

Síndrome hepatopulmonar y enfermedad pulmonar intersticial difusa: una asociación poco conocida



Hepatopulmonary Syndrome and Diffuse Interstitial Lung Disease: An Unusual Combination

Estimado Director:

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se caracteriza por la tríada de alteración en la oxigenación arterial causada por dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP) en el contexto de enfermedad hepática avanzada¹. La disnea progresiva es el síntoma respiratorio más frecuente^{2,3}. La platipnea y la ortodesoxia (aumento de la disnea y descenso de la saturación de oxígeno en ortostatismo) pueden presentarse hasta en el 25% de los pacientes¹. Otros signos sugestivos del SHP son las telangiectasias, la acropaquia y la cianosis periférica⁴. La ecocardiografía con contraste mediante la inyección con suero salino agitado es el método de confirmación más utilizado para detectar las dilataciones vasculares intrapulmonares^{1,3}. Actualmente el trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección, ya que las opciones médicas no han demostrado su eficacia⁵. Se ha descrito que el SHP puede coexistir con otras enfermedades respiratorias que agravan el intercambio gaseoso hasta en un 30% de los casos⁶. Sin embargo, la asociación con la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) ha sido escasamente comunicada en la literatura. Cuando el SHP se desarrolla en un paciente con EPID se dificulta el proceso diagnóstico de la misma y puede limitar las opciones de tratamiento en ambas entidades⁷⁻¹⁰. Basados en estas premisas, hemos revisado 3 casos de SHP coexistente con EPID con el fin de describir las características de presentación clínica y su evolución (tabla 1 y fig. 1).

Caso 1. Mujer de 71 años, sin antecedentes de tabaquismo ni enolismo, diagnosticada de fibrosis pulmonar idiopática, confirmada por biopsia compatible con neumonía intersticial usual en 2011. En la analítica de rutina se detectó aumento de las enzimas hepáticas, remitiéndose al servicio de digestivo. Mediante biopsia hepática se diagnosticó de esteatohepatitis no alcohólica. A los 3 meses de establecerse este diagnóstico presentó empeoramiento de su disnea, mayor hipoxemia y de la difusión del monóxido de carbono. No había progresión del score de fibrosis en la tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) ni descenso de la capacidad vital forzada. Tras confirmarse la presencia de SHP asociado la paciente presentó un deterioro clínico progresivo siendo exitus a los 4 meses.

Caso 2. Varón de 70 años exfumador y con antecedentes de consumo crónico de alcohol, diagnosticado de cirrosis enólica a los 65 años, ingresado en el servicio de digestivo por hemorragia digestiva alta. Refería disnea de medianos esfuerzos de 3 meses de evolución. Presentaba en la radiografía de tórax signos radiológicos de EPID. La TACAR mostró patrón de neumonía intersticial no específica (NINE). Por la presencia de insuficiencia respiratoria se prescribió oxigenoterapia domiciliar al alta y se completaría el estudio ambulatoriamente. La autoinmunidad y las inmunoglobulinas G específicas para antígenos aviares y hongos fueron negativos. La biopsia pulmonar no pudo realizarse porque el paciente presentó empeoramiento clínico y gasométrico, requiriendo nuevamente ingreso al siguiente mes. Durante este ingreso se confirmó el SHP y el paciente evolucionó desfavorablemente, requiriendo altos flujos de oxígeno, falleciendo a los 19 días.

Caso 3. Varón de 70 años exfumador y sin antecedentes de enolismo, con sospecha de esteatohepatitis no alcohólica estudiado en otro centro. Presentaba disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos de 20 meses de evolución. Refería artralgi matutinas en las manos y los tobillos desde hacía 2 años. Por el antecedente de cardiopatía isquémica se habían realizado diversas

Tabla 1

Descripción clínica, funcional y radiológica de los pacientes incluidos en la serie

