

Hipoxemia arterial y hepatopatía: un reto neumológico para el próximo milenio

G.P. Martínez^a y R. Rodríguez Roisin^b

Serveis d'^aAnestesiologia y Reanimació i ^bPneumologia i Al·lèrgia Respiratòria. Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràcica. Departaments de Medicina i Cirurgia. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Cuando uno de nosotros, en 1982, se planteó junto con otros colaboradores el estudio de los mecanismos de la hipoxemia arterial del paciente cirrótico¹, un capítulo que no había quedado cerrado en la década anterior, nadie hubiera podido imaginar entonces que se reabría la página de la investigación de la fisiopatología cardiopulmonar de la hepatopatía crónica, línea de trabajo que atrajo también a otros equipos. Pero, sobre todo, ignorábamos que se estaban sentando los cimientos de lo que hoy en día se conoce como *síndrome hepatopulmonar* (SHP) y que se iban a desarrollar, además, nuevas perspectivas clínico-terapéuticas y patogénicas acerca de las anomalías de la circulación pulmonar de la hepatopatía crónica, incluyendo la *hipertensión portopulmonar*, de reciente denominación.

Se entiende por SHP la alteración del intercambio pulmonar de gases secundaria a una vasodilatación intrapulmonar generalizada, en el contexto de una enfermedad hepática de curso preferentemente crónico^{2,3}. Un clínico alemán, Flückiger⁴, fue el primero en describir en 1884 el caso de una mujer joven afectada de cirrosis hepática, cianosis y acropaquía digital. Desde entonces, numerosas publicaciones han tratado sobre pacientes similares en un intento de esclarecer, en primer lugar, la fisiopatología y, en segundo lugar, la patogenia de esta compleja entidad. En 1977, Kennedy y Knudson⁵ sugirieron el empleo de este término por primera vez, sin apenas éxito en su intento como análogo del síndrome hepatorenal, para referirse a la presencia de hipoxemia arterial en la cirrosis hepática. A finales de la década de los ochenta, Sheila Sherlock⁶ lo retomó para definir llanamente la problemática de la hipoxemia arterial en la enfermedad hepática crónica. Sin embargo, la hipoxemia arterial atribuible a otros trastornos respiratorios, como el derrame pleural, la obstrucción al flujo aéreo o

la disminución de volumen pulmonar relativamente frecuentes en el enfermo hepático avanzado que suele asociar ascitis, no estaría contemplada dentro del concepto actual de SHP. En 1992, se propusieron los criterios diagnósticos² que incluían una tríada clínica caracterizada por la presencia de una hepatopatía crónica, anomalías del intercambio pulmonar de gases (hipoxemia arterial y/o aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno $-AaPO_2-$) y una ecocardiografía de contraste positiva o una gammagrafía de perfusión con captación extrapulmonar de partículas radioactivas sugestivas de vasodilatación intrapulmonar generalizada, en ausencia de enfermedad cardiopulmonar intrínseca.

Otros autores^{3,7} han postulado, sin embargo, que el SHP podría coexistir con otros procesos respiratorios crónicos no ligados directamente a la propia hepatopatía. En este sentido, hemos sido testigos de 5 casos de SHP⁸ asociados a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar intersticial o miocardiopatía crónica. El estudio de los cocientes ventilación-perfusión (\dot{V}_A/\dot{Q}) demostró que el patrón de intercambio gaseoso y hemodinámico pulmonar del síndrome se mantenía de forma característica, al margen de la coexistencia de la neumopatía o cardiopatía crónicas. En dicho contexto, la tomografía axial computarizada (TAC) torácica, sin utilidad diagnóstica en el SHP, tendría interés para ayudar a establecer la coexistencia de un proceso pulmonar intrínseco. De este modo podría establecerse la reversibilidad potencial de la hipoxemia tras el trasplante hepático, hasta ahora la única opción terapéutica que se ha demostrado realmente eficaz en pacientes con SHP⁹. De hecho, la asociación de hipoxemia arterial importante secundaria a un mecanismo de cortocircuito *shunt* intrapulmonar aumentado, con presión arterial pulmonar conservada o reducida, de curso lento, en el contexto de una hepatopatía crónica, se erige en un modelo sindrómico único en neumología. Desde el punto de vista fisiopatológico pulmonar, las entidades más próximas serían la enfermedad de Rendu-Osler o telangiectasia hemorrágica hereditaria-angiopatía congénita, de presentación clínica muy característica, en la que destacarían las telangiectasias en piel y mucosas, la diátesis hemorrágica y las fístulas arteriovenosas pulmonares –y el síndrome del distrés respira-

Subvencionado por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 95/0752) y por el comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya (1997SGR 00086).

