

Síndrome hepatopulmonar y trasplante hepático: experiencia en el departamento de trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: experience in the transplantation department of the Guillermo Almenara Irigoyen National Hospital - EsSalud

Bertha Cárdenas Ramírez¹, P. Martín Padilla-Machaca¹, Omar Mantilla Cruzatti¹, José Rivera Romani¹, Carlos Rondón Leyva¹, José-Carlos Chaman Ortiz¹

¹Departamento de Trasplantes, Hospital Nacional Guillermo Almenara. Lima, Perú.

Recibido: 22/06/2018

Aprobado: 24/09/2018

RESUMEN

Introducción: El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación grave de la enfermedad hepática, la cual se caracteriza por la presencia de vasodilatación intrapulmonar e hipoxemia progresiva, siendo el trasplante de hígado el único tratamiento efectivo. **Objetivo:** Mostrar nuestros resultados de los pacientes con síndrome hepatopulmonar sometidos a trasplante hepático. **Materiales y métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Desde marzo del 2000 a diciembre del 2016 se realizaron 226 trasplantes de hígado. Del total, se excluyeron a 25 pacientes: 12 retrasplantes, 9 trasplantes dobles hígado-riñón, 2 trasplantes con falla hepática aguda, 2 trasplantes en pacientes no cirróticos. De los 201 pacientes con diagnóstico pretrasplante de cirrosis hepática, 19 tuvieron criterios de SHP; quienes fueron distribuidos según edad, sexo, nivel de hipoxemia (pO_2), score CHILD, score MELD. La reversibilidad de la hipoxemia post trasplante se midió con una *cutt off* de $pO_2 > 75$ mmHg. **Resultados:** La prevalencia del SHP en nuestra serie fue 9,45%. La edad promedio fue 41 años (14-65); la relación M/F de 1,65. El 78,94% (15/19) fueron adultos. 89,5% (17/19) fueron score de CHILD B y C, y el 68,4% tuvieron SHP severo y muy severo. En el 94,11% de los pacientes se demostró reversibilidad del SHP. La tasa de mortalidad temprana en los pacientes con SHP fue 10,4%. **Conclusiones:** La prevalencia del SHP fue del 9,45%. Los pacientes trasplantados con y sin SHP tuvieron similar sobrevida.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar; Hipoxemia; Trasplante de hígado (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a serious complication of liver disease, which is characterized by the presence of intrapulmonary vasodilation and progressive hypoxemia. Liver transplantation is the only effective treatment. **Objective:** To show our results of patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. **Materials and methods:** Retrospective, descriptive and cross-sectional study. From March 2000 to December 2016; 226 liver transplants were performed. Of the total, 25 patients were excluded: 12 retransplantation, 9 liver-kidney combined transplants, 2 transplants for acute liver failure, 2 transplants in non-cirrhotic patients. Of the 201 patients with pretransplant diagnosis of liver cirrhosis, 19 filled criteria for SHP; who were distributed according to age, sex, hypoxemia level (pO_2), Child-Pugh score and MELD score. The reversibility hypoxemia after liver transplantation was measured with a cut-off of $pO_2 > 75$ mmHg. **Results:** The prevalence of SHP in our series was 9.45%. The average age was 41 years (14-65); the M / F ratio of 1.65. The 78.94% (15/19) were adults. 89.5% (17/19) were Score of Child-Pugh B and C, and 68.4% had severe and very severe SHP. In 94.11% of patients, reversibility SHP founded. The early mortality rate (30 days) in patients with SHP was 10.4%. **Conclusions:** The prevalence of HPS in our series was 9.45%. Transplanted patients with and without SHP had similar survival.

Keywords: Hepatopulmonary syndrome; Hypoxemia; Liver transplantation (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

En 1884 Flückiger describió por primera vez el caso de una mujer con cirrosis hepática quien presentaba cianosis y acropaquia que correspondería a lo que hoy denominamos síndrome hepatopulmonar. El término síndrome hepatopulmonar (SHP) fue acuñado por Kennedy y Knudson en 1977⁽¹⁾.

A inicios de los años 90 Krowka, Cortese y Rodríguez Roisín definieron al SHP como un síndrome caracterizado por una tríada clínica: alteración del intercambio gaseoso, que finalmente que se expresa como hipoxemia, la presencia de la dilatación vascular intrapulmonar (DVIP), en el contexto de un paciente con enfermedad hepática crónica, y sin la presencia de enfermedad pulmonar intrínseca. Krowka et al.⁽²⁾

Citar como: Cárdenas Ramírez B, Padilla-Machaca PM, Mantilla Cruzatti O, Rivera Romani J, Rondón Leyva C, Chaman Ortiz JC. Síndrome hepatopulmonar y trasplante hepático: experiencia en el departamento de trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud. Rev Gastroenterol Peru. 2018;38(3):242-7

posteriormente añadieron precisión a esta definición, aludiendo que el síndrome hepatopulmonar puede coexistir con enfermedades cardiopulmonares y también pueden aparecer en pacientes con hipertensión portal no asociada a enfermedad crónica avanzada⁽³⁾. Comúnmente este síndrome se halla en pacientes con hipertensión portal, cirrosis hepática, sin embargo, puede presentarse en pacientes con hepatitis viral aguda y crónica^(4,5) hepatitis hipoxemia⁽⁶⁾, síndrome de Bud Chiari⁽⁷⁾, shunt cava pulmonar⁽⁸⁾.