Caso	1	2	3
Edad	71	70	70
Sexo (H/M)	M	H	H
Antecedentes de tabaquismo	No	Exfumador	Exfumador
Paquetes-año	N/A	40	30
Etiología de hepatopatía	EHNA	Cirrosis enólica	EHNA
Score	B	C	A
CHILD-Pugh			
Disnea mMRC	3	3	3
Acropaquias	Sí	No	No
Telangiectasias	Sí	Sí	Sí
Platipnea/ortodesoxia	Sí	Sí	Sí
Crepitantes en velcro	Sí	Sí	Sí
CVF (% pred)	93	30	NR
CPT (% pred)	86	NR	NR
DLco (% pred)	51	NR	NR
PaO ₂ (mm Hg)	50	52	49
Saturación de oxígeno	83	87	81
PA-aO ₂ (mm Hg)	61	54	63
Patrón TACAR	NIU	NINE	NINE
Anatomía patológica	NIU	N/A	Fibrosis intersticial/daño alveolar difuso
Supervivencia desde el diagnóstico de SHP (días)	125	19	14
Lavado broncoalveolar			
Macrófagos	76%	82%	
Linfocitos	13%	5%	NR
Segmentados	11%	13%	
Eosinófilos	0	0	
Causa de la muerte	Insuficiencia respiratoria	Insuficiencia respiratoria	Exacerbación de EPID

La alteración de la oxigenación como criterio diagnóstico del SHP se definió en función de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno (PA-aO₂) basal (≥ 15 mm Hg en los menores de 64 años y ≥ 20 mm Hg en los mayores de 64 años)¹.

CPT: capacidad pulmonar total; CVF: capacidad vital forzada; DL_{CO}: difusión alveolar del monóxido de carbono; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; H: hombre; M: mujer; mMRC: *modified Medical Research Council*; N/A: no aplicable; NR: no realizado; PaO₂: presión arterial de oxígeno; TACAR: tomografía axial computarizada de alta resolución.

exploraciones cardiológicas, todas sin alteraciones significativas. Ingresó en urgencias por empeoramiento de su disnea y por insuficiencia respiratoria aguda. En una radiografía de tórax 11 meses previa al ingreso se evidenciaba un patrón intersticial bilateral. Se realizó TACAR en la que se describió un patrón sugestivo de neumonía intersticial no específica. En la analítica presentaba positividad para anticuerpos antinucleares (1/320), anticuerpos antipeptido citrulinado (46 U/ml) y factor reumatoide (46 UI/ml). Cursó con evolución tórpida con hipoxemia grave que condicionó su ingreso en la unidad de cuidados respiratorios intermedios, donde se realizó la ecocardiografía que confirmó el SHP. El paciente fallece a los 14 días y fue realizada la autopsia que describió la presencia de daño alveolar agudo y cirrosis hepática.

Estos casos ilustran 3 escenarios clínicos diferentes, en los cuales la coexistencia del SHP y EPID plantean varias observaciones. En primer lugar, el SHP puede ser una causa de hipoxemia desproporcionada en pacientes con EPID. En este contexto, una mayor disminución de la difusión del monóxido de carbono a la esperada conllevaría buscar una alteración vascular asociada o la presencia de enfisema. La valoración de esta variable en la monitorización de la evolución o de la respuesta a un tratamiento

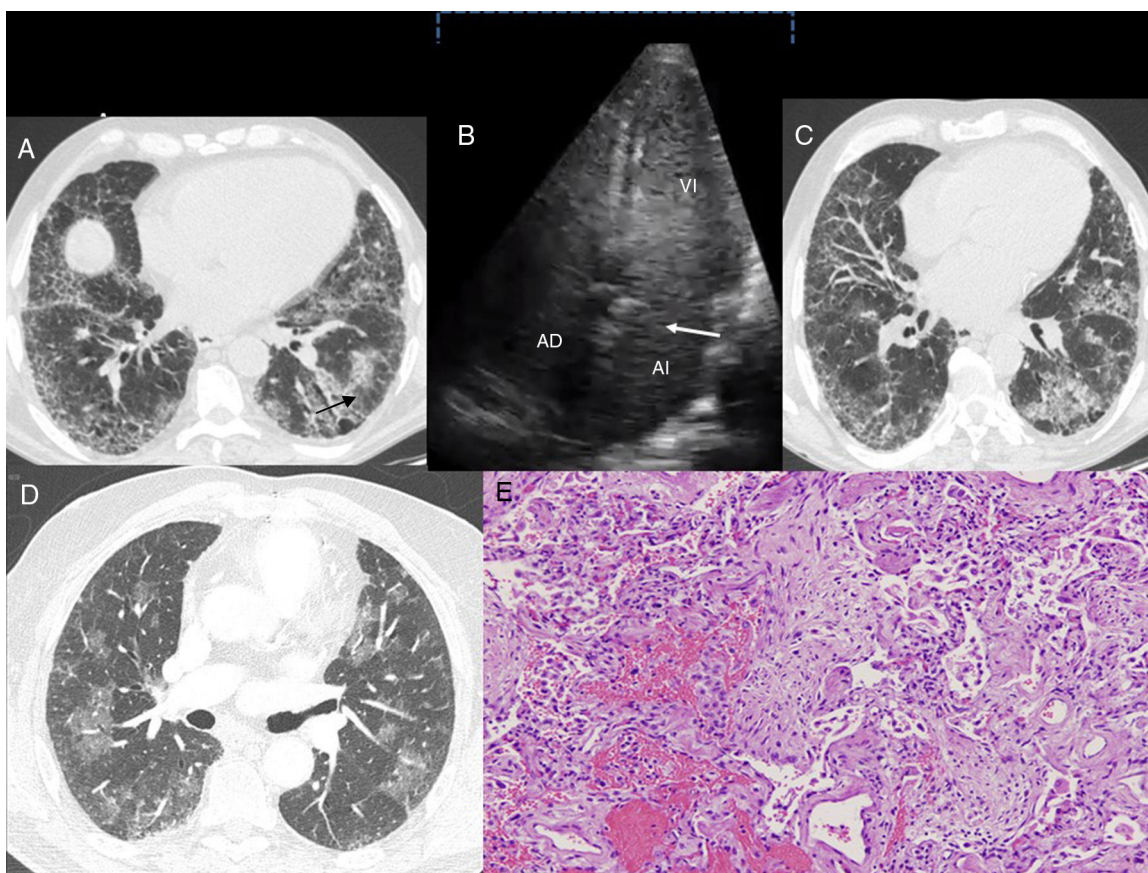


Figura 1. A. Caso 1: corte axial de TACAR torácica (ventana pulmonar). Se muestra una afectación intersticial reticular, con engrosamientos septales y opacidades en vidrio deslustrado en las bases pulmonares y bronquiectasias por tracción (flecha). B. Caso 1: en la ecocardiografía con contraste mediante la inyección con suero salino agitado se observa el paso tardío de las burbujas en la aurícula izquierda luego de 3 a 6 latidos (flecha). AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo. C. Caso 2: corte axial de TACAR torácica (ventana pulmonar). Presencia de una reticulación subpleural con gradiente apicobasal, que se acompaña de distorsión de la arquitectura pulmonar y bronquiectasias por tracción. También se aprecian áreas de vidrio deslustrado con engrosamientos septales. D. Caso 3: corte axial de TACAR torácica (ventana pulmonar) en el que se observan opacidades pulmonares en vidrio deslustrado bilaterales, parcheadas. E. Caso 3. Imagen histológica en la que se evidencian focos de hemorragia con escasos cambios reactivos del epitelio alveolar. También se observa inflamación e hiperplasia neumocitaria que alternan con áreas de fibrosis laxa que sustituye el parénquima pulmonar. Estos hallazgos son compatibles con daño alveolar agudo (tinción hematoxilina-eosina, $\times 100$).

concreto en la EPID podría resultar, entonces, menos sensible. En segundo lugar, la presencia de SHP puede limitar el proceso diagnóstico de la EPID por el riesgo que entraña la realización de una biopsia pulmonar en estos pacientes. Además, en el caso de que se tuviera un diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática (como nuestro primer paciente), la hepatopatía grave contraindicaría los tratamientos antifibróticos disponibles. Por último, la EPID puede empeorar el pronóstico del SHP al condicionar la inclusión de estos pacientes al TH. El riesgo de muerte en los pacientes con SHP es el doble con respecto a los pacientes con cirrosis sin SHP¹. Por ello, se recomienda la incorporación precoz a un programa de TH tras su diagnóstico^{1,4}. La supervivencia a los 5 años posterior al TH se sitúa hasta en un 76%^{2,11}, mientras que, sin la posibilidad del mismo, la supervivencia media es de 24 meses². Las principales causas de muerte descritas en el SHP son derivadas de las complicaciones de la propia enfermedad hepática⁶. Consecuentemente, la coexistencia de EPID pudo influir en la menor sobrevida en nuestra serie con respecto a lo comunicado previamente.

La etiopatogenia de esta asociación es desconocida. No obstante, las neumopatías fibrosantes y la cirrosis se caracterizan por la presencia de lesión epitelial/endotelial con cicatrización anómala que conduce a fibroproliferación y remodelación tisular¹⁰, estando involucradas diferentes citocinas inflamatorias y factores de crecimiento en común (TNF- α , IL-1, TGF- β y VEGF)^{2,6,10}. Un estudio

reciente ha señalado el acortamiento telomérico como uno de los posibles mecanismos implicados¹².

En conclusión, la coexistencia de SHP y EPID plantea varias dificultades en el abordaje diagnóstico y terapéutico de ambas entidades, condicionado su evolución. Son necesarios más estudios que permitan ampliar las particularidades de esta asociación con el fin de poder crear estrategias que mejoren su pronóstico.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. J.L. Mate-Sanz por la cesión y análisis de las imágenes histológicas.

Bibliografía

1. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SK, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International liver transplant society practice guidelines: Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016;100:1440-52.
2. Martínez-Palli G, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome: A liver-induced oxygenation defect. *Eur Respir Mon*. 2011;54:246-64.
3. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358:2378-87.
4. Zagolín M, Medel JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir*. 2008;24:291-303.
5. Krowka MJ. The liver-lung vascular connection. *BRN Rev*. 2017;3:204-19.

6. Rodríguez-Roisin R, Bartolome SD, Huchon G, Krowka MJ. Inflammatory bowel diseases, chronic liver diseases and the lung. *Eur Respir J*. 2016;47:638–50.
7. Martínez G, Barbera J, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol*. 1999;30:882–9.
8. Tercé G, Stervino-Wemeau L, Leroy S, Hachulla-Lemaire AL, Wallaert B. Hepatopulmonary syndrome and diffuse interstitial lung disease. *Rev Mal Respir*. 2010;27:1114–8.
9. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transpl*. 2010;10:354–63.
10. Shahangian S, Shino MY, Barjaktarevic I, Susanto I, Belperio JA, Fishbein MC, et al. Interstitial lung disease in patients with hepatopulmonary syndrome: A case series and new observations. *Lung*. 2014;192:421–7.
11. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1122–9.
12. Gorgy AI, Jonassaint NL, Stanley SE, Koteish A, DeZern AE, Walter JE, et al. Hepatopulmonary syndrome is a frequent cause of dyspnea in the short telomere disorders. *Chest*. 2015;148:1019–26.

Laura Rodríguez-Pons^a, Marisol Prats^{a,b}, Ignasi Guasch-Arriaga^{b,c} y Karina Portillo^{a,b,d,*}

^a Servei de Pneumologia, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^b Departament de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Servei de Radiodiagnòstic, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^d Barcelona Research Network (BRN), Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: karisoe@yahoo.es (K. Portillo).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.02.016>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Edema pulmonar intersticial en el deporte de alta competición y acetazolamida: a propósito de un caso



Interstitial Pulmonary Edema and Acetazolamide in High-Performance Sport: A Case Report

Estimado Director:

El edema pulmonar intersticial es un trastorno de la función pulmonar que limita la capacidad de difusión. Se ha descrito en deportistas que realizan ejercicios de alta intensidad y duración, en los que se produce una alteración de la barrera alveolocapilar^{1,2}, en especial buceadores³, triatletas, nadadores de diversas especialidades⁴ y montañeros⁵, y está muy bien descrito en los caballos de carreras⁶. Su prevalencia en el deporte es desconocida, aunque con toda probabilidad está infravalorada. Por su característica aparición en los diferentes deportes acuáticos se ha consolidado el concepto de edema pulmonar del nadador o *swimming-induced pulmonary edema* (SIPE)⁴. Se explica por la sobrecarga del lecho capilar pulmonar debido al propio ejercicio que solicita la movilización de un elevado gasto cardíaco, por la redistribución sanguínea de ese volumen por la temperatura del agua, por la posición del tórax y, en ocasiones, por una innecesaria sobrehidratación⁷. Por otra parte, es lícito pensar que la presencia de ciertos procesos inflamatorios que modifican la permeabilidad tisular pulmonar⁸ puede facilitar la aparición del edema pulmonar en ciertas condiciones de sobresolicitación en estos deportistas.

El presente caso corresponde a una nadadora de nivel olímpico de 21 años, con asma leve intermitente en la infancia de la que en la actualidad solo precisa tratamiento preventivo para el asma de esfuerzo de forma ocasional, y que presenta una clínica discordante a pesar del tratamiento correcto de su asma. La deportista acudió por presentar sensación de disnea elevada y «diferente» a la propia de su asma, de inicio progresivo y en relación con la intensidad de ejercicio, con una limitación franca a una velocidad de nado moderada. A su vez, se acompañaba de una fatiga periférica superior a la que correspondería para el tipo de trabajo realizado y de la que se recuperaba con un breve reposo, para reaparecer cuando se repetía el mismo tipo de trabajo. La historia clínica previa y la exploración física fueron normales, sin síntomas sugestivos de infección de vías respiratorias, o una posible exposición a contaminantes ambientales o alérgenos. Se practicó espirometría basal forzada, que mostró unos valores inferiores a lo esperado en una nadadora⁹ y un patrón obstructivo con prueba broncodilatadora positiva (prueba inicial en

la **tabla 1**). Se inició tratamiento de base estándar con un combinado de formoterol/budesonida 9/320 µg en polvo seco, dos veces al día, administrado en agenda según la sesión de entrenamiento, es decir, primera dosis antes del entrenamiento de la mañana y segunda dosis antes del vespertino. Después de 3 meses de tratamiento la deportista presentaba los síntomas y la limitación de rendimiento en una calidad e intensidad algo inferiores pero que seguían condicionando las sesiones de trabajo. La espirometría previa y posterior a la sesión de trabajo mostró entonces valores de una cierta broncoconstricción por esfuerzo (prueba B en la **tabla 1**). En la auscultación después de esa sesión solo se percibió una respiración ruda y fuerte con una espiración alargada, así como una pulsioximetría que mostró valores entre el 95 y el 98%. Ante la sospecha de una posible sobrecarga del lecho vascular de edema pulmonar intersticial y ante la dificultad para hacer una valoración y seguimiento de las modificaciones de la DLCO, se practicó ecografía de parénquima pulmonar después del esfuerzo, donde se observaron las líneas b (cometas) propias del edema pulmonar¹⁰ y se evaluaron los niveles de proBNP pre/postesfuerzo (8,3 y 8,5 pg/ml, respectivamente), que se consideran dentro del rango de normalidad. Tomando en consideración que podríamos estar ante la presencia de un edema pulmonar limitante del ejercicio solicitamos permiso a la Agencia Española Antidopaje para utilizar durante un corto periodo de tiempo —una semana— un inhibidor de la anhidrasa carbónica¹¹, acetazolamida, con fin preventivo y diagnóstico, dado que la presencia de diuréticos en la muestra de orina de un control de dopaje se considera en el apartado S5 como un resultado adverso bajo el concepto de una sustancia para mejorar el rendimiento o el resultado (p.ej., perder peso para cambiar de categoría), como por su acción de enmascarante de otras sustancias prohibidas¹². Durante el periodo de espera la deportista paró el tratamiento preventivo, manteniéndose la misma sintomatología y mostrando una espirometría de mayor broncoconstricción. Se pautó acetazolamida 250 mg por vía oral en una dosis única matutina durante una semana según lo previsto, sin el tratamiento combinado preventivo. Como se observa en la prueba C de la **tabla 1**, al término de ese periodo los valores espirométricos postesfuerzo mostraban incluso una broncodilatación en el postentrenamiento, con total ausencia de síntomas o signos de sufrimiento respiratorio y una ecografía postejercicio normal.

Con la información disponible, a falta de una medición de DLCO que sería determinante, podemos justificar la presencia de un ligero edema intersticial producido por la práctica de ejercicio en esta deportista, que se previno con la administración de acetazolamida. Este caso, por un lado, permite destacar la utilidad de la espirometría como una herramienta sencilla y práctica en el apoyo de la