel preponderante frente a la ONS e.⁵² Estos extremos no han sido demostrados en humanos.

Otro hallazgo obtenido con los modelos animales, es la implicación de la endotelina 1 en la vasodilatación pulmonar del SHP. La ET-1 es un aminoácido producido por el endotelio vascular y otras células del organismo entre las que se encuentran las células estrelladas hepáticas y el epitelio biliar. La ET-1 es conocida clásicamente como un potente vasoconstrictor. La ET-1 ejerce su acción a través de dos receptores A y B. El receptor de tipo A (ET-A) se encuentra fundamentalmente en las células musculares lisas de los vasos sanguíneos y su activación provoca la vasoconstricción. El receptor de tipo B (ET-B) tiene dos subtipos. Uno situado en las células endoteliales estimula la producción de ONS e y de ON; el otro situado en las células musculares lisas vasculares tienen el mismo efecto que el ET-A. Los niveles de ET-1 están aumentados en los pacientes cirróticos y en modelos animales de cirrosis y se postula que son el resultado de un aumento de su producción en el hígado. En las ratas con cirrosis biliar secundaria y que

desarrollan SHP, se ha demostrado que existen un aumento de la cantidad de ONS e a nivel pulmonar y del número de receptores ET-B y que éstos se correlacionan con el grado de alteración gasométrica.^{53,54} De hecho, en ratas modificadas genéticamente en las que se ha bloqueado la producción de ET-B no se induce el desarrollo de SHP tras ligar el conducto biliar común.⁵⁵

La otra hipótesis etiopatogénica del SHP se basa en el papel del TNF alfa y su relación con la translocación bacteriana. La translocación bacteriana, o la diseminación extraintestinal de bacterias del tracto digestivo, se observa en el 30 % de cirróticos estadio C de Child-Pugh, en el 62 % de los pacientes con ictericia obstructiva y en el 50 % de las ratas con cirrosis biliar secundaria. Este fenómeno aumenta la producción de TNF alfa y se ha relacionado con otros fenómenos que se producen en los pacientes cirróticos como el estado hiperdinámico, el síndrome hepatorenal, la miocardiopatía del cirrótico y la gastropatía de la hipertensión portal. En los modelos en ratas se ha observado un aumento de las concentraciones plasmáticas de TNF alfa, del número de macrófagos intrapulmonares y en la incidencia y severidad del SHP, en aquellas ratas con traslocación bacteriana.⁵⁶ Los macrófagos intrapulmonares expresan ONS i, aumentando la producción de ON y provocando la vasodilatación responsable del SHP.⁵⁷ El tratamiento de estas ratas con norfloxacino provoca una disminución de los acúmulos de macrófagos pulmonares, una disminución de la expresión de la ONS i pero no de la ONS e, y una mejora de la hipoxemia y disminución de la vasodilatación.⁵⁸ En humanos, hay un caso descrito de mejoría del SHP tras el tratamiento con norfloxacino⁵⁹. En otro estudio en ratas, el uso de pentoxifilina, una sustancia que inhibe la producción y liberación de TNF alfa por los macrófagos, mejora el SHP.⁶⁰ Estos hallazgos implican a la traslocación bacteriana y al aumento de TNF-alfa como posibles factores etiopatogénicos en el SHP. Recientemente, se ha definido un nuevo modelo en ratas para el SHP y con él se refuerza el papel

etiopatogénico de la endotoxemia y el TNF alfa en el SHP. En este caso la cirrosis se provoca alimentando a las ratas con harina de maíz, colesterol, dieta grasa, alcohol y con la inyección de tetracloruro de carbono, observando en este modelo vasodilatación pulmonar e hipoxemia. En este modelo la inyección de lipopolisacáridos provocaba que los niveles de TNF alfa aumentaran y consecuentemente, la vasodilatación pulmonar y un empeoramiento de la hipoxemia. Con ello se implica la endotoxemia y el aumento de TNF alfa como importantes mediadores en la patogenia del SHP.^{61,62}

Pero ambos mecanismos de inducción de la producción de ON a través de las sintasas no son independientes y parecen estar interrelacionados. Comparando los niveles de TNF alfa y ET-1 en tres modelos en ratas (de hipertensión portal prehepática, de cirrosis biliar y de cirrosis no biliar), se observó que sólo en el modelo de la cirrosis biliar existía una elevación de los niveles de ET-1 y TNF-alfa que conducían a la aparición del SHP. En el caso de la ligadura de la vena porta, no aumentaban ni los niveles de ET-1 ni de TNF-alfa pero al infundir ET-1 exógena aumentaban los niveles de TNF alfa y se producía SHP en un subgrupo con aumento de ET-B a nivel pulmonar. Esto implica que al igual que *in vitro*, la ET-1 es capaz de regular la acumulación de macrófagos intrapulmonares y la producción de TNF alfa. En el modelo de cirrosis no biliar se produce una elevación importante de TNF alfa no relacionada con traslocación bacteriana que no conduce al desarrollo de SHP indicando, por tanto, que el TNF alfa no es suficiente por sí mismo de producir SHP⁶³.

Finalmente, otros factores implicados en el proceso son la hemoxigenasa 1 (HO-1) y el monóxido de carbono (CO). La HO-1 es una enzima que cataliza la degradación del grupo hem en biliverdina, liberando cantidades equimolares de hierro y CO. El CO es un mensajero celular similar al ON, que comparte su capacidad de activación de la guanilato ciclasa, la regulación de genes y la mediación de funciones celulares. A su vez, el ON

regula la expresión de la HO-1. Se observó que en las ratas con cirrosis biliar, la acumulación de HO-1 intrapulmonar era paralela a la de ONS e y que el aumento de ésta, provocaba un incremento de la producción y liberación de CO. Además, bloqueando la enzima HO-1 se observaba una mejoría en la respuesta vasoconstrictora del lecho vascular pulmonar a la hipoxia, y bloqueando a la ONS se reducía la producción de HO-1 y de CO.⁶⁵ En humanos, se ha intentado correlacionar estos hallazgos de los modelos animales. Sobre una muestra de 159 cirróticos no fumadores se han comparado las cifras de carboxihemoglobina (CO-Hb) entre los que tenían SHP y los que no, observándose que los niveles de CO-Hb eran superiores en los pacientes con SHP y que se correlacionaban con los niveles de hipoxemia y de AaO₂, todo ello con diferencia estadísticamente significativa.⁶⁵

Recientemente se ha implicado también al factor nuclear Kappa-B en la patogenia del SHP en ratas el cual se inhibe con el uso de una sustancia flavonoide llamada quercetina.⁶⁶ También se ha observado en el modelo en ratas que existe una activación de la angiogénesis demostrada por un aumento de factores angiogénicos que además se inhibe por la pentoxifilina⁶⁷

Otros mediadores implicados han sido los estrógenos. Tanto los estrógenos como la progesterona están elevados en los pacientes con SHP y ambas hormonas se correlacionan con la presencia de arañas vasculares, que se han relacionado con los cambios hemodinámicos y de intercambio gaseoso en los pacientes cirróticos. Además los niveles de hormonas sexuales se normalizan tras el TH por lo que se han relacionado con la patogenia del SHP.¹ En el modelo animal, sobre ratas hembras a las que se le realizaba concomitantemente una ovariectomía, o inyección de estrógenos, se observó que el diámetro de los vasos alveolares era menor en las ratas ovariectomizadas, con menores niveles de estrógenos, y que los niveles de ON en plasma también eran inferiores en este

segundo grupo.⁶⁸ Con este estudio se implica también a los estrógenos en la etiopatogenia del SHP utilizando también al ON como mediador.

El desarrollo de la genética también permite arrojar nuevos datos acerca de la patogenia del SHP. Se han analizado los polimorfismos de las enzimas ONS e, la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1), el activador tisular del plasminógeno y el inhibidor del activador del plasminógeno. Con un grupo de 20 niños cirróticos con SHP, 19 sin SHP, y un grupo control de 59 sanos, se han detallado un polimorfismo de la ONS e y otro de la MCP-1 con mayor frecuencia significativa en los pacientes con SHP.⁶⁹

En la siguiente figura se resumen los mecanismos implicados en la patogenia del SHP.

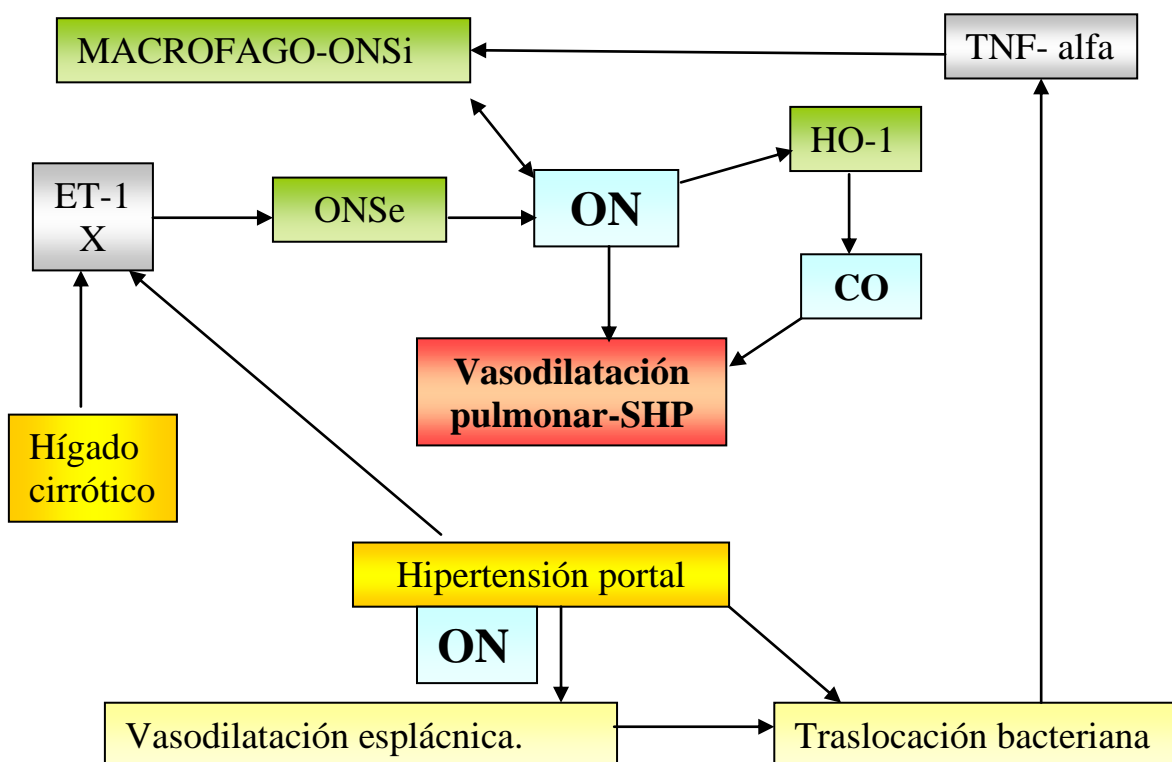


Figura 1: Etiopatogenia del SHP.

ON: Oxido nítrico. CO: Monóxido de carbono. ET-1: Endotelina 1. HO-1: Hemooxigenasa 1. ONS: Oxido nítrico sintasas (e: endotelial; i: inducible)

1.3.3.- Fisiopatología de la hipoxemia y del aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno.

Los mecanismos presentados previamente intentan explicar porqué se produce la principal alteración que define el SHP: la dilatación de los vasos pulmonares pre y postcapilares de las regiones alveolares. El diámetro de estos vasos en condiciones normales se sitúa entre 8 y 15 μm , mientras que en el SHP se sitúan entre 15 a 500 μm . No obstante existen escasos estudios anatomopatológicos que confirmen este aspecto ya que los que existen, se realizaron en pacientes cirróticos cuando todavía no se había definido adecuadamente este síndrome. Sí se han demostrado estos cambios en los modelos animales. Otras alteraciones que se observaron fueron la presencia de comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares y a nivel pleural.^{1, 70-72}

En situación normal, el intercambio de gases en las unidades alveolares se produce de forma pasiva entre el alveolo y los capilares que lo rodean. El factor más determinante de la capacidad para intercambiar O₂ y CO₂ es la relación existente entre la ventilación y la perfusión. En condiciones ideales, este cociente debe aproximarse a la unidad. El hecho de que un alveolo tenga un cociente bajo significa que su ventilación es desproporcionadamente baja con respecto a la perfusión y por consiguiente es incapaz de eliminar la cantidad necesaria de CO₂ o de proporcionar el volumen requerido de O₂. El caso extremo en el que la relación es cero se conoce como shunt, y en ella no existe ventilación y por lo tanto no se producirá ningún intercambio gaseoso. El AaO₂ es un excelente indicador de la uniformidad de la distribución de los cocientes de ventilación/perfusión. Aunque su valor ideal debería ser uno, en condiciones fisiológicas no es así. Esto es debido a la presencia de un shunt anatómico que corresponde a un pequeño porcentaje de sangre venosa que drena directamente en la circulación arterial sistémica y a los desequilibrios existentes en los cocientes ventilación/perfusión debidos a la gravedad.

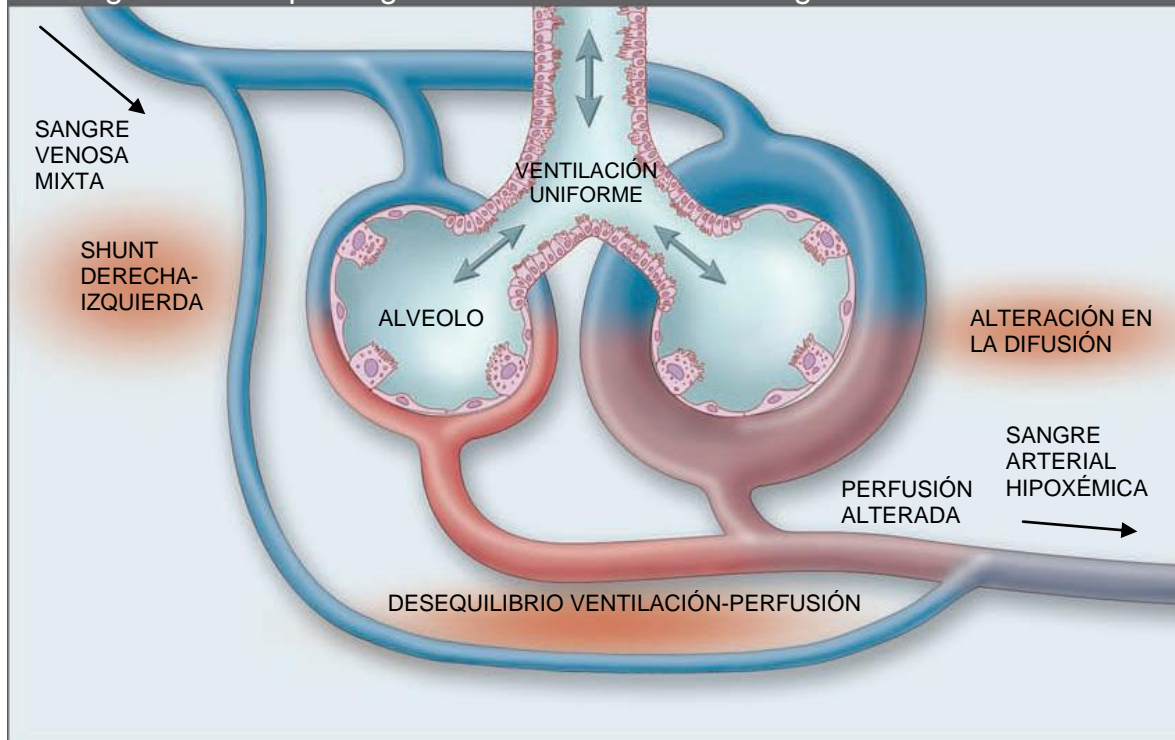
En bipedestación las bases pulmonares están menos ventiladas, mientras que la perfusión está aumentada por lo que la relación ventilación/perfusión es baja. Lo contrario ocurre en los vértices pulmonares.

En el SHP se produce el aumento del AaO₂ y la hipoxemia mediante tres mecanismos.

El principal es el desequilibrio entre la ventilación y la perfusión de las unidades alveolares, y se produce en todos los casos de SHP, incluidos los más leves. La vasodilatación de los capilares alveolares, provoca un hiperaflujo de sangre a unidades alveolares normalmente ventiladas con la consiguiente disminución del cociente ventilación perfusión, produciéndose un aumento del AaO₂ y/o hipoxemia arterial.^{2,66}

Los otros dos mecanismos implicados son el efecto shunt, unidades no ventiladas y sí perfundidas, y la alteración en la difusión de oxígeno. Estos mecanismos se dan en los casos moderados y severos de la enfermedad. Con respecto al primero se explica por la presencia de comunicaciones arteriovenosas. En el caso del segundo, la alteración de la difusión de oxígeno, que se correlaciona con la disminución de la capacidad de difusión de CO (DLCO), se intenta explicar por la distancia existente entre los alvéolos y el flujo central en los capilares sanguíneos. Ésta distancia es demasiado grande para permitir un correcto intercambio de gases^{1, 71, 72, 74} y también pudiera estar relacionado con el depósito de colágeno en los capilares y vénulas alveolares.⁷⁵

Figura 2: Fisiopatología de la alteración de la oxigenación en el SHP.²



1.4.- Clínica.

La disnea es un síntoma común cuando se desarrolla hipoxemia en el contexto del SHP. Es característico aunque no patognomónico del SHP la platipnea, que consiste en el empeoramiento de la disnea en bipedestación en relación al decúbito. Este fenómeno está asociado con la ortodesoxia o descenso de la presión parcial de oxígeno al pasar desde la posición de decúbito a la bipedestación.¹ La prevalencia de este fenómeno no ha sido muy estudiada, existiendo dos trabajos que muestran prevalencias tan dispares como de un 20 a un 80 %.^{76,21} Se ha sugerido que el aumento de perfusión a nivel de las bases pulmonares cuando los pacientes con SHP están en bipedestación aumentan el efecto shunt provocando la ortodesoxia⁷⁷. Con el objetivo de comprobar esta hipótesis y establecer el punto de corte en el descenso de la presión parcial de O₂ para definir la ortodesoxia Gómez et al, estudiaron a 20 pacientes con SHP y analizaron el fenómeno de la ortodesoxia y diferentes parámetros hemodinámicos y respiratorios. En este estudio el fenómeno de la ortodesoxia

mostró una prevalencia de un 25% y se estableció como punto de corte para su diagnóstico el descenso de un 5 % o mayor o igual a 4 mm de Hg en la presión parcial de oxígeno arterial para su diagnóstico. En los pacientes sin ortodesoxia la bipedestación provocaba una disminución del gasto cardíaco, con un aumento de la ventilación lo cual conlleva a una mejoría del desequilibrio entre ventilación y perfusión, sin producirse cambios importantes en la hipoxemia debido a una disminución de la presión de oxígeno de la sangre venosa mixta. En cambio en los pacientes con ortodesoxia, a pesar de producirse los mismos cambios, se producía un descenso de la presión parcial de oxígeno. Esto se intenta explicar por una distribución más heterogénea y más dependiente de la gravedad en los pacientes con ortodesoxia, probablemente reflejando un menor tono vascular y con menor capacidad para ajustar el flujo a la ventilación de las diferentes unidades alveolares.⁷⁸

Entre los hallazgos de la exploración se puede encontrar la presencia de arañas vasculares, acropaquias y cianosis acra en los casos de SHP avanzados, sin embargo tampoco estos hallazgos son específicos.⁷⁹⁻⁸¹

Se han descrito también complicaciones extrapulmonares como consecuencia de la presencia de comunicaciones derecha-izquierda como abscesos cerebrales, hemorragia intracraneal y policitemia.^{59,82-84}

1.5.- Diagnóstico del síndrome hepatopulmonar.

1.5.1.- Criterios gasométricos.

Los últimos criterios diagnósticos establecidos para el SHP son la presencia de enfermedad hepática, un AaO₂ mayor o igual a 15 mm Hg o mayor o igual a 20 mm Hg en mayores de 64 años, obtenida mediante una gasometría arterial en posición sentada y la demostración de las DVP mediante una ecocardiografía con contraste positiva.¹

Estos criterios fueron establecidos en 2004, pero previamente existieron otros diferentes.

La presencia de un AaO₂ mayor a 20 mm Hg, independientemente de la edad, y/o una presión parcial de oxígeno menor a 70 mm Hg obtenida en cualquier posición: decúbito supino, bipedestación o sentado, eran los criterios gasométricos más extendidos previamente.^{5, 6, 8,84-87}

En otros estudios, se utilizaba la existencia de un AaO₂ mayor al teórico según la edad. Existen también diferencias en la fórmula utilizada para el cálculo de este valor teórico.^{17, 18,23}

Las muestras de sangre arterial se obtienen de la punción en la arteria radial con el paciente en una situación estable, respirando aire ambiente y según los estudios, se realiza en decúbito supino, en bipedestación y/o sentado. Esta muestra es analizada en un gasómetro estándar. A posteriori se calcula el AaO₂ según la fórmula $AaO_2 = [FiO_2 - (P_b - 47) - (PACO_2/R)] + [FiO_2 (1-R) (PACO_2/R)] - PaO_2$; donde FiO₂ es el flujo de oxígeno (con aire ambiente es igual a 0,21), P_b es la presión barométrica (47: presión del vapor de agua); PACO₂ es la presión arterial de CO₂, R es el cociente respiratorio (normalmente 0,8) y PaO₂ es la presión arterial de oxígeno. Esta fórmula queda simplificada de la siguiente forma: $A-a O_2 = [150 - (pCO_2 / 0,8)] - Pa O_2$, aplicando la presión barométrica a nivel del mar (760 mm Hg).

1.5.2- Diagnóstico del SHP.