Para establecer el diagnóstico se usa los siguientes criterios^(9,10): enfermedad hepática (usualmente con hipertensión portal), test ecocardiografía transtorácica con contraste - positiva (Test de Burbuja), oxígeno arterial alterado: gradiente de oxígeno alveolo - arterial (AaO₂) >15 mmHg (>20 mmHg en mayores de 64 años).

La clasificación de la severidad se basa en el ERS Task Force 2004^(10,11). Según el grado de hipoxemia: leve PaO₂ >80 mmHg, moderada PaO₂ 60-79 mmHg, severa PaO₂ 50-59 mmHg, muy severa PaO₂ <50 mmHg.

La prevalencia del SHP es muy variable, debido a la diversidad de criterios utilizados para establecer el diagnóstico. Se describe una prevalencia de SHP en pacientes con cirrosis hepática de 5-17,5%^(12,13).

Los diferentes estudios han mostrado una prevalencia de entre 4% a 47% en los pacientes en lista para trasplante hepático^(14,15). Del 9 al 80 %, de los pacientes con cirrosis hepática presentan DVIP siendo este mayor que la prevalencia del SHP⁽¹⁶⁾, y no se ha definido si estos pacientes constituyen una forma silente de SHP.

Los pacientes en lista de espera tienen una disminución media de la pO₂ de 5,2 mmHg al año⁽¹⁷⁾, además una hipoxemia ≤50 mmHg, así como una captación cerebral en la prueba de gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina humana marcada con tecnecio-99 m (99 m TcMAA) ≥20%, considerándose predictores de incremento de mortalidad postoperatoria⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Hasta 1988 el SHP se consideró como una contraindicación para el trasplante de hígado, observándose posteriormente que el trasplante hepático mejora la hipoxemia y que la supervivencia después del trasplante hepático es alrededor del 70%⁽¹⁷⁾, este hallazgo combinado con falta de tratamiento médico eficaz, la progresión de la hipoxemia y la mayor mortalidad en estos pacientes, hizo que el SHP se convirtiera en una indicación para el trasplante hepático. A partir de diciembre del 2010 la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) en USA ha recomendado asignar una puntuación de 22 en la escala de MELD^(11,19) a los pacientes con SHP en lista de trasplante hepático con pO₂ <60 mmHg.

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo para el SHP, diversos autores han demostrado la reversibilidad del SHP post trasplante, además la sobrevida es similar a los pacientes cirróticos sin SHP^(21,22).

Son escasos los estudios de prevalencia del SHP en pacientes con cirrosis hepática en nuestro país, no existiendo estudio alguno sobre SHP y trasplante hepático.

El objetivo del presente estudio es mostrar los resultados de los pacientes cirróticos con síndrome hepatopulmonar sometidos a trasplante hepático en el servicio de trasplante hepático en departamento de trasplantes del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) comprendido entre los años 2000-2016.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo es un estudio descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, realizado en el servicio de trasplante de hígado del departamento de trasplantes del HNGAI entre el periodo de marzo del 2000 a diciembre del 2016.

Durante ese periodo se realizaron 226 trasplantes hepáticos de los cuales se seleccionaron 201 casos de pacientes cirróticos entre 14 y 65 años. Aparte de los señalados por el rango de edad, se consideraron los siguientes criterios de exclusión: 9 pacientes con trasplante duplo (hígado-riñón), 2 pacientes con falla hepática aguda y 2 pacientes trasplantados de hígado no cirróticos (tumor neuroendocrino y hemangioendotelioma epiteloide). Las historias clínicas de los 201 pacientes fueron revisadas, seleccionándose 19 pacientes quienes reunían los criterios de diagnóstico de SHP, para lo cual se aplicaron los criterios publicados en la Guía de Práctica Clínica de la *Internacional Liver Transplantation Society* (ILTS) 2016⁽¹¹⁾, ningún paciente tuvo enfermedad respiratoria crónica asociada.

Se evaluó los análisis de los gases arteriales tomados en posición supina y sedestación: pO₂ < 80 mmHg en aire ambiental. Se valoró la DVIP con ecocardiografía transtorácica (contraste salino) y el test de macro agregados de albúmina tecnecio 99.