Correspondencia: Dr. R. Rodríguez Roisin.
Servei de Pneumologia i Al·lèrgia Respiratòria.
Hospital Clínic, Villarroel, 170. 08036 Barcelona.
Correo electrónico: roisin@medicina.ub.es

Recibido: 7-9-99; aceptado para su publicación: 7-9-99.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 515-517)

torio agudo (ARDS)—, cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, catastrófica, que cursa con hipertensión pulmonar moderada o grave, cuyo difícil manejo y complejo tratamiento quedan circunscritos exclusivamente a la medicina crítica.

El paciente cirrótico con SHP se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico sistémico, con gasto cardíaco elevado y resistencia vascular sistémica reducida, y con una presión arterial pulmonar (PAP) normal o disminuida², compatible con la vasodilatación generalizada de la red capilar pulmonar, cuyo diámetro es muy superior (hasta 25 veces) a los límites normalmente establecidos (entre 5 y 15 μm). En algunos casos pueden observarse valores algo más elevados de PAP, entre 20 y 25 mmHg, atribuibles tan sólo a un aflujo sanguíneo (gasto cardíaco) aumentado, confirmado por el cálculo de la resistencia vascular pulmonar que, en cualquier caso, nunca superaría las cifras de 120 $\text{din} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$ o 1,5 mmHg/l/min. Estos hallazgos hemodinámicos no deben ser confundidos con los observados en pacientes con insuficiencia hepática avanzada e hipertensión portal que asocian una presión arterial y resistencia vascular pulmonares elevadas. Esta última situación, con implicaciones clínicas diferentes al SHP, que se acompaña de normohipoxemia o hipoxemia arterial leve, corresponde a una entidad todavía poco conocida denominada *hipertensión portopulmonar*¹¹, que se situaría en el extremo opuesto del espectro de las anomalías vasculares pulmonares ligadas al enfermo hepatópata crónico. Debe destacarse, también, que si bien la problemática respiratoria del SHP aparece casi siempre en el transcurso de una hepatopatía ya avanzada, en algunas ocasiones el síndrome puede preceder en gravedad a la clínica de la hepatopatía¹⁰, lo que dificulta el diagnóstico.

A pesar de los numerosos estudios realizados, la patología del SHP sigue siendo una incógnita. En general, se acepta que existe un desequilibrio entre la producción o eliminación de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras y/o entre factores hepáticos que inhiben o estimulan la proliferación vascular pulmonar^{2,3,12}. En los últimos años, las investigaciones clínicas y experimentales se han centrado en el papel del óxido nítrico (NO), molécula con potente acción vasodilatadora^{13,15}. Se ha demostrado que, en presencia de disfunción hepática, existiría un incremento de la producción endógena de NO que se relacionaría con los hallazgos hemodinámicos propios del SHP y sus anomalías del intercambio de gases^{13,14}. La hipótesis de que el NO desempeña un papel fundamental en el desarrollo patogénico del SHP ha sido recientemente reforzada por Rolla et al¹⁴, que observaron, en 5 pacientes con SHP, una correlación significativa entre la disminución de la concentración de NO exhalado y la mejoría de la oxigenación arterial tras practicar un trasplante hepático.

La prevalencia actual del SHP sigue siendo desconocida, principalmente debido a la limitación y heterogeneidad de los criterios diagnósticos utilizados y, también, a la escasez de estudios prospectivos. Mientras que la presencia de hipoxemia moderada (PaO_2 entre 60 y 80 mmHg) es relativamente común en los pacientes con enfermedad hepática avanzada^{10,16}, la hipoxemia arterial

marcada ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg) es menos frecuente y mucho más sugestiva de SHP. Por lo que respecta a la PaCO_2 , lo usual es encontrar unos valores reducidos por la hiperventilación alveolar frecuentemente asociada. De ahí la recomendación de incluir siempre el cálculo del AaPO_2 , variable que queda corregida por el valor de la PaCO_2 y de la fracción inspiratoria de oxígeno, comportándose, por tanto, como un parámetro más sensible que la propia PaO_2 para estimar el grado de oxigenación arterial en el SHP. Tanto la hiperventilación alveolar, como el aumento del gasto cardíaco, característicos del SHP, optimizan (elevan) los valores de PaO_2 , por lo que ejercen un efecto protector sobre la hipoxemia arterial al minimizar su impacto sistémico. Por lo tanto, la ausencia de hipoxemia no debería excluir la sospecha de SHP. De hecho, un AaPO_2 elevado (≥ 15 mmHg) junto a una ecocardiografía de contraste sugestiva de vasodilatación intrapulmonar¹⁷ pueden considerarse criterios suficientes para establecer el diagnóstico de SHP. En función de ello, hemos comprobado recientemente una incidencia elevada de SHP, del 17,5%, en un centenar aproximado de candidatos a trasplante hepático estudiados prospectivamente a lo largo de dos años consecutivos¹⁶.

Investigaciones previas^{1,2,10,18} habían ya demostrado que la hipoxemia arterial del SHP es atribuible a un desequilibrio de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} debido a la presencia de unidades alveolares con ventilación preservada pero con perfusión aumentada, que provoca el desarrollo de áreas con cocientes \dot{V}_A/\dot{Q} reducidos, y de algunas comunicaciones arteriovenosas pulmonares con aumento del cortocircuito *shunt* intrapulmonar. El estudio de las relaciones \dot{V}_A/\dot{Q} llevado a cabo en estos pacientes¹⁶, con o sin hipoxemia arterial acompañante, indica que existiría un amplio abanico de anomalías del intercambio de gases. La presencia de unidades alveolares con cociente \dot{V}_A/\dot{Q} reducido tendría un mayor protagonismo en el SHP moderado, con poca expresividad clínica, en el que sólo destacaría un AaPO_2 elevado con hipoxemia mínima o moderada, mientras que la presencia de un cortocircuito intrapulmonar aumentado sería el mayor determinante de la alteración gasométrica en aquellos casos más avanzados, agravado por la coexistencia de una limitación de la difusión alveolocapilar de oxígeno^{1,18}. Este último hallazgo no consistiría exclusivamente en un trastorno de la difusión propiamente dicho, sino de lo que se denomina "defecto de difusión-perfusión" pulmonar, ya descrito en 1976 por Genovesi et al¹⁹. Este concepto, poco conocido y retomado posteriormente²⁰, plantea que el aumento del diámetro capilar pulmonar junto a la disminución del tiempo de tránsito del hematíe en su travesía capilar, debido al elevado gasto cardíaco, comprometerían la difusión de las moléculas de oxígeno en su recorrido desde el alvéolo hasta el vaso. Ello se traduciría predominantemente en el desarrollo de áreas con cocientes \dot{V}_A/\dot{Q} reducidos, con limitación de la difusión alveolocapilar de oxígeno.

Las anomalías gasométricas del SHP contrastan con la presencia de un funcionalismo pulmonar convencional (espirometría y volúmenes pulmonares) totalmente conservado o muy poco alterado, pero con una capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono

(CO) (DL_{CO}) siempre fuertemente reducida⁸. Sin embargo, este hallazgo fisiopatológico plantea varias incógnitas. Por un lado, no parece muy compatible una reducción de la DL_{CO} con una vasodilatación pulmonar generalizada subyacente, que debería provocar precisamente el efecto contrario, de aumento de dicha variable. Por otro, en pacientes con SHP a los cuales se les ha practicado un trasplante hepático la DL_{CO} permanece inamovible, lo que contrasta con el resto de anomalías gasométricas y hemodinámicas, cuya restitución funcional tras la intervención quirúrgica es completa²¹. En un caso necrópsico publicado hace ya años, compatible con lo que hoy denominaríamos SHP²², destacó la presencia de vasodilatación intraacinar y anastomosis arteriovenosas precapilares en la circulación pulmonar. Ello se complementaba, a nivel ultramicroscópico, con un engrosamiento parietal capilar y venoso de tejido colágeno, que provocaba un aumento de casi el doble de lo normal de la distancia entre el alvéolo y el capilar. Si estos cambios estructurales fueran comunes al pulmón de todo SHP, la irreversibilidad de la caída de la DL_{CO} observada tras el trasplante hepático podría quedar tal vez explicada.

La historia natural del SHP se caracteriza por un empeoramiento progresivo del intercambio pulmonar de gases, que puede llegar a ser muy invalidante por la disnea extrema, asociado a una elevada mortalidad estimada en 4-5 años desde el inicio de la sintomatología respiratoria^{2-3,12}. Hasta ahora, y como ya se ha comentado, el único abordaje terapéutico eficaz ha sido el trasplante hepático que haría involucionar el síndrome en una mayoría de pacientes con SHP²³. En un metaanálisis realizado sobre 81 pacientes diagnosticados de SHP y sometidos a trasplante hepático se observó una restitución parcial o total en el 82% de los casos⁹. Así, en la actualidad, la hipoxemia arterial secundaria al SHP no sólo no debe considerarse una contraindicación formal al trasplante hepático sino que, por el contrario, constituiría en una proporción de casos una indicación electiva del mismo²³.

En suma, el SHP combina una sintomatología hepático-pulmonar singular, de curso crónico, con anomalías hemodinámicas y gasométricas muy características. Este modelo clínico y fisiopatológico es prácticamente único en medicina. Si ello se une a una incidencia elevada en los pacientes con hepatopatía avanzada, un curso progresivo con pronóstico reservado y una reversibilidad total o parcial de las manifestaciones clínicas tras el éxito del trasplante hepático, coincidiremos en admitir que el SHP es una entidad compleja, pero sumamente atractiva e interesante, que representa todo un reto para la neumología. Sin duda alguna, el futuro esclarecimiento de las incógnitas mecanicísticas y las dudas diagnósticas todavía vigentes deberán resolverse con la participación activa de los neumólogos. Otro importante desafío que nuestra especialidad deberá afrontar en el próximo milenio, una cita que está tan sólo a la vuelta de la esquina...

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-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: 1.085-1.092.
2. Rodríguez-Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities [editorial]. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
3. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 1995; 122: 521-529.
4. Flückiger M. Vorkommen von trommelschägel-förmigen fingerendphalangen ohne chronische Veränderungen an den Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wochenschr* 1884; 34: 1.457.
5. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72: 305-309.
6. Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system (8.ª ed.). Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1989; 82-86.
7. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnosis and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1.528-1.537.
8. Martínez-Pallí G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-889.
9. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ, Pappas C, Steers JL, Krom RAF 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.
10. Rodríguez-Roisin R, Roca J. Hepatopulmonary syndrome: the paradigm of liver-induced hypoxaemia. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1997; 11: 387-406.
11. Mandell MS, Groves BM. Pulmonary hypertension in chronic liver disease. *Clin Chest Med* 1996; 17: 17-33.
12. Hervé P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, Doroux P. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11: 1.153-1.166.
13. Cremona G, Higenbottam T, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C et al. Elevated exhaled NO in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.883-1.885.
14. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, Bergerone S et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998; 129: 375-378.
15. Rodríguez-Roisin R, Barberà JA. Hepatopulmonary syndrome: is NO the right answer? [editorial]. *Gastroenterology* 1997; 113: 682-684.
16. Rodríguez-Roisin R, Martínez-Pallí G, Barberà JA, Balust J, Visa J, Cirera I et al. Hepatopulmonary syndrome: variations in pulmonary gas exchange with supine position [resumen]. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 155 (Supl): A909.
17. 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: 1.283-1.288.
18. Hedenstierna G, Söderman C, Eriksson LS, Wahren J. Ventilation-perfusion inequality in patients with non-alcoholic liver cirrhosis. *Eur Respir J* 1991; 4: 711-717.
19. Genovesi MG, Tierney DF, Taplan GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels: limitation of conventional techniques. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 59-65.
20. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 164-173.
21. Battaglia SE, Pretto JJ, Irving LB, Jones RM, Angus PW. Resolution of gas exchange abnormalities and intrapulmonary shunting following liver transplantation. *Hepatology* 1997; 25: 1.228-1.232.
22. 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.
23. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Is severe arterial hypoxaemia due to hepatic disease and indication for liver transplantation? A new therapeutic approach [editorial]. *Eur Respir J* 1994; 7: 839-842.