1.5.2.1.-Ecocardiografía con burbujas.

La ecocardiografía con burbujas es un método sensible, cualitativo y no invasivo que permite el cribado de las DVP que constituyen la principal característica del SHP. Se considera la técnica patrón oro para el diagnóstico del SHP.^{1,2}

La técnica consiste en la inyección a través de una vía venosa periférica de un medio líquido con burbujas y observar su presencia inicialmente en la aurícula derecha y si se produce o no el paso a las cavidades izquierdas.

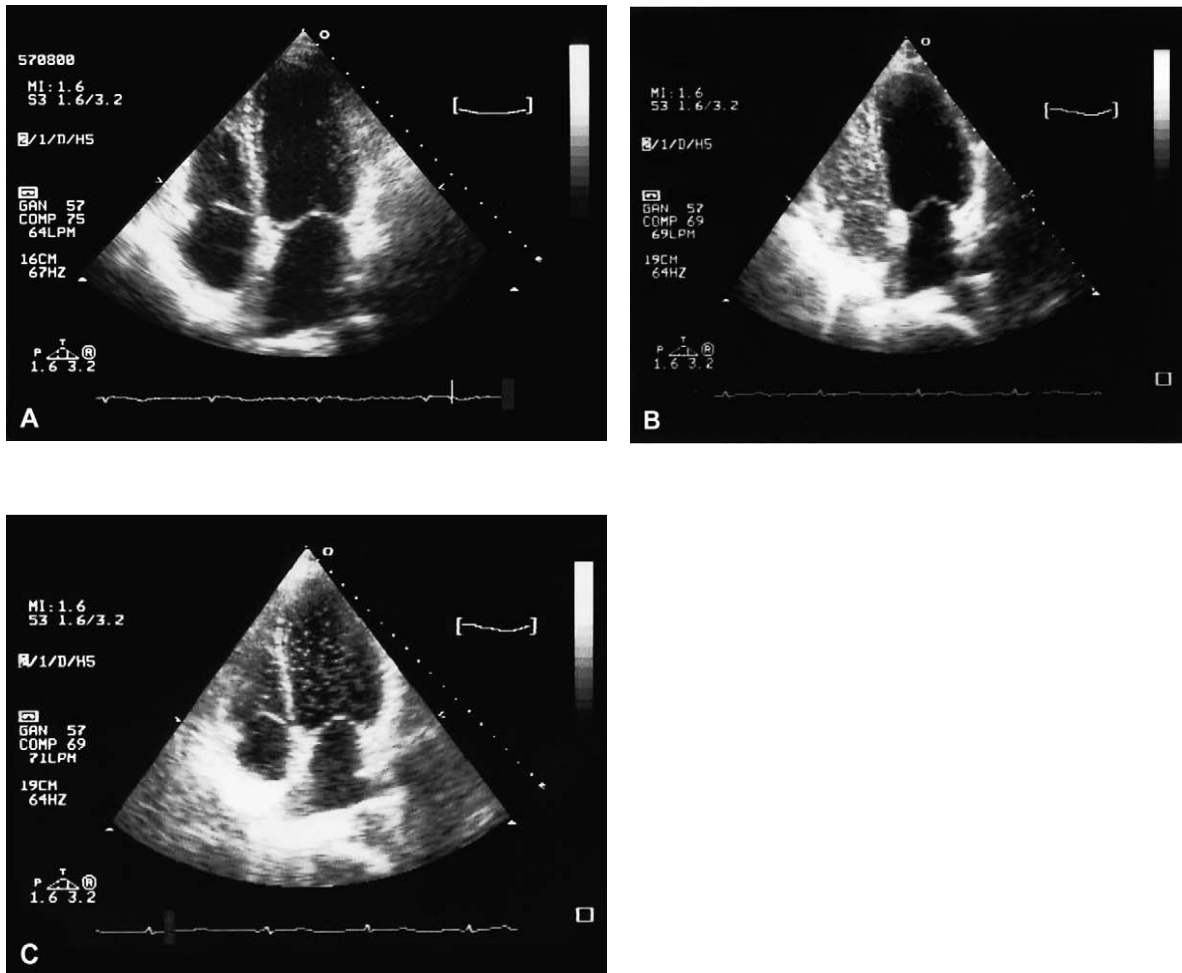


Fig. 3: Ecocardiografía con burbujas positiva. A: Imagen sin contraste. B: Opacificación de las cavidades derechas tras la inyección del contraste. C: Opacificación de las cavidades izquierdas al quinto latido tras la inyección del contraste.

En condiciones fisiológicas, una vez que las burbujas son visualizadas en la aurícula derecha, a posteriori, son atrapadas en el lecho vascular pulmonar (capilares pulmonares normales entre 5 y 15 μm) y no son visualizadas en el corazón izquierdo. Sin embargo, en el SHP donde existe dilatación de los capilares pulmonares hasta diámetros de 50 a 150

μm , las burbujas sobrepasan la circulación pulmonar observándose en las cavidades izquierdas. Existe otra condición en la que se pueden observar las burbujas en las cavidades izquierdas y es la presencia de un shunt intracardíaco. Sin embargo, en las comunicaciones intracardíacas el paso de burbujas se produce precozmente, entre el primer y tercer latido; mientras que el SHP se produce entre el cuarto y el sexto latido.¹

Se han utilizado varias sustancias como medio de contraste para el diagnóstico del SHP. La búsqueda de diferentes sustancias se basa en las características de las burbujas obtenidas con cada líquido. De entre estas características destacan el tamaño, la intensidad de la ecogenicidad y el número de las mismas, que influirán en la sensibilidad de la ecocardiografía para detectar su presencia en el corazón. En este sentido se debe destacar el estudio realizado por Aller et al²¹ en el que se analizan las características de 8 sustancias diferentes, reseñando el tamaño de las microburbujas formadas al agitarlas con un método estandarizado. Se comparan fundamentalmente 3 sustancias: el suero salino al 0,9 %, que es el medio más utilizado; el manitol al 20% y la poligelina. El tamaño y la intensidad de ecogenicidad son superiores para el suero salino, frente al manitol y la poligelina. El número de burbujas es mayor en el manitol y la poligelina, siendo la intensidad de ecogenicidad global similar en el suero salino y la poligelina y menor en el manitol. Otras sustancias utilizadas han sido el verde de indocianina que proporciona unas burbujas de diámetros superiores a $90 \mu\text{m}$ ³⁰ y otras sustancias gelatinosas (diámetro entre 2-22 μm).³⁴

La técnica más utilizada se realiza de la siguiente forma. La solución con contraste se obtiene con 5 ml de suero salino al 0,9% al que se le añade 1ml de aire ambiente y se agita dicha mezcla, en jeringas de 10 ml. Con este método se obtienen burbujas de un tamaño aproximado entre 24-180 μm . Cómo se debe agitar dicha jeringa y durante cuanto tiempo no está estandarizado pudiendo influir en el tamaño de las burbujas, según refieren R. Aller et al²⁰ quienes estandarizaron la técnica para comparar diferentes sustancias.

Se canaliza una vía venosa periférica de un calibre de 20 G, en el miembro superior y conectado con una llave de 3 vías, 2 jeringas de 10 ml con la sustancia preparada para su administración. Se obtiene una imagen apical de cuatro cámaras mediante el ecocardiógrafo en dos dimensiones, y con una sonda con 3,5 Mhz. A continuación se inyectan los 5 ml de suero salino agitado. Se graba como las burbujas alcanzan la aurícula derecha y si aparecen o no en la aurícula izquierda. La presencia de burbujas en la aurícula izquierda entre el cuarto y el sexto latido, se considera positivo para el diagnóstico de DVP. La inyección se repite en 2 o 3 ocasiones, según diferentes estudios. La posición en la cual se realiza este registro es en decúbito supino. Sin embargo, comparando la sensibilidad para la detección de DVP de la ecocardiografía con burbujas, se ha demostrado una mayor sensibilidad si ésta se realiza en posición sentada frente al decúbito supino.⁸⁸

En otro estudio, se estratifica también la cantidad de burbujas en la aurícula izquierda modificando el modelo propuesto por Vedrinne et al para la ecocardiografía transesofágica y utilizando frecuencias armónicas.³³

La ecocardiografía transtorácica tiene limitaciones de interpretación, especialmente en pacientes con mala ventana ecográfica. Se planteó entonces si la ecocardiografía transesofágica podría aumentar la sensibilidad en la detección de la vasodilatación pulmonar sin aumentar el riesgo en los pacientes, especialmente de hemorragia digestiva por rotura yatrógena de las varices esofágicas. En este sentido Vedrinne et al,³³ en un estudio sobre 37 pacientes cirróticos y usando una sustancia gelatinosa modificada, compararon la sensibilidad de la ecocardiografía transtorácica y la transesofágica para diagnosticar la presencia de DVP. Encontró diferencia estadísticamente significativa, con una prevalencia de las DVP de un 32 % vs 51 % respectivamente, pero sin hacer referencia a las alteraciones en la gasometría arterial y por tanto, al diagnóstico del SHP. Además,

introduce una clasificación según la cantidad de burbujas observadas en la aurícula izquierda, considerando los grados inferiores como no diagnósticos de DVP, sino como shunt pulmonar fisiológico. En el mismo sentido R. Aller et al utilizando tanto suero salino como manitol al 20%, en un estudio sobre 71 pacientes cirróticos, también demostraron la significativa superioridad en el diagnóstico de DVP de la ecocardiografía transesofágica frente a la transtorácica con ambas sustancias (29,5 % en la transtorácica frente al 55% y el 45% de la transesofágica con manitol y con suero salino respectivamente, $p < 0,001$). En este caso también hace referencia al diagnóstico de SHP, utilizándose como criterio del mismo la demostración de las DVP y un AaO₂ superior al normal según la edad, diferenciándose una prevalencia del 18% con la transtorácica frente al 22 % de la transesofágica con manitol, sin referir si esta diferencia era estadísticamente significativa. En este estudio, también realiza una estratificación de los hallazgos de la ecocardiografía transesofágica, diferente a la de Vedrinne et al, y comparándola con un grupo control, y también concluye como Vedrinne et al, que grados menores de paso de burbujas pueden considerarse como fisiológicos.²¹ Otro estudio de Aller et al, esta vez sobre 88 cirróticos, compara la sensibilidad para el diagnóstico del SHP y de las DVP, usando suero salino. Obtiene diferencias significativas a favor de la ecocardiografía transesofágica en ambos casos, con una sensibilidad de 28% vs 42 % para las DVP, y del 22 % vs 30 % para el SHP ($p < 0,005$).²⁰ En ninguno de estos estudios se produjeron complicaciones durante la realización de la técnica y se termina aconsejando su uso en el caso de negatividad de la ecocardiografía transtorácica y alta sospecha de SHP.

1.5.2.2.-Gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina.

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

capacidad de cuantificar las DVP y determinar cómo participan éstas en la hipoxemia de pacientes con comorbilidad orgánica respiratoria. Por el contrario, sus principales inconvenientes son la incapacidad de diferenciar las DVP de las comunicaciones intracardíacas y su menor sensibilidad para el diagnóstico de las DVP.¹

El fundamento de esta técnica es similar al de la ecocardiografía con burbujas. En este caso, los macroagregados de albúmina, con un diámetro superior a 20 µm, deberían quedar atrapados en el lecho vascular pulmonar. Por lo tanto, sólo podrían encontrarse en otros territorios sistémicos si existieran dichas DVP o se obviara el paso pulmonar a través de una comunicación intracardíaca. Valorando los índices de captación a nivel pulmonar y comparándolo con otros territorios (cerebro, riñones, hígado o bazo), se puede cuantificar el grado de DVP en ausencia de comunicaciones intracardíacas.¹

Se inyecta por vía intravenosa 2 mCi de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio 99. A los 20 minutos se realiza el análisis simultáneo de la perfusión a nivel pulmonar y cerebral, realizándose un análisis cuantitativo de las imágenes cerebrales obtenidas en decúbito supino. La captación cerebral o fracción de shunt, asumiendo un flujo sanguíneo constante cerebral del 13%, se obtiene con el siguiente cálculo: Captación cerebral = (GMT cerebral/0,13)/ (GMT cerebral /0,13 + GMT pulmonar). GMT es el contaje medio geométrico de macroagregados de albúmina marcados con Tecnecio⁹⁹ en el cerebro y el pulmón. Se considera que la captación cerebral es patológica cuando es mayor o igual al 6%.⁸

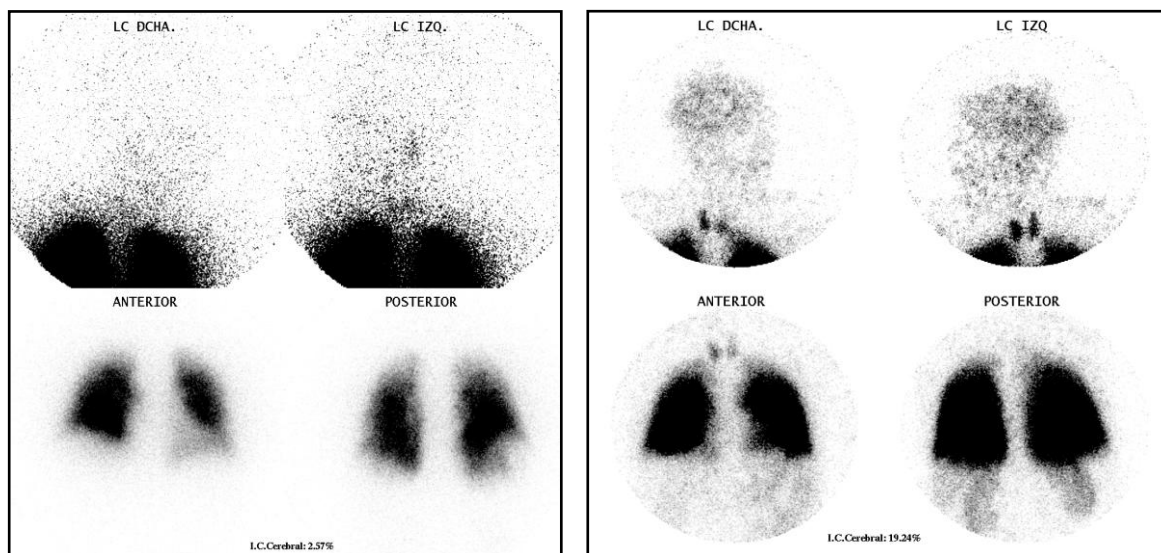


Figura 4: Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina. A la izquierda con captación cerebral menor al 6 % (negativo). A la derecha con captación cerebral superior al 6 % (positivo).

Existen dos estudios directamente dirigidos a comparar la GPMA y la ecocardiografía con burbujas en el diagnóstico de SHP. En uno de ellos, 40 pacientes cirróticos son sometidos a una ecocardiografía con burbujas, a una GPMA y se obtienen medidas de gasometría arterial. De ellos, 7 pacientes (17,5 %) cumplían criterios de SHP. De ellos 3, con hipoxemia, tuvieron resultados positivos de GPMA y el resto fueron negativos. Ningún paciente con ecocardiografía negativa tuvo una GPMA positiva.³⁶

En el otro estudio de Abrams et al, se realizó GPMA a 25 pacientes con cirrosis y SHP, a 25 con cirrosis sin SHP, y a pacientes no cirróticos con patología pulmonar intrínseca. La GPMA fue positiva en 21 de 25 pacientes con SHP, lo que implica una sensibilidad de la prueba de un 84% (el 92% tenían una pO₂ menor a 70 mm de Hg) y fue negativa en todos los pacientes sin SHP, con una especificidad del 100%. También fue negativa en todos los pacientes con patología pulmonar intrínseca. Además se estableció una correlación fuertemente negativa ($r = -0,726$) entre la pO₂ y la cuantificación de shunt manifestado en la GPMA.¹⁸

Otros estudios, con otros objetivos también aportan información acerca de la sensibilidad de esta prueba.

Krowka et al, sobre un grupo de 25 pacientes con SHP, utilizando como criterio diagnóstico gasométrico un $pO_2 < 70$ mm Hg o un $AaO_2 > 20$ mm Hg, observaron que la GPMA fue positiva en 24, lo que supone una sensibilidad del 96%.⁵

Arguedas et al, sobre un grupo de 24 pacientes con SHP, obtuvieron una GPMA positiva en 19 pacientes con una sensibilidad del 79 %. En este estudio el 91% de los pacientes tenían hipoxemia menor a 70 mm de Hg. También en este estudio se observó una correlación entre la severidad de los trastornos gasométricos y los valores de shunt apreciados mediante la GPMA al igual que Swanson et al.^{6,8}

Como se ha referido previamente una de las ventajas de la GPMA es la capacidad de cuantificar el grado de DVP. Krowka et al,⁵ en un estudio sobre 24 pacientes, de los cuales 12 se transplantaron, observaron que los 4 fallecidos tras el trasplante tenían valores mayores a 30% en la captación cerebral, concluyendo que la mortalidad estaba asociada con mayores valores de captación cerebral. En la misma línea, Arguedas et al⁶ en un estudio prospectivo sobre 24 pacientes con SHP sometidos a TH y seguidos durante un año postTH, demostraron que la presencia de una hipoxemia menor o igual a 50 mm Hg sola o en combinación con una fracción de shunt en la GPMA mayor o igual al 20% eran los predictores de mortalidad postTH más importantes en el SHP.

1.5.2.3.-Otros medios diagnósticos.

La arteriografía pulmonar permite distinguir en los pacientes con SHP dos tipos de patrones vasculares. El tipo I o difuso a su vez se diferencia en dos subtipos. El subtipo I mínimo se caracteriza por la existencia de vasos normales o mínimamente dilatados, en forma de arañas vasculares y de forma difusa. El subtipo I avanzado presenta dilataciones

más evidentes de forma esponjosa y parcheada y difusa. El tipo II o focal, se caracteriza por la presencia de comunicaciones arteriovenosas similares a las presentes en la telangiectasia hereditaria familiar.^{1,69} Aquellos pacientes con el patrón vascular tipo I avanzado o tipo II tienen una pobre respuesta en los niveles de hipoxemia cuando respiran O₂ al 100%. También estos pacientes se pueden beneficiar del tratamiento mediante embolización de las comunicaciones arteriovenosas, existiendo algún caso descrito de mejoría del SHP.^{89,90}

Su papel diagnóstico en el SHP no queda claramente establecido en la última reunión de consenso. No obstante, puede deducirse que ésta queda relegada a los casos en los que se sospeche la presencia de un SHP tipo II, por la presencia de una hipoxemia severa y la falta de respuesta al oxígeno al 100%, ante la posibilidad de tratamiento mediante embolización.

Existe escasa información acerca del uso de la tomografía computarizada (TC) torácica en el SHP. Mc Adams et al, estudiaron de forma retrospectiva 10 TC torácicos de pacientes con SHP, observando que la presencia de múltiples vasos dilatados y el aumento de ramas terminales extendiéndose hacia la pleura eran sugestivos de SHP.⁹¹ En un estudio se compararon de forma retrospectiva los diámetros de los vasos pulmonares en TC realizadas a 8 pacientes con SHP, 8 controles sanos y 4 cirróticos sin SHP. Se observó que existía diferencia significativa en el calibre de la vascularización periférica, siendo mayor en los cirróticos con SHP que en los que no lo tenían, no existiendo tales diferencias en las arterias centrales.⁹² Otro estudio, éste prospectivo y con TC de alta resolución, comparó los mismos parámetros en 10 cirróticos con SHP, 12 sin él, y 12 controles sanos. De nuevo no hallaron diferencias entre los calibres del tronco principal, izquierdo y derecho de las arterias pulmonares y sí, en las arterias segmentarias y en la relación de estos calibres con los de los bronquios segmentarios correspondientes.⁹³ En estos dos últimos trabajos se

encontró una correlación significativa entre el calibre de los vasos y el grado de hipoxemia estadísticamente significativa. Con estos hallazgos, se sugiere que la medición del calibre de las arterias periféricas y la relación bronquio/arteria pueden ser útiles para el diagnóstico de SHP. Además la TC ofrece la ventaja de poder valorar el parénquima pulmonar y descartar enfermedades pulmonares orgánicas concomitantes que pueden provocar hipoxemia y definir el patrón vascular del SHP de manera análoga a la arteriografía. Recientemente se ha realizado una técnica combinada entre el estudio SPECT de la perfusión pulmonar y la fusión con imágenes de TC (SPECT-TC) en dos pacientes con SHP.⁹⁴

En el SHP tanto la espirometría como los volúmenes estáticos, en ausencia de enfermedades pulmonares concomitantes, son característicamente normales. Tan solo es frecuente una moderada a severa reducción en la DLCO y la DLCOco.^{1,22} El valor de la DLCO está modulado por múltiples factores que intervienen en el intercambio gaseoso. Está influido por la fracción inspiratoria de O₂, la eficacia de la ventilación, el volumen pulmonar, la heterogeneidad de las relaciones ventilación/perfusión, el estado funcional de la interfase alveolocapilar, el volumen de sangre en el capilar pulmonar, la concentración de hemoglobina y las características de afinidad de la curva de disociación de la hemoglobina. En el caso del SHP se ha relacionado con el aumento de distancia entre el alveolo y el capilar, por la dilatación vascular y por la posible acumulación de colágeno entre los capilares y vénulas pulmonares y el alveolo.^{71, 72, 74,75}

Rodríguez-Roisín et al afirmaron que la pulsioximetría parece una herramienta útil para el seguimiento de los pacientes con SHP moderado a severo en lista de TH y especialmente en niños. Sin embargo, opinan que no es suficientemente precisa como para reemplazar a la gasometría arterial.¹ Esta afirmación se basa en un estudio de Abrams et al, prospectivo y con un grupo control de 94 sanos, en el que se realiza pulsioximetría y

gasometría arterial y se valora el error de la pulsioximetría frente a la gasometría. En este estudio se concluye que la pulsioximetría sobrestima la oxigenación arterial y que ésta no depende de la enfermedad hepática. A su vez, con una saturación de menos del 97% se obtenía una sensibilidad del 96 % para detectar hipoxemia, por lo que lo consideran una buena herramienta de cribado siendo estos pacientes a los que indicar una gasometría arterial, o bien aquellos con una saturación menor a 94 % en cuyo caso se detectarían a aquellos pacientes con hipoxemia menor a 60 mm Hg.⁹⁵ Recientemente, Arguedas et al, sobre un grupo de 120 candidatos a TH compara también la sensibilidad y especificidad de la pulsioximetría para detectar hipoxemia. En este caso, una saturación menor del 96% tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88 % para detectar hipoxemia menor de 60 mm Hg.⁹⁶ Entre los motivos para proponer la pulsioximetría como una herramienta de cribado, además de evitar los riesgos y las molestias de la punción arterial, se encuentra el económico. En Estados Unidos, el uso de la pulsioximetría y un punto de corte de menos del 97 % para realizar la gasometría arterial y una ecocardiografía con burbujas en candidatos a TH parece ser una medida coste efectiva para el cribado del SHP frente a la ausencia de cribado, o a la utilización de un índice de fatiga y disnea. No se comparó directamente con el uso de la gasometría arterial.⁹⁷

1.6.- Tratamiento.

1.6.1.- Tratamiento farmacológico.

Se han realizado pequeños estudios no controlados utilizando diferentes fármacos como análogos de somatostatina, betabloqueantes, inhibidores de la ciclooxigenasa, corticoides e inmunosupresores, vasoconstrictores pulmonares, inhibidores del óxido nítrico, antibióticos y preparados de ajo. Ninguno de ellos ha demostrado de manera consistente mejoría de la oxigenación o de las DVP, debido a su escasa muestra. Recientemente, se ha realizado un estudio con pentoxifilina sin mostrar mejoría en los

parámetros gasométricos y con muy baja tolerancia al tratamiento por toxicidad gastrointestinal.⁹⁸ Para el estudio de fármacos se necesitaría la realización de ensayos multicéntricos y controlados con placebo de éstas y otras sustancias.¹

1.6.2.- Tratamiento no farmacológico

1.6.2.1.- Oxigenoterapia.

Los pacientes con SHP con hipoxemia severa en reposo deberían recibir oxigenoterapia. Sin embargo no hay datos disponibles acerca de la eficacia, tolerancia, coste-efectividad y cumplimiento de esta terapia.¹ Tan solo recientemente se han publicado 2 casos de SHP tratados con oxigenoterapia domiciliaria en los que se observó una mejoría de la función hepática.⁹⁹

1.6.2.2.- Derivación portosistémica intrahepática transyugular.

Existen pocos casos publicados de pacientes con SHP tratados con derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) los cuales han mostrado resultados dispares a corto plazo sobre el intercambio pulmonar de oxígeno. Por ello no hay datos suficientes para proponer los TIPS como una terapia compasiva en los casos de SHP.¹

1.6.2.3.- Cavoplastia.

Como se ha comentado previamente el síndrome de Budd-Chiari tiene una prevalencia alta de SHP y se han descrito casos que han mejorado una vez resuelta la obstrucción mediante cavoplastia u otros métodos.^{1, 14, 40,100}

1.6.2.4.- Embolización.

La embolización de las comunicaciones arteriovenosas en el SHP tipo II ha demostrado ser útil en un caso publicado.¹ También, se ha descrito un caso con buena respuesta en un SHP tipo I.¹⁰¹

1.6.3.- Trasplante hepático.

Para valorar la indicación del TH la supervivencia tras el mismo debe ser superior a la existente sin él. El SHP fue una contraindicación para el TH debido a que se pensaba que la hipoxemia era irreversible tras el mismo y que la mortalidad era muy elevada. A posteriori, diferentes estudios de mortalidad y de seguimiento de los cambios gasométricos, permitieron observar que la mortalidad posTH era inferior a la de los pacientes que no se sometían a TH, especialmente si se elegían adecuadamente a los candidatos. Además, el SHP revertía tras el TH.¹

En 1995, Stoller et al, realizaron un estudio retrospectivo sobre 98 pacientes trasplantados con el objetivo de definir la prevalencia y la reversibilidad del SHP tras el TH. Se detecta una prevalencia baja del 4%. En estos 4 casos se observa una reversibilidad del SHP, demostrada por una normalización de la fracción de shunt o mediante ecocardiografía con contraste con un intervalo de 1 a 8 meses.¹⁷

En 1997, Battaglia et al, sin definir claramente los pacientes con SHP, describieron la mejoría de la oxigenación y del grado de shunt en un grupo de pacientes cirróticos trasplantados con un AaO2 mayor a 15 mm Hg. De ellos, 4 cumplían criterios de SHP aunque no se describen como tales.¹⁰²

En 1997, Krowka et al presentaron 3 casos de SHP trasplantados y realiza una revisión bibliográfica sobre 81 casos trasplantados, tanto niños como adultos. Se obtiene una mortalidad de un 16 % en los primeros tres meses, aunque la mayoría son menores de 18 años. A pesar de las limitaciones de este tipo de estudio, se observó que la hipoxemia

refractaria fue la causa más frecuente de muerte. La hipoxemia menor o igual a 50 mm Hg se asoció a mayor mortalidad frente a los que tenían hipoxemia mayor a 50 mm Hg (30 vs 4 %). También se sugiere que el grado de shunt cuantificado por la respuesta a oxígeno al 100% o mediante la GPMA son otros factores complementarios al grado de hipoxemia para determinar el riesgo de mortalidad posTH. El 21% de los pacientes requirieron ventilación mecánica e ingresos en la UCI prolongados. Con respecto a la normalización o mejora de la hipoxemia, ésta se produjo en el 82 % de los pacientes a los 15 meses del TH.¹⁰³

En 1999, Egawa et al, sobre un grupo de 21 pacientes, la mayoría niños, clasificándolos en 3 grupos por el grado de shunt según los hallazgos de la GPMA, observaron que la supervivencia actuarial al año es de un 80, 66,7 y 48% (shunt menor a 20%, 20-40% y mayor a 40%, respectivamente), Todos los pacientes supervivientes mejoraron del SHP con un periodo de recuperación que seguía una correlación con el grado de shunt¹⁰⁴

En el año 2000, Krowka et al en un artículo de revisión, estimaron que la resolución del SHP se produce entre un 62 y un 82 % de los casos, siendo la mejoría lenta. La ausencia de resolución del SHP es infrecuente (2%) y la recurrencia excepcional. Las tasas de mortalidad postoperatoria son de un 16 % a los 90 días y de un 38% al año. La mortalidad es de un 30% si la hipoxemia es severa .Los valores elevados en la GPMA están asociados con una disminución en la supervivencia posTH. Las causas más frecuentes de mortalidad perioperatoria son la hipoxemia refractaria y el fallo multiorgánico, la hemorragia intracerebral, la sepsis asociada a complicaciones biliares y la trombosis de la vena porta.⁴

En el año 2000, Krowka et al estudiaron a 25 pacientes con SHP de los que 12 se transplantan. Se registra una mortalidad posTH del 33% en los 90 días posTH y todos ellos con una captación cerebral en la GPMA superior al 30 %.⁵

En el año 2003, Taillé et al analizaron retrospectivamente 23 pacientes trasplantados en hospitales de París durante 10 años. La mortalidad global fue de un 30,5 %, con una mortalidad perioperatoria (90 días) del 8,5 % y con una mortalidad tardía del 22%. En el 100% de los casos se observó un descenso de 5 mm Hg en el AaO₂ y en un 85 % de 10 mm Hg. El tiempo en el cual se producía esta mejoría fue muy variable (mediana de seguimiento de 17 meses), si bien cuanto menor era la pO₂, mayor era el tiempo en conseguir dicho descenso.⁸⁵

En el año 2003, Arguedas et al realizaron un estudio prospectivo sobre 24 pacientes y con un año de seguimiento después del TH. La mortalidad fue del 29% y todos los fallecimientos sucedieron en los primeros 90 días. Las causas de muerte fueron la hipoxemia refractaria, sepsis y hemorragia intracraneal. Existió diferencia significativa en relación al grado de hipoxemia, de AaO₂ y a la captación cerebral de la GPMA entre los fallecidos y los supervivientes. Concretamente una presión parcial de oxígeno menor o igual a 50 mm Hg aislada o asociada a una captación cerebral mayor o igual a 20 % en la GMA, fueron los mejores predictores de mortalidad postoperatoria. Con respecto a la evolución de los parámetros gasométricos tras el TH, a los 6 meses un 70 % tenía la pO₂ mayor a 75 mm Hg y al año el 100% de los supervivientes.⁶

En el año 2004 Krowka et al, realizaron un estudio retrospectivo, recopilando a 40 pacientes con SHP, tanto adultos como niños. La mortalidad posTH fue de 16 %, siendo estadísticamente significativa la pO₂ media entre el grupo de los supervivientes y el de los no supervivientes. (55 vs 45 mm)⁸⁷

En 2004, Kim et al, compararon la mortalidad posTH entre un grupo de 13 pacientes con SHP frente a 65 sin SHP. La mortalidad entre los pacientes con SHP a los 3 meses fue del 7,7 %, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos.¹⁰⁵

En 2005, Swanson et al, realizaron otro estudio retrospectivo en 24 pacientes observando una mortalidad posTH del 21 %. Todas las muertes se produjeron en los primeros seis meses después del TH. De nuevo existió diferencia significativa en relación a la pO₂, y la captación cerebral en la GMAA, entre el grupo de los supervivientes y de los fallecidos. Sin embargo, las principales conclusiones de este trabajo hacen referencia a la mayor mortalidad de los pacientes con SHP no trasplantados frente a los que se trasplantan (76% vs 23%) y a la progresividad de la hipoxemia de estos pacientes mientras están en las listas de TH.⁸ En este sentido, Schenk et al también demostraron que la mortalidad es superior en los pacientes con SHP frente a los que no lo tienen y que este factor es independiente en el estudio multivariante de la edad, el estadio de Child-Pugh, y los niveles de urea.²⁴

En 2006, Schiffer et al realizaron un estudio prospectivo sobre 90 cirróticos estudiados para TH, de los cuales 9 cumplen criterios de SHP, moderados y severos. La mortalidad posTH en el grupo del SHP fue del 33% frente al 9 % de los casos sin SHP. Todas las muertes se produjeron en los primeros 35 días después del TH. A los 6 meses del TH ya se había corregido la hipoxemia en todos los pacientes supervivientes.²⁶

A la luz de todos estos resultados, Fallon et al sugieren que existen datos suficientes para priorizar a los pacientes con SHP e hipoxemia menor a 60 mm Hg en las listas de TH. Propone una serie de puntos MELD según el grado de hipoxemia y el tiempo en lista para los que tienen hipoxemia muy severa. Al mismo tiempo sugiere la necesidad de estudios más amplios y registrar los datos acerca de los trastornos pulmonares asociados a la cirrosis.¹⁰ Como se comentó previamente Sulieman et al¹¹ consideran que la concesión de

puntos extra en la puntuación MELD en los pacientes con SHP, prioriza a estos pacientes frente a los demás sin existir un riesgo de mortalidad que lo justifique. Esto es criticado por Krowka por el déficit en la recogida de los casos y la gravedad del SHP en el registro utilizado para realizar dicha afirmación.¹²

Deberaldini et al en 2008, comparan la mortalidad posTH de forma retrospectiva con un grupo de 25 pacientes con SHP frente a 34 controles. No observó diferencias significativas en la mortalidad precoz, que define como la producida durante la hospitalización posTH (68% vs 77%, $p = 0,27$), ni a largo plazo que sitúa a los 4 años (60% vs 64 %; $p = 0,67\%$); con lo que es concordante con los últimos estudios.¹⁰⁶

Recientemente, Gupta et al, analiza de forma retrospectiva la mortalidad posTH de 21 pacientes con SHP. Como novedad incluye tanto a pacientes trasplantados con órganos de donante cadáver como de donante vivo. Además presenta una mortalidad muy baja de tan solo el 5 % con una mediana de seguimiento de 20 meses. En este estudio también se analiza la evolución del SHP observándose una normalización de los valores de la pO₂ del 100% de los casos a los 12 meses. En cinco pacientes se normalizó la ecocardiografía con contraste con una mediana de seguimiento de 11 meses.¹⁰⁹

Tabla 3: Mortalidad y evolución del SHP tras el TH.

AUTORES	AÑO	TIPO	N	MORTALIDAD A LOS 90 DÍAS (%)	EVOLUCIÓN HIPOXEMIA
Stoller et al ¹⁷	1995	R	4	-	Normalización del 100 % en 1 a 8 meses.
Krowka et al ¹⁰³	1997	R	81	16	Normalización del 82% a los 15 meses
Krowka et al ¹⁰⁴	2000	P	12	33	-
Taille et al ⁸⁵	2003	R	23	8,5	Mejoría en AaO ₂ de 5 mm en el 100%
Arguedas et al ⁶	2003	P	24	29	Normalización del 100% a los 12 meses.
Krowka et al ⁸⁴	2004	R	32	15,6 (18-262 días)	-
Kim et al ¹⁰⁵	2004	P	13	7,7	-
Swanson et al ⁸	2005	R	24	21 (180 días)	-
Schiffer et al ²⁶	2006	P	9	33	Normalización del 100% a los 6 meses.
Deberaldini et al ¹⁰⁶	2008	R	25	32 (Hospit posTH)	-
Gupta et al ¹⁰⁹	2009	R	21	0 (5% a los 12 meses)	Normalización del 100% a los 12 meses.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

El SHP es una entidad de importancia clínica y pronóstica en los pacientes con cirrosis hepática. El conocimiento de este síndrome es todavía parcial, con trabajos publicados en general, con poco número de enfermos, con criterios diagnósticos muy heterogéneos y sin que se hayan abordado las diferentes técnicas diagnósticas de manera conjunta. No se conoce bien ni su prevalencia ni la severidad del SHP ni, por tanto, su impacto real sobre la evolución pre y posTH de los pacientes cirróticos evaluados como candidatos a TH. Tampoco se dispone de información suficiente sobre su posible asociación con factores etiológicos de la cirrosis hepática, severidad de la función hepática o manifestaciones de la hipertensión portal. La falta, hasta la fecha, de recomendaciones prácticas basadas en resultados de estudios consistentes crea incertidumbre en el manejo de estos pacientes. Todo ello hace que el presente estudio tenga una evidente relevancia clínica.

OBJETIVOS

3.-OBJETIVOS.

3.1.-Objetivos principales.

1.- Estudiar la prevalencia y severidad del SHP en una amplia cohorte de enfermos con cirrosis hepática evaluados para TH según los diferentes criterios establecidos en la literatura.

2.- Comparar la supervivencia pre y posTH de los pacientes con y sin SHP.

3.2.-Objetivos secundarios.

1.- Establecer el valor diagnóstico de la ecocardiografía con contraste y la gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina-Tc⁹⁹ en el SHP.

2.- Estudiar las características clínicas de los pacientes con SHP y valorar la posible asociación del SHP con la etiología de la cirrosis, con la severidad de la disfunción hepática y con variables clínicas indicativas de hipertensión portal.

3.- Conocer la cronología de la reversibilidad del SHP tras el TH, analizando la evolución temporal de los parámetros respiratorios y de la ecocardiografía con contraste.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.-MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1.-Pacientes.

Se estudiaron de forma prospectiva y consecutiva a todos los pacientes adultos con cirrosis hepática candidatos a TH derivados a nuestro centro hospitalario, Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla). El período de inclusión de pacientes se prolongó desde septiembre de 2002 a marzo de 2007.

Dichos pacientes procedían de las provincias de Sevilla y Huelva, y ocasionalmente las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla; para las cuáles nuestro centro es de referencia para el TH. Fueron estudiados por especialistas de Aparato Digestivo, dedicados específicamente a Hepatología y al TH, en consultas externas o en planta de hospitalización.

4.1.1.-Criterios de inclusión.

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes requisitos:

1.- Estar diagnosticados de cirrosis hepática, de forma histológica (mediante la realización de biopsia hepática) o en base a consistentes criterios clínicos, analíticos y ecográficos.

2.- Aceptar la realización del estudio preTH mediante consentimiento informado por escrito.

4.1.2.-Criterios de exclusión

1.- Se excluyeron a los pacientes que fueron estudiados para TH cuando la indicación de TH no era una cirrosis hepática.

2.- Cuando el paciente había sido sometido previamente a un TH.

3.- Cuando no se aceptó el estudio previo al TH.

4.2.- Métodos.

4.2.1.- Protocolo de estudio clínico.

- En cada paciente, cuando se inició el estudio preTH se registraron:
 - Datos generales: sexo, edad, peso y talla, fecha de estudio preTH,
 - Antecedentes personales: tabaquismo, consumo de alcohol, HTA, diabetes.
 - Etiología de la cirrosis hepática: alcohol, VHC, VHB, otras.
 - Complicaciones de la cirrosis hepática: ascitis, encefalopatía hepática, presencia de varices esofágicas y hepatocarcinoma.
 - Parámetros analíticos: hemoglobina, recuento leucocitario y plaquetario, albúmina, bilirrubina, tiempo de protrombina e INR, creatinina.
 - Grado de disfunción hepática según la clasificación de Child- Pugh y el índice MELD.
- A todos los pacientes se les realizó una gasometría arterial como cribado del SHP en las condiciones que después se detallarán. También a todos se le realizaron pruebas de función respiratoria. En aquellos casos en que la gasometría arterial sugería la posibilidad de SHP, se realizó ecocardiografía transtorácica con contraste para confirmar el diagnóstico de SHP y GPMA en aquellos con ecocardiografía positiva.
- En todos los pacientes se registró la última fecha en la que se tenía constancia de que estaba vivo (ingreso, visita a consulta o analítica realizada en nuestro centro), la fecha de muerte y la causa (registros hospitalarios) y la fecha del TH.
- En la última fecha de cada paciente se recogieron los parámetros necesarios para el cálculo de Child-Pugh y el índice MELD.

- En los pacientes sometidos a TH se realizó seguimiento de la gasometría arterial, ecocardiografía con burbujas, gammagrafía con macroagregados de albúmina y de las pruebas de función respiratoria, hasta su normalización, durante un período máximo de 36 meses y a intervalos de 3-6 meses.

4.2.2.- Criterios diagnósticos de enfermedad hepática.

El diagnóstico de cirrosis hepática se estableció mediante biopsia hepática o con criterios clínicos, analíticos y ecográficos. La presencia de hipertensión portal se estableció por la presencia de varices esofágicas demostrada mediante endoscopia oral, ascitis clínica o ecográfica, o esplenomegalia ecográfica con leucopenia y plaquetopenia. Se definió la presencia de hiperesplenismo por la presencia de trombopenia igual o menor a $100.000/\text{mm}^3$ y/o leucopenia igual o menor de $3000/\text{mm}^3$.

La severidad de la hepatopatía crónica se valoró según los criterios de Child-Pugh, registrándose cada uno de los parámetros que constituyen dicha clasificación. Se calculó la puntuación MELD en el momento del estudio del SHP.

4.2.3.- Gasometría arterial y criterios de SHP.

A todos los pacientes se les realizó, en la planta de hospitalización, una gasometría arterial en decúbito supino, con el paciente en una situación estable, respirando aire ambiente. Se realizó la medición de los gases a continuación de la extracción de la misma en un gasómetro modelo ABL-800 Flex (Radiometer, Copenhage, Dinamarca), registrándose la $p\text{O}_2$, la $p\text{CO}_2$ y calculándose el AaO_2 según la siguiente fórmula: $[150 - (p\text{CO}_2 / 0,8)] - p\text{O}_2$. Esta fórmula es una simplificación, aplicando las condiciones de Sevilla, de la siguiente $\text{AaO}_2 = [\text{FiO}_2 - (\text{Pb}-47) - (\text{PACO}_2/\text{R})] + [\text{FiO}_2 (1-\text{R}) - (\text{PACO}_2/\text{R})] - \text{PaO}_2$; donde FiO_2 es el flujo de oxígeno (con aire ambiente es igual a 0,21),

Pb es la presión barométrica (47: presión del vapor de agua); PACO₂ es la presión arterial de CO₂, R es el cociente respiratorio (normalmente 0,8) y PaO₂ es la presión arterial de oxígeno.

En el Servicio de Neumología se realizaron las pruebas de función respiratoria y, en una proporción importante de pacientes se repitió la gasometría arterial, tanto en decúbito como en sedestación/bipedestación. En estos casos, éstos fueron los valores gasométricos utilizados en el estudio. La gasometría arterial se efectuó con muestras procedentes de la arteria radial. Las medidas del pH, pO₂ y pCO₂ se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de la SEPAR, con el paciente en sedestación y bipedestación, y la muestra se procesó en un gasómetro ABL-500 (Radiometer, Copenhague, Dinamarca). Se calculó mediante la ecuación del gas alveolar: $AaO_2 = (PB - 47) FiO_2 - PaCO_2/PaO_2$, donde PB es la presión barométrica y FiO₂ es la fracción inspiratoria de oxígeno.

Para el diagnóstico de SHP se exigió:

- 1.- Presencia de enfermedad hepática/hipertensión portal
- 2.-Alteración de la oxigenación arterial.

Como criterios gasométricos para el diagnóstico de SHP se han utilizado tanto los clásicos (criterio clásico) que establece como puntos de corte una pO₂ < 70 mm Hg y/o AaO₂ ≥ 20 mm Hg; como los recientemente establecidos por Rodríguez Roisín et al (criterio moderno).¹ que establecieron como puntos de corte una pO₂ < 80 mm Hg y/o AaO₂ ≥ 15 mm de Hg o pO₂ < 70 mm Hg y/o ≥ 20 mm Hg, en mayores de 64 años. Estos criterios se aplicaron tanto para las gasometrías obtenidas en decúbito supino, como para las obtenidas en bipedestación. Además también se consideró el AaO₂ en relación a la edad, con la fórmula $10 + 0,43 \times (\text{edad} - 20)$.³⁶

3.- Demostración de la vasodilatación pulmonar mediante ecocardiografía con contraste.

Con ello se clasificaron los pacientes con SHP o sin él, según criterios clásicos, según criterios de Rodríguez Roisín et al ¹ (criterios modernos) y según el AaO₂ máximo en relación a la edad, en todos los casos, tanto en decúbito supino como en bipedestación.

4.2.4.-Criterios ecocardiográficos de vasodilatación pulmonar.

La presencia de vasodilatación pulmonar se confirma en aquellos pacientes con los criterios gasométricos comentados, mediante ecocardiografía transtorácica con contraste.

La ecocardiografía con contraste se realizó agitando 10 ml de suero salino, en dos jeringas de 10 ml, conectadas entre sí mediante una llave de tres pasos. El suero agitado se inyectó a través de una vía venosa periférica de un miembro superior a través de un catéter de 20 G. Para detectar las microburbujas, se utilizó un plano apical de cuatro cámaras con un transductor de frecuencia variable (2,1- 4,2 Mhz) de un equipo Philips iE-33 (Royal Philips Electronics, Netherlands). Se consideró un resultado positivo cuando se observaron burbujas entre el cuarto y sexto latido en las cámaras izquierdas en cualquiera de las dos inyecciones realizadas. La ausencia de visualización de microburbujas tras estas dos inyecciones se consideró como resultado negativo. ¹

4.2.5.-Gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina-Tc⁹⁹.

En aquellos pacientes con diagnóstico de SHP establecido mediante gasometría compatible y ecocardiografía con contraste positiva, se realizó una GPMA.

La gammagrafía se realizó inyectando 100.000 partículas (1,3-2,1 mCi) de macroagregados de albúmina marcados con Tc 99 (TechneScan ® LyoMAA; Tyco Healthcare Spain; Mallinckrodt Medical B.V; el 95 % de las partículas tienen un diámetro

entre 10 y 100 μm) a través de una vía periférica con el paciente en posición sentada. A continuación, se colocaba al paciente en decúbito supino, y se obtenían imágenes de cada mitad de la cabeza, y de la región anterior y posterior del tórax a través de un colimador de agujeros paralelos, con una ventana del 20 % centrada en el pico de 140 keV del tecnecio durante 5 minutos y utilizando una gammacámara modelo Elscint Apex SPX. Las regiones de interés fueron dibujadas alrededor del cerebro y de los pulmones registrando el contejo de radiación de dichas zonas. La fracción extrapulmonar del shunt, asumiendo que el 13% del gasto cardiaco se destina al flujo cerebral, se calculó usando la media geométrica del contejo de tecnecio en el cerebro y los pulmones según la fórmula:

$$\frac{\frac{\text{GMT brain}}{0,13}}{\frac{\text{GMT brain}}{0,13} + \text{GMT lung}}$$

Se consideró la prueba positiva cuando la fracción de shunt extrapulmonar fue mayor o igual al 6%, registrándose en todos los casos el shunt de forma cuantitativa.³⁶

4.2.6.-Pruebas de función respiratoria.

Se realiza a todos los pacientes una espirometría registrándose la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) y el cociente entre ambos (FEV1/CVF). Los estudios espirométricos se realizaron con el espirómetro de tipo neumotacógrafo Masterlab (Erich Jaeger GHBH, Würzburg, Alemania) siguiendo las recomendaciones propuestas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y tomando los valores de referencia para la población mediterránea. Los volúmenes pulmonares estáticos y resistencias de la vía aérea

se determinaron mediante pletismografía corporal (Masterlab, Jaeger GHBH, Würzburg, Alemania) según procedimientos y valores de referencia de la SEPAR para población mediterránea, anotando el valor de la capacidad residual funcional y la capacidad pulmonar total (CPT). La DLCO se calculó mediante el medidor de gases incorporado al mismo equipo, por la técnica de la respiración única con apnea, siguiendo las recomendaciones de la SEPAR y empleando los valores de referencia para la población mediterránea; se anotaron el valor de la DLCO obtenida (expresada en mmol/min/kPa) y ajustada por el volumen alveolar (expresada en mmol/min/kPa/l) y la hemoglobina del paciente.

La ortodesoxia se determinó mediante la comparación de la pO₂ obtenida en la gasometría arterial realizada en sedestación/bipedestación (tras permanecer al menos 20 minutos en esta posición) y la observada en la gasometría realizada con el paciente en decúbito supino y se definió como una disminución del 5% o más de 4 mm Hg de la pO₂ en sedestación con respecto al decúbito supino.

La cuantía del cortocircuito intrapulmonar se determinó estudiando la proporción de pO₂ que alcanza la sangre arterial al realizar el paciente una gasometría respirando con una FiO₂ de 1 (O₂ al 100%). Los resultados se extrapolaron al normograma de Chiang, que proporciona la cuantía de dicho cortocircuito.¹⁰⁷

Además se registraron los parámetros clínicos, presencia de tabaquismo activo, enfermedad cardiovascular o pulmonar previa, que puedan influir en dichos valores.

Se consideró que el paciente presentaba enfermedad pulmonar obstructiva cuando el cociente FEV₁/CVF fue menor al 70 % o cuando el FEV₁ fue menor al 80% del valor de referencia. Se consideró que el paciente presentaba enfermedad pulmonar restrictiva cuando el valor de la CVF fue menor del 80 % del valor referencia. Finalmente se consideró que existía enfermedad pulmonar mixta cuando cumplía ambos criterios.

4.2.7.-Análisis estadístico.

Los datos del estudio fueron analizados con el paquete estadístico SPSS (SSPS Inc. Chicago IL, 15.0). Las variables continuas se expresan mediante medias o medianas según su distribución simétrica o asimétrica. Las variables categóricas se presentan como numéricas y en porcentaje. Las comparaciones entre variables categóricas se realizaron usando la Chi cuadrado o el test de Fisher. Para las variables continuas, se usó la t de Student cuando se comprobó la homogeneidad y la distribución normal de las mismas. Cuando no lo eran se usó el test de la U de Mann-Whitney.

El análisis univariante de la supervivencia se realiza usando el método de Kaplan-Meier. Las curvas se comparan según el test de log rank. Las variables continuas son dicotomizadas con respecto a la media de las mismas. Los factores independientes para la supervivencia que se identificaron se analizaron mediante un análisis de regresión de Cox. Se incluyen como covariables en el análisis multivariante aquellas que en el análisis univariante mostraban una diferencia estadística de $p < 0,1$ o las que podrían tener significación clínica según el caso.

RESULTADOS

5.- RESULTADOS.

5.1.-Características generales del grupo estudiado.

Se estudiaron un total de 350 pacientes cirróticos candidatos a TH de los cuales se presentan sus características clínicas en las siguientes tablas. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y las cuantitativas según la mediana y el rango intercuartílico.

Tabla 4: Características generales de la muestra estudiada. n =350. (Variables cualitativas).

<i>Variables cualitativas</i>	<i>N</i>	<i>Porcentaje %</i>
Sexo: hombre/mujer	266/84	76/24
Grupos sanguíneos:		
O	129	38,5
A	157	46,9
B	39	11,6
AB	10	3
Fallecimientos	104	29,7
Momento del fallecimiento: preTH/posTH	64/40	61,5/38,5
Trasplantados	197	56,3
Antecedente de HTA	51	15,7
Antecedente de DM	72	20,8
Tipo patología respiratoria:		
Ninguna.	200	58,7
Obstructiva	77	22,6
Restrictiva	2	0,6
Mixta	62	18,2
Antecedentes de cardiopatía	6	1,8
Tabaquismo	214	63,7
Consumo de alcohol (>80g/día)	237	68,7
Serología positiva VHC	111	32,4
Serología positiva VHB (HBs Ag positivo)	38	11
Diagnostico de hepatocarcinoma	79	22,8
Presencia de varices esofágicas	298	86,6
Presencia de ascitis	294	84,7
Antecedente de encefalopatía	138	39,8
Hiperesplenismo	229	66
Distribución por grado de Child-Pugh		
A	54	15,6
B	164	47,3
C	129	37,2

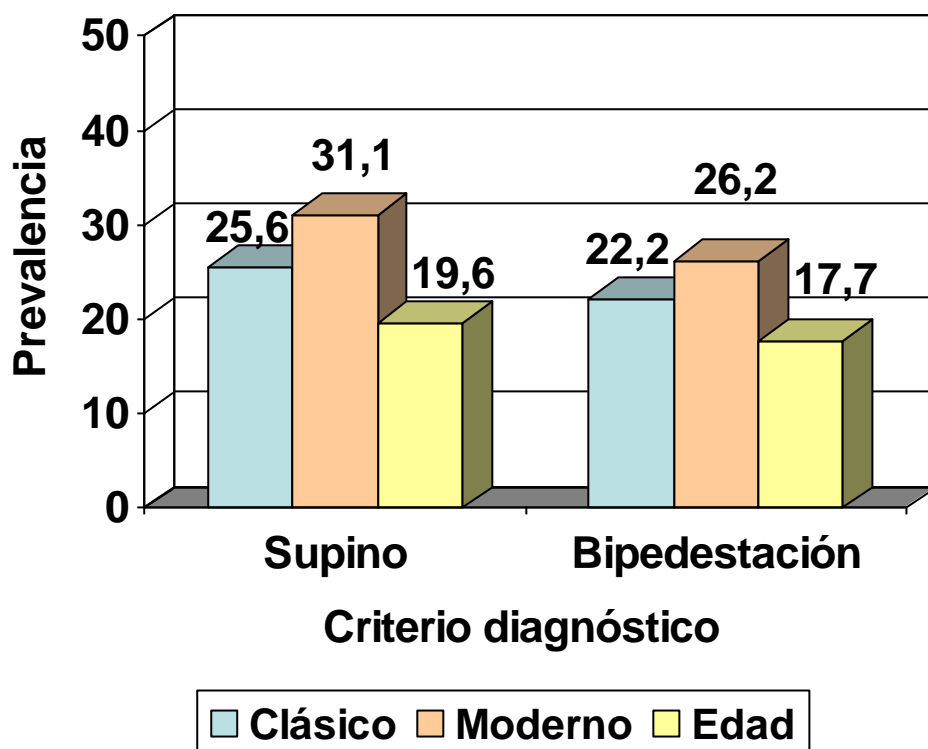
Tabla 5: Características generales de la muestra estudiada. n = 350 (Variables cuantitativas).

<i>Variables cuantitativas</i>	<i>Mediana</i>	<i>Rango intercuartílico</i>
Edad (años)	55	48-60
IMC (kg/m ²)	26	24-30
TA media (mm Hg)	80	73-88
Presión de pulso (mm Hg).	50	40-60
Puntuación de Child-Pugh	9	7-10
Bilirrubina total (mg/dl)	2,5	1,4-4,74
Albúmina (g/dl)	2,9	2,6-3,3
INR	1,39	1,23-1,62
MELD	14	11-18
Creatinina (mg/dl)	0,83	0,68-1,03
Hemoglobina (g/dl)	10,9	9,6-12,4
Leucocitos (10 ³ /mm ³)	4,45	3,160-6,130
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	82	56-119
P O ₂ supino (mm Hg)	91	80-98
pCO ₂ supino(mm Hg)	34	31-37
AaO ₂ supino	17	9-25
pO ₂ bipedestación(mm Hg)	94	81-102
pCO ₂ bipedestación(mm Hg)	33	31-36
AaO ₂ bipedestación	14	7-25
pO ₂ respirando O ₂ 100%(mm Hg)	604	495-639
Shunt (%)	4,65	2,62-10,15
FVC (%)	96	83-107
FEV1 (%)	86	75-99
Tiffenau	74	69-81
CPT (%)	95,9	87-106
DLCO co (%)	89	76-102

5.2.-Prevalencia del SHP.

Los pacientes se diagnosticaron de SHP según los diferentes criterios existentes en la literatura. Se observó que con los criterios que contemplaban la realización de la gasometría arterial en decúbito supino frente a bipedestación, la prevalencia del SHP era mayor. En el mismo sentido, la prevalencia era mayor cuando se utilizaba el criterio que hemos denominado moderno frente al clásico.

Figura 5: Prevalencia del SHP según los diferentes criterios establecidos.



	SUPCLAS	SUPMOD	SUPEDAD	BIPCLAS	BIPMOD	BIPEDAD
N	316	286	326	203	183	209
SHP	81	90	64	45	48	37

Se analizó la concordancia existente para clasificar a los pacientes como enfermos de SHP, entre los criterios supino clásico y bipedestación moderno y el resto de criterios. La concordancia para diagnosticar a un mismo paciente como afecto de SHP era mayor cuando se utilizaban criterios en los que se realizaba la gasometría en la misma posición frente a los criterios que usaban los mismos puntos de corte en el AaO₂ y/o de hipoxemia pero en los que la gasometría se realizaba en diferente posición (supino vs bipedestación). Los resultados se detallan en la siguiente tabla.

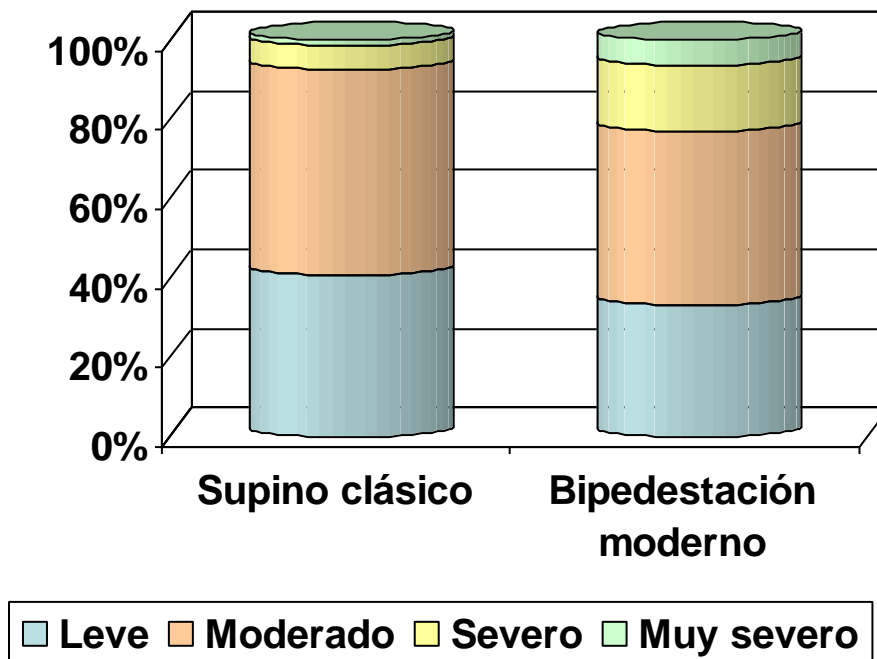
Tabla 6: Correlación de los diferentes criterios diagnósticos de SHP.

	Supino clásico	Bipedestación moderno
Supino clásico	K=1	K = 0,683 (n=173)
Supino moderno	K= 0,909 (n=288)	K=0,701 (n=163)
Supino edad	K = 0,821 (n=314)	K= 0,648 (n=178)
Bipedestación clásico	K = 0,703 (n= 191)	K= 0,942 (n=182)
Bipedestación moderno	K= 0,683 (n= 173)	K=1
Bipedestación edad	K= 0,673 (n=194)	K=0,832 (n=182)

5.3.- Gravedad del SHP.

Se clasificaron los pacientes diagnosticados de SHP según los valores de gasometría arterial en cuatro grupos de severidad: leves, moderados, severos y muy severos. Según el criterio supino clásico la distribución fue respectivamente de 40,7% (33/81); 51,9% (42/81), 6,2 % (5/81) y 1,2 % (1/81). Para el criterio bipedestación moderno fueron de 33,3 % (16/48); 43,8% (21/48); 16,7 % (8/48) y 6,3 % (3/48) respectivamente. Dichos datos se representan en el siguiente gráfico.

Figura 6: Distribución de la severidad del SHP.



5.4.-Características generales según la presencia o no de SHP.

Se analizaron las variables que pudieran estar en relación con el desarrollo del SHP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación a la etiología de la cirrosis, sexo o edad. Se observaron diferencias significativas en la presión arterial media, la puntuación de Child-Pugh y en dos de sus componentes: la presencia de ascitis y los niveles séricos de albúmina. Con respecto a los parámetros respiratorios se observó diferencia estadísticamente significativa en los valores de la FVC, DLCOco y de la pCO₂ en supino. Concretamente, valores inferiores de albúmina, de la TAm, FVC, DLCOco y pCO₂; y valores superiores de la puntuación de Child-Pugh y la presencia de ascitis se asociaron significativamente con la presencia de SHP. En la siguiente tabla se detallan todos estos valores.

Tabla 7: Características generales en función de la presencia o no de SHP.

Variables sin significación estadística.

Variable	SHP (n=81)	Controles (n=235)	p
Edad p50 (p25-p75)	54 (49-60)	56 (49-60)	.674
Sexo hombre (%)	63 (77,8)	176 (74,9)	.602
Tabaquismo	55 (67,9)	138 (62,2)	.358
IMC p50 (p25-p75)	25,5 (24-28)	26 (24-30)	.110
Antecedente HTA	8 (10,5)	37 (17,1)	.175
Índice MELD	15 (12-19)	14 (11-18)	.158
Encefalopatía	38 (46,9)	86 (36,9)	.113
Antecedente de DM	22 (27,2)	42 (18,1)	.082
Consumo de alcohol	61 (75,3)	157 (68)	.215
VHC	23 (28,4)	73(31,4)	.609
VHB	6 (7,4)	29 (12,6)	.203
Hepatocarcinoma	19 (23,8)	54 (23,2)	.917
Varices esofágicas	72 (90)	200 (86,6)	.426
Hiperesplenismo	51 (69,1)	161 (63)	.336
Grado de Child (A/B/C)	12/30/39	40/112/81	.098
Plaquetas (10 ³ /mm ³)	88 (59-120)	79 (54-111)	.175
Bilirrubina total (mg/dl)	3 (1,6-5,2)	2,3 (1,3-4,4)	.167
INR	1,44 (1,27-1,62)	1,39 (1,23-1,67)	.600
Creatinina (mg/dl)	0,9 (0,71-1,06)	0,8 (0,67-1,02)	.118

Hemoglobina (g/dl)	10,6 (9,5-12,1)	10,9 (9,6-12,5)	.349
Leucocitos (1/mm ³)	4640 (3270-7070)	4270 (3090-5750)	.062
FEV1 (%)	84 (71-95)	87 (78-99)	.061
Tiffenau (%)	74 (68-79)	75 (69-81)	.325
CPT (%)	95 (83-106)	95,95 (88-106)	.506
Ortodesoxia	17 (30,4)	47 (32,9)	.733

Tabla 8: Características generales en función de la presencia o no de SHP.

Variabes estadísticamente significativas.

Variable	SHP (n=81)	Controles (n=235)	p
Child-puntos	9 (8-10)	8 (7-10)	.038
TAm	77 (70-83)	80 (73-90)	.010
Ascitis	75 (92,6)	191 (82)	.022
Albúmina	2,8 (2,4-3,2)	3 (2,7-3,3)	.008
pCO2 sup (mm Hg)	33,5 (30-35,5)	35 (32-38)	.008
pO2 sup (mm Hg)	77 (72-84)	95 (88-102,5)	.000
AaO2 sup	29 (24-38)	12 (6-17)	.000
FVC (%)	90 (80-104)	97 (85-109)	.036
DLCOco (%)	79,5 (68,5-95,5)	93 (79-107)	.001

En el estudio multivariante siguiendo una regresión logística con el método hacia delante, se incluyeron en el modelo la TAm, la puntuación de Child-Pugh y la FVC. En este modelo solo mantenía significación estadística la puntuación de Child-Pugh con $p = 0,013$ (OR = 1,206, IC 95 % 1,039-1,399). Si en lugar de la puntuación de Child-Pugh se introducían sus componentes que habían sido significativos en el estudio univariante, la albúmina y la ascitis, esta última era la única que mantenía diferencia estadísticamente significativa con $p = 0,031$ (OR = 2.953; IC 95% 1,106-7,885).

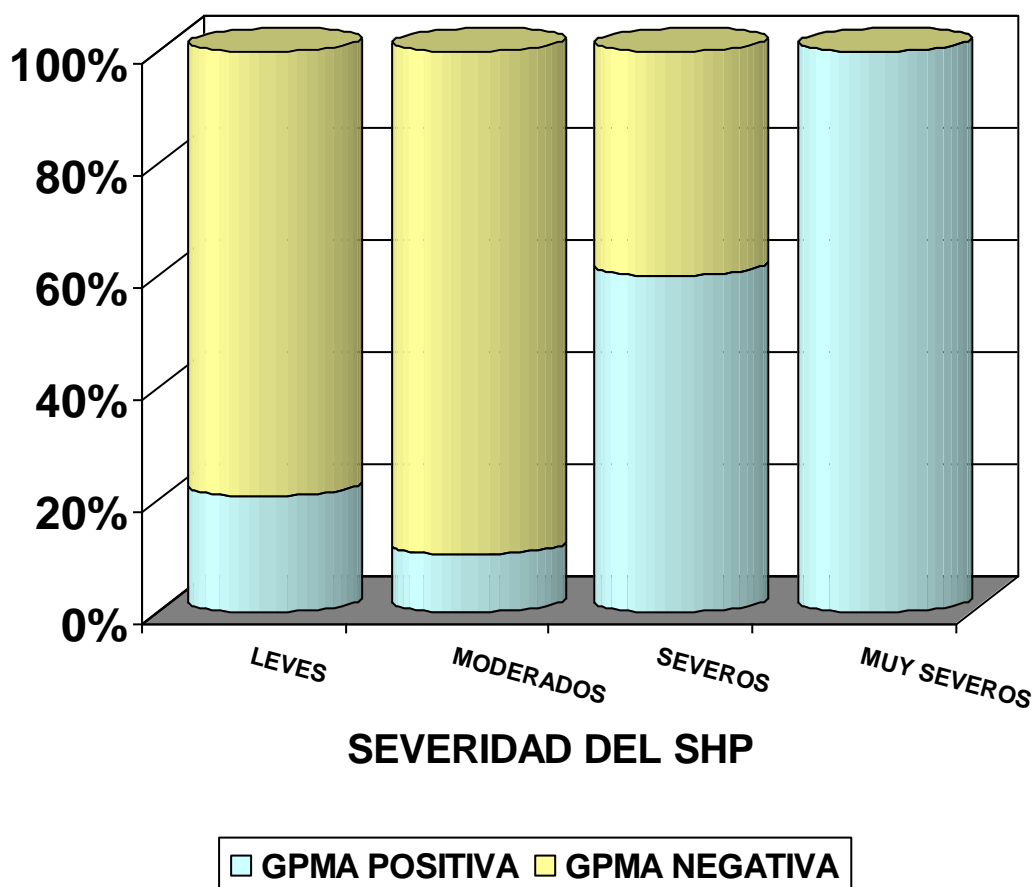
5.5.-Correlación entre la GPMA y la ecocardiografía con contraste.

A un total de 120 pacientes con criterios gasométricos compatibles con SHP, según el criterio supino clásico, se les realizó ecografía con contraste y la GPMA. La GPMA nunca fue positiva siendo la ecocardiografía negativa.

De los 81 pacientes con diagnóstico de SHP según el criterio supino clásico y por tanto con ecocardiografía con contraste positiva, a 74 se les realizó una GPMA. Sólo en 14 pacientes la GPMA fue positiva, lo que significa una sensibilidad del 18,9 %.

Con respecto a la gravedad del SHP, la GPMA fue positiva en 6/29 (20,7%) pacientes leves, en 4/39 (10,2%) pacientes moderados, en 3/5 (60%) pacientes severos y en 1/1 (100%) pacientes muy severos.

Figura 7: Positividad de la GPMA según la severidad del SHP.



5.6.-Estudio de la supervivencia pretrasplante hepático.

La mediana de seguimiento preTH fue de 6,46 meses con un rango intercuartílico de 2,76-16,43 meses.

En el estudio univariante, utilizando la regresión de Cox, se observó que existía diferencia significativa respecto a la supervivencia preTH según la edad, puntuación y grado de Child-Pugh y sus componentes bilirrubina total, INR y albúmina, la puntuación MELD, los niveles de hemoglobina, la pCO₂, el AaO₂ y los parámetros de la espirometría como la FVC, CPT, FEV y el tipo de patología respiratoria. Las variables analizadas y el valor de la p se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 9: Variables sin significación estadística en la supervivencia preTH.

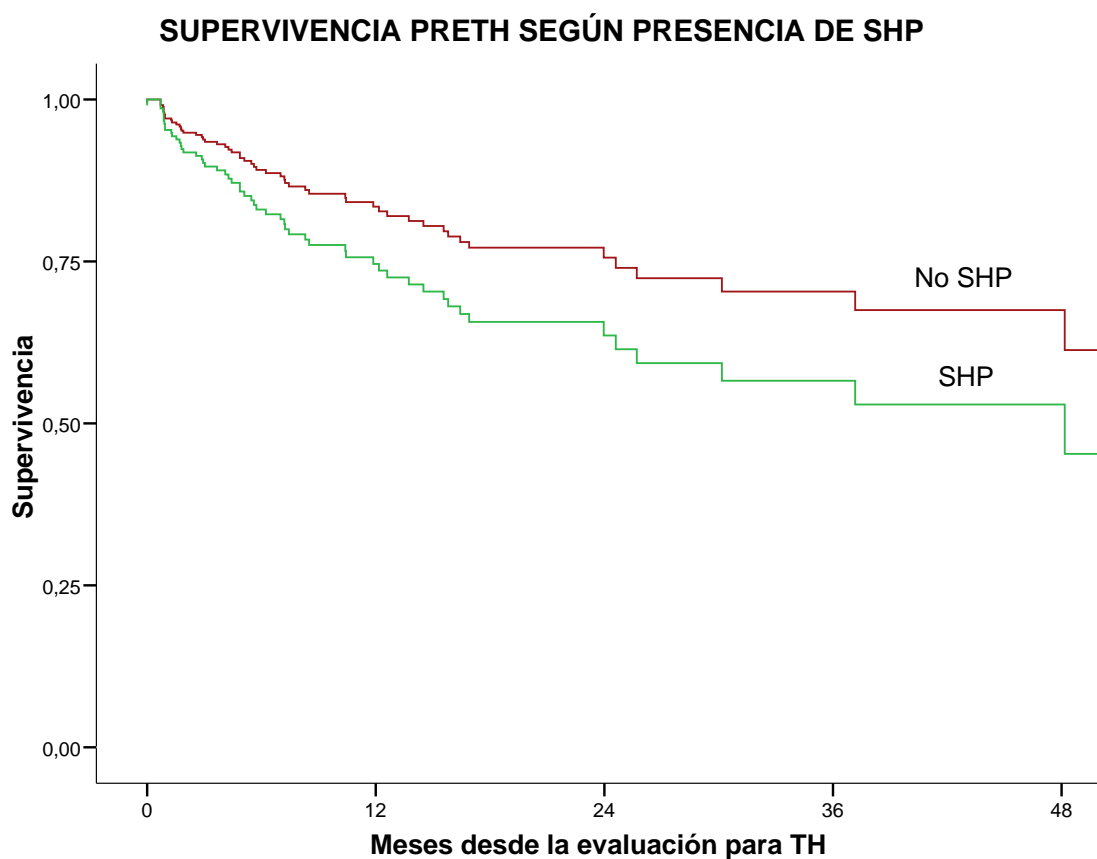
Variab les	p
Sexo	0,191
Grupo rh	0,637
Tabaquismo	0,872
Antecedente de HTA	0,973
Cardiopatía conocida	0,062
Diabetes	0,066
Consumo de alcohol	0,346
VHC	0,950
VHB	0,597
Hepatocarcinoma	0,836
Ascitis	0,125
Encefalopatía hepática	0,114
Presencia de eco con burbujas positiva	0,359
GMAA positivo	0,822
SHP supino clásico	0,088
SHP bipedestación moderno	0,421
Ortodesoxia	0,055
IMC (media 27,017)	0,802
TA m (media (80,81)	0,083
Presión de pulso (media:50,68)	0,747
TLCO (media: 89,244)	0,469
Leucocitos (media: 4931,49)	0,367
Plaquetas (media: 93568,519)	0,953
pO ₂ supino (media: 89,901)	0,624
pO ₂ bipedestación (media: 90,922)	0,597
AaO ₂ bipedestación (media: 17,614)	0,349
Creatinina (media: 0,9)	0,211
Valor GMAA (media: 4,062)	0,711
Respiración O ₂ al 100 % (media: 553,676)	0,137
Shunt (media: 6,984)	0,359
Tiffenau (media: 98,716)	0,150
Grupo sanguíneo	0,743

Tabla 10: Variables con significación estadística en la supervivencia preTH.

Variables	p	RR	IC 95 %
Edad (media 53,48)	0,001	1,061	1,023-1,100
pCO2 bipedestación (media: 33,35)	0,042	0,913	0,837-0,997
pCO2 supino (media: 34,02)	0,000	0,914	0,870-0,960
AaO2 supino (media: 18,07)	0,039	1,019	1,001-1,038
Hemoglobina (media 11,08)	0,011	0,850	0,750-0,963
FVC (media: 95,04)	0,000	0,968	0,953-0,983
FEV (media: 116,04)	0,003	0,981	0,968-0,994
CPT (media: 95,87)	0,043	0,970	0,943-0,999
Child puntos (media: 8,64)	0,000	1,497	1,281-1,749
Bb total (media: 3,82)	0,000	1,143	1,087-1,202
Albúmina (media: 2,95)	0,000	0,378	0,232-0,616
INR (media: 1,48)	0,024	2,098	1,103-3,390
MELD (media: 15,02)	0,000	1,111	1,051-1,176
Tipo de patología respiratoria	0,016		
Child grados	0,002		

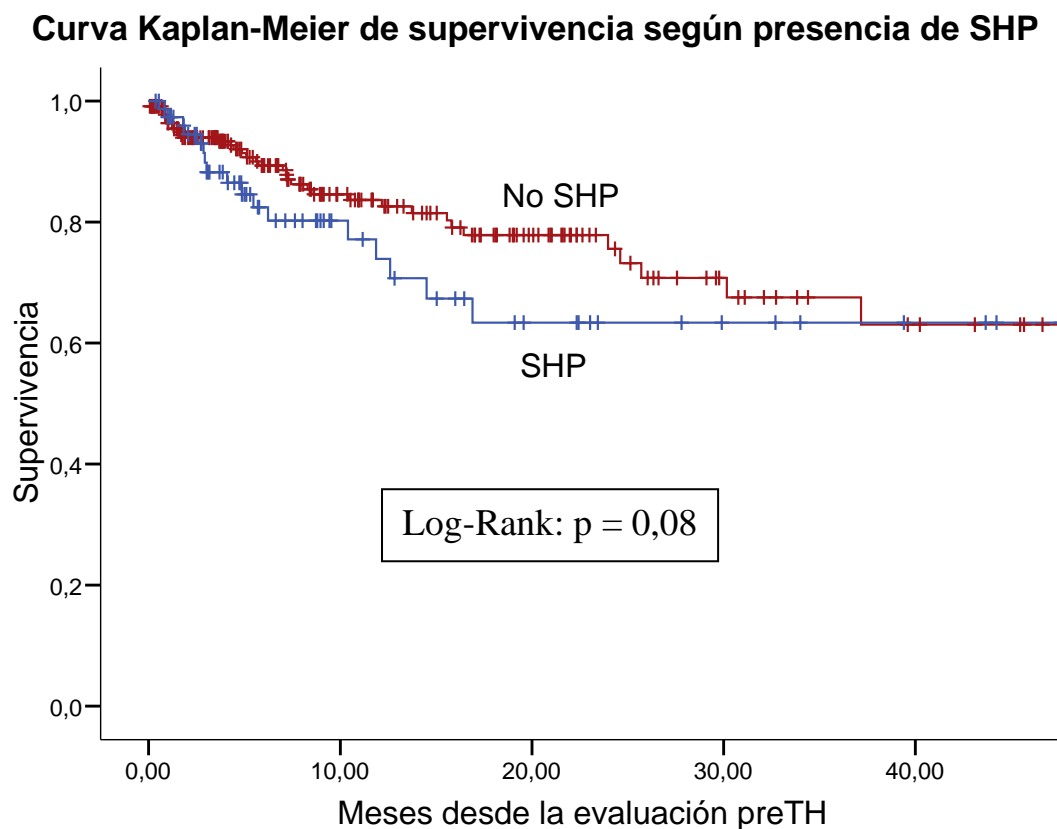
La presencia de SHP estuvo asociada con un aumento de la mortalidad preTH pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas (RR = 1,619; IC 95 %, 0,93 -2,8; p = 0,08). Tampoco se alcanzó diferencia estadísticamente significativa estratificando por grado de severidad del SHP, ni utilizando como puntos de corte de la pO2 en supino 70 y 80 mm Hg respectivamente. También la presencia de ortodesoxia se asoció con un aumento de la mortalidad preTH, en el borde de la significación estadística (RR = 2,127; IC 95% 0,983-4,60; p = 0,055)

Figura 8: Curva de supervivencia preTH según presencia de SHP.



También se analizó la supervivencia preTH según la presencia o ausencia de SHP mediante el análisis de las curvas de supervivencia Kaplan Meier. La media de supervivencia fue de 40 meses (IC 95% 36,2-43,8), para los pacientes con SHP fue de 34,1 meses (IC 95 % 27,7-40,4) y para los pacientes sin SHP de 41,6 meses (IC 95 % 37,1-46,1). Tampoco se obtuvo diferencia significativa ($p = 0,08$) aunque de la misma forma se observó un aumento de la mortalidad en los pacientes con SHP como se representa en el siguiente gráfico.

Figura 9: Curva de supervivencia preTH Kaplan-Meier según presencia de SHP.



En el estudio multivariante de la supervivencia preTH, siguiendo un modelo de regresión de Cox y el método introducir, se incluyeron la presencia de SHP según el criterio supino clásico, el tipo de patología respiratoria, la puntuación de Child-Pugh y el índice MELD. Mantuvieron significación estadística el tipo de patología respiratoria ($p < 0,001$) y la puntuación de Child-Pugh ($p = 0,001$, RR = 1,596; IC 95 %, 1,210-2,105).

5.7.-Estudio de la supervivencia postrasplante.

Se trasplantaron un total de 197 pacientes cuyas características generales se presentan en esta tabla. Las variables cualitativas se expresan en porcentajes y las cuantitativas según la mediana y el rango intercuartílico.

Tabla 11: Características de los pacientes trasplantados (variables cualitativas).

Variables cualitativas	N	Porcentaje %
Sexo: hombre/mujer	151/46	76,6/23,4
Grupos sanguíneos		
O	68	34,7
A	97	49,5
B	23	11,7
AB	8	4,1
Grupo rh (negativo/positivo)	25/171	12,8/87,2
Fallecimientos	41	20,8
Antecedente de HTA	31	16,8
Antecedente de DM	35	17,9
Antecedentes de cardiopatía	4	2,1
Tipo patología respiratoria		
Ninguna	119	61,3
Obstructiva	43	22,2
Restrictiva	0	0
Mixta	32	16,5
Tabaquismo	122	63,5
Consumo de alcohol (>80g/día)	137	70,3
Serología positiva VHC	62	31,8
Serología positiva VHB (HBs Ag positivo)	21	10,8
Diagnostico de hepatocarcinoma	58	29,6
Presencia de ascitis	167	85,2
Antecedente de encefalopatía	83	42,3
Presencia de varices esofágicas	168	86,2
Hiperesplenismo	139	60,7
Distribución por grado de Child A/B/C		
A	25	12,8
B	80	40,8
C	91	46,4
SHP supino clásico	49	27,7

Tabla 12: Características de los pacientes trasplantados (variables cuantitativas)

Variabes cuantitativas	Mediana	Rango intercuartílico
Edad (años)	53,5	47-58
IMC (kg/m ²)	26	24-30
PA media (mm Hg)	80	73-87
Presión de pulso (mm Hg)	50	40-60
Puntuación de Child-Pugh	9	8-10
Bilirrubina total (mg/dl)	3,2	1,75-6,1
Albúmina (g/dl)	2,9	2,6-3,2
INR	1,49	1,27-1,73
MELD	16	13-19
Creatinina (mg/dl)	0,80	0,67-1,01
Puntuación de Child-Pugh TH	9	7-10
Bilirrubina total TH (mg/dl)	3,46	1,54-6,35
Albúmina TH (g/dl)	3,1	2,9-3,5
INR TH	1,48	1,25-1,70
MELD TH	16	13-20
Creatinina TH (mg/dl)	0,89	0,72-1,15
Hemoglobina (g/dl)	11	9,9-12,3
Leucocitos (1/mm ³)	4450	3260-5980
Plaquetas (1/mm ³)	75.000	53.000-106.500
pO ₂ supino (mm Hg)	91	80-99
pCO ₂ supino (mm Hg)	34	30-37
AaO ₂ supino	17	8,5-26
pO ₂ bipedestación (mm Hg)	93	81-103
pCO ₂ bipedestación (mm Hg)	33	30-36
AaO ₂ bipedestación	14	7-26,5
pO ₂ respirando O ₂ 100% (mm Hg)	604,5	473-640
Shunt (%)	4,45	2,60-10,97
FVC (%)	96	84,75-108
FEV1 (%)	87	77-99,75
Tiffenau	75	70-81
CPT (%)	94	86-106
DLCOco (%)	87	73,25-101,75
Tiempo seguimiento posTH (meses)	18,35	6,1-37,49

Se analizó la supervivencia posTH según las diferentes variables de estudio. La mediana de seguimiento fue de 18,35 meses con un rango intercuartílico de 6,1-37,49 meses. Tan sólo obtuvieron diferencia significativa en el estudio univariante, utilizando la regresión de Cox, los valores de creatinina en el momento del estudio y del TH, y la cifras de leucocitos en el momento del TH. El antecedente de hipertensión arterial rozaba la significación estadística ($p = 0,053$). El resto de variables no mostró significación estadística detallándose los valores de la p en la siguiente tabla.

Tabla 13: Variables cualitativas en relación a la supervivencia posTH.

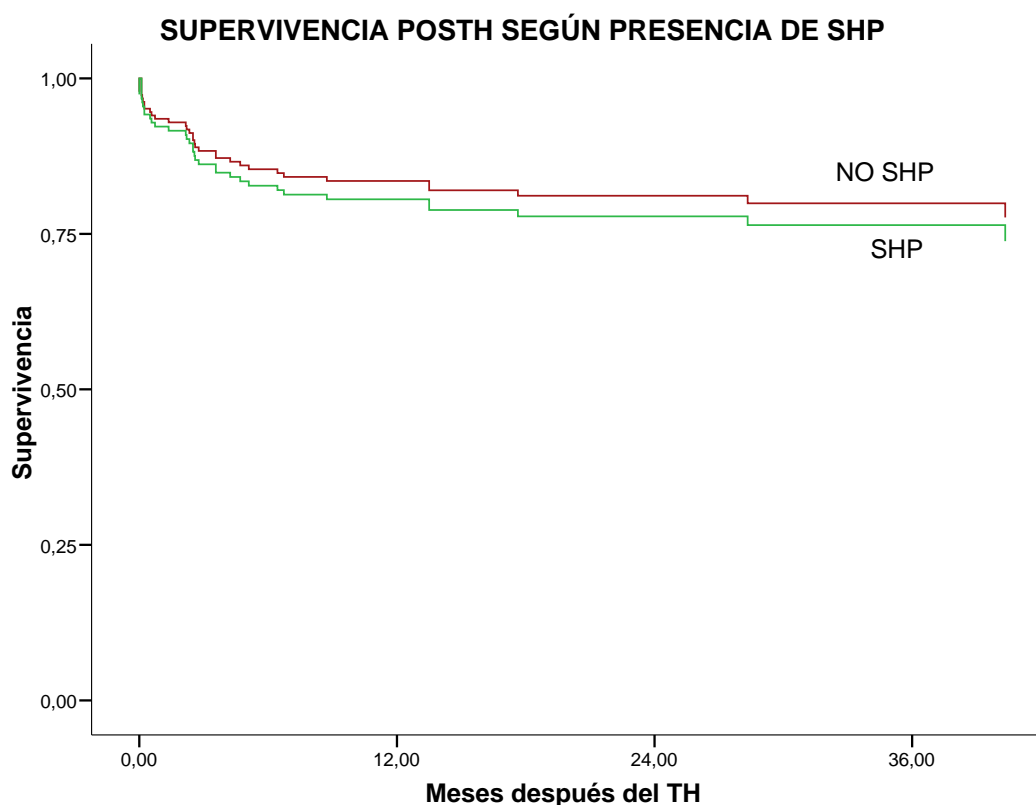
VARIABLES	Significación estadística (valor de p).
Sexo	0,446
Grupo rh	0,377
Tabaquismo	0,982
Antecedente de HTA	0,053
Cardiopatía conocida	0,718
Diabetes	0,311
Consumo de alcohol	0,310
VHC	0,169
VHB	0,268
Hepatocarcinoma	0,416
Ascitis	0,215
Encefalopatía hepática	0,970
Presencia de eco con burbujas positiva	0,117
GMAA positivo	0,733
SHP supino clásico	0,629
SHP bipedestación moderno	0,401
Ortodesoxia	0,728

Tabla 14: Variables cuantitativas en relación a la supervivencia posTH.

Variables	Significación estadística (valor de p).
Edad (media 52,29)	0,161
IMC (media 27,30)	0,436
TA m (media (80,18)	0,507
Presión de pulso (media:50,19)	0,798
Child puntos (media: 8,99)	0,879
Bb total (media:4,33)	0,562
Albúmina (media: 2,94)	0,635
INR (media: 1,55)	0,254
MELD (media: 16,06)	0,693
<i>Creatinina (media: 0,88)</i>	0,002
Child puntos TH (media: 8,61)	0,239
Albúmina TH (media: 3,21)	0,338
Bb TH (media: 4,65)	0,833
INR TH (media: 1,53)	0,322
<i>Creatinina TH (media: 1,01)</i>	0,012
MELD TH (media: 16,67)	0,348
Hemoglobina (media 11,13)	0,090
<i>Leucocitos (media: 4899,43)</i>	0,047
Plaquetas (media: 87750)	0,851
pO2 supino (media: 90,07)	0,612
pCO2 supino (media: 33,89)	0,201
AaO2 supino (media: 18,12)	0,738
pO2 bipedestación (media: 91,20)	0,862
pCO2 bipedestación (media: 33,1)	0,585
AaO2 bipedestación (media: 17,67)	0,975
Valor GMAA (media: 4,34)	0,407
Respiración O2 al 100 % (media: 547,99)	0,310
Shunt (media: 7,12)	0,836
FVC (media: 95,56)	0,937
FEV (media: 88,10)	0,195
Tiffenau (media: 118,66)	0,376
CPT (media: 94,65)	0,660
TLCO (media: 87,98)	0,934
Child grados	0,167
Tipo patología respiratoria	0,151
Grupo sanguíneo	0,343

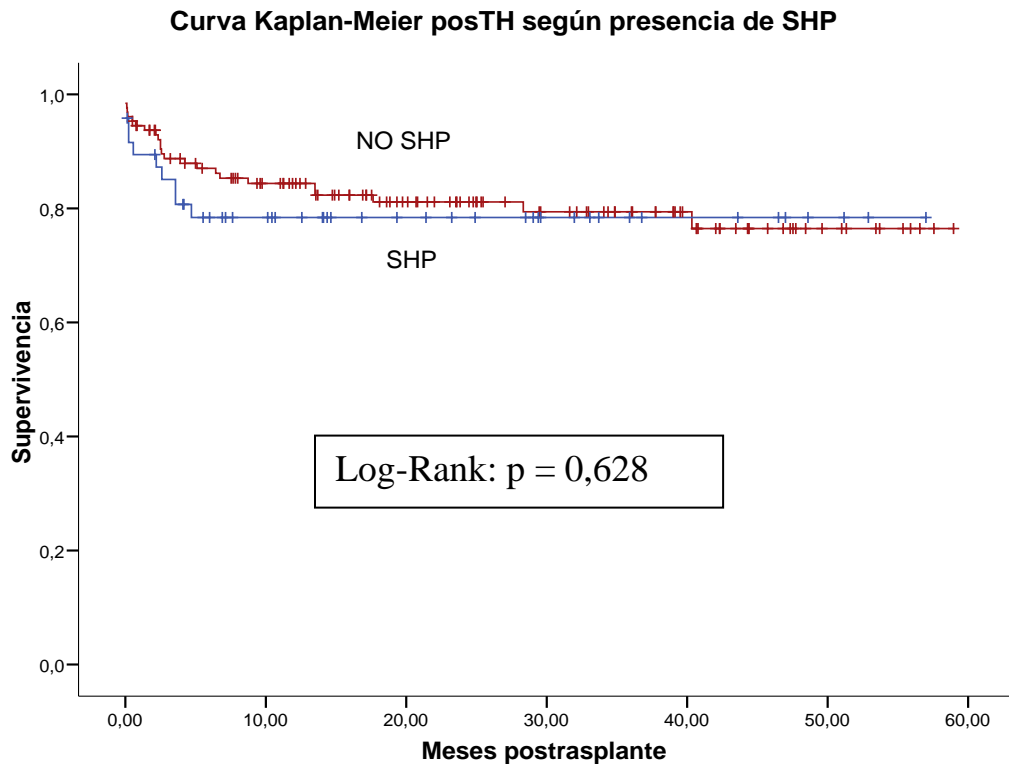
En el estudio univariante la presencia de SHP según el criterio supino clásico no mostró diferencia estadísticamente significativa para el aumento de la mortalidad posTH. (RR = 1,199, IC 95 % 0,5-2,5; p = 0,63). Dicho resultado se representa en la siguiente figura.

Figura 10: Curva de supervivencia posTH según la presencia de SHP.



Se analizó también la supervivencia posTH según la curva Kaplan-Meier obteniendo una supervivencia media de 45 meses (IC 95 %, 38,5-51,6) en los pacientes con SHP frente a 47,6 meses (IC 95 %, 43,6-51,7) en los pacientes sin SHP (p = 0,628). La supervivencia media global fue de 47,2 meses (IC 95%, 43,7-50,8) Dichas curvas se representan en el siguiente gráfico.

Figura 11: Curva de supervivencia Kaplan-Meier postTH según la presencia de SHP.



En el estudio multivariante se incluyeron las variables que en el estudio univariante presentaban un valor de $p < 0,1$. En un primer modelo, siguiendo un modelo de regresión de Cox con el método introducir, se incluyeron el antecedente de hipertensión arterial, y los valores de la creatinina, hemoglobina y leucocitos en el momento del estudio preTH. En este modelo la creatinina ($p = 0,05$, RR = 2,740; IC 95% 1,359-5,525) y el número de leucocitos ($p = 0,02$, RR = 0,9997; IC=0,9995-0,9999) mantuvieron la significación estadística. Las otras dos variables perdieron significación estadística, aunque el antecedente de HTA estuvo en el límite ($p = 0,053$) siendo el del valor de la hemoglobina, $p = 0,262$.

En un segundo modelo se introdujo el valor de la creatinina preTH en lugar de la creatinina en el momento del estudio. De nuevo tanto el valor de la creatinina ($p = 0,03$; RR

= 1,853; IC 95 %, 1,052-3,264) como el número de leucocitos ($p = 0,02$; RR = 0,9997; IC (0,9995-0,9999) mantuvieron la significación estadística, mientras que el antecedente de HTA ($p = 0,06$) y el valor de la Hb ($p = 0,25$) lo perdieron.

5.8.-Evolución postrasplante del SHP.

Se trasplantaron un total de 49 pacientes diagnosticados de SHP.

En 11 pacientes se produjo el fallecimiento (22 %). Las causas de la muerte y el tiempo transcurrido desde el TH se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 15: Paciente con SHP fallecidos tras el TH, causa y cronología.

	Causa de la muerte	Tiempo desde el TH
1	Malfunción primaria del injerto	7 días.
2	Complicación renal	5 meses.
3	Malfunción primaria del injerto	17 días
4	Trombosis arterial. Sepsis	3 meses
5	Fibrilación ventricular intraoperatoria	0 días
6	TEP e IAM intraoperatorio	0 días
7	Desconocida	2 meses
8	Hemoperitoneo masivo intraoperatorio	0 días
9	Insuficiencia renal	3 meses
10	Sepsis biliar	3 meses
11	Trombosis portal	7 días

En los pacientes que sobrevivieron se valoró la evolución de los parámetros relacionados con el SHP y la resolución del mismo. En cinco pacientes no se realizó ningún control.

Se realizó gasometría arterial en decúbito supino después del TH a 31 pacientes.

Con respecto a la evolución de la pO₂ a los 6 meses, 22 pacientes fueron evaluados de los cuales 20 (90,9 %) tenían una pO₂ \geq 70 mm Hg . A los 9 meses, 26 pacientes habían sido evaluados de los cuales 24 (92,3%) tenían una pO₂ \geq 70 mm Hg. A los 12

meses, 31 pacientes habían sido evaluados de los cuales 29 (96,6%) tenían una $pO_2 \geq$ a 70 mm Hg .

En relación al AaO₂ a los 6 meses habían sido evaluados 22 pacientes de los cuales 17 (77,2%) tenían un AaO₂ < 20 mm Hg. A los 9 meses, 26 pacientes habían sido evaluados de los cuales 19 (82,6%) tenían un AaO₂ < 20 mm Hg, con 3 pacientes con pérdida de seguimiento. A los 12 meses, habían sido evaluados 31 pacientes de los cuales 24 (96 %) tenían un AaO₂ < 20 mm Hg, con dos nuevas pérdidas de seguimiento.

Con respecto a la ecografía con burbujas, a los 6 meses se habían evaluado 26 pacientes de los cuales 18 (69,2 %) habían normalizado la prueba. A los 9 meses habían sido evaluados 29 de los cuales 23 (76,6 %) habían normalizado la prueba. A los 12 meses, 33 pacientes habían sido evaluados de los cuales 29 (85,3 %) habían normalizado la prueba. Los cuatro pacientes restantes con la ecocardiografía con contraste positiva se evaluaron posteriormente siendo normales a los 17, 18, 22 y 24 meses.

Finalmente con respecto al SHP siguiendo el criterio supino clásico, a los 6 meses se habían evaluado 24 pacientes de los cuales 23 (95,8 %) ya no lo presentaban, según la normalización de la ecocardiografía con burbujas y/o un AaO₂ < 20 mm Hg. A los 9 meses se habían evaluado 28 pacientes, de los cuales 27 (96,4 %) ya no presentaban SHP. A los 12 meses se habían evaluado a 33 pacientes y ninguno presentaba SHP.

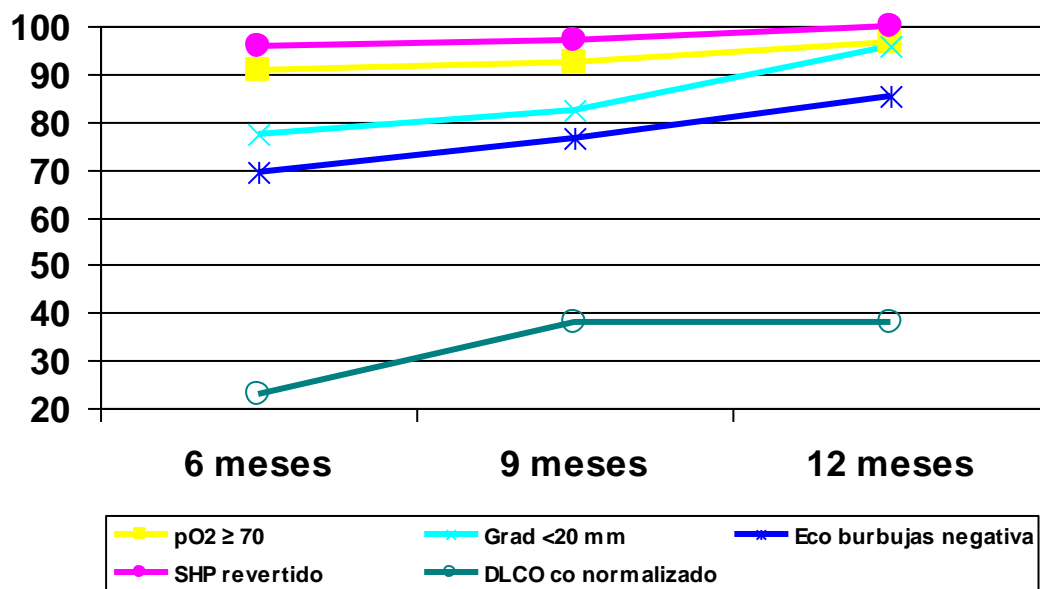
Se trasplantaron un total de 19 pacientes con disminución de la DLCOco. Se consiguió el seguimiento de 13 pacientes de los cuales, a los 6 meses, 3 habían normalizados los valores, y 5 a los 9 y 12 meses. Un paciente normalizó los valores a los 36 meses, en uno se perdió el seguimiento y los otros 3 no habían normalizado aún sus valores a los 18, 24 y 25 meses.

Todos estos resultados se resumen en la siguiente tabla y gráfico.

Tabla 16: Evolución del SHP tras el TH.

Porcentaje de pacientes con	Meses posTH		
	6 meses	9 meses	12 meses
pO ₂ ≥ 70 mm Hg.	90,9	92,3	96,6
AaO ₂ <20 mm Hg.	77,2	82,6	96
Eco burbujas negativa	69,2	76,6	85,3
SHP revertido	95,8	96,4	100
DLCOCO normalizado	23	38	38

Figura 12: Evolución del SHP y parámetros asociados tras el TH.



DISCUSIÓN

6.- DISCUSIÓN.

El SHP es una entidad de reciente definición y cuyo conocimiento es todavía parcial. Este estudio sobre un total de 350 candidatos a TH es el más amplio existente en la literatura y por lo tanto permite aportar información clínica novedosa y relevante sobre esta enfermedad.

6.1.- Prevalencia y gravedad del SHP.

Con respecto a la prevalencia de esta enfermedad, los estudios previos, con un número menor de pacientes y con criterios dispares, situaban la prevalencia entre un 4 y el 32 % en los pacientes candidatos a TH.¹ En este estudio hemos analizado la prevalencia de esta enfermedad según los diferentes criterios que se han propuesto para el diagnóstico de esta enfermedad. Aplicando los últimos criterios propuestos en la conferencia de consenso¹ obtenemos una prevalencia del 26,2 % cercana al 32 % descrita en el estudio de Arguedas et al²⁸ y en el previo de Schenk et al²⁴ y del 33 % del estudio de Fallon²⁹ en las mayores muestras publicadas. Esta prevalencia se sitúa en niveles intermedios frente a otras complicaciones clásicas de la cirrosis hepática como la encefalopatía hepática y el hepatocarcinoma. En nuestra serie el antecedente de encefalopatía hepática fue del 39,8 %, y presentaron hepatocarcinoma del 22,8 % de los pacientes frente el 26,2 % del SHP. Esta prevalencia habla de la importancia de este síndrome en los pacientes cirróticos candidatos a TH.

Comparando la prevalencia obtenida con los diferentes criterios usados en la literatura, en nuestro estudio se observa que los criterios en que la gasometría arterial se realiza en decúbito supino obtienen mayor prevalencia que aquellos que la realizan en bipedestación/sedestación; al igual, que con los criterios modernos frente a los antiguos. Por contra, con los criterios que usan un punto de corte del AaO₂ según la edad se obtiene

menor prevalencia que con aquellos que utilizan un punto de corte establecido en la pO₂ y/o el AaO₂.

De manera indirecta, comparando los diferentes puntos de corte del AaO₂ y la pO₂, Schenk et al ²³ observaron diferencias en el mismo sentido que nuestro estudio en relación a la prevalencia con respecto a la edad y a los criterios clásicos y modernos. Dado que los criterios modernos establecen un límite más sensible para el diagnóstico del SHP, recordemos un AaO₂ mayor igual a 15 mm Hg, frente a 20 mm Hg; y una pO₂ menor a 80 mm Hg frente a menor a 70 mm Hg, es lógico que la prevalencia con los criterios modernos sea mayor que con los previos. Sin embargo, también se aprecia que la prevalencia es siempre superior cuando la gasometría se realiza en decúbito supino frente a cuando se realiza en bipedestación, independientemente del criterio utilizado. Esta circunstancia no ha sido evaluada previamente. En nuestro estudio se compara la correlación de los dos principales criterios, decúbito supino con criterio clásico y bipedestación moderno, con el resto de criterios. Se observa que existe una buena correlación para definir la presencia de SHP entre los criterios que realizan la gasometría arterial en la misma posición y diferentes puntos de corte en el AaO₂ o en la pO₂ (K>0,9) frente a los criterios que usan el mismo punto de corte pero la gasometría arterial se realiza en diferente posición (K =0,7). Según los criterios de consenso ^{1,2}, la gasometría debe realizarse en posición sentada, pero en la misma no se argumenta la preferencia de esta posición frente al decúbito. Quizá esta preferencia se base en que el fenómeno de la ortodesoxia se cree característico del SHP. Recordemos que la ortodesoxia consiste en la disminución de al menos un 5% o de 4 mm de Hg en la pO₂ al cambiar de la posición de decúbito supino a la bipedestación. De esa forma si el estudio se realiza sentado, el fenómeno de la ortodesoxia haría más probable el diagnóstico de SHP, basándose en el principio de que la ortodesoxia es típico del SHP, y sería un método más sensible que en

decúbito. Sin embargo, en nuestro estudio no existía diferencia estadísticamente significativa en la presencia de ortodesoxia entre los pacientes con SHP y en los que no lo tenían. Es más, el hecho de obtener una prevalencia de SHP en decúbito supino mayor en relación a la observada en bipedestación, indica que en muchos casos el cambio de posición de decúbito a bipedestación tiene un efecto paradójico mejorando los parámetros gasométricos. Esto podría ser debido a que la mayoría de los SHP de nuestra serie son leves y quizás en éstos no se observe habitualmente el fenómeno de ortodesoxia.

La prevalencia de la ortodesoxia en cirróticos y en candidatos a TH no ha sido evaluada previamente con muestras amplias. Inicialmente Krowka et al ⁷⁶ en una muestra retrospectiva de 22 pacientes observaron una prevalencia del 88 % utilizando como definición de la misma una reducción del 10 % en la pO₂ entre la posición de decúbito y la bipedestación. Gómez FP et al ⁷⁸ intentando explicar la etiopatogenia de la ortodesoxia analizaron a 20 pacientes con SHP, obtienen una prevalencia del 25 % cercana a nuestra cifra de un 30 % sobre 81 pacientes con SHP, pero no los compara con cirróticos sin SHP. Por lo tanto, a la luz de estos datos se puede decir que la prevalencia de la ortodesoxia no es característica del SHP, al menos en las formas leves o moderadas que constituyen la gran mayoría de los casos. Y no lo es por dos razones: en primer lugar porque está presente tan solo en el 30 % de los pacientes con SHP, frente al estudio de Krowka, que incluye pacientes más severos; y en segundo lugar porque esta prevalencia es similar a los pacientes cirróticos sin SHP. Estos datos son concordantes con los presentados por Márquez Martín et al ¹⁰⁷ y cuyos pacientes constituyen un subgrupo de los presentados en esta tesis.

Respecto a la severidad del SHP en los candidatos a TH solo hay un estudio previo en el que se especifique la distribución del SHP según la gravedad. Deberaldini et al ¹⁰⁶ sobre una muestra de 25 pacientes candidatos a TH pero obtenidos de forma retrospectiva,

presentan una distribución según la severidad con un 40 % de casos leves, un 44 % de casos moderados, un 12 % de casos severos y un 4 % de casos severos.

Analizando algunos estudios que hacen referencia a los valores de pO₂ se puede extraer del estudio de Schiffer et al ²⁶ sobre una muestra de 9 pacientes sobre 90 candidatos, 5 pacientes eran severos y 4 moderados, sin ningún caso leve o muy severo. Schenk et al ²⁴ sobre una muestra de 27 pacientes con SHP, el 29,6 % de los casos son leves, el 37 % moderados, y el 33 % severos. Swanson et al ⁸, en una serie de 37 pacientes con SHP, el 8,1% eran leves, el 21 % moderados, el 18,9 % severos y el 51 % muy severos. Sin embargo, en este último estudio, algunos pacientes fueron incluidos por la presencia de clínica o por una gasometría menor a 70 mm de Hg en la pO₂ y no de manera sistemática según los criterios actuales, lo cual subestima los pacientes leves y moderados. De la misma forma, iniciando el cribado a partir de la presencia de clínica de disnea, acropaquias o cianosis, Arguedas et al ⁶ sobre una muestra de 24 pacientes con SHP, ningún caso era leve, un 37,5 % moderado, un 25% severo y un 37,5 % severo, con el mismo sesgo que el estudio de Swanson. Abrams et al ¹⁸, sobre una muestra de 25 enfermos con SHP, el 12% eran leves, el 4 % moderados, el 44 % severos y el 40 % muy severos. En el estudio de Krowka et al ⁵, sobre una muestra de 25; no había ninguno leve, moderados el 24%, severos el 24%; y muy severos el 62%. Y en el estudio de Taille et al ⁸⁵ sobre una muestra de 23 pacientes, ninguno era leve, moderados el 21%; severos el 34%, muy severos el 43,4 % pero sobre una muestra retrospectiva.

En nuestra muestra siguiendo el criterio clásico en supino (n=81) la distribución por gravedad presenta un 40,7 % de casos leves, un 51,9% de casos moderados, un 6,2 % de severos y un 1,2 % de casos muy severos. Si seguimos el criterio de bipedestación moderno (n=48) la distribución es de 33,3; 43,8; 16,7 y 6,3 % respectivamente. Por lo tanto entre un 92,6 % y un 77 % de los casos, según el criterio utilizado, corresponden a casos

leves o moderados. Esta distribución es similar a la presentada por Deberaldini et al ¹⁰⁶. Pero existe diferencia en la distribución de la severidad entre nuestro estudio y los demás presentados previamente que se explica por el diferente diseño de los estudios. Mientras en nuestra muestra el inicio del cribado para SHP está sistematizado en todos los pacientes candidatos a TH basándose en una gasometría arterial y con unos criterios establecidos, en el resto de los estudios en los que puede analizar de manera indirecta la severidad, comienzan el cribado a partir de unos síntomas, que son más típicos de pacientes severos o muy severos, ^{6,8} o bien inician el cribado con una pO₂ menor a 70 mm Hg sin tener en cuenta el AaO₂ sobreestimando los pacientes en esta categoría frente a los leves y los muy leves.

Según los resultados de nuestro estudio, los criterios que realizan la gasometría arterial en supino son más sensibles que aquellos que lo realizan en bipedestación, la mayoría de los casos son leves o moderados, y el fenómeno de la ortodesoxia no es característico del SHP al menos de la mayoría de los casos leves o moderados que componen nuestra muestra. Ante estos hallazgos podríamos preguntarnos si se debería realizar la gasometría arterial en supino o en bipedestación para obtener un método de diagnóstico más sensible o si se deberían realizar ambas. Si analizamos los pacientes que son diagnosticados de SHP según el criterio de bipedestación moderno frente al supino, observamos una correlación $K=0,701$. Existirían 18 pacientes que no serían diagnosticados con el criterio en bipedestación y sí con el supino, y por el contrario, 3 pacientes no serían diagnosticados por el criterio en supino y sí por el de bipedestación. De los 18 pacientes diagnosticados en supino, un 73 % corresponden a casos leves, y un 27 % a casos moderados, no existiendo ningún caso severo o muy severo. Y de los 3 pacientes diagnosticados en bipedestación, el 100% sufre el fenómeno de la ortodesoxia siendo dos casos leves y uno moderado. Con respecto al criterio clásico, entre el supino y la

bipedestación existe una correlación $K= 0,703$. Existirían 16 pacientes diagnosticados con el criterio en supino y no en bipedestación, de los cuales el 69% son leves, y el 31 % moderados, no existiendo ningún caso severo ni muy severo. Existirían 6 pacientes diagnosticados en bipedestación y no en supino, el 100% con el fenómeno de ortodesoxia, 3 casos leves, 2 moderados y uno severo. A la luz de estos resultados, se debería plantear la realización de la gasometría arterial tanto en decúbito como en bipedestación, ya que si se realiza tan solo en bipedestación la sensibilidad es menor, y si fuera sólo en supino, aquellos pacientes con fenómeno de ortodesoxia y algunos casos severos podrían no diagnosticarse.

6.2.- Etiopatogenia del SHP.

Otras de las incógnitas del SHP es conocer los factores que influyen en su aparición en los pacientes cirróticos, responder a la pregunta de por qué unos pacientes cirróticos sufren este síndrome y otros no.

En nuestro estudio, se compararon numerosas características clínicas, relacionadas con la etiología de la cirrosis, su gravedad y complicaciones, junto a otros parámetros respiratorios y generales, buscando una asociación que pudiera explicar la génesis del SHP. En el estudio univariante se demostró que los pacientes con SHP tenían valores inferiores de la tensión arterial media, una puntuación mayor de Child-Pugh, una mayor prevalencia de ascitis y menores niveles sanguíneos de albúmina, todo ello con diferencia estadísticamente significativa. No se observaron diferencias con la etiología de la cirrosis, el sexo o el consumo de tabaco.

En el estudio multivariante la puntuación de Child-Pugh mantenía la diferencia estadísticamente significativa o la presencia de ascitis cuando se incluían ésta y el nivel de albúmina sérica, en lugar que la puntuación de Child-Pugh, en el modelo estadístico.

El principal estudio prospectivo y con mayor número de pacientes (n=72) es el de Fallon et al ²⁹. A diferencia de nuestro estudio no se compara la puntuación de Child-Pugh directamente. Sí se compara la presencia de ascitis, tanto como antecedente clínico como hallazgo exploratorio, y en ninguno de los dos casos presenta diferencia estadísticamente significativa. La cifra de albúmina sérica no alcanzaba diferencia estadísticamente significativa, si bien existía una tendencia a ser más baja en los pacientes con SHP (p=0,16). Se observaba menor tabaquismo activo o pasado en los pacientes con SHP, con diferencia estadísticamente significativa, que en nuestro estudio no encontramos (p=0,358). Al igual que en nuestro estudio se observó una disminución significativa del FVC y de la DLCO en los pacientes con SHP y se encontraron diferencias raciales, siendo más frecuente en la raza blanca no hispana, frente a la hispana y a la negra.

Con respecto a los estudios de Lima ²⁵, Schiffer ²⁶ y Abrams ¹⁸ no encuentran relación del SHP con el grado de Child-Pugh y sus componentes, mientras que Schenk ²³, Alonso Martínez ³⁷ y Kim ³⁴ sí encuentran relación con el grado de Child-Pugh.

A priori, el hallazgo de la relación entre la gravedad de la disfunción hepática medida con el estadio de Child-Pugh y el desarrollo de SHP parece lógica. La mayoría de las complicaciones de la cirrosis son más frecuentes conforme el grado de Child-Pugh es mayor. Como se ha explicado previamente, el origen de los trastornos en la oxigenación sanguínea del SHP se deben a un desequilibrio en la relación ventilación/perfusión por una dilatación de los vasos capilares y precapilares pulmonares. Además se ha observado que existe una reducción del tono y la respuesta a la hipoxemia de estos vasos pulmonares y que este desequilibrio empeora con el aumento del gasto cardíaco que se produce conforme la disfunción hepática avanza. Desde el punto de vista etiopatogénico el desarrollo de ascitis, el síndrome hepatorenal y el SHP comparten la sobreproducción de ON como mediador de la vasodilatación. En el caso del SHP la producción es a nivel pulmonar y en

el caso de la ascitis se postula a nivel esplácnico. Esta vasodilatación a nivel esplácnico provoca una disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo que se intenta compensar con un aumento del gasto cardíaco y con un aumento del volumen plasmático mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), del sistema nervioso simpático y la activación de la secreción de la hormona antidiurética. A pesar de estos mecanismos compensatorios, el volumen intravascular se distribuye fundamentalmente por el territorio esplácnico por lo que finalmente se produce una disminución de la presión sanguínea, con disminución de los valores de la presión arterial sistólica, diastólica y media.¹⁰⁸ Por lo tanto, los pacientes con ascitis presentan un aumento del gasto cardíaco que como se presentó previamente empeora el equilibrio ventilación/perfusión y de esta forma podría provocar la alteración del AaO₂ necesaria para desarrollar un SHP. En este sentido, Alonso Martínez et al,³⁷ sobre un grupo de 14 pacientes con SHP y 18 controles observan que existe un estado hiperdinámico en los pacientes con SHP con una disminución de las resistencias vasculares y de la presión arterial, un aumento del índice cardíaco, y una mayor activación del SRAA. Todos estos cambios son manifestaciones de la alteración hemodinámica secundaria a la hipertensión portal del paciente cirrótico. Ésta va siendo mayor en la medida en que progresa la enfermedad hepática, yendo más ligado, por tanto, a la mayor disfunción hepática. Sin embargo, en nuestro estudio no se ha observado relación entre el desarrollo de SHP y otros signos indirectos de hipertensión portal, como la presencia de varices esofágicas, hiperesplenismo o encefalopatía que son de naturaleza más “mecánica” (derivación de la sangre a otro territorio como consecuencia del obstáculo a la circulación del flujo portal a través del hígado) y menos relacionada con el trastorno hemodinámico sistémico antes comentado. La menor TA media observada en el análisis univariante asociada a la presencia de SHP en nuestro estudio, va también a favor de la hipótesis de que es la severidad del trastorno hemodinámico sistémico ligado a

la hipertensión portal, en el paciente cirrótico evolucionado, el que se asocia al desarrollo de SHP. En nuestro estudio no hemos realizado determinaciones en este sentido para poder corroborar esta hipótesis.

En cualquier caso, la discordancia entre los estudios hace pensar que no existe una correlación tan directa del SHP con el grado de disfunción hepática, y que otros factores genéticos y ambientales pueden jugar un papel fundamental en el desarrollo de dicha complicación. En nuestro estudio no se han analizado los factores genéticos pero ya hay investigaciones que han demostrado que ciertos polimorfismos de la ONS e y de la MCP-1 son más frecuentes en el SHP y que apuntan hacia un papel importante del genotipo en el desarrollo del SHP⁶⁹. Otra hipótesis para intentar explicar la asociación entre el grado de Child-Pugh y la presencia de ascitis, con el SHP, es una susceptibilidad genética al efecto vasodilatador del ON y que, tanto a nivel pulmonar como a nivel esplácnico, estos pacientes fueran más sensibles al mismo y desarrollaran con más facilidad tanto SHP como ascitis y sus complicaciones.

Por otra parte, nuestro estudio es concordante con todos los demás en cuanto a la ausencia de relación etiopatogénica entre las diferentes causas de cirrosis y la presencia de SHP.

Otro hallazgo de nuestro estudio es la disminución de la DLCOco en los pacientes con SHP frente a los que no lo tienen. Se confirman los resultados que ya habían sido publicados por Martínez et al ²² y Fallon et al ²⁹. Concretamente en el primer estudio se sugiere que esta disminución puede ser de utilidad para el diagnóstico del SHP, porque sobre 14 pacientes con SHP en todos observaron valores patológicos de la DLCOco. Sin embargo, en nuestro estudio en un 50 % de los casos de SHP no se observaron valores patológicos, por lo que según nuestro estudio la alteración de este valor no es útil para el diagnóstico, al menos de las formas leves o moderadas de SHP. Otros hallazgos del estudio

de Martínez et al ²², son que la alteración de la DLCOco se relaciona inversamente con el grado de desequilibrio en la ventilación perfusión y que se puede explicar por el aumento de calibre de los capilares pulmonares, el hiperflujo sanguíneo y quizá por cambios en las paredes de los capilares pulmonares con depósitos de colágeno.

Finalmente, se afirmaba que no existían diferencias en los patrones espirométricos de los pacientes con SHP frente a los que no lo tenían. En este sentido Martínez GP et al ²² no encuentran diferencias en dichos valores. Sin embargo, en nuestro trabajo encontramos una disminución de la FVC y del FEV1 en los pacientes con SHP frente a los pacientes sin SHP, que en el primer caso es estadísticamente significativa y en el segundo no, aunque estuvo al borde la significación ($p=0,06$). En el estudio de Fallon et al ²⁹ en ambos parámetros la diferencia fue estadísticamente significativa, pero no refiere ninguna hipótesis que explique esta circunstancia. Además en este trabajo no existe posibilidad de confusión respecto a la concomitancia de enfermedades pulmonares ya que en el análisis se excluyeron los pacientes con trastornos pulmonares obstructivos o restrictivos. En nuestro estudio no existió diferencia significativa en la presencia de trastornos pulmonares obstructivos entre pacientes con SHP y sin él, ni en la patología restrictiva ni en la mixta.

6.3.- Papel diagnóstico de la ecocardiografía con burbujas y la GPMA.

Como se comentó en la introducción la ecocardiografía con burbujas se considera la prueba de elección para la demostración de las DVP que definen el SHP, mientras que la GPMA se considera una prueba menos sensible pero que permite una cuantificación del shunt y por tanto una estratificación de la severidad del SHP. Esta afirmación se basa fundamentalmente en dos artículos publicados por Abrams et al, en 1995 y 1998. ^{18,36} En el primero, demuestra que la GPMA es negativa en 10 sujetos sanos y en 6 pacientes hipoxémicos por enfermedades pulmonares mientras que fue positiva en los 3 pacientes

diagnosticados de SHP (severo o moderado). En el segundo, en una serie de 25 pacientes diagnosticados de SHP en una muestra de 40 candidatos a TH, 21 tenían una GPMA positiva con una sensibilidad del 84%, todos ellos con un SHP severo o muy severo, mientras que los otros cuatro pacientes con resultados negativos tenían un SHP leve o moderado. Posteriormente Krowka et al,⁵ analizaron sobre 25 pacientes con SHP la positividad de la GPMA, obteniendo una sensibilidad del 96 %, de los cuales 6 eran moderados, 6 severos y 13 muy severos según el criterio en bipedestación y 8 moderados, 8 severos y 3 muy severos en los disponibles según el criterio en supino. En nuestro estudio se evaluaron con ecografía con burbujas y con GPMA a un total de 120 pacientes que cumplían criterios gasométricos de SHP en decúbito supino. De ellos, 81 pacientes cumplían criterios de SHP y se obtuvo una sensibilidad de la GPMA de un 18,9 %. Este resultado parece contrastar inicialmente con los estudios previos con una sensibilidad de un 84 y un 96 % respectivamente. Sin embargo, si se analiza la distribución por gravedad de nuestra muestra se observa que el 40 % son casos leves, el 53 % moderados y el 7% severos o muy severos, frente al 100% de pacientes severos o muy severos del estudio de Abrams y el 79 % del estudio de Krowka. Realizando una estratificación de la sensibilidad de la GPMA según la severidad del SHP en nuestro estudio es de un 20 % en los casos leves, un 10 % en los casos moderados, un 60% en los casos severos y un 100% en los muy severos. Por lo tanto, con nuestros datos se confirma la menor sensibilidad de la GPMA para el diagnóstico del SHP frente a la ecocardiografía con burbujas, pero además se confirma el aumento en la sensibilidad diagnóstica de la GPMA en relación a la mayor severidad del SHP. En este sentido, Arguedas et al⁶ en una serie de 24 pacientes y Swanson et al⁸ en una muestra de 37 pacientes con SHP observaron una correlación lineal entre los valores de la GPMA y los valores de PO₂ y el AaO₂, que corroboran nuestros resultados.

6.4.-Supervivencia preTH.

Una de las preguntas planteadas acerca del SHP es su relevancia clínica especialmente con respecto a su influencia en la supervivencia.

Con respecto a la supervivencia preTH en nuestro estudio univariante el SHP aumentaba el riesgo de muerte con un RR de 1,619, aunque no alcanzó diferencia estadísticamente significativa ($p=0,08$). Tampoco alcanzó diferencia estadísticamente significativa cuando se estratificó según la gravedad del SHP o utilizando diferentes puntos de corte de pO_2 , ni tampoco en el modelo multivariante. La supervivencia media de los pacientes con SHP fue de 34,1 meses (IC 27,7-40,4) vs de 41,6 meses (IC 37,1-46,1) en los pacientes sin SHP.

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

Schenk et al ²⁴ observaron que la presencia del SHP aumenta la mortalidad de forma significativa tanto en pacientes trasplantados como en no trasplantados. Realiza un subanálisis en los pacientes no trasplantados manteniendo la significación estadística ($p=0,005$), con una mediana de supervivencia de 4,8 vs 35,2 meses, según la presencia o no de SHP respectivamente. Dicha relación a nivel global resultó independiente en el estudio multivariante respecto a la edad, el grado de Child-Pugh y los niveles de urea sanguíneos. Por otra parte la mortalidad se correlaciona con la severidad del SHP.

Swanson et al ⁸ también realizaron un estudio global de la mortalidad del SHP tanto en el periodo preTH como en el posTH y la influencia del TH en la supervivencia. En este caso se trata de un estudio retrospectivo y observó que la supervivencia es peor en los pacientes que tenían SHP frente a los que no lo tenían o que no eran trasplantados ($p=0,003$). Sin embargo, no se estudia la posible influencia de otros cofactores salvo el

grado de Child-Pugh en el que no había diferencia significativa entre ambos grupos. Otro hallazgo de este estudio fue que se producía un descenso progresivo de la pO₂ en los pacientes con SHP en la lista de TH con una mediana de 5,2 mm Hg por año.

Recientemente, Fallon et al ²⁹ en un estudio prospectivo multicéntrico y con una muestra de 72 pacientes con SHP, demostraron que el riesgo de muerte es 2 veces superior frente a los que no lo tienen (RR=2,03; IC 95%, 1,15-3,60; p = 0,015). Estos resultados no se modificaban después de ajustar según la edad, sexo o raza, o probabilidad de TH. Este riesgo aumentaba incluso cuando se ajustaba según el índice MELD. No se observó asociación entre los niveles de hipoxemia o el AaO₂ y el riesgo de mortalidad a diferencia del estudio de Schenk.

En nuestro estudio en el análisis univariante, observamos, al igual que los estudios de Fallon y Swanson un aumento de la mortalidad en los pacientes con SHP frente a los que no lo tenían, pero en nuestro caso no alcanzó diferencia estadísticamente significativa aunque estuvo muy cercano a ello (p=0,08). En el estudio multivariante, en el trabajo de Fallon mantenía diferencia estadísticamente significativa que no observamos en nuestra serie. Al igual que el estudio de Fallon, y a diferencia del de Schenk, este aumento de mortalidad no se asociaba a la gravedad del SHP. Hay que tener en cuenta que la muestra en el estudio de Schenk es de tan solo 27 pacientes con SHP.

Con respecto a otros factores que en nuestro estudio se relacionaron con la supervivencia, en el análisis univariante, la edad, la puntuación y grado de Child-Pugh y sus componentes bilirrubina total, INR y albúmina, la puntuación MELD, los niveles de hemoglobina, la pCO₂ y parámetros de la espirometría como la FVC, CPT, FEV y el tipo de patología respiratoria, mostraron diferencias estadísticamente significativas. En el estudio multivariante mantuvieron significación estadística la puntuación de Child-Pugh y el tipo de patología respiratoria. En el estudio de Schenk el al. ²⁴ existe concordancia de

algunos factores como la edad, la puntuación de Child-Pugh, la bilirrubina total y la albúmina. En el análisis multivariante también la puntuación de Child-Pugh, en esta ocasión en clases, se mantuvo con significación estadística. La puntuación de Child-Pugh y sus componentes, la edad y la puntuación MELD ya han sido descritas como predictores de mortalidad en los pacientes cirróticos y de hecho se utilizan en este sentido ¹¹⁰. Sin embargo, no hay estudios que relacionen la mortalidad de los pacientes cirróticos en relación a su patología respiratoria de base o los niveles de CO₂. En modelos animales se relaciona la hipoxemia con la patogénesis y la progresión de la cirrosis ²⁴ pero en nuestro caso no es la hipoxemia la que se relaciona con el aumento de la mortalidad. Este hallazgo requiere de más estudios que corroboren su papel en la mortalidad.

6.5.- Supervivencia posTH.

La mortalidad global posTH de los pacientes fue del 20 % y de los pacientes con SHP en nuestro estudio fue del 22% sin existir diferencia estadísticamente significativa entre ambos. La mortalidad de los pacientes con SHP a los 90 días fue de un 20 %.

La presencia de SHP no supuso en nuestro estudio un factor de riesgo para la disminución de la supervivencia posTH (RR 1,199, IC 95 % 0,5-2,5; p=0,63) ni en el estudio univariante ni multivariante.

La mayoría de los estudios publicados analizan la mortalidad bruta de los pacientes con SHP trasplantados y de forma retrospectiva.

Krowka et al, ^{87, 103,4} mediante tres estudios retrospectivos observaron una mortalidad a los 90 días de un 16 % y de 38 % al año. Observó que la mortalidad era superior en los pacientes con hipoxemia menor a 50 mm de Hg y con una captación cerebral en la GPMA elevada. En un tercer estudio prospectivo sobre 25 pacientes con

SHP sitúa la mortalidad a los 90 días en un 33 % asociando de nuevo la mortalidad a una hipoxemia severa y a una captación cerebral en el GPMA elevada.⁵

Taille et al, situaron en un 30,5 % la mortalidad global, con una mortalidad a los 90 días del 8,5 %.⁸⁵

Arguedas et al⁶ en un estudio prospectivo sobre 24 pacientes observaron una mortalidad del 29 %, sucediendo todos los fallecimientos en los primeros 90 días. Se estableció que una hipoxemia menor o igual al 50 mm de Hg y una captación cerebral en el GPMA mayor o igual a 20 % era predictores de mortalidad postoperatoria.

Kim et al¹⁰⁵ son los primeros que comparan la mortalidad entre pacientes con SHP (n=13) y sin SHP. Observa una mortalidad global de 7,7 % y no observa diferencias entre ambos grupos en este aspecto, pero no analiza otros factores que influyan en la supervivencia.

Swanson et al⁸ sobre una muestra de 24 pacientes con SHP obtienen una tasa de mortalidad del 21 % a los 180 días. No se valoraron diferencias con otros factores que podrían influir en la supervivencia.

Schiffer et al²⁶ en un estudio prospectivo obtienen una tasa de mortalidad en los pacientes con SHP (n=9) del 33 % vs el 9,2 % de los pacientes sin SHP. La mediana de supervivencia a los 6 meses presentaba diferencias estadísticamente significativas.

Deberaldini et al¹⁰⁶ recientemente en un estudio prospectivo de 25 pacientes con SHP, observan una tasa de supervivencia precoz (durante la hospitalización posTH) de 68 +/- 9,3 % en los pacientes con SHP frente al 77 +/- 7,6 % del grupo control (n=34) y una supervivencia a largo plazo es de un 60 +/- 9,9 % vs 64 +/- 8,4 % respectivamente. En ambos casos las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Gupta et al publicaron una serie retrospectiva de 21 pacientes con pacientes trasplantados con órganos de donante vivo. Este estudio es el que publica una serie con

menor mortalidad siendo de tan solo el 5% y nula en los primeros 90 días que se atribuye a una mejoría en las técnicas de TH y en el diagnóstico y tratamiento de las complicaciones posTH.¹⁰⁹

Por lo tanto, las tasas de mortalidad posTH obtenidas en nuestro estudio se sitúan en valores intermedios con respecto a las publicadas en la literatura, que se sitúan entre un 7,7 % y un 33 %. Tan solo en los estudios de Kim, Schiffer y Deberaldini, se compara la mortalidad entre los pacientes con SHP y sin él. Como en nuestro estudio no existían diferencias significativas entre ambos grupos en los trabajos de Kim y Deberaldini, que son trabajos con muestras más pequeñas que el nuestro. Schiffer sí encuentra diferencia significativa si bien la muestra es aún más pequeña (n=9) y más de la mitad de los casos (5/9) son severos, en nada comparable, por tanto, con nuestra serie.

En nuestro estudio la creatinina sérica previa al TH, la creatinina en el momento inicial del estudio y la cifra de leucocitos se asociaron significativamente a la supervivencia posTH, tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Sin embargo, la selección de predictores de la mortalidad posTH es más difícil que la preTH. La supervivencia posTH no sólo depende de las características clínicas del paciente sino que también depende de otros factores como las características del donante, la experiencia del equipo de trasplante y las complicaciones posTH, aspectos que no han sido evaluados en este estudio. No obstante el índice MELD, que incluye las cifras de creatinina, se ha relacionado con los resultados del TH. Concretamente cifras superiores a 24, 25 o 30 se han relacionado con una menor supervivencia posTH. Otros factores que se han asociado a una menor supervivencia han sido la edad superior a 65 años en el paciente, mayor de 50 años en el donante y el sexo masculino.¹¹⁰⁻¹¹⁴ Los valores elevados de creatinina sí fueron un factor de riesgo para la pérdida del injerto o la mortalidad en pacientes transplantados por un síndrome de Budd-Chiari en el estudio univariante no en el multivariante. Dicho

estudio se basa en los datos de registro de TH en 510 pacientes con síndrome de Budd-Chiari.¹¹⁵

6.6.-Evolución postTH del SHP.

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

En este sentido Stoller et al¹⁷, en un estudio retrospectivo demuestran la reversibilidad del SHP en cuatro pacientes postTH, mediante la normalización del shunt y la ecocardiografía con contraste dentro de los primeros 8 meses postTH. No analiza los cambios de la pO₂, sino del AaO₂. En este artículo también se revisan las series de casos publicados en los que ha revertido el shunt intrapulmonar indicando un 52 % de reversibilidad total y un 43 % de parcial sobre un total de 43 pacientes sin indicar cronología. Con respecto al SHP revisa los casos publicados, un total de 36, pero en los que el seguimiento es anárquico y sin poder sacar conclusiones definitivas.

Por su parte, Krowka et al, realizan también un análisis retrospectivo de todas las series de casos publicadas. Sobre un total de 81 pacientes trasplantados observa un reversibilidad del 82 % de los casos dentro de los 15 meses posteriores al TH.¹⁰³

Martínez Pallí et al, de forma prospectiva demuestran la normalización en el 100% de 6 pacientes con SHP entre los 12 y 18 meses postTH de los valores de pO₂, el AaO₂ y de la ecocardiografía con contraste. No existe mejoría en los niveles de DLCO con un seguimiento con una mediana de 86 meses. Entre los 6 pacientes había 3 severos, uno moderado y dos leves.³⁸

Taillé et al de forma retrospectiva analizaron la evolución de 23 pacientes con SHP trasplantados. De ellos 18 (78,2%) aumentaron en 10 mm Hg el AaO₂ con una mediana de

seguimiento de 3 meses. Se alcanzó una pO₂ de oxígeno mayor a 70 mm Hg en 15 pacientes (65,2 %) con una mediana de seguimiento de 6 meses.⁸⁵

Schiffer et al, de forma prospectiva sobre 6 pacientes trasplantados observaron una resolución del SHP del 100% en 6 meses con normalización del AaO₂.²⁶

Arguedas et al realizan un estudio prospectivo sobre 24 pacientes y con seguimiento un año después del TH, a los 6 meses un 70 % tenía la pO₂ mayor a 75 mm Hg y al año el 100% de los supervivientes.⁶

En este sentido Swanson et al,⁸ de forma retrospectiva analizan a grandes rasgos la evolución de la pO₂ tras el TH. Consigue analizar 20 pacientes trasplantados observándose una mejoría significativa de los valores de pO₂ respecto a los previos al TH pero sin definir concretamente la reversibilidad del SHP. Según afirma en todos había mejorado la hipoxemia a los 12 meses y todos habían normalizado la GPMA.

Recientemente, Gupta et al¹⁰⁹ analizan de forma retrospectiva a 21 pacientes con SHP trasplantados. Con importantes pérdidas de seguimiento, observa que en 9/11 pacientes (82%) la pO₂ se había normalizado a los 6 meses y en el 100 % a los 12 meses. En diez pacientes se repitió la ecocardiografía con burbujas observándose una normalización del 50% de los pacientes con una mediana de seguimiento de 11 meses.

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

Se observa que la reversibilidad del SHP es completa a los 12 meses y que esta reversibilidad es precoz, ya que a los 6 meses en el 95,8 % de los casos ha revertido el síndrome, siendo estos valores coincidentes con los estudios previos. Con respecto a la evolución de los parámetros que definen el SHP, mejoran más rápidamente de forma

respectiva la pO₂ y el AaO₂ que la presencia de shunt intrapulmonar demostrada mediante ecografía con burbujas.

Una mención aparte requiere la evolución de la DLCOco. En nuestro estudio se trasplantaron un total de 19 pacientes con disminución de la DLCOco. Se consiguió el seguimiento de 13 pacientes de los cuales a los 6 meses, 3 habían normalizados los valores, y 5 a los 9 y 12 meses. Un paciente normalizó los valores a los 36 meses, en uno se perdió el seguimiento y los otros 3 no habían normalizado aún sus valores a los 18, 24 y 25 meses.

Existen por tanto diferencias con respecto a los resultados obtenidos por Martínez Pallí sobre 6 pacientes.³⁸ En nuestro estudio se demuestra que efectivamente la normalización de la DLCOco es más lenta y en el periodo estudiado no completa con respecto al resto de parámetros específicos del SHP. Sin embargo, a diferencia de ese estudio, en que no observaron ningún caso de reversibilidad de la DLCO, nosotros sí observamos una proporción significativa de pacientes que revirtieron la alteración en la difusión pulmonar, casi el 70% de los pacientes en que tuvimos seguimiento. La hipótesis presentada por Martínez Pallí para explicar esta falta de reversibilidad se basa en un engrosamiento de las paredes de los vasos pulmonares debido a depósitos de colágeno que aumentan la distancia entre el alveolo y el torrente sanguíneo dificultando la difusión de CO pero no tan intensa como para evitar la normalización del resto de parámetros tras el TH. La otra hipótesis es la existencia de cambios vasculares en el lecho pulmonar no conocidos. Con nuestros hallazgos no se puede confirmar ni rechazar ninguna de las dos hipótesis. Ambas muestras son pequeñas y no permiten extraer conclusiones definitivas. Sí parece ser que éste es el fenómeno asociado al SHP que más tarda en revertir tras el TH, aunque quizá no sea irreversible como se planteaba previamente y serán necesarios más estudios para confirmar estos hallazgos.

CONCLUSIONES

7.-CONCLUSIONES.

1.- La prevalencia del síndrome hepatopulmonar varía según el criterio establecido para su diagnóstico, oscilando entre el 17,7 % y el 31,1 %.

2.- La prevalencia del síndrome hepatopulmonar en los candidatos a trasplante hepático en nuestra serie, con los criterios actualmente aceptados, es del 26,2 %, siendo más del 75 % de los casos, leves o moderados.

3.- Los criterios que usan la edad para definir el síndrome hepatopulmonar proporcionan menor prevalencia que aquéllos que establecen un punto de corte preestablecido. Los criterios basados en la realización de la gasometría arterial en bipedestación también ofrecen menor prevalencia frente a los basados en una gasometría arterial en supino. La medición conjunta de los parámetros gasométricos en supino y bipedestación aumentaría la sensibilidad diagnóstica del síndrome hepatopulmonar.

4.- La ortodesoxia no es un fenómeno característico del SHP, al menos de la mayoría de los casos que son leves o moderados.

5.- La gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina es una prueba poco sensible y de escasa utilidad para el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, salvo en los casos severos o muy severos.

6.- La etiología de la cirrosis no se asocia al desarrollo del síndrome hepatopulmonar. Una mayor disfunción hepática expresada mediante la puntuación de

Child-Pugh y la presencia de ascitis se asocian con mayor frecuencia al desarrollo de síndrome hepatopulmonar.

7.- La presencia de síndrome hepatopulmonar en los pacientes candidatos a trasplante hepático disminuye la supervivencia en la lista de trasplante hepático, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

8.- La supervivencia postrasplante hepático es similar entre los pacientes con síndrome hepatopulmonar y sin él.

9.- En la supervivencia postrasplante hepático podrían estar implicados los niveles sanguíneos de creatinina y el número de leucocitos.

10.- La reversibilidad del síndrome hepatopulmonar es completa al año del trasplante hepático. Se produce una reversibilidad precoz a los 6 meses postrasplante en el 96 % de los pacientes.

11.- De las alteraciones que frecuentemente se presentan en el síndrome hepatopulmonar, la difusión pulmonar es la que más tarda en mejorar, si bien parece que puede revertir en muchos casos.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

8.- GLOSARIO DE ABREVIATURAS.

SHP: Síndrome hepatopulmonar.

DVP: Dilataciones vasculares pulmonares.

TH: Trasplante hepático.

GPMA: Gammagrafía pulmonar con macroagregados de albúmina.

MELD: Model for End-stage Liver Disease.

pO₂: Presión arterial parcial de oxígeno.

pCO₂: Presión arterial parcial de dióxido de carbono.

AaO₂: Gradiente alveolo-arterial de oxígeno

ON: Óxido nítrico.

ONS: Óxido nítrico sintasa.

ONS e: Óxido nítrico sintasa endotelial.

ONS i: Óxido nítrico sintasa inducible.

ET-1: Endotelina.

ET-A: Receptor de endotelina tipo A.

ET-B: Receptor de endotelina tipo B.

HO-1: Hemoxigenasa 1.

CO: Monóxido de carbono.

CO-Hb: Carboxihemoglobina.

MCP-1: Proteína 1 quimiotáctica de monocitos.

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DLCOco: Capacidad de difusión de monóxido de carbono corregido por la hemoglobina.

HTA: hipertensión arterial.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

CVF: Capacidad vital forzada.

FEV1: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.

CPT: Capacidad pulmonar total.

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

DM: Diabetes mellitus.

IMC: Índice de masa corporal.

OR: Odds ratio.

IC: Intervalo de confianza.

RR: Riesgo relativo.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.

BIBLIOGRAFÍA

9.-BIBLIOGRAFÍA:

1.- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.

2.-Rodríguez Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl. J Med* 2008; 358: 2378-87.

3.- Rodriguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary síndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1997; 11:387-406

4.- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000;6(Suppl 1):S31-S35.

5.- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-624.

6.- 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.

7.- Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl* 2004 ;10 (Suppl 2):S54-S58.

8.- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.

9.- Bottari G, Mazzeo AT, Santamaria LB. The importance of predicting the prognosis in patient with hepatpulmonary syndrome: a simple scoring system. *Transplant proc* 2006; 38:795-797.

10.- Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2006; 12 (sup 3): S105-S107.

11.- Sulieman BM, Hunsicker LG, Katz DA, Voight MD. OPTN policy regarding prioritization of patients with hepatopulmonary syndrome: does it provide equitable organ allocation?. *Am J Transplant* 2008; 8: 954-964.

12.- Krowka MJ, Fallon MB. Liver Transplantation for hepatopulmonary syndrome (HPS): What is de MESSAGE?. *Am J Transplant* 2008; 8: 911-912.

- 13.- Rodríguez- Roisín R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- 14.- Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32: 859-865.
- 15.- Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med* 2002; 13: 311–318.
- 16.- De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897–903.
- 17.- Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson M. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic Experience. *West J Med* 1995; 163:133-138.
- 18.- Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, Krowka MJ, Fallon MB. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114: 305-310.
- 19.- De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK. Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 Apr;15(4):412-6.
- 20.- Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1243-1248.
- 21.- Aller R, Moya JL, Moreira V, Garcia-Lledo A, et al. Diagnosis and grading of intrapulmonary vascular dilatation in cirrhotic patients with contrast transesophageal echocardiography. *J Hepatol* 1999; 31: 1044-1052.
- 22.- Martínez GP, Barberá JA, Visa J, et al. Hepatopulmonary syndrome in candidates for liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 34: 651-657.
- 23.- Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51: 853-859.
- 24.- Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.

- 25.-Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:42-48.
- 26.- Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant.* 2006 Jun;6(6):1430-7.
- 27.- Przybyłowski T, Krenke R, Fangrat A, Nasilowski J, et al. Gas exchange abnormalities in patients listed for liver transplantation. *J Physiol Pharmacol.* 2006; 57:313-323.
- 28.- Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5:749-754.
- 29.- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterol* 2008; 135: 1168-1175.
- 30.-Krowka MJ, Tajik AJ, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IVPD) in liver transplant candidates. Screening by two-dimensional contrast enhanced echocardiography. *Chest* 1990; 97: 516-519.
- 31.- Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilai D. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-519.
- 32.- Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T et al. Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxaemic patients with early liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 1998 Sep;33(9):988-92.
- 33.- Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, Ducerf C. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest* 1997; 11: 387-406.
- 34.- Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol.* 2004; 94:525-528.
- 35.- Santa-Cruz RA, Pearson MD, Cohen MG, Shrestha R, et al. Clinical predictors and characteristics of patients with chronic liver disease and intrapulmonary shunts. *Clin Cardiol.* 2005;28:437-41.

- 36.- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109:1283-1288.
- 37.- Alonso JL, Zozaya JM, García JL, Olaz-Preciado F, Estebanez-Estebanez C, Berjon-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:721-725.
- 38.- Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5878-5883.
- 39.- Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, Schenk P. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology.* 2006;131:69-75.
- 40.- Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003 ;48:556-560.
- 41.- Rolla G. Is nitric oxide the ultimate mediator in hepatopulmonary syndrome? *J Hepatol* 2003;38:668-670.
- 42.- Clemens MG. Nitric oxide in liver injury. *Hepatology* 1999; 30: 1-5.
- 43.- Dinh-Xuan AT, Texereau J. Measuring exhaled nitric oxide: not only a matter of how- but also why- should we do it?. *Eur Respir J* 1998; 12:1005-1007.
- 44.- Matsumoto A, Ogura K, Yasunobu H, Kakobi M et al. Increased Nitric Oxide in the exhaled air of patients with decompensated liver cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 110-113.
- 45.- Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-1885.
- 46.- 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.
- 47.- Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:701-706.
- 48.- Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology.* 2006 May;43:1084-1091.

- 49.- Delclaux C, Mahut B, Zerah-Lancner F, Delacourt C, et al. Increased nitric oxide output from alveolar origin during liver cirrhosis versus bronchial source during asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ; 1:332 -337.
- 50.- Degano B, Mittaine M, Herve P, Rami J et al. Nitric oxide production by the alveolar compartment of the lungs in cirrhotics patients. *Eur Respir J* 2009; 34 : 138-144.
- 51.-Fallon, M.B.,Abrams G.A.,McGrath W, Hou Z et al. Common bile duct ligation in the rat: a model of intrapulmonary vasodilation and the hepatopulmonary syndrome. *Am. J. Physiol* 1997; 272: G779-G784.
- 52.- Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary síndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 64: 879-885.
- 53.- Zhang J, Ling Y, Luo B, et al. Analysis of pulmonary hemeoxygenasa-1 and nitric oxide synthase alterations in experimental hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2003; 125:1441-1451.
- 54.- 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.
- 55.- Zhang J, Ling Y, Tang L, Luo B, Pollock DM, Fallon MB. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am. J Physiol Gastrointest liver Physiol* 2009; 296: 704-708.
- 56.- Zhang M, Luo B, Chen SJ, Abrams GA, Fallon MB. Endothelin-1 stimulation of endothelial nitric oxide synthase in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol* 1999;277:944-952.
- 57.- Sztrymf B, Libert JM, Mougeot C, Lebrec D, et al. Cirrhotic rats with bacterial translocation have higher incidence and severity of hepatopulmonary syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005;20:1538-1544.
- 58.- Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, et al. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 514-517
- 59.- Anel RML, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with the use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 131-136.

- 60.- Sztrymf B, Rabiller A, Nunes H, et al. Prevention for hepatopulmonary syndrome and hyperdynamic state by pentoxifylline in cirrhotic rats. *Eur Respir J* 2004; 23: 752-758.
- 61- Zhang HY, Han DW, Su AR, Zhang LT, et al. Intestinal endotoxemia plays a central role in development of hepatopulmonary syndrome in a cirrhotic rat model induced by multiple pathogenic factors. *World J Gastroenterol.* 2007;13:6385-6395.
- 62- Zhang HY, Han DW, Zhao ZF, Liu MS, et al. Multiple pathogenic factor-induced complications of cirrhosis in rats: a new model of hepatopulmonary syndrome with intestinal endotoxemia. *World J Gastroenterol.* 2007;13:3500-3507.
- 63.- Luo B, Liu L, Tang L, Zhang J, Ling Y, Fallon MB. ET-1 and TNF-alpha in HPS: analysis in prehepatic portal hypertension and biliary and nonbiliary cirrhosis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:294-303.
- 64.- Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG Jr, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;283:346-353.
- 65.- Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2005; 128: 328-333.
- 66.- Tieppo J, Cuevas MJ, Vercelino R, Muñón MJ et al. Quercetin administration ameliorates pulmonary complications of cirrhosis in rats. *J. Nutr* 2009; 139: 1339-1346.
- 67.- Zhang J, Luo B, Tang L, Wang Y et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol* 2009; 136: 1070-1080.
- 68.- Yol S, Erikoglu M, Toprak SS, Tavlı S, Tavlı L. The effects of serum estrogen levels on hypoxemia and blood nitric oxide levels in experimental hepatopulmonary syndrome. *Hepatol Res.* 2005 Sep;33:7-13.
- 69- Tumgor G, Berdeli A, Arikan C, Levent E, Aydogdu S. Mcp-1, eNOS, tPA and PAI-1 Gene Polymorphism and Correlation of Genotypes and Phenotypes in Hepatopulmonary Syndrome. *Dig Dis Sci.* 2007 Oct 13 (publicado en la web, pendiente de versión escrita)
- 70.-Schraunfnagel D, Kay J. Structural and pathologic changes in the lung vasculature in chronic liver disease. *Clin. Chest Med* 1996; 17:1-15
- 71.- Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966; 274:291-298.

- 72.- Zhang XJ, Katsuta Y, Akimoto T, Ohsuga M et al. Intrapulmonary vascular dilatation and nitric oxide in hypoxemic rats with chronic bile duct ligation. *J Hepatol* 2003; 39: 724-730.
- 73.-Wagner PD. Impairment of gas exchange in liver cirrhosis. *Eur Resp J* 1995; 8: 2015-2001.
- 74.- Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
- 75.- Stanley NN, Williams AJ, Dewar CA, Blendis LM, Reid L. Hypoxia and hydrothoraces in a case of liver cirrhosis: correlation of physiological, radiographic, scintigraphic, and pathological findings. *Thorax* 1977; 32: 457-471.
- 76.- Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.
- 77.- Castro M, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome. A pulmonary vascular complication of liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 35-48.
- 78.- Gómez FP, Martínez-Pallí G, Barberá JA, Roca J, et al. Gas exchange mechanism of ortodesoxia in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2004; 40 : 660-666.
- 79.- Rodriguez-Roisin R, Roca J, Agustí AGN, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-1092.
- 80.- Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.
- 81.- Andrivet P, Cadranet J, Housset B, Herigault R, Harf A, Adnot S. Mechanisms of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. Effects of indomethacin. *Chest* 1993; 103: 500-507.
- 82.- Molleston JP, Kaufman BA, Cohen A, et al. Brain abscess in hepatopulmonary syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 225-226.
- 83.- Shijo H, Sasaki H, Nishimaru K, Okumura M. Recurrent intracranial hemorrhagic episodes in hepatopulmonary syndrome. *Intern Med* 1992; 31: 786-790.
- 84.- Garcia-Casasola G, Nacher J, Fernandez C, Guijarro C, Bilbao J, Zapatero A. Severe polycythemia as the first clinical presentation of hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 89-91.

- 85.- Taille C, Cadranel 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.
- 86.- Collisson EA, Nourmand H, Fraiman MH, Cooper CB, Bellamy PE, Farmer DG, Vierling JM, Ghobrial RM, Busuttil RW. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8: 925-931.
- 87.- 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.
- 88.-Lenci I, Alvior A, Manzia TM, Toti L, et al. Saline contrast echocardiography in patients with hepatopulmonary syndrome awaiting liver transplantation. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 89-94.
- 89.- Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96–100.
- 90.- Ryu JK, Oh JH. Hepatopulmonary syndrome: angiography and therapeutic embolization. *Clin Imaging*. 2003;27(2):97-100.
- 91.- McAdams HP, Erasmus J, Crockett R, Mitchell J, GodwinJD, McDermott VG. The hepatopulmonary syndrome: radiologic findings in 10 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1379–1385.
- 92.- Lee KN, Lee HJ, Shin WW, Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. *Radiology* 1999; 211: 549–553.
- 93.- Köksal D, Kaçar S, Köksal AS, Tüfekçioğlu O et al. Evaluation of intrapulmonary vascular dilatations with high-resolution computed thorax tomography in patients with hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2006 Jan;40(1):77-83.
- 94.- Suga K, Kawakami Y, Iwanaga H, Tokuda O et al. Findings of hepatopulmonary syndrome on breath-hold perfusion SPECT-CT fusion images. *Ann Nucl Med* 2009; 23: 413-419
- 95.- Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2002;8:391-396.

- 96.- Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jun;5:749-754.
- 97.- Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB .Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2007 ;13:206-214.
- 98.- Tanikella , Philips GM, Faulk DK, Kawut SM et al. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2008; 14: 1999-1203.
- 99.- Fukushima KY, Yatsunami H, Kinoshita A, Ueki T, et al. Two cases of hepatopulmonary syndrome with improved liver function following long-term oxygen therapy. *J Gastroenterol* 2007; 42:176–180.
- 100.- De Binay K, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Jumdar DM, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology.* 2000;118:192-196.
- 101.- Saad NE, Lee DE, Waldman DL, Saad WE. Pulmonary arterial coil embolization for the management of persistent type I hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *J Vasc Interv Radiol.* 2007 Dec;18(12):1576-80.
- 102.- Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology.* 1997;25:1228-1232
- 103.- Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas SC, et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clin Proc.* 1997;72:44-53.
- 104.- Egawa H, Kasahara M, Inomata Y, Uemoto S, et al. Long-term outcome of living related liver transplantation for patients with intrapulmonary shunting and strategy for complications. *Transplantation.* 1999;67:712-717.
- 105.- Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation *Transplant Proc.* 2004;36:2762-2763.
- 106.- Deberaldini M, Arcanjo ABB, Melo E, da Silva RF et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transpl Proc* 2008; 40: 3512-3516.

- 107.- Márquez E, Jara L, Ortega F, Grilo I et al. Síndrome hepatopulmonar en paciente con hepatopatía avanzada: estudio de 24 casos. *Med Clin (Barc)* 2008; 130: 98-102.
- 108.- Kuiper JL, De Man RA, Van Buuren HR. Review article: management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26 (suppl 2). 183-193.
- 109.- Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant* 2009; 9: 1-10.
- 110.- Kamath PS, Kim WR. The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45: 797-805.
- 111.- Habib S, Berk B, Chang CCH, Demetris AJ, Fontes P et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl* 2006; 12: 440-447.
- 112.- Yoo HY, Thuluvath PJ. Short-term post-liver transplant survival after the introduction of MELD scores for organ allocation in the United States. *Liver Int* 2005; 25: 536-541.
- 113.- Onaca N, Levy MF, Netto GJ, Thomas MJ, et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2003; 3: 626-630.
- 114.- Akyildiz M, Karasu Z, Arıkan C, Kilic M, et al. Impact of pretransplant MELD score on post-transplant outcome in living donor liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 1442-1444.
- 115.- Segev DL, Nguyen GC, Locke JE, Simpkins CE et al. Twenty years of liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: A national registry analysis. *Liver Transpl* 2007; 13: 1295-1294.