

Hipertensión Portopulmonar

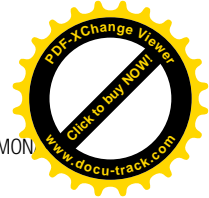
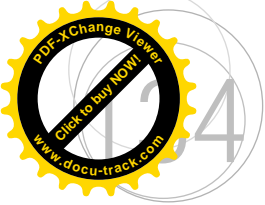
GIOVANNI L. RICCI, SANDRA PIZARRO.

Introducción

La hipertensión portopulmonar (PoPH) viene definida por la asociación de hipertensión portal e hipertensión pulmonar¹. Esta condición no es infrecuente y representa aproximadamente el 10% de los casos con hipertensión arterial pulmonar (HAP)². Se considera que existe PoPH cuando la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) es superior a 25 mmHg en reposo, con una presión de oclusión de arteria pulmonar (POAP) <15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) >240 $\text{din}\cdot\text{s}\cdot\text{cm}^{-5}$ ³, en pacientes con hipertensión portal con o sin cirrosis hepática.

Los cambios celulares y moleculares que se producen en los vasos pulmonares de los pacientes con PoPH son similares a los que se producen en HAP idiopática, considerándose que el trastorno inicial común es la lesión del endotelio. La principal consecuencia de esta lesión es el desequilibrio entre los agentes vasoactivos de síntesis endotelial en favor de aquellos que inducen vasoconstricción y promueven la proliferación

celular (endotelina-1), con una menor expresión de aquellos con acción opuesta (prostaciclina, óxido nítrico). La consecuencia de este desequilibrio es el incremento del tono vascular y cambios en la estructura de la pared vascular, lo que se conoce como *remodelado* vascular pulmonar. Este remodelado suele consistir en el engrosamiento de la capa íntima, por proliferación de células endoteliales o musculares lisas, en las arterias musculares y los vasos precapilares, y la hipertrofia de la capa muscular en las arterias musculares. El engrosamiento de la pared vascular comporta la reducción del calibre de la luz, que en ocasiones puede obliterarse completamente, y constituye la causa del incremento de la resistencia y de la presión intravascular. De este modo podemos definir la anatomía patológica de la PoPH como una vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar. Presumiblemente, el desarrollo de estas lesiones se produce por la acción de factores vasoactivos sobre el lecho vascular pulmonar a consecuencia de la disfunción hepática o la existencia de cortocircuitos porto-sistémicos, en sujetos genéticamente predispuestos.



En los pacientes con cirrosis hepática, la PoPH se desarrolla a partir de una situación hemodinámica peculiar. La resistencia que ofrece el hígado cirrótico al flujo sanguíneo origina vasodilatación pasiva, éstasis linfático abdominal y retención de agua y sodio que resultan en una volemia más alta y en la disminución de la presión arterial sistémica. Como consecuencia existe un mayor volumen circulatorio que perfunde los pulmones, afectando a la presión de la arteria pulmonar. Cuando se desarrolla la vasculopatía angiogénico-proliferativa pulmonar que ocasiona la hipertensión pulmonar, ésta parte de una situación fisiopatológica diferente de otras patologías. En consecuencia, el espectro clínico de la PoPH ofrece unas variantes propias de la situación hemodinámica en la que se encuentran estos pacientes.

Magnitud del problema

Se ha estimado que el 1-2% de los pacientes con enfermedad hepática e hipertensión portal desarrollan hipertensión portopulmonar⁴. En los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, candidatos a trasplante hepático, la prevalencia de PoPH es del 3,5%⁵. La presencia de hipertensión pulmonar tiene importantes implicaciones pronósticas y terapéuticas en la cirrosis hepática, sobre todo en relación con la supervivencia post-trasplante hepático, siendo el riesgo de mortalidad mayor en aquellos casos con hipertensión pulmonar más severa.

En un análisis retrospectivo de la supervivencia post-trasplante hepático en el que se estudió la relación entre mortalidad por causas cardiopulmonares y la hipertensión pulmonar, se observó que la mortalidad fue del 100% en los pacientes con una presión media en la arteria pulmonar (PAPm) ≥ 50 mmHg, y del 50% en los pacientes con PAPm ≥ 35 mmHg y RVP > 250 din-s-cm-5⁶. Los pacientes con PAPm ≤ 35 mmHg so-

breviaron el periodo peri-trasplante sin complicaciones cardiopulmonares 6.

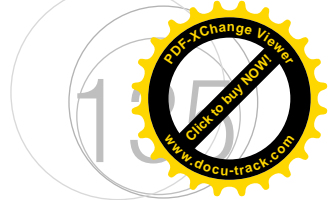
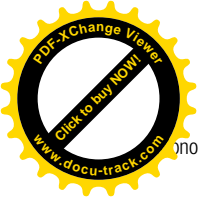
Los pacientes con PoPH presentan una supervivencia significativamente menor que en otras formas de HAP. Kawut y cols 7 registraron una supervivencia del 85% y del 38%, al año y a los 3 años tras el diagnóstico, respectivamente; mientras que en los pacientes con HAP idiopática los índices de supervivencia en estos periodos fueron del 82% y 72%, respectivamente.

Diagnóstico

SINTOMATOLOGÍA

El síntoma más frecuente es la disnea, por lo que en los pacientes con hipertensión portal que refieren disnea de reposo o durante el ejercicio se debe indagar la posible presencia de hipertensión pulmonar asociada. En el caso de pacientes con cirrosis hepática, cuando desarrollan hipertensión portal, parten todos de un estado circulatorio hiperdinámico con hipervolemia, RVP baja y una PAPm baja. Algunos pacientes desarrollan síndrome hepatopulmonar (HPS) con disnea y disminución de la saturación de oxígeno, mientras que en otros pacientes el remodelado vascular pulmonar causa un aumento de la presión pulmonar apareciendo PoPH. Estas dos patologías son diferentes y no se conoce la transformación de una en la otra.

Es importante que desde el inicio de la valoración clínica se defina en qué medida la enfermedad limita las actividades de la vida diaria. Para ello se utiliza, como en otras enfermedades, la escala de clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) modificada (escala de la *World Health Organization, WHO*)⁸. La clase funcional es de gran utilidad para establecer el tratamiento y en el seguimiento clínico de los pacientes.



El deterioro del estado general y la aparición de síncope son característicos de la hipertensión pulmonar avanzada.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En el examen físico puede observarse aumento de la presión venosa yugular, soplo de insuficiencia tricuspídea, signos de sobrecarga ventricular derecha o edemas en extremidades inferiores^{9,10}.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS BÁSICAS

En la PoPH avanzada la *radiografía de tórax* puede mostrar el aumento del tamaño de las arterias pulmonares principales o cardiomegalia, en ausencia de otras anomalías del parénquima pulmonar. El *examen funcional respiratorio* muestra disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DL_{CO}). En la *gasometría arterial* se puede objetivar hipoxemia de mediana a moderada intensidad, aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno y disminución de la presión arterial parcial de CO₂. Las alteraciones de la DL_{CO} y la gasometría arterial plantean el posible diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar. El *ECG* puede mostrar crecimiento de la aurícula derecha, hipertrofia ventricular derecha o desviación axial a la derecha. En la *gammagrafía de perfusión pulmonar* puede observarse un patrón de distribución en “mosaico”. En la *analítica*, el péptido natriurético cerebral (BNP) puede estar elevado y ser un marcador plasmático útil, dado que su valor se correlaciona con la sobrecarga ventricular derecha¹¹.

ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TRANSTORÁCICA

El ecocardiograma es la exploración fundamental para la detección de hipertensión pulmonar. Suele observarse dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo suele ser de tamaño reducido con ligero aumento del grosor del septo in-

terventricular, que en una proporción elevada de casos está aplanado y tiene un movimiento paradójico.

En la mayoría de los casos existe insuficiencia tricuspídea, lo que permite calcular el gradiente de presión sistólica entre la aurícula y el ventrículo derechos a partir de la velocidad pico del flujo regurgitante trans-tricuspídeo y, estimar la presión sistólica en la arteria pulmonar. Los hallazgos en la ecocardiografía transtorácica en el contexto de hipertensión portal sugieren, pero no demuestran, la presencia de hipertensión portopulmonar^{12,13}. La detección de un aumento de la PAP mediante ecocardiografía no es diagnóstico de hipertensión pulmonar, sino que ésta debe confirmarse mediante estudio hemodinámico pulmonar^{3,13}.

El cribaje de la hipertensión pulmonar mediante ecocardiografía es extremadamente importante en los candidatos a trasplante ortotópico hepático (TOH)¹⁴. En los pacientes que están durante largo tiempo en lista de espera para TOH sin evidencia de hipertensión pulmonar en la evaluación inicial, debería realizarse una ecocardiografía anual.

La ecocardiografía también permite realizar el diagnóstico diferencial con el síndrome hepatopulmonar si durante la exploración se administra contraste (suero agitado) para detectar el paso de burbujas a las cavidades izquierdas del corazón. Dicha exploración permite detectar comunicaciones intracardiacas, por ejemplo a través de un foramen oval permeable en casos de hipertensión pulmonar severa, o a través de dilataciones vasculares intrapulmonares (síndrome hepatopulmonar), si el paso de contraste se produce tardíamente, a partir del 5º-6º latido.

ESTUDIO HEMODINÁMICO PULMONAR

El estudio hemodinámico pulmonar mediante cateterismo cardíaco derecho es la exploración de referencia para el diagnóstico de HAP, incluyendo la PoPH^{1,3,15}. Este procedimiento permite medir las pre-

siones intravasculares y el flujo pulmonar, permitiendo una valoración del grado de severidad de la hipertensión, de la función del corazón derecho y de la potencial vasorreactividad aguda.

A diferencia de la HAP idiopática, la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática avanzada suelen tener un estado circulatorio hiperdinámico, que cursa con gasto cardíaco (QT) elevado y resistencia vascular pulmonar (RVP) disminuida¹⁵. En el lecho vascular pulmonar puede haber cierto incremento de la PAP debido al incremento de flujo. Sin embargo, la RVP suele ser normal o baja, sin sobrepasar valores de 180 din·s·cm⁻⁵ (Figura 1).

El estudio hemodinámico pulmonar permite el diagnóstico diferencial de las distintas situaciones que pueden cursar con hipertensión pulmonar en la cirro-

sis hepática. En estos pacientes, la hipertensión pulmonar puede tener varios mecanismos (Tabla 1):

- Hipervolémico: cursa con aumento de todas las presiones: PAP, POAP y presión de aurícula derecha. La RVP es normal o baja.
- Hipercinético: cursa con gasto cardíaco elevado y RVP normal o baja.
- Por lesión arteriolar: cursa con RVP elevada, POAP normal y gasto cardíaco normal o bajo.

Este último grupo es el que constituye la hipertensión portopulmonar verdadera. Conforme aumenta la RVP puede producirse fallo ventricular derecho, caracterizado por la disminución progresiva del QT y el aumento de presión venosa central.

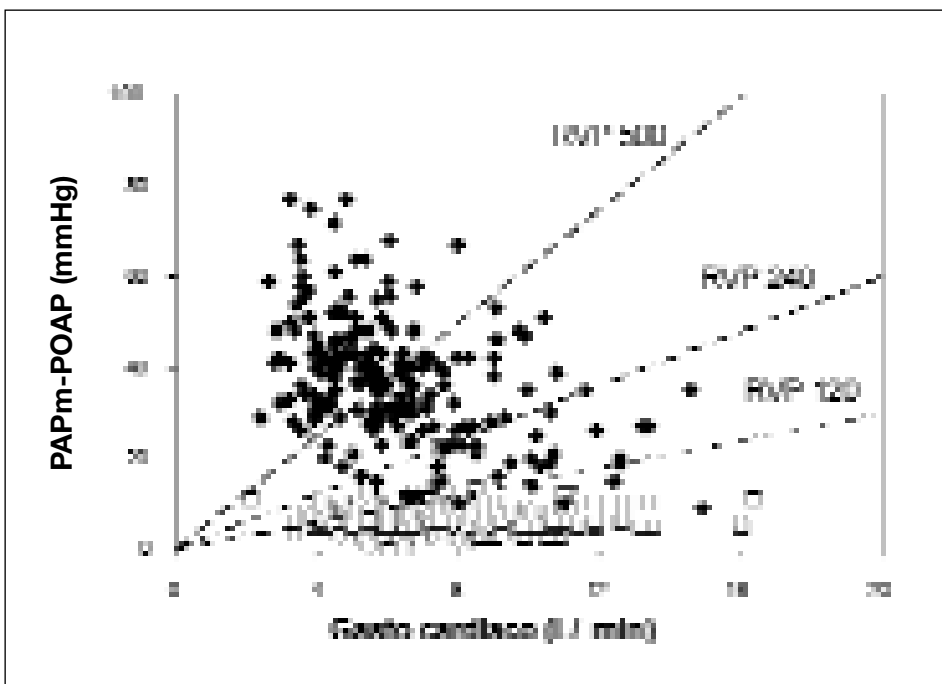


Figura 1.- Diagrama de la relación entre el gradiente de presión transpulmonar (PAPm-POAP) y el gasto cardíaco en pacientes con cirrosis hepática (□) y pacientes con hipertensión portopulmonar (■). La gráfica muestra datos de 581 pacientes¹. Las líneas discontinuas muestran la resistencia vascular pulmonar (RVP) calculada para valores de 120, 240 y 500 din·seg·cm⁻⁵.

Tabla I.- Hemodinámica pulmonar en la cirrosis hepática

	PAP	POAP	QT	RVP
Estado hemodinámico	↑	n ó ↓	↑ ↑	↓
Hipervolemia	↑	↑	↑	↓
PoPH	↑ ↑	n ó ↓	↑, n ó ↓	↑ ↑ ↑ ↑

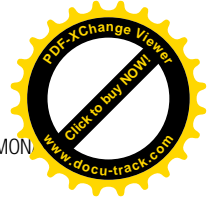
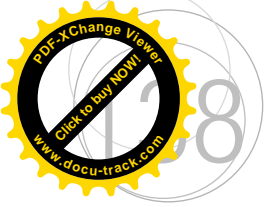
Abreviaciones: PAP: presión arterial pulmonar media; POAP: presión de oclusión arteria pulmonar; QT: gasto cardiaco; RVP: resistencia vascular pulmonar.

PRUEBA VASODILATORA AGUDA

La prueba vasodilatadora aguda evalúa el grado de reversibilidad de la hipertensión pulmonar. En los pacientes con HAP suele realizarse con epoprostenol endovenoso (e.v.) u óxido nítrico (NO) inhalado. Se considera que la prueba vasodilatadora es positiva en la PoPH cuando se produce un descenso de la PAPm $\geq 20\%$ y de la RVP $\geq 20\%$ sin disminución del gasto cardíaco, según los criterios ERS-ATS¹, criterios que difieren ligeramente de los empleados en la HAP idiopática¹⁶. Mientras que en la HAP idiopática un resultado positivo en la prueba vasodilatadora es un indicador de buen pronóstico, el significado de dicha prueba en la PoPH es incierto. La proporción de pacientes con PoPH que presentan respuestas positivas en la prueba vasodilatadora es desconocida. En una serie de 69 pacientes con PoPH, sólo se obtuvo respuesta vasodilatadora significativa en un paciente¹⁷. Sin embargo, es posible que este bajo porcentaje de respondedores sea debido al agente

vasodilatador empleado. Estudios de nuestro grupo¹⁸ han demostrado que los pacientes con PoPH son menos respondedores al NO inhalado que a epoprostenol e.v. En dicho estudio se observaron respuestas vasodilatadoras significativas empleando epoprostenol e.v. o mononitrato de isosorbide vía oral (v.o.) en 6 de 19 pacientes (32%) con PoPH. Indicando que puede haber una proporción significativa de pacientes con PoPH que tengan potencial vasodilatador.

Puesto que epoprostenol puede ejercer un efecto negativo sobre la circulación esplácnica, recientemente se está evaluando la posibilidad de estudiar la reactividad vascular pulmonar empleando iloprost, un análogo sintético de la prostaciclina, que se administra de forma inhalada. Administrado de forma aguda, iloprost disminuye la PAP y la RVP hasta en un 25%, sin disminución del gasto cardíaco y sin empeoramiento de la hipertensión portal¹⁹.



HETEROGENEIDAD DE LA POPH

La respuesta vasodilatadora al test agudo en los pacientes con PoPH revela diferencias debidas al nivel de hipertensión portal, a las resistencias hepáticas, y a si la hipertensión portal ha sido corregida por un shunt porto-sistémico o un stent intrahepático. El gradiente hepático de presión venosa (la diferencia entre la presión venosa hepática enclavada que mide la presión portal, y la presión libre) que refleja la resistencia del hígado al flujo, puede estar disminuido por una POAP elevada.

Tratamiento

El tratamiento de la hipertensión pulmonar incluye medidas generales, fármacos vasodilatadores y terapia específica. El conjunto de los pacientes con PoPH es heterogéneo al estar formado por entidades etiológicas diferentes: cirrosis de causa enólica, viral, autoinmune o biliar primaria, pacientes con aparición de hipertensión arterial pulmonar previa al desarrollo de la hepatopatía como en el caso de pacientes con SIDA, etc.

El tratamiento de la PoPH puede ser análogo al de otras formas de HAP, aunque deben establecerse algunas matizaciones dadas las características fisiopatológicas del proceso y la evidencia clínica disponible. Los objetivos del tratamiento son aumentar la supervivencia, mejorar la sintomatología, incrementar la tolerancia al esfuerzo y, en los candidatos a trasplante hepático, situarles en una situación hemodinámica de bajo riesgo de complicaciones perioperatorias.

MEDIDAS GENERALES

En los pacientes con PoPH la trombocitopenia y/o el aumento del tiempo de protrombina son hallazgos comunes, así como la presencia de varices esofágicas,

por lo que a diferencia de las otras formas de HAP, no es recomendable el tratamiento anticoagulante oral por el alto riesgo de sangrado gastrointestinal.

Los β -bloqueantes son fármacos usados frecuentemente en la hipertensión portal con el fin de reducir el riesgo de sangrado por varices esofágicas. En los pacientes con PoPH es recomendable suspender el tratamiento β -bloqueante dado el efecto inotrópico negativo de estos fármacos, que puede ser deletéreo en pacientes con hipertensión pulmonar y función ventricular derecha deprimida. De hecho, se ha demostrado que en los pacientes con PoPH con sólo suspender los fármacos β -bloqueantes mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo²⁰. Si se suspende el tratamiento β -bloqueante, puede ser necesario efectuar la ligadura de las varices esofágicas con bandas a fin de prevenir el sangrado.

Agentes vasodilatadores

En la HAP, los antagonistas de los canales de calcio (nifedipina, diltiazem, amlodipino) están indicados en los pacientes con respuesta positiva en la prueba vasodilatadora²¹. Sin embargo, estos fármacos no están recomendados en los pacientes con hipertensión portal ya que pueden incrementar el gradiente de presión venosa hepática²². El mononitrato de isosorbide (MNI) ha sido ampliamente utilizado en pacientes con hepatopatía crónica. La administración aguda de MNI ejerce un efecto vasodilatador bastante selectivo sobre la circulación pulmonar, sin modificar el gasto cardíaco¹⁸. Por este motivo, la administración a largo plazo de MNI podría ser una opción terapéutica a tener en cuenta en los pacientes con respuesta vasodilatadora significativa, aunque actualmente no existe evidencia contrastada de dicha opción. Sólo se ha descrito un caso de tratamiento prolongado con dicho fármaco con respuesta favorable a largo plazo²³.

NUEVAS TERAPIAS ESPECÍFICAS DE LA HAP

Recientemente se han producido importantes avances en el tratamiento de la HAP idiopática y de las formas asociadas a enfermedades autoinmunes empleando fármacos con acción moduladora de la función endotelial. Estos fármacos actúan sobre tres vías implicadas en la biopatología de la HAP a nivel del endotelio y la célula muscular lisa de la pared vascular: la vía NO-guanosin monofosfato cíclico (GMP), la vía prostaciclina (PGI₂)-adenosin monofosfato cíclico (cAMP) y la vía de la endotelina-1 (Figura 2). Actualmente se dispone de tres tipos de fármacos que ejercen su acción en estas vías (terapia específica): prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina e inhibidores de fosfodiesterasa-5 (PDE-5) (Figura 2).

La evidencia de la eficacia y seguridad de estos fármacos en la HAP se ha obtenido mediante ensayos clínicos controlados multicéntricos. Lamentablemente, los pacientes con PoPH han sido excluidos de la mayoría de dichos ensayos clínicos, por lo que la evidencia disponible acerca de su empleo en la PoPH es escasa.

PROSTANOIDES

El grupo de fármacos prostanoides está constituido por epoprostenol (prostaciclina sintética) y análogos de la prostaciclina.

Epoprostenol. Existen evidencias sólidas de que la administración de epoprostenol en infusión e.v. conti-

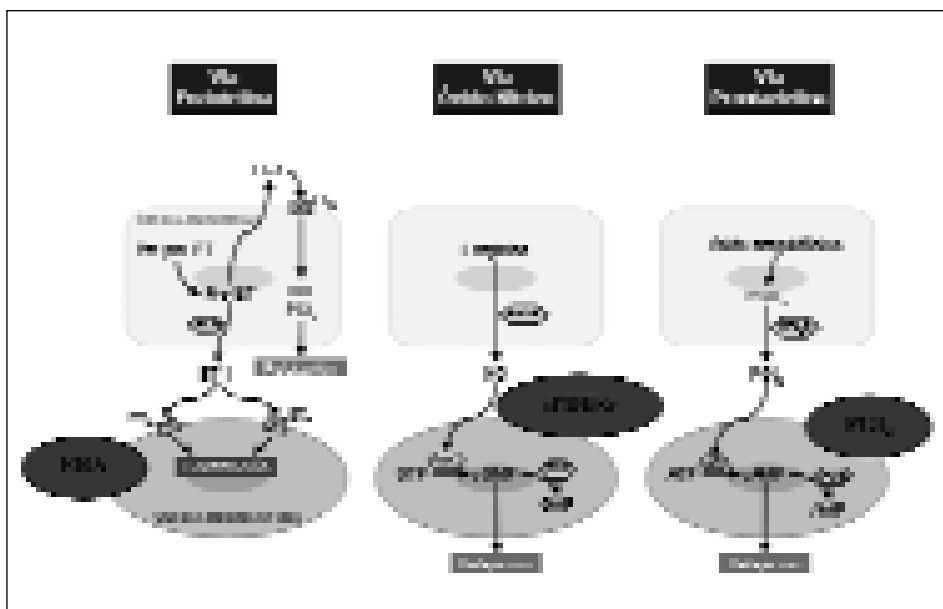
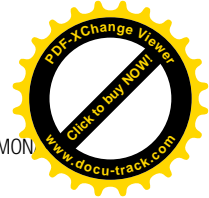
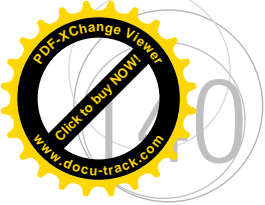


Figura 2.- Principales vías implicadas en la regulación del tono vascular pulmonar. Las sustancias con acción vasodilatadora también poseen efecto antiproliferativo sobre la célula muscular lisa, mientras que los agentes vasoconstrictores promueven la proliferación de dicha célula.

Abreviaciones: ET: endotelina; ECE: enzima convertidor de endotelina; ETA: receptor de endotelina A; ETB: receptor de endotelina B; NO: óxido nítrico; eNOS: óxido nítrico sintasa endotelial; sGC: guanilato ciclasa soluble; GTP: guanosina trifosfato; GMP: guanosina monofosfato; cGMP: GMP cíclico; PDE: fosfodiesterasa; PGH₂: prostaglandina H₂; PGI₂: prostaciclina; PGI₂S: prostaciclina sintasa; ATP: adenosina trifosfato; AC: adenilato ciclasa; AMP: adenosina monofosfato; cAMP: AMP cíclico; ERA: antagonistas de los receptores de endotelina; iPDE-5: inhibidores de fosfodiesterasa-5.



nua aumenta la supervivencia y mejora la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo en la HAP²⁴. En la PoPH, estudios no controlados, realizados en un número reducido de pacientes, han demostrado una mejoría sustancial, tanto a corto como a largo plazo, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo^{25,26}. En cuanto a la supervivencia a largo plazo, datos preliminares sugieren que epoprostenol e.v. no produce un beneficio significativo en la supervivencia a los 5 años en los pacientes con PoPH, comparados con controles con hipertensión portal, a menos que pueda realizarse un trasplante hepático²⁷.

Los efectos secundarios más comunes de los prostanoïdes son dolor mandibular, eritema cutáneo, diarrea y artralgias. En los pacientes con PoPH se ha observado el desarrollo de hiperesplenismo, atribuible al aumento del flujo esplácnico.

Análogos de la prostaciclina. Uno de los principales inconvenientes del tratamiento con epoprostenol es que precisa ser administrado en infusión e.v. continua, mediante un catéter permanente. Ello ha llevado a la búsqueda de derivados sintéticos de la prostaciclina que puedan administrarse por otras vías. Actualmente se dispone de varios de estos agentes que han demostrado ser eficaces en la HAP: treprostinil, que se administra por vía subcutánea, e iloprost, que se administra por vía inhalada.

En un estudio no controlado realizado en un número reducido de pacientes con PoPH el tratamiento con treprostinil subcutáneo produjo un descenso significativo de la RVP, sin que se registrara una mayor incidencia de efectos adversos²⁸.

El tratamiento a largo plazo (12 meses) con Iloprost inhalado también ha demostrado ser un tratamiento seguro y bien tolerado en pacientes con PoPH, que da lugar a mejoría clínica y hemodinámica¹⁹. En un análisis retrospectivo de 13 pacientes con PoPH grave y cirrosis Child A o B se ha observado una evolución fa-

vorable con el tratamiento con iloprost, con mejoría hemodinámica, de la tolerancia al esfuerzo y una buena tasa de supervivencia a largo plazo (3 años)²⁹.

Dada la rapidez y reversibilidad del efecto de iloprost inhalado puede utilizarse de rescate en situaciones clínicas en las que se necesite algún tratamiento adicional previo al trasplante ortotópico hepático (TOH)³⁰.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ENDOTELINA (ERA)

Bosentan es un antagonista dual de los receptores ET_A y ET_B de endotelina-1 (ET-1) (Figura 2) que se administra por vía oral. Su empleo en pacientes con HAP idiopática o asociada a enfermedades del tejido conectivo ha proporcionado resultados favorables²⁴. Sin embargo, se ha observado un aumento de transaminasas 3 veces superior al límite superior de la normalidad (LSN) en el 10% de los pacientes 31, que ocasionalmente puede obligar a suspender la medicación. En estudios no controlados en los que se ha analizado el efecto de bosentan en pacientes con PoPH y hepatopatía crónica Child A, tratados durante más de un año, se ha observado mejoría de los síntomas, de la hemodinámica pulmonar y la tolerancia al esfuerzo con dicho fármaco^{29,32}. En uno de ellos, de carácter retrospectivo, se observó que a los 3 años de tratamiento los resultados obtenidos con bosentan eran mejores que los obtenidos con iloprost inhalado en términos hemodinámicos y de tolerancia al esfuerzo^{29,32}. La elevación de transaminasas en esta población de pacientes con PoPH fue del 5%²⁹.

Existen también antagonistas selectivos del receptor ET_A. La acción selectiva sobre dicho receptor preserva la acción de ET-1 sobre el receptor ET_B, que en la célula endotelial posee acción vasodilatadora y anti-proliferativa (Figura 2). Sitaxsentan, es un antagonista selectivo del receptor ET_A, que ha demostrado ser eficaz en la HAP³³. El porcentaje de pacientes en los que



se produjo elevación de transaminasas fue del 3%³³, inferior al que se observa con bosentan³⁴. **Ambri-sentan** es otro inhibidor selectivo del receptor ET_A eficaz en el tratamiento de la HAP³⁵. La proporción de pacientes con elevación de transaminasas observada con este fármaco es del 3,1%³⁵.

Endotelina-1 puede jugar un papel patogénico en la hipertensión portal³⁶, por lo que el empleo de fármacos antagonistas de sus receptores es una opción atractiva para el tratamiento de la PoPH. Por dicho motivo es necesario disponer de estudios que informen acerca de la seguridad y la eficacia sobre su empleo en esta población, antes de poder realizar una recomendación al respecto.

Inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE-5)

Sildenafil es un inhibidor de PDE-5, enzima que degrada el guanosin monofosfato cíclico (cGMP) intracelular. Al aumentar la concentración intracelular de cGMP se produce vasodilatación. Sildenafil es eficaz en el tratamiento de la HAP³⁷. En un estudio no controlado en el que se empleó sildenafil en 14 pacientes con PoPH se observó disminución de la PAP media y de la RVP, con incremento del índice cardíaco y mejoría de la tolerancia al esfuerzo a los 3 y 12 meses de tratamiento³⁸. En dicho estudio fallecieron dos pacientes, uno por fallo hepático y el otro por fallo cardíaco.

En estudios retrospectivos de pacientes con PoPH que han sido trasplantados en los que se ha analizado el efecto de Sildenafil antes y después del TOH, se ha observado mejoría de la hemodinámica pulmonar y de la supervivencia³⁹⁻⁴⁰.

En definitiva, el tratamiento de la PoPH con agentes específicos de la HAP, no está todavía establecido al no existir evidencia suficiente acerca de su eficacia y seguridad en esta población. La única información disponible en la actualidad procede de estudios no

controlados, en un número reducido de pacientes, seguidos durante periodos relativamente cortos. Es necesario realizar estudios prospectivos y controlados con estos agentes en la población de pacientes con PoPH, antes de poder realizar recomendaciones sobre su uso.

TRASPLANTE ORTOTÓPICO HEPÁTICO (TOH)

A diferencia del síndrome hepatopulmonar, la PoPH no constituye una indicación de TOH^{1:3,15}. El beneficio del TOH en la PoPH no está establecido ya que se han descrito casos de mejoría, estabilización o empeoramiento de la HAP⁴¹⁻⁴³. La presencia de hipertensión pulmonar con valores de PAP >35 mmHg supone un elevado riesgo de morbi-mortalidad perioperatoria⁶, por lo que actualmente constituye una contraindicación formal del procedimiento 1 (Figura 3).

La presencia de hipertensión pulmonar no sólo supone un mayor riesgo de complicaciones cardiopulmonares, sino que también compromete la perfusión del hígado trasplantado. Tras el trasplante, la disfunción de la función ventricular derecha puede producir la congestión de las venas hepáticas, produciendo un notable riesgo de disfunción primaria del injerto.

Los candidatos a TOH en los que se demuestra PoPH deberían ser controlados en centros de trasplante que posean experiencia en HAP. En algunos pacientes la terapia específica seguida de trasplante hepático ha permitido mejorar los resultados del trasplante⁴⁴. En casos muy seleccionados se han efectuado trasplantes combinados pulmonar y hepático, con una supervivencia del 62% a los 3 años⁴⁵ e incluso cardiopulmonar y hepático. Sin embargo, la experiencia con estas opciones deberían considerarse anecdótica.

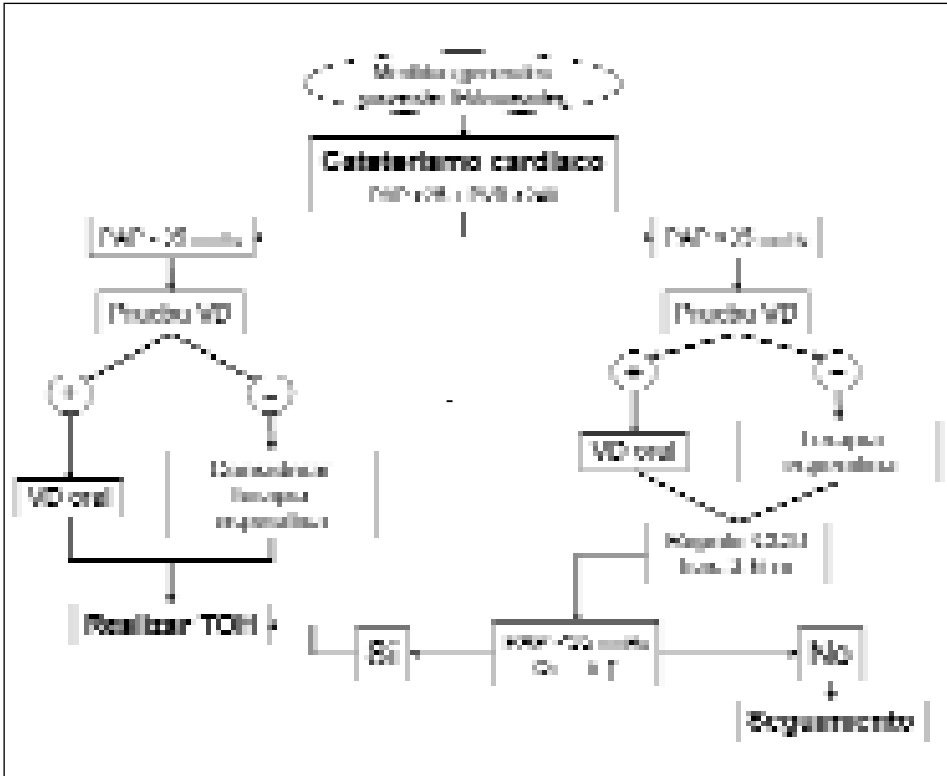
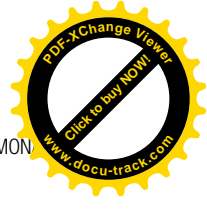
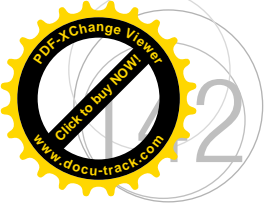
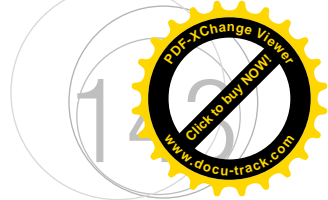
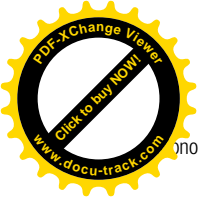
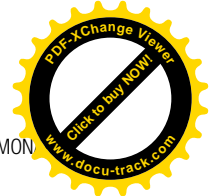
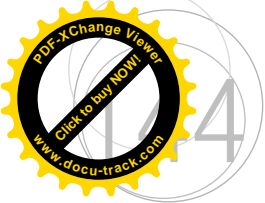


Figura 3.- Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hipertensión portopulmonar candidatos a trasplante hepático (TOH). El tratamiento y la indicación de trasplante se establecen en función de la gravedad hemodinámica de la hipertensión pulmonar, la respuesta vasodilatadora aguda y, eventualmente, la evolución con tratamiento vasodilatador o terapia específica (incluye prostanoides, antagonistas de los receptores de endotelina o inhibidores de fosfodiesterasa-5) a largo plazo.

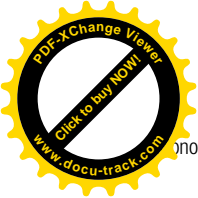


Bibliografía

1. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P et al. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004; 24(5):861-880.
2. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1023-1030.
3. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl* 2003; 9(12):1336-1337.
4. Krowka MJ, Swanson KL, Frantz RP et al. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm. *Hepatology* 2006; 44(6):1502-1510.
5. Taura P, Garcia-Valdecasas JC, Beltran J et al. Moderate primary pulmonary hypertension in patients undergoing liver transplantation. *Anesth Analg* 1996; 83(4):675-680.
6. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6(4):443-450.
7. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2005; 11(9):1107-1111.
8. Rich S. Executive Summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998. Co-sponsored by The World Health Organization. 1998.
9. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284(24):3160-3168.
10. Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc* 2000; 75(6):625-630.
11. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. [Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension]. *J Cardiol* 2001; 37(2):110-111.
12. Colle IO, Moreau R, Godinho E et al. Diagnosis of portopulmonary hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology* 2003; 37(2):401-409.
13. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2000; 6(4):453-458.
14. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest* 2003; 123(2):562-576.



15. Herve P, Lebrec D, Brenot F et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J* 1998; 11(5):1153-1166.
16. Galie N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Respir J*. 2009 Sep 24
17. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(9):1023-1030.
18. Ricci GL, Melgosa MT, Burgos F et al. Assessment of acute pulmonary vascular reactivity in portopulmonary hypertension. *Liver Transpl* 2007; 13(11):1506-1514.
19. Melgosa M, Blanco I, Ricci GL et al. Long term treatment with inhaled iloprost in patients with portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:A697.
20. Provencher S, Herve P, Jais X et al. Deleterious effects of beta-blockers on exercise capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology* 2006; 130(1):120-126.
21. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):40S-47S.
22. Navasa M, Bosch J, Reichen J et al. Effects of verapamil on hepatic and systemic hemodynamics and liver function in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Hepatology* 1988; 8(4):850-854.
23. Ribas J, Angrill J, Barbera JA et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999; 13(1):210-212.
24. Galie N, Seeger W, Naeije R et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S):81S-88S.
25. Krowka MJ, Frantz RP, McGoon MD et al. Improvement in pulmonary hemodynamics during intravenous epoprostenol (prostacyclin): A study of 15 patients with moderate to severe portopulmonary hypertension. *Hepatology* 1999; 30(3):641-648.
26. Rafanan AL, Maurer J, Mehta AC et al. Progressive portopulmonary hypertension after liver transplantation treated with epoprostenol. *Chest* 2000; 118(5):1497-1500.
27. Swanson KL, McGoon M, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A683.
28. Benza RL., Tallaj JA, Rayburn BK et al. The safety of treprostinil sodium therapy in cirrhosis-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:A277.
29. Hoepfer MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G et al. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007; 30(6):1096-1102.



30. Segal ES, Valette C, Oster L et al. Risk management strategies in the postmarketing period : safety experience with the US and European bosentan surveillance programmes. *Drug Saf* 2005; 28(11):971-980.
31. Hoepfer MM, Halank M, Marx C et al. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25(3):502-508.
32. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169(4):441-447.
33. Girgis RE, Mathai SC, Krishnan JA et al. Long-term outcome of bosentan treatment in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24(10):1626-1631.
34. Galie N, Badesch D, Oudiz R et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(3):529-535.
35. Treiber G, Csepreghi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis* 2005; 23(1):6-10.
36. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353(20):2148-2157.
37. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E et al. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28(3):563-567.
38. Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. *Liver Transpl* 2009;15:30-36.
39. Hemnes AR, Robbins IM. Sildenafil monotherapy in portopulmonary hypertension can facilitate liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:15-19.
40. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Combination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* 2002;136:515-522.
41. Saner FH, Nadalin S, Pavlakovic G et al. Portopulmonary hypertension in the early phase following liver transplantation. *Transplantation* 2006; 82(7):887-891.
42. Sussman N, Kaza V, Barshes N et al. Successful liver transplantation following medical management of portopulmonary hypertension: a single-center series. *Am J Transplant* 2006; 6(9):2177-2182.
43. Mair P, Kaehler CH, Pomaroli A et al. Orthotopic liver transplantation in a patient with severe portopulmonary hypertension. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(4):513-518.
44. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation* 1999; 67(8):1087-1093.
45. Grannas G, Neipp M, Hoepfer MM et al. Indications for and outcomes after combined lung and liver transplantation: a single-center experience on 13 consecutive cases. *Transplantation* 2008; 85(4):524-531.