La severidad de la hipoxemia se valoró mediante la determinación del pO₂ arterial (mmHg) y se graduó según los criterios de ERS Task Force⁽¹⁰⁾. La edad de los pacientes seleccionados fluctuó entre 14 y 65 años, se registró la etiología de la enfermedad hepática, grado de disfunción hepática (según los criterios de Child-Pugh y MELD). Para demostrar la reversibilidad del síndrome hepatopulmonar después trasplante hepático se usó el análisis de gases arteriales en posición de sedestación, tomando como punto de corte una pO₂ 75 mmHg⁽¹⁸⁾. La información fue registrada en una base

Tabla 1. Características clínico-epidemiológicas en pacientes con síndrome hepatopulmonar.

Edad	41	Rango (14-65)
Edad promedio	n	%
14-17 años	4	21
18-35 años	2	11
36-52 años	5	26
53-65 años	8	42
Total	19	100
Sexo		
M	13	68,42
F	6	31,58
M/F	1,625	
P _O ₂ (mmHg)	58,47	(38 - 80)
AaO ₂	55,8	(32 - 130)
MAA tec99 (%)	32,20	(7 - 77)
MELD basal	17	
Total	19	100

de datos realizados en el software Excel versión 2013 y un intento de análisis univariante de la supervivencia se realizó usando el método de Kaplan Meier mediante el programa SPSS versión 23.

RESULTADOS

Se evaluaron a 19 pacientes con diagnóstico de SHP de los 201 pacientes cirróticos trasplantados de hígado, cuyas características se describen en la Tabla 1. La prevalencia de los pacientes con diagnóstico de SHP que fueron trasplantados de hígado fue de 9,45%, con un pO₂ promedio de 58,47 mmhg (rango de 38-80). La edad promedio fue de 41 años, con predominio del sexo masculino 68,42%.

En cuanto a la etiología de la cirrosis hepática en los pacientes con SHP, la esteatohepatitis no alcohólica fue la más frecuente 8/19 (42%) como se observa en la siguiente Tabla 2.

Se clasificaron a los pacientes con SHP según la respuesta a la gasometría en cuatro grupos como se describe en la Tabla 3, hallándose el 52,8% en grado severo.

Tabla 3. Pacientes con síndrome hepatopulmonar según grado de severidad.

Grado de Severidad	n	%
Leve	3	15,80
Moderado	3	15,80
Severo	10	52,60
Muy severo	3	15,80
Total	19	100

Tabla 2. Etiología de la cirrosis hepática en pacientes con síndrome hepatopulmonar.

Etiología	n	%
Esteatohepatitis no alcohólica	8	42
Hepatitis autoinmune	5	26
Alcohol	2	11
Criptogénica	2	11
Depósito de esteroides de colesterol	1	5
Virus de la hepatitis B	1	5
Total	19	100

El 90% (17/19) corresponden a score CHILD B y C. En el grupo de SHP severo el 90% son CHILD B y C, no así en el grupo de los muy severos donde esta distribuidos en CHILD A, B, C. Tabla 4.

El diagnóstico de SHP en los pacientes pediátricos fue del 19% (4/21) siendo la etiología más frecuente la hepatitis autoinmune. Tabla 5.

La mortalidad en los pacientes con diagnóstico de SHP post trasplante hepático en el primer mes fue 10,52% (2/19).

La supervivencia post trasplante en pacientes con SHP se estimó en 88,42% en un periodo de seguimiento de 55,63 meses (rango 0,16-146), y en grupo de los pacientes sin SHP 86,43% en un periodo de seguimiento de 58,09 meses (rango 0,1 mes – 204,2), *p* = 0,6849. Figura 1.

La resolución del síndrome hepatopulmonar se demostró en el 94,4% (16/17) de los pacientes con SHP trasplantados de hígado como se demuestra en la Figura 2. Se observó en un paciente mejoro la pO₂ de 57 a 73,5 mmHg.

DISCUSIÓN

El síndrome hepatopulmonar es una entidad comúnmente presente en los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática cuya causa aún no está completamente entendida.

Actualmente la fisiopatología del SHP involucra a varios mediadores químicos en el desarrollo de la

Tabla 4. Severidad del SHP y cosre Child-Pugh.

Severidad	Child A	%	Child B	%	Child C	%
Leve	0	0	2	23	1	12,5
Moderado	0	0	1	11	2	25
Severo	1	50	5	55	4	50
Muy severo	1	50	1	11	1	12,5
Total	2	100	9	100	8	100

Tabla 5. Pacientes pediátricos con síndrome hepatopulmonar.

N	Edad	Sexo	Etiología	Child	Severidad
1	15	M	Esteres de colesterol	C	Moderado
2	15	F	Hepatitis autoinmune	B	Severo
3	17	M	Hepatitis autoinmune	B	Severo
4	14	F	Hepatitis autoinmune	C	Moderado

vasodilatación pulmonar, se ha demostrado que en los pacientes cirróticos con SHP presentan óxido nítrico (ON) en el aire espirado el cual remite tras el trasplante hepático. El rol del incremento de la producción endógena del ON, la relación con HTP, la circulación hiperdinámica y el grado de daño hepático es desconocido. Existen teorías de la génesis del SHP, siendo el modelo de ligadura crónica del conducto biliar (LCCB) en el que se ha demostrado un incremento de óxido nítrico sintetasa inducido (ONSi) producido por macrófagos y el óxido nítrico sintetasa constitutivo endotelial (ONSe) como el origen del incremento de ON pulmonar. La producción de Endotelina 1 por el tejido hepático y su liberación también desencadenan el aumento de la producción de ONSe y la vasodilatación luego de LCCB, además de un incremento selectivo de los receptores tipo B de la Endotelina 1 en la vasculatura pulmonar en los pacientes con cirrosis e HTP, produciendo un incremento del ON. Se han observado aumentos de la ONSe y la OSNi así como un aumento de los macrófagos en el lecho intravascular pulmonar en respuesta a incrementos del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), resultado de la translocación bacteriana (23). La producción de la hemo oxigenasa 1 por el monocito conduce un incremento de CO el cual es incrementa la vasodilatación (24).

En los últimos años se ha reconocido que la angiogénesis pulmonar tiene un rol importante en la alteración vascular del SHP experimentalmente. El monocito de la microvasculatura pulmonar contribuye con la producción de factores de crecimiento como el VEGF-A (factor A de crecimiento vascular endotelial(25). El exceso de producción pulmonar de

factor de crecimiento proangiogénico placentario (FCP) es un sello patogenético de HPS que contribuye a la angiogénesis en el pulmón a medida que avanza HPS (26).

En presente estudio pretende dar a conocer nuestra experiencia desarrollada a lo largo de los 16 años. La prevalencia de este síndrome en los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática candidatos a TH se presenta entre un 4 y el 32% (1,10,22) esta amplia variación se debe a la forma de diagnóstico llámese que se haya realizado como screening o por presencia de hipoxemia, en nuestro estudio encontramos 9,4% (19/201), semejante al 10% (9/90) encontrado por Shiffer *et al.* (27).

En cuanto a la etiología de la cirrosis hepática en nuestra casuística fue principalmente la esteatohepatitis no alcohólica (8/19), probablemente esté en relación con el predominio global de esta enfermedad en nuestros pacientes trasplantados, por cuanto no podemos asumir la relación etiopatogenia entre las diferentes causas de cirrosis y la presencia del SHP, como lo demuestra los diferentes autores (22).

En cuanto a la severidad de la hipoxemia en los pacientes con cirrosis hepática y SHP incluidos en la lista de espera para TH existe variabilidad, así Deberaldini *et al.* (28) en 25 pacientes candidatos a TH según la severidad halló una distribución de 40% (n:10) de casos leves, un 44% (n:11) de casos moderados, un 12% (n:3) de casos severos y un 4% (n:1) caso muy severos estos datos son contrapuestos a los que describen Arguedas *et al.* y Taille *et al.* (16,29), casos leves 0%, moderado 37,5% y 21%, severo 25% y 34%, muy severo 37,5% y 43,4%

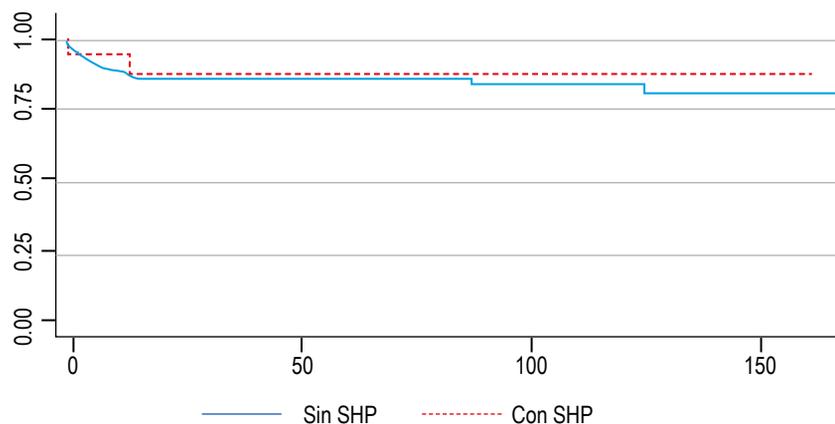


Figura 1. Sobrevida post trasplante de hígado en pacientes con síndrome hepatopulmