

Premio

Síndrome hepato-pulmonar. Análisis fisiopatológico e implicaciones clínicas*

A. Agustí García-Navarro**

Introducción

Hace más de un siglo, en 1884, Flückinger describió el caso de una paciente afectada de hepatopatía crónica y cianosis.¹ Desde entonces, otros muchos autores han referido la asociación entre hipoxemia arterial y enfermedad hepática. Para explicarla se han propuesto numerosas hipótesis. Sin embargo, sólo en los últimos 4 años y a la luz de los resultados aportados por tecnologías innovadoras, se ha empezado a dilucidar su causa real. En efecto, evidencias recientes muestran que los pacientes con cirrosis hepática presentan alteraciones en la regulación del tono vascular pulmonar en estrecha relación con el grado de disfunción hepatocelular, y que dichas alteraciones pueden ser causa de hipoxemia arterial. Para describir tal situación se ha propuesto el término «síndrome hepato-pulmonar».

El síndrome hepato-pulmonar presenta un doble interés: fisiopatológico y clínico. Fisiopatológico porque tal asociación proporciona un «modelo» natural para estu-

diar la influencia de las anomalías de la circulación pulmonar sobre el intercambio de gases en ausencia de otro tipo de patología cardíaco-respiratoria. Clínico debido a la actual importancia terapéutica del trasplante hepático. En efecto, hasta hace relativamente poco tiempo parecía establecido que la presencia de hipoxemia arterial bastaba por sí sola para contraindicar su indicación. Por contra, resultados muy recientes pueden obligar a reconsiderar tal concepto si se confirma que la sustitución del parénquima hepático enfermo puede hacer desaparecer la hipoxemia arterial asociada al síndrome hepato-pulmonar. En tal caso, la presencia de hipoxemia arterial no sólo dejaría de contraindicar la intervención sino que debería ser considerada como un factor más que la indique. A continuación se revisan los datos experimentales más recientes que han llevado a la re-definición actual del síndrome hepato-pulmonar y se comentan sus implicaciones clínico-terapéuticas más importantes.

Revisión crítica de la literatura

Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar alteración del intercambio pulmonar de gases por causas diversas. No es extraño que un paciente con hepatopatía alcohólica sea fumador y/o haya presentado episodios repetidos de neumonía por aspiración que puedan dar lugar a patología pulmonar. Las descompensaciones ascíticas de estos enfermos modifican substancialmente la motilidad diafragmática, condicionando una cierta hipoventilación de ambas bases pulmonares. Esta mal-distribución de la ventilación alveolar puede ser asimismo causa de hipoxemia arterial; todo ello se ve particularmente agravado si, como ocurre ocasionalmente, coexiste derrame pleural y ascitis. Sin embargo, existen numerosas comunicaciones de pacientes con cirrosis e hipoxemia arterial que no presentan ascitis, derrame pleural o patología pulmonar propia. Por ello, *tan sólo debe incluir-*

* Premio de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Palma de Mallorca de 1991.

** Jefe del Servicio de Neumología del Hospital de la S.S. de Son Dureta.

se bajo el epígrafe de síndrome hepato-pulmonar aquellas alteraciones de la función pulmonar (específicamente del intercambio pulmonar de gases) que aparece en un paciente con hepatopatía crónica (normalmente cirrosis hepática) en ausencia de cualquier otra enfermedad pulmonar o cardíaca aparente que pudiera explicarla. Deben excluirse específicamente todas las causas habituales y obvias de alteración del intercambio de gases en el enfermo cirrótico.

Puede considerarse que la primera referencia histórica a lo que hoy es conocido como «síndrome hepato-pulmonar» se produjo a finales del siglo pasado. Flückinger describió el caso de una paciente joven afecta de cirrosis hepática, cianosis y acropaquia en ausencia de enfermedad cardiorespiratoria aparente.¹ Desde entonces se han propuesto diversas hipótesis para explicar tal asociación. Las más importantes han sido:¹ alteraciones en la afinidad de la hemoglobina para con el oxígeno;² presencia de comunicaciones arteriovenosas;³ alteraciones en la difusión alvéolo-capilar del oxígeno; y⁴ alteraciones en las relaciones ventilación-perfusión (V_A/Q).

a) Disminución de la afinidad de la hemoglobina para con el oxígeno. Esta fue la primera de las hipótesis ofrecidas para explicar la asociación de cianosis y hepatopatía.² Cuando técnicamente fue posible medir el valor de saturación de la oxihemoglobina (SO_2), se comprobó que los pacientes con cirrosis y cianosis presentaban una cifra de SO_2 arterial inferior a 80 % y se sugirió que ello se debía a una disminución de la afinidad de la hemoglobina para con el oxígeno. Sin embargo, cuando con posterioridad también fue posible determinar el valor de la presión parcial de oxígeno en sangre (PO_2), se comprobó que estos pacientes presentaban *hipoxemia arterial*. Esta observación implica, con independencia de cualquier anomalía en la afinidad de la hemoglobina para con el oxígeno, una alteración *intrínseca* en el intercambio pulmonar de gases. Hoy en día sabemos que ambos mecanismos coe-

xisten en estos enfermos,^{2, 3} pero que el más importante con mucho es la alteración del intercambio pulmonar de gases.

b) Comunicaciones arterio-venosas (AV). La presencia de algún tipo de comunicación arterio-venosa ha constituido la explicación clásica de la hipoxemia del enfermo cirrótico. Se han propuesto dos tipos diferentes de comunicaciones arterio-venosas: (i) porto-pulmonares; y (ii) intra-pulmonares.

i) *Comunicaciones AV porto-pulmonares.* El desarrollo de hipertensión portal es una consecuencia frecuente y grave de la cirrosis hepática.⁴ La presencia de hipertensión portal comporta el desarrollo de una importante red de colaterales vasculares que tratan de evitar la elevada resistencia al flujo que ofrece el hígado cirrótico. La aparición de varices esofágicas es una de las manifestaciones clínicas más importantes de dicha red vascular.⁴ Formando parte de la misma proliferación vascular anómala, diversos estudios han demostrado la presencia de comunicaciones arterio-venosas directas entre la circulación portal y la circulación pulmonar.^{2, 4} Se ha sugerido que este tipo de *shunt* pudiera explicar la hipoxemia arterial asociada a la cirrosis hepática.^{2, 4, 5} Tal teoría, sin embargo, debe hacer frente a dos críticas. En primer lugar, aproximadamente el 30 % de pacientes con cirrosis presentan hipoxemia arterial,⁴ mientras que las comunicaciones arteriovenosas entre la circulación portal y la circulación pulmonar han sido descritas tan sólo de forma ocasional y con una incidencia muy inferior.^{2, 5} Por otra parte, el contenido de oxígeno de la sangre portal es muy superior al contenido venoso mixto de oxígeno.² En consecuencia, para que pueda atribuirse responsabilidad etiopatogénica en la hipoxemia de la cirrosis a tales comunicaciones porto-pulmonares, el flujo sanguíneo que debiera circular a su través debería ser muy superior al habitualmente referido. Por todo ello, la mayoría de autores consideran poco importante el papel etiopatogénico de las posibles comunicaciones AV porto-pulmonares.^{2, 5}

ii) *Comunicaciones AV intra-pulmonares.* En algunos enfermos, la hipoxemia arterial asociada al síndrome hepato-pulmonar puede agravarse al adoptar la posición de ortostatismo. Este fenómeno de *ortodeoxia*^{5, 6} puede acompañarse incluso de incremento de la sensación disneica experimentada por el enfermo (*platipnea*). Clásicamente fue interpretado como expresión de la existencia de comunicaciones AV en las bases de ambos pulmones.⁷ Por efecto de la gravedad, al pasar de posición de decubito supino a ortostatismo, el flujo sanguíneo que circularía a través de dichas comunicaciones AV aumentaría notablemente. Con ello se produciría un incremento en la fracción de shunt intrapulmonar y un deterioro en el valor de PO₂ arterial. Datos experimentales recientes,² sin embargo, permiten explicar la presencia de ortodeoxia en base a un menor tono vascular pulmonar en estos enfermos, sin necesidad de invocar la existencia de comunicaciones AV anatómicas (ver más adelante).

Por otra parte, diversos estudios han demostrado que si se inyecta en una vena periférica de un paciente con cirrosis e hipoxemia arterial un bolus de macromoléculas marcadas radioactivamente, se detecta actividad isotópica en gran número de órganos de la circulación sistémica, principalmente el parénquima renal.⁸ Ello indica que dichas macromoléculas han atravesado el filtro capilar pulmonar. En un individuo sano, el diámetro de los capilares pulmonares es inferior al tamaño de dichas macromoléculas, por lo que estas últimas quedan «atrapadas» en la microcirculación pulmonar. Que en el paciente cirrótico sean capaces de atravesar dicho filtro admite dos explicaciones diferentes; 1) existencia de comunicaciones directas entre la circulación arterial y la circulación pulmonar que evitan el filtro capilar; y/o, 2) marcada dilatación capilar pulmonar. Diversos estudios radiológicos y/o anatómicos han demostrado la presencia de comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares en los enfermos con cirrosis.⁹ Cuando dichas comunicaciones arterio-

venosas se sitúan en la superficie pleural, su especial morfología puede recordar la imagen de una «araña vascular» (*spider neví*),⁹ signo clínico princeps de las alteraciones hemodinámicas asociadas a la cirrosis hepática.¹⁰ Sin embargo, la observación de comunicaciones AV anatómicas en el parénquima pulmonar de estos pacientes no es frecuente. El hallazgo anatomopatológico más frecuente es una marcada dilatación capilar y precapilar.⁹ Dicha dilatación microvascular motiva que la radiografía PA de tórax de algunos pacientes con cirrosis presente un patrón bilateral de aspecto difuminado, que recuerda el patrón en «vidrio esmerilado» propio de las enfermedades intersticiales pulmonares.⁶ Por ello, aunque algunos pacientes con cirrosis pueden presentar comunicaciones AV intrapulmonares,⁹ la mayoría de autores^{2, 5} consideran que éstas no constituyen la explicación del síndrome hepato-pulmonar.

c) **Alteraciones en la difusión alvéolo-capilar del oxígeno.** Teóricamente, las alteraciones en el proceso de transferencia por difusión pasiva del oxígeno desde el gas alvéolar hasta el capilar pulmonar son causa de hipoxemia.³ Sin embargo, en la práctica clínica parecen ser de escasa relevancia excepto en los pacientes con patología intersticial pulmonar, especialmente en situación de ejercicio.¹¹ Al igual que estos últimos, los pacientes con cirrosis hepática también pueden presentar disminución de la cifra de PO₂ arterial con el ejercicio.^{2, 12} Por ello, algunos autores habían sugerido que la difusión alvéolo-capilar del O₂ pudiera estar alterada en dichos pacientes.^{2, 5} Aunque los enfermos con cirrosis no presentan alteración alguna en el intersticio pulmonar que pudiera explicar dicho «bloqueo alvéolo-capilar», esta teoría parecía verse soportada por la presencia ocasional en algunos enfermos de un patrón radiológico «en vidrio esmerilado» y la frecuente coexistencia en pacientes con cirrosis de una capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DL_{CO}) disminuida,² de nuevo en claro paralelismo con lo observado en pacientes

con fibrosis pulmonar.¹¹ Sin embargo, las primeras parecen ser debidas, tal como se ha comentado con anterioridad, a la marcada dilatación capilar del paciente con cirrosis y no al depósito de colágeno en el espacio intersticial que aparece en la fibrosis pulmonar. Por otra parte, debido a que el oxígeno y el monóxido de carbono poseen una capacidad de difusión muy diferente, las alteraciones en la DL_{CO} no tienen porque reflejar necesariamente una alteración en la difusión del oxígeno. Por tanto, para soportar la hipótesis de una alteración en la difusión alvéolo-capilar del O_2 como causa de hipoxemia en la cirrosis fue necesario recurrir a una explicación alternativa. La marcada dilatación observada en los capilares pulmonares supone posiblemente un incremento en la distancia a recorrer por las moléculas de oxígeno en su tránsito desde el gas alvéolar hasta alcanzar la hemoglobina que circula por el centro del flujo capilar.¹³ Por otra parte, es conocido que la cirrosis hepática suele asociar importantes alteraciones hemodinámicas caracterizadas básicamente por una marcada elevación del gasto cardíaco.¹⁴ Ello supone la reducción del tiempo de tránsito capilar. La combinación de dilatación capilar (mayor distancia a recorrer) y menor tiempo de contacto entre la sangre capilar y el gas alveolar pudiera comportar una limitación *funcional* para la difusión de las moléculas de oxígeno entre ambos extremos del sistema. Semejante situación se acrecentaría todavía más en condiciones de ejercicio por el aumento fisiológico del gasto cardíaco durante el esfuerzo. Se explicaría así la disminución en la cifra de PO_2 arterial que puede observarse en el paciente con cirrosis durante el ejercicio. Dicho mecanismo ha sido bautizado con el nombre de «alteración difusión-perfusión»¹³ (figura 1). Aunque se trata de una hipótesis muy difícil de comprobar, existe evidencia experimental compatible. En efecto, en pacientes con cirrosis e hipoxemia severa (en los que se demuestra la presencia de valores importantes de shunt) (ver más adelante), la respiración de 100 % de O_2 eleva su

cifra de PaO_2 hasta los valores esperados en un individuo sano (400-500 mmHg).^{2, 5, 6} Semejante respuesta gasométrica no se observaría nunca en caso de tratarse de un shunt arterio-venoso anatómico.³ Sin embargo, este tipo de comportamiento sí puede explicarse si se acepta la posibilidad de una alteración «difusión-perfusión». En efecto, la elevación de la presión alveolar de O_2 que comporta la respiración de oxígeno al 100 % acentúa de forma muy importante la diferencia de presión entre el alvéolo y el centro del capilar (figura 1) y con ello se favorece la oxigenación de las moléculas de hemoglobina que circulan por el centro del capilar.¹³

d) Anomalías en las relaciones ventilación-perfusión pulmonares. Las alteraciones ventilación-perfusión (V_A/Q) pulmonares son la causa más frecuente de hipoxemia arterial en cualquier tipo de patología pulmonar.¹⁵ Teóricamente reconocen dos orígenes diferentes: alteraciones en la cantidad de *ventilación* que la unidad alvéolar recibe (suponiendo que se mantenga intacta su *perfusión*) y viceversa, alteraciones en la *perfusión capilar* (si no se produce modificación alguna de la ventilación alvéolar).

i) *Alteraciones en la distribución de la ventilación alveolar.* El paciente con cirrosis hepática reúne numerosas condiciones potencialmente capaces de alterar la distribución de la ventilación alveolar.¹⁶ En primer lugar, los pacientes con hepatopatía crónica no están exentos de poder presentar algunas enfermedades intrínsecamente pulmonares comunes en el resto de la población general.² Por ejemplo, muchos pacientes con cirrosis de origen alcohólico son al mismo tiempo fumadores crónicos. La coexistencia de broncopatía crónica (o asma bronquial) puede evidentemente ser causa de hipoxemia arterial a través de este mecanismo etiopatogénico. No obstante, se han descrito pacientes con hipoxemia arterial a través de este mecanismo etiopatogénico. No obstante, se han descrito pacientes con hipoxemia arterial y cirrosis hepática que no asociaban enfermedad respiratoria intrínseca al-

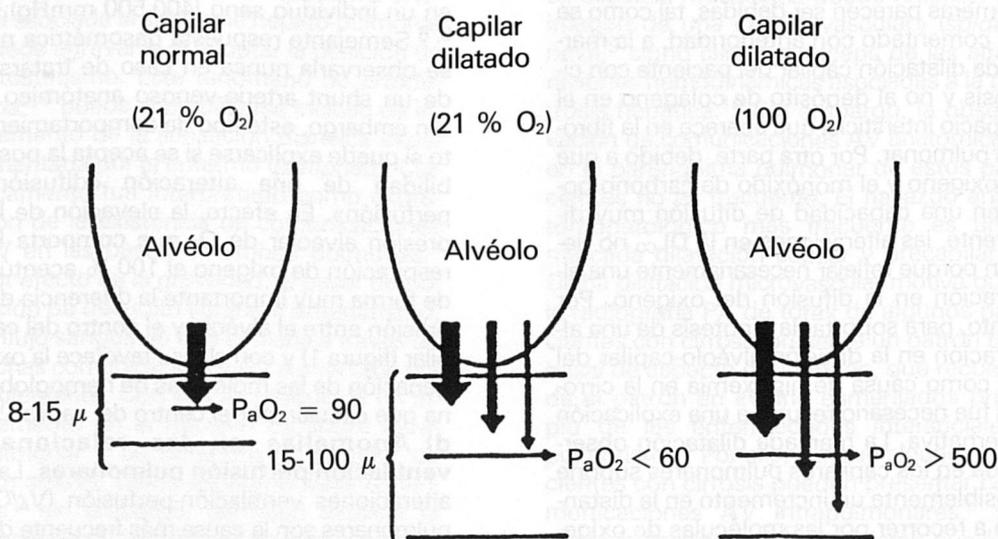


Figura 1. Esquema que muestra el mecanismo fisiopatológico subyacente a una hipotética «alteración difusión-perfusión». Para más explicaciones ver texto (modificado de Krowka).¹³.

guna. Un segundo mecanismo por el cual los pacientes con cirrosis pueden presentar anomalías en la distribución de la ventilación alveolar (y por tanto hipoxemia arterial) dependería de algunas de las complicaciones más frecuentes de la cirrosis *per se*. Por ejemplo, la presencia de ascitis (especialmente si es a tensión) puede desplazar ambos hemidiafragmas en dirección craneal e interferir con la correcta ventilación de ambas bases pulmonares. En estos casos es frecuente observar la presencia de atelectasias laminares bibasales. Es evidente que ello condiciona una ventilación alveolar no homogénea y puede ser causa potencial de hipoxemia arterial. Tal composición de lugar es igualmente válida para aquellos pacientes con cirrosis afectados de derrame pleural (ocasionalmente sin ascitis) e incluso, en casos mucho más leves, cabe invocar la posibilidad de que la frecuente retención hídrica que se da en la cirrosis pueda ser causa de edema intersticial e interferir a su vez con la correcta distribución de la ventilación alveolar.¹⁷ De nuevo, sin embargo, se han

descrito² pacientes con hipoxemia arterial en los que no se ha podido demostrar ninguna de estas alteraciones (ascitis, derrame pleural, retención hídrica). Tal como se ha comentado en la introducción, es este subgrupo el que queda definido bajo el epígrafe «síndrome hepato-pulmonar».

ii) *Alteraciones de la perfusión capilar (desaparición del fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica)*. En una hipotética unidad alveolar, la eficacia del intercambio gaseoso será máxima cuando la cantidad de ventilación (V_A) que reciba sea equivalente (idealmente, igual) a la cantidad de perfusión (Q) que obtenga (cociente V_A/Q = 1).³ La presencia de unidades alveolares con cocientes V_A/Q inferiores a la unidad (en el caso extremo V_A/Q = 0 o shunt) comporta la aparición de hipoxemia arterial. Con objeto de preservar tal relación, el parénquima pulmonar normal posee un mecanismo denominado «fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica» (FVPH). Frente a hipoxia alveolar (en general producida por una V_A ineficaz), se produce constricción arteriolar que li-

mita la perfusión de dicha zona mal ventilada. La reducción paralela de Q y V_A permite restablecer la relación V_A/Q y preservar hasta cierto punto la integridad de la gasometría arterial. En 1972, Daoud et al¹⁸ propusieron que la cirrosis hepática asociaría una desaparición completa del fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica. En tal caso, muchas unidades alveolares estarían sobre-perfundidas (en relación a su ventilación alveolar) con lo que la relación V_A/Q sería inferior a la unidad. Ello explicaría la hipoxemia arterial de estos pacientes. Algunos años más tarde, Naeije y colaboradores estudiaron un grupo más amplio de pacientes con cirrosis y concluyeron que aunque algunos de ellos realmente presentaban abolición del FVPH («non responders»), otros enfermos con cirrosis mantenían intacto tal mecanismo («responders»).¹⁹ Cuando compararon los valores de PO_2 arterial entre ambos grupos de pacientes no pudieron demostrar ninguna diferencia significativa, por lo que concluyeron que la alteración en el FVPH no era probablemente la causa de hipoxemia arterial en estos enfermos.¹⁹ Cabe señalar, sin embargo, que ninguno de ambos grupos utilizó una metodología capaz de cuantificar realmente el grado de alteración V_A/Q o los efectos que la hipoxia alveolar pudiera ejercer sobre dichos cocientes. Por ello, la hipótesis de una anómala reactividad vascular pulmonar como factor causal del síndrome hepato-pulmonar resultaba muy atractiva pero no demostrada. Dicha anómala reactividad vascular debiera ser enmarcada en el contexto más amplio de las frecuentes alteraciones hemodinámicas asociadas a la cirrosis hepática.^{14, 20} Es conocido que estos pacientes presentan frecuentemente una marcada vasodilatación arterial sistémica y un valor de gasto cardíaco muy elevado.^{14, 20} Por otra parte, uno de los signos clínicos más frecuentes de la cirrosis hepática es la presencia de arañas vasculares cutáneas que, al fin y al cabo, no son sino un tipo de alteración vascular de expresión cutánea.^{4, 10}

Estudios experimentales más recientes

Hace tan solo cuatro años ninguna de las diferentes hipótesis ofrecidas para explicar el síndrome hepato-pulmonar había sido probada o refutada de forma fehaciente. En gran parte ello se debía a dos motivos fundamentales. De un lado, la marcada diversidad de factores potencialmente capaces de producir hipoxemia arterial en un paciente con cirrosis (enfermedades respiratorias propiamente dichas, retención hídrica, posible alteración vascular).^{2, 16} Por ello, una selección extraordinariamente cuidadosa de los pacientes a estudiar era fundamental si se pretendía obtener conclusiones válidas. De otra parte, existía un claro problema metodológico. Las técnicas convencionales para el estudio del intercambio pulmonar de gases son incapaces de cuantificar la importancia relativa de los diversos factores *intrapulmonares* (shunt, alteración V_A/Q , anomalía en la difusión alvéolo-capilar de O_2) y *extrapulmonares* (consumo de oxígeno, ventilación minuto, gasto cardíaco) que modulan la intercambio gaseoso en el ser humano.^{3, 15} Ello cambió radicalmente con el advenimiento de la denominada «técnica de eliminación de gases inertes múltiples» (TGIM).^{21, 22} Aunque se trata de una metodología que se ha revelado básica para comprender mejor los mecanismos que subyacen al síndrome hepato-pulmonar, la exposición de sus aspectos metodológicos excede el ámbito de esta revisión. Se remite al lector interesado a textos más especializados.^{3, 21, 22, 23} En 1987 se empleó por vez primera la TGIM para estudiar los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al síndrome hepatopulmonar.²⁴ Dicho estudio fue efectuado en 15 pacientes con cirrosis en situación clínica estable. Con objeto de evitar al máximo cualquier otra posible causa de alteración de la función pulmonar no directamente relacionada con la cirrosis *per se*, ninguno de los pacientes seleccionados presentaba enfermedad cardiorrespiratoria intrínseca alguna, ascitis o

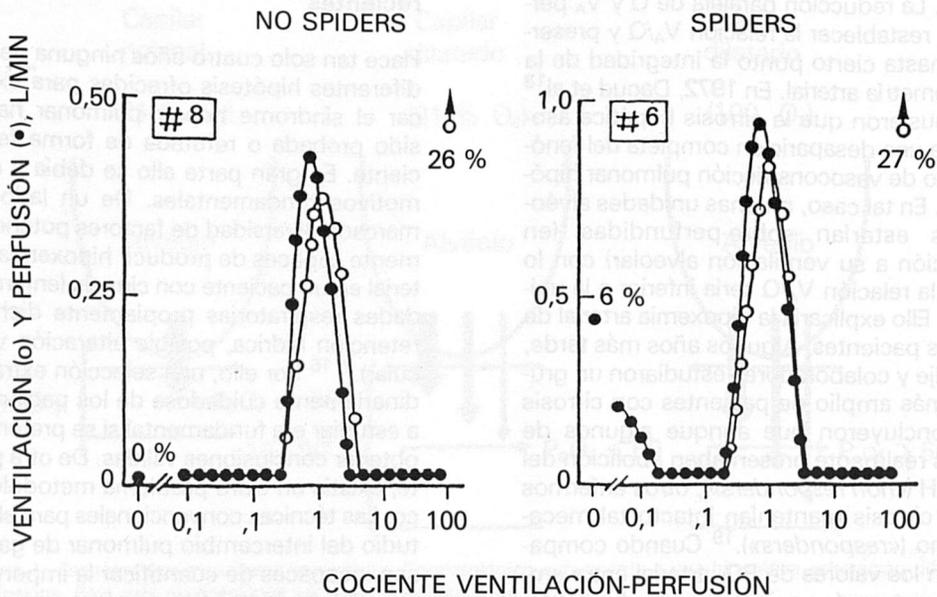
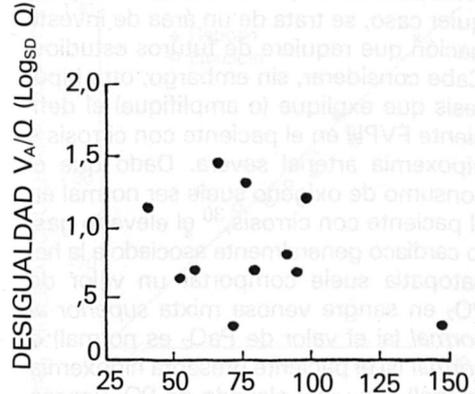
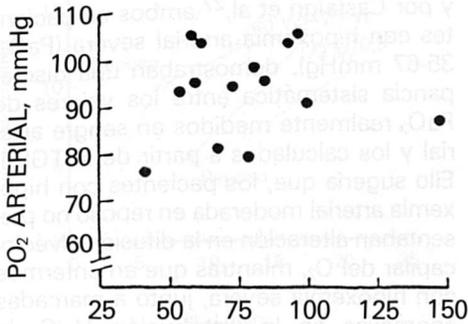


Figura 2. Distribuciones V_A/Q en dos pacientes estudiados por Rodríguez-Roisín et al.²⁴. A la izquierda se presenta un paciente (sin arañas vasculares) que presentaba una distribución V_A/Q normal. Obsérvese que no existe shunt, que ambas distribuciones son simétricas, estrechas y que se hallan centradas alrededor de un cociente V_A/Q aproximadamente equivalente a la unidad. En claro contraste, el paciente mostrado a la derecha (que tenía arañas vasculares cutáneas en la exploración física), presenta una distribución de la perfusión bimodal (con perfusión dirigida hacia unidades con cociente V_A/Q inferior a 0,1 y un 6 % de shunt [$V_A/Q = 0$]). Para más explicaciones, véase texto (reproducido con permiso de *J Hepatol*).²

retención hídrica significativa.²⁴ Para evaluar el grado de reactividad vascular pulmonar y su influencia sobre las distribuciones V_A/Q , los pacientes fueron estudiados en reposo respirando aire ambiente, una muestra hipóxica (12 % O_2) y una muestra hiperóxica (100 % O_2). Este primer estudio demostró que: 1) en ausencia de enfermedad cardiorespiratoria aparente, los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar alteraciones en la distribución V_A/Q inferiores a 0,1 (figura 2); 2) dichas alteraciones V_A/Q no guardan relación alguna con patología de la vía aérea, como demuestra la ausencia de correlación entre los flujos mesoespiratorios y el valor de PO_2 o el grado de maldistribución V_A/Q (figura 3); 3) el FVPH se hallaba totalmente abolido en algunos enfermos, indemne en otros y moderada-

mente alterado en el resto; y 4) aquellos pacientes con peor función hepatocelular se caracterizaban por presentar alteraciones hemodinámicas más severas (mayor gasto cardíaco, más vasodilatación sistémica y pulmonar), menor respuesta vascular pulmonar a la hipoxia, más anomalías V_A/Q y mayor hipoxemia arterial. Además, este último grupo de pacientes parecía poder ser identificado desde el punto de vista clínico por la presencia de abundantes arañas vasculares cutáneas (figura 2). Los autores concluyeron que la causa de la hipoxemia en la cirrosis hepática era una anomalía en la distribución de cocientes V_A/Q cuyo origen debía buscarse en la existencia de un tono vascular pulmonar anormalmente bajo, caracterizado en su caso más extremo por una mínima respuesta frente al estímulo hipóxico al-



FLUJO ESPIRATORIO MÁXIMO AL 75 % DE LA FVC
(% valor de referencia)

Figura 3. Relación entre el flujo máximo al 75 % de la capacidad vital forzada (FVC) (expresado en forma de porcentaje del valor de referencia) y: (1) cifra de PO₂ arterial (izquierda); y, (2) dispersión de la distribución de la perfusión pulmonar (derecha), obtenido a través de TGIM, como índice de maldistribución V_A/Q.²⁴ Obsérvese la ausencia de relación entre dichas variables lo que sugiere que la alteración del intercambio pulmonar de gases presente en estos pacientes no se hallaba relacionada con disfunción de la vía aérea. Debía ser explicada por tanto a través de una disregulación vascular (reproducido con permiso de *J Hepatol*).²

veolar.²⁴ La existencia de relación entre el grado de función hepática y la severidad de las anomalías observadas en el intercambio pulmonar de gases sugería que estas últimas aparecerían posiblemente a lo largo de la evolución del enfermo, de forma que serían prácticamente inexistentes al inicio del cuadro clínico y, a medida que la cirrosis evolucionaba, se harían cada vez más patentes.²⁴ La presencia de arañas vasculares podría constituir un signo clínico útil para detectar aquellos enfermos con mayores alteraciones vasculares pulmonares.

Dos años después, Melot et al²⁵ confirmaron estos hallazgos y extendieron su análisis matemático para demostrar la importancia de los factores extra-pulmonares en la modulación del nivel de oxigenación arterial de estos enfermos (ver más adelante). Por otra parte, Edell et al²⁶ and Castaign et al²⁷ publicaron los resultados obtenidos en dos grupos de enfermos con hipoxemia arterial severa (PaO₂ 50-60 mmHg). Utilizando de nuevo la TGIM, de-

mostraron que estos enfermos presentaban alteraciones V_A/Q mucho más importantes, con 20 % del gasto cardíaco perfundiendo unidades alveolares con cociente V_A/Q de 0 (shunt). Finalmente, Erikson et al²⁸ han aportado datos todavía preliminares que parecen demostrar que todas estas alteraciones V_A/Q *desaparecen después del trasplante hepático*. Ello confirmaría que las alteraciones vasculares pulmonares asociadas a la cirrosis hepática se hallan en estrecha relación con el grado de insuficiencia hepatocelular.

Cuál o cuáles son los mediadores bioquímicos precisos que modulan tal relación es todavía desconocido. Pudiera tratarse de alguna sustancia(s) que el hígado enfermo no metabolizase (o catabolizase) adecuadamente.² Dicha sustancia(s) podría ejercer su efecto sobre la circulación pulmonar bien de forma directa a nivel del músculo liso vascular o bien a través de la modificación alguno de los sistemas reguladores del tono vascular pulmonar recientemente descritos a nivel de la célula

endotelial (EDRF, endotelina).²⁹ En cualquier caso, se trata de una área de investigación que requiere de futuros estudios. Cabe considerar, sin embargo, otra hipótesis que explique (o amplifique) el deficiente FVPH en el paciente con cirrosis e hipoxemia arterial severa. Dado que el consumo de oxígeno suele ser normal en el paciente con cirrosis,³⁰ el elevado gasto cardíaco generalmente asociado a la hepatopatía suele comportar un valor de PO_2 en sangre venosa mixta superior al normal (si el valor de PaO_2 es normal) o normal (si el paciente presenta hipoxemia arterial). Un valor elevado de PO_2 venosa mixta disminuye la respuesta vasopresora pulmonar a la hipoxia.³¹ Es posible, por tanto, que al avanzar la severidad de la disfunción hepatocelular y agravarse el estado cardiocirculatorio hiperkinético del paciente, el valor de PO_2 venosa mixta aumente e interfiera con la regulación normal del tono vascular pulmonar. Ello comportaría un deterioro de las relaciones V_A/Q y la aparición consiguiente de hipoxemia arterial.²⁷ A su vez, esta última supondría un mayor estímulo para el gasto cardíaco, lo que de nuevo implicaría un superior valor de PO_2 venosa mixta. Con ello se establecería un círculo cerrado que, en definitiva, interferiría con la normal regulación del tono vascular pulmonar y con la eficacia del intercambio gaseoso.

Como se ha comentado anteriormente, algunos autores habían sugerido que la difusión alvéolo-capilar del oxígeno pudiera hallarse alterada en pacientes con síndrome hepato-pulmonar. Sin embargo, hasta el advenimiento de la TGIM ésta era una hipótesis no comprobada. Mediante su empleo y a través de la comparación de los valores de PaO_2 calculada por la TGIM y los realmente medidos en sangre arterial, Rodríguez-Roisin et al concluyeron que en los pacientes por ellos estudiados (sin hipoxemia arterial importante) no existía limitación alguna en la difusión del oxígeno desde el aire alveolar hasta la sangre capilar.²⁴ Melot et al alcanzaron similares conclusiones en un estudio publicado posteriormente en el que se incluían

pacientes con cifras de PaO_2 ligeramente inferiores (69-89 mmHg).²⁵ Sin embargo, los resultados publicados por Edell et al²⁶ y por Castaign et al,²⁷ ambos en pacientes con hipoxemia arterial severa (PaO_2 , 35-67 mmHg), demostraban una discrepancia sistemática entre los valores de PaO_2 realmente medidos en sangre arterial y los calculados a partir de la TGIM. Ello sugería que, los pacientes con hipoxemia arterial moderada en reposo no presentaban alteración en la difusión alvéolo-capilar del O_2 , mientras que en enfermos con hipoxemia severa, junto a marcadas anomalías en la distribución V_A/Q , la transferencia de O_2 por difusión pasiva también puede hallarse alterada.

Una hipotética alteración en la difusión alvéolo-capilar del O_2 debiera verse notablemente acrecentada durante el ejercicio debido a la reducción del tiempo de tránsito capilar que éste comporta.³ Los enfermos con cirrosis presentan a menudo deterioro del valor de PaO_2 arterial con el esfuerzo.^{2, 5} En 1989 Agustí et al¹² analizaron los mecanismos reguladores del intercambio pulmonar de gases durante el esfuerzo en un grupo de pacientes con cirrosis (los criterios de inclusión eran idénticos a los utilizados en el estudio de Rodríguez-Roisin et al²⁴ de 1987). Este estudio demostró que: 1) el valor de resistencia vascular pulmonar (PVR) no se modificaba con el ejercicio (Figura 4). Ello se halla en claro contraste con lo observado en el individuo sano, en el que el valor de PVR disminuye con el esfuerzo debido a la superior dilatación y reclutamiento capilar que este último induce. Ello sugiere que la circulación pulmonar del enfermo cirrótico se halla ya extremadamente dilatada en reposo. Dado que no existe la posibilidad de mayor dilatación o reclutamiento capilar con el esfuerzo, el superior valor de gasto cardíaco asociado al ejercicio debe resultar necesariamente en un incremento en los valores de presión arterial pulmonar (tal como se comportaría un sistema mecánico rígido). La figura 4 muestra precisamente tal comportamiento;² las anomalías de la distribución V_A/Q

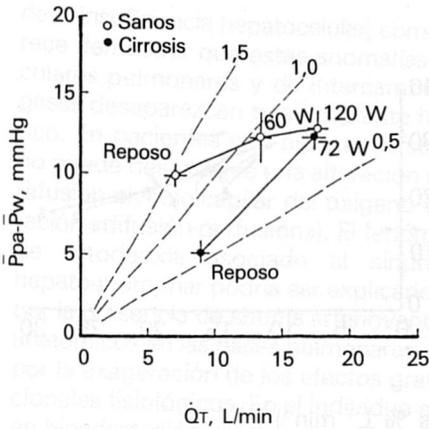


Figura 4. Valores medios (\pm SEM) de presión de perfusión pulmonar (presión arterial pulmonar media menos presión capilar pulmonar) y gasto cardíaco, en reposo y durante diferentes niveles de ejercicio (watts [W]) en pacientes cirróticos (círculos cerrados) y en sujetos sanos control (círculos abiertos).¹² Las líneas discontinuas corresponden a isopletas con igual valor de resistencia vascular pulmonar (PVR). Obsérvese que, al contrario que los sujetos sanos, los pacientes con cirrosis no muestran el normal descenso en el valor de PVR con el ejercicio. De hecho, el valor de PVR en reposo y ejercicio para estos enfermos se sitúa a lo largo de la misma isopleta, lo que sugiere la presencia de una marcada dilatación pulmonar ya en reposo (reproducido con permiso de *Am Rev Respir Dis*).¹²

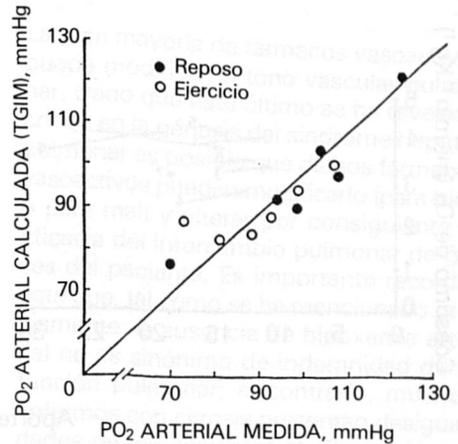


Figura 5. Valores de PO_2 arterial *médicos* y *calculados* a partir de las distribuciones V_A/Q en seis pacientes con cirrosis hepática estudiados en reposo (círculos cerrados) y durante ejercicio submáximo (círculos abiertos).¹² La ausencia de diferencias sistemáticas entre ambos (nótese que todos los valores se sitúan sobre la línea de identidad) sugiere la ausencia de limitación en la difusión alvéolo-capilar del oxígeno. Para más explicaciones, ver texto (reproducido con permiso de *Am Rev Respir*).¹²

presentes en reposo no se modificaron durante el esfuerzo. Además, la comparación de los valores teóricos y medidos de PaO_2 no mostró diferencias significativas ni en reposo ni durante el esfuerzo (Figura 5), lo que sugería que no existía alteración en la difusión alvéolo-capilar del oxígeno durante el esfuerzo. Debe señalarse, sin embargo, que estos pacientes presentaban cifras de PaO_2 normales o mínimamente alteradas, por cuanto esta conclusión no puede ser extrapolada inmediatamente a pacientes con hipoxemia arterial severa en los que es posible que la limitación en la difusión alvéolo-capilar del O_2 pueda jugar un papel importante durante el ejercicio (como ya parece haber sido demostrado en reposo);^{26, 27} y a pesar de que la eficacia del parénquima pulmonar como intercambiador de gases no se modificó con el esfuerzo, el valor de PO_2 ar-

terial disminuyó con el ejercicio. La aparente paradoja de un deterioro en el grado de oxigenación arterial con el esfuerzo sin que se produjese de forma concomitante un deterioro de la distribución V_A/Q y/o una limitación en la difusión alvéolo-capilar del O_2 se explica por el efecto «compensador» que ejercen la elevación del gasto cardíaco y ventilación minuto que estos pacientes presentan en reposo. En efecto, mediante análisis numérico se demostró que, *en reposo*, el elevado valor de gasto cardíaco (por tanto, presión venosa mixta de O_2 elevada) y de ventilación minuto (por tanto, $PaCO_2$ disminuida y PO_2 alveolar elevada) atenuaban el grado de hipoxemia arterial que debiera corresponder a la alteración V_A/Q existente en estos enfermos.¹² Sin embargo, *durante el ejercicio*, a pesar de que tanto el gasto cardíaco como la ventilación minuto aumentaban (con respecto a los valores de reposo, tal como es de esperar fisiológicamente), sus valores se hallaban mucho más ajustados a las necesidades

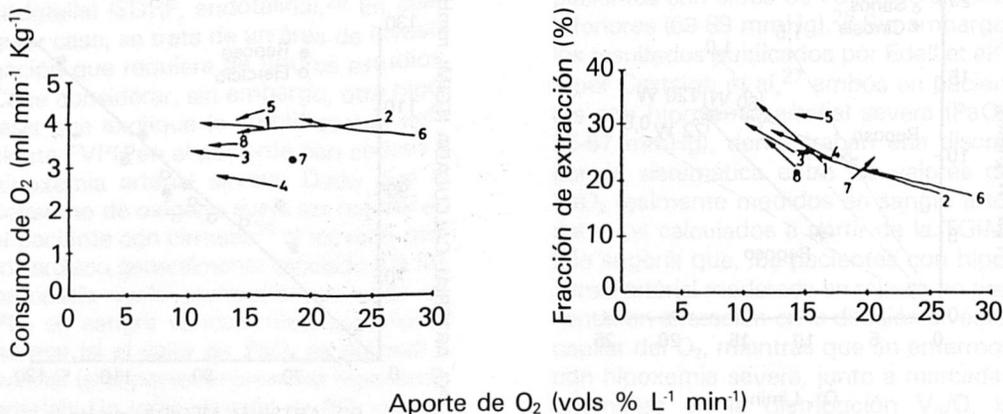


Figura 6. Valores de aporte de oxígeno, consumo de oxígeno y capacidad de extracción tisular de oxígeno en 8 pacientes con cirrosis estudiados antes y después de la administración de propranolol.³⁰ Obsérvese que a pesar de la disminución significativa del aporte de oxígeno inducida por el propranolol, el valor de consumo de oxígeno se mantuvo constante (izquierda) gracias al incremento compensador en la extracción tisular de oxígeno (derecha). Para más explicaciones, ver texto (reproducido con permiso de Am Rev Respir Dis).³⁰

metabólicas reales del enfermo. Se producía por tanto una disminución del valor de PO_2 venosa mixta y un incremento en el valor de PCO_2 arterial que revelaban el grado real de hipoxemia arterial que correspondía a la alteración V_A/Q medida.¹² En resumen, el ejercicio no empeora la eficacia del intercambio pulmonar de gases en la cirrosis hepática pero puede inducir desaturación arterial debido al papel modulador de los factores extrapulmonares. En un estudio posterior, Melot et al²⁵ aplicaron técnicas analíticas similares y demostraron de nuevo la importancia de dichos factores extrapulmonares en la cirrosis hepática.

Ambos estudios^{12, 25} han supuesto un importante paso adelante en nuestro conocimiento de la fisiopatología del síndrome hepato-pulmonar. En efecto, hasta ahora sabíamos que un tercio aproximadamente de los enfermos cirrosos hepática podían presentar *hipoxemia arterial en ausencia de enfermedad cardio-respiratoria evidente*.⁴ Ahora sabemos que los pacientes con cirrosis hepática *pueden presentar alteraciones en el intercambio pulmonar de gases (anomalías V_A/Q , alteraciones en la difusión de O_2) en ausencia de hipoxemia arterial*. Esta afirmación puede ser de gran

relevancia clínica en aquellos pacientes en los que sea necesario el empleo de fármacos vasoactivos capaces de modificar el tono vascular pulmonar y revelar el grado real de hipoxemia arterial (ver más adelante).

Resumen y situación actual

Hoy en día parece establecido que los pacientes con síndrome hepatopulmonar presentan un tono vascular pulmonar anormalmente bajo, como demuestra la frecuente observación de unas presiones en el circuito arterial pulmonar inferiores a lo normal junto a un valor de gasto cardíaco generalmente superior a lo normal. La falta absoluta (o relativa) de respuesta vasopresora a la hipoxia sería una demostración más de una regulación vascular pulmonar anómala en estos pacientes. El resultado final sería la aparición de sobreperfusión de determinadas unidades alveolares y el desarrollo consecuente de áreas con cociente V_A/Q bajo e hipoxemia arterial moderada. En casos severos, dichas áreas llegarían a tener un cociente V_A/Q de 0 (shunt) y la hipoxemia arterial sería severa. Dicha evolución parece hallarse ligada a la evolución de la severidad

de la insuficiencia hepatocelular, como parece demostrar que estas anomalías vasculares pulmonares y de intercambio de gases desaparezcan tras trasplante hepático. En pacientes con hipoxemia severa no puede descartarse una alteración en la difusión alvéolo-capilar del oxígeno (alteración «difusión-perfusión»). El fenómeno de ortodeoxia asociado al síndrome hepato-pulmonar podría ser explicado, no por la presencia de shunts arteriovenosos anatómicos en las bases pulmonares, sino por la exageración de los efectos gravitacionales fisiológicos. En el individuo sano en bipedestación, existe un gradiente gravitacional que dirige más flujo sanguíneo hacia las bases que hacia los vértices pulmonares.³ En posición de decúbito supino, dichas desigualdades regionales por efecto de la fuerza de la gravedad quedan mucho más atenuadas. En el paciente cirrótico el paso de posición de decúbito supino a ortostatismo también acentuaría dicho gradiente de perfusión pero, por poseer un tono vascular pulmonar muy disminuído, el porcentaje de gasto cardíaco perfundiendo dichas bases pulmonares sería aún superior. El resultado final sería la creación de más unidades con cociente V_A/Q disminuído en tales zonas y la acentuación de la hipoxemia arterial.

Relevancia clínica y manejo terapéutico

Los resultados experimentales revisados previamente apuntan claramente hacia una etiología *funcional* (y no *anatómica*) de la circulación pulmonar como causa fundamental del síndrome hepato-pulmonar. Desde el punto de vista clínico, ello reviste tres consecuencias prácticas inmediatas.

1. Fármacos vasoactivos. En el paciente con cirrosis hepática es frecuente el empleo de fármacos vasoactivos, ya sea para el tratamiento de la hipertensión portal asociada o para el manejo clínico de alguna de sus complicaciones más frecuentes (hemorragia digestiva, ascitis, sepsis).^{4, 32-34}

La gran mayoría de fármacos vasoactivos puede modificar el tono vascular pulmonar. Dado que este último se ha revelado crítico en la génesis del síndrome hepato-pulmonar es posible que dichos fármacos vasoactivos puedan modificarlo (para bien o para mal) y alterar por consiguiente la eficacia del intercambio pulmonar de gases del paciente. Es importante recordar aquí que, tal como se ha mencionado previamente, la ausencia de hipoxemia arterial no es sinónimo de indemnidad de la función pulmonar; al contrario, muchos enfermos con cirrosis presentan desigualdades de los cocientes V_A/Q sin hipoxemia arterial (debido al efecto «protector» del elevado gasto cardíaco y ventilación minuto que suelen presentar). Por tanto, el empleo de fármacos que *disminuyan el tono vascular pulmonar* (particularmente en el paciente en situación crítica) puede «revelar» el grado de hipoxemia arterial real del enfermo, o empeorarlo notablemente si ya era evidente al principio. No obstante, el empleo aquellos fármacos vasoactivos que *aumenten el tono vascular pulmonar* puede resultar beneficioso para el paciente. En este contexto cabe señalar dos estudios adicionales. En el primero de ellos, Krowka et al⁷ investigaron los efectos del Bismesilato de almitrine en pacientes con síndrome hepato-pulmonar. Dicho fármaco posee efectos analépticos y, en modelos animales³⁵ así como en pacientes con EPOC,³⁶ parece potenciar el fenómeno de vasoconstricción pulmonar hipóxica. Desgraciadamente, Krowka et al no obtuvieron resultados beneficiosos en los enfermos por ellos estudiados pero, sin duda, se trata de un campo de investigación que requiere de nuevos estudios. En el segundo de dichos estudios Agusti et al³⁰ analizaron los efectos que la administración de propranolol pudiera ejercer en estos enfermos. El propranolol es un fármaco frecuentemente administrado al paciente con cirrosis hepática para tratamiento de su hipertensión portal³⁷⁻³⁹ y posee dos efectos farmacológicos que, teóricamente cuanto menos, debieran ser beneficiosos para el paciente con síndrome he-

patopulmonar. De una parte, sus efectos cronotrópicos negativos debieran reducir el tiempo de tránsito capilar pulmonar. Por tanto, cualquier alteración «difusión-perfusión» (ver anteriormente) debiera ser teóricamente mejorada. De otra parte, al bloquear los receptores β de la circulación pulmonar puede contribuir por sí mismo a aumentar el tono vascular pulmonar⁴⁰ y mejorar así la distribución de cocientes V_A/Q pre-existente. No obstante, dichos efectos beneficiosos pudieran verse contrarrestados por los efectos deletéreos que la propia disminución del gasto cardíaco asociada a la administración de propranolol pudiera comportar. En efecto, al disminuir el gasto cardíaco (si no se modifica el consumo de oxígeno) debe disminuir el valor de PO_2 en sangre venosa mixta lo que, *per se* puede deteriorar el valor de PO_2 arterial.³ Los resultados obtenidos³⁰ demostraron que este último efecto quedaba contrarrestado por una mejoría en la distribución V_A/Q , caracterizada básicamente por una disminución del valor de shunt intrapulmonar. Si ello era debido a una mejoría del tono vascular pulmonar o a la propia disminución del gasto cardíaco (como ha sido demostrado en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda⁴¹ queda por demostrar. El resultado final fue que no se observó ningún efecto clínicamente importante sobre el valor de oxigenación arterial.

2. Intercambio tisular de gases. En condiciones normales el consumo de oxígeno de un órgano determinado (expresión de su demanda metabólica) es independiente de la cantidad de O_2 que dicho órgano recibe.⁴² Ello es así porque, cuando el aporte de O_2 disminuye se producen una serie de ajustes a nivel microcirculatorio que permiten extraer O_2 de forma más eficaz. A partir de un determinado valor de aporte crítico, dichos mecanismos no son capaces de compensar totalmente el deficiente aporte y el consumo de O_2 empieza a disminuir de forma lineal.⁴² Existen algunas referencias^{43, 44} que sugieren que en el paciente con hepatopatía crónica la capacidad de extracción de

O_2 de los tejidos corporales se hallaría alterada. En el paciente con cirrosis hepática existen numerosas situaciones potencialmente capaces de disminuir su aporte periférico de O_2 (hemorragia digestiva, empleo de propranolol para tratamiento de su hipertensión portal, diversas actuaciones en la unidad de cuidados intensivos, ventilación mecánica, PEEP). Por tanto, en estas situaciones es de gran importancia clínica tener presente las diferentes interacciones que pueden producirse a nivel de dicho intercambio periférico de gases. Cabe señalar que en el estudio de Agusti et al sobre los efectos del propranolol en el síndrome hepato-pulmonar, la capacidad de extracción tisular de O_2 aumentó adecuadamente en respuesta a la disminución del aporte de O_2 , lo que permitió a los enfermos mantener un consumo de O_2 estable (Figura 6).³⁰ Sin embargo, estos enfermos no presentaban hipoxemia arterial significativa, por lo que el aporte de O_2 nunca disminuyó por debajo del valor crítico aceptado en individuos sanos.⁴⁵ Por tanto, es posible que en pacientes con síndrome hepato-pulmonar e hipoxemia severa (o en los que presenten un contenido arterial de O_2 disminuido por otras causas [anemia por hemorragia digestiva, por ejemplo]), el empleo de propranolol pueda disminuir el aporte de O_2 por debajo de dicho valor crítico y deteriorar el normal metabolismo tisular. Parece pues recomendable, monitorizar el valor de contenido arterial de O_2 (hemoglobina y PaO_2 básicamente) y no sólo el de PaO_2 en pacientes con cirrosis antes de iniciar la terapéutica con propranolol.³⁰ El enfermo en situación crítica (sepsis, ARDS) requiere también atención especial.³⁰

3. Terapéutica del síndrome hepato-pulmonar. En el momento actual no existe ningún tratamiento farmacológico que se haya demostrado eficaz en el síndrome hepato-pulmonar. A la espera de desarrollar nuevos fármacos capaces de alterar el tono vascular *per se* o, quizás, a través de la modificación de los mecanismos de transducción entoteliales,²⁹ se

han intentado métodos mecánicos de oclusión de las dilataciones capilares intrapulmonares con resultados únicamente anecdóticos.⁴⁶ Sin embargo, si se confirman los datos preliminares aportados por Erikson et al²⁸ así como los referidos en un caso clínico aislado por Stoller et al,⁴⁷ es decir, si se demuestra que la circulación pulmonar recupera su tono normal tras el trasplante hepático y con ello mejora el intercambio pulmonar de gases, este último sería de elección en el tratamiento del paciente con síndrome hepatopulmonar e hipoxemia arterial severa. En tal caso, cabría reconsiderar la presencia de hipoxemia arterial como *contraindicación* para el trasplante hepático e incluirla como una *indicación formal* del mismo.

Bibliografía

1. Flückinger M. Vorkommen von trommelschlagelförmigen Fingerend-phalagen ohne chronische Veränderungen an der Lungen oder am Herzen. *Wien Med Wschr* 1884; 34, 1.457-1.458.
2. Agustí AGN, Roca J, Bosch J, Rodríguez-Roisín. The lung in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1990; 10, 251-257.
3. West JB, Wagner PD. Pulmonary gas exchange. In: West JB, ed. *Bioengineering aspects of the lung*. New York: Marcel Dekker, 1977; 361-364.
4. Sherlock, S (ed). *Diseases of the Liver and Biliary System*. 8th ed. Oxford (UK): Blackwell Scientific Publications, 1989.
5. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of liver disease and liver transplantation. *Clin Chest Med* 1989; 10, 593-616.
6. Krowka MJ, Cortese DA. Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1985; 60, 407-418.
7. Krowka MJ, Cortese DA. Severe hypoxemia associated with liver disease: Mayor Clinic experience and the experimental use of almitrine bismesylate. *Mayo Clin Proc* 1987; 62, 164-173.
8. Wolfe JD, Tashkin DP, Holly FE, Brachman MB, Genovesi MG. Hypoxemia of cirrhosis. Detection of abnormal small pulmonary vascular channels by a quantitative radionuclide method. *Am J Med* 1977; 63, 746-754.
9. Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrhosis of the liver-lung spider nevi. *J Engl J Med* 1966; 274: 291-298.
10. Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Van Kessel AV, Mazoub J, Tilkian A. Detection, quantitation and pathophysiology of lung «spiders». *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88, 202-215.
11. Agustí AGN, Roca J, Gea J, Wagner PD, Xaubet A, Rodríguez-Roisín R. Mechanisms of gas exchange impairment in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143, 219-225.
12. Agustí AGN, Roca J, Rodríguez-Roisín R, Mastai R, Wagner PD, Bosch J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercise in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139, 485-491.
13. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11, 138-142.
14. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Navasa M, Rodes J. Hemodynamic evaluation of the patients with portal hypertension. *Semin Liver Dis* 1986; 6, 309-317.
15. Dantzker DR. Ventilation-perfusion inequality in lung disease. *Chest* 1987; 91, 749-754.
16. Rodríguez-Roisín R, Agustí AGN, Roca J. Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion in Gastroenterology* 1988; 4, 609-614.
17. Furukawa T, Nobuyuki H, Yasumoto K, Inokuchi K. Arterial hypoxemia in patients with hepatic cirrhosis. *Am J Med Sci* 1984; 287, 10-13.
18. Daoud FS, Reeves JT, Schaeffer JW. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest* 1972; 51, 1.076-1.080.
19. Naeije R, Hallemans R, Mols P, Mélot C. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in liver cirrhosis. *Chest* 1981; 80, 570-574.
20. Naeije R, Melot C, Hallemans R, Mols P, Lejeune P. Pulmonary hemodynamics in liver cirrhosis. *Sem Resp Med* 1985; 7: 164-170.
21. Wagner PD, Naumann PF, Laravuso RB. Simultaneous measurement of eight foreign gases in blood by gas chromatography. *J Appl Physiol* 1974; 36: 600-605.
22. Rodríguez-Roisín R, Roca J, Guitart R, Agustí AGN, Torres A, Wagner PD. Measurements of distributions of ventilation-perfusion ratios: multiple inert gases elimination technique. *Res Esp Fisiol* 1986; 42, 465-482.
23. Hammond MD, Gale GE, Kapitan KS, Ries A, Wagner PD. Pulmonary gas exchange in humans during normobaric hypoxic exercise. *J Appl Physiol* 1986; 61, 1.749-1.757.
24. Rodríguez-Roisín 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.
25. Melot C, Naeije R, Dechamps P, Hallemans R, Lejeune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139, 632-640.
26. Edell ES, Cortese DA, Krowka JM, Rehder K. Severe hypoxemia and liver disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140, 1.631-1.635.
27. Castaing Y, Manier G. Hemodynamic disturbances and V_A/Q matching in hypoxic cirrhotic patients. *Chest* 1989; 96, 1.064-1.069.
28. Eriksson LS, Söderman C, Wahren J, Ericzon BF, Eleborg L, Hedenstierna G. Is hypoxemia of cirrhotic patients due to a functional «hepato-pulmonary» syndrome?. *J Hepatol* 1988; 7, S29.

29. Vanhoutte PM. The endothelium. Modulator of vascular smooth muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319, 521-523.
30. Agustí AGN, Roca J, Bosch J, García Pagan JC, Wagner PD, Rodríguez-Roisín R. Effects of propranolol on arterial oxygenation and O₂ transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142, 306-310.
31. Pease RD, Benumof JL, Trousdale FR. PaO₂ and PvO₂ interaction on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol* 1982; 53: 134-139.
32. Rodríguez-Roisín R, Agustí AGN, Roca J. The hepato-pulmonary syndrome (editorial) *Thorax* 1991 (en prensa).
33. Naeije R, Hallemans R, Mols P, Mélot C, Reding P. Effects of vasopressin and somatostatin on hemodynamics and blood gases in patients with liver cirrhosis. *Crit Care Med* 1982; 10, 578-582.
34. Hallemans R, Naeije R, Mols P, Mélot C, Reding P. Treatment of portal hypertension with isosorbide dinitrate alone and in combination with vasopressin. *Crit Care Med* 1983; 7, 536-540.
35. Romaldini H, Rodríguez-Roisín R, Wagner PD, West JB. Enhancement of hypoxic pulmonary vasoconstriction by almitrine in the dog. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128, 288-293.
36. Melot C, Naeije R, Rotshchild T, Mertens P, Mols P, Hallemans R. Improvement in ventilation-perfusion matching by almitrine in COPD. *Chest* 1983; 83, 528-533.
37. Lebrech D, Poynard T, Hillon P et al. Propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1981; 305, 1.371-1.374.
38. Bosch J, Mastai R, Kravetz D, Bruix J, GAYA J, Rigau J, Rodes J. Effects of propranolol on azygos venous blood flow and hepatic and systemic hemodynamics in cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4, 1.200-1.205.
39. Pascal JP, Cales P and a multicenter study group. Propranolol in the prevention of the first upper gastrointestinal tract hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. *N Engl J Med* 1987; 317, 856-861.
40. Bergofsky EH. Mechanisms underlying vasomotor regulation of regional pulmonary blood flow in normal and disease states. *Am J Med* 1974; 57, 378-394.
41. Dantzker DR, Lynch JP, Wegg JG. Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure. *Chest* 1980; 77, 636-642.
42. Schumacker PT, Cain SM. The concept of a critical oxygen delivery. *Crit Care Med* 1987; 13, 223-229.
43. Bihari D, Gimson AES, Lindridge J, Williams R. Lactic acidosis in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1985; 1, 405-416.
44. Moreau R, Lee SS, Soupison T, Roche-Sicot J, Sicot C. Abnormal tissue oxygenation in patients with cirrhosis and liver failure. *J Hepatol* 1988; 7, 98-105.
45. Shibusatani K, Komatsu T, Kubal K, Sanchala V, Kumar V, Bizzari DV. Critical level of oxygen delivery in anesthetized man. *Crit Care Med* 1983; 11, 640-643.
46. Felt RW, Kozak BE, Roschn J, Duell BP, Barker AF. Hepatogenic pulmonary angiodysplasia treated wity coil-spring embolization. *Chest* 1987; 91: 920-922.
47. Stoller JK, Moodie D, Schiavone WA et al. Reduction of intrapulmonary shunt and resolution of digital clubbing associated with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11, 54-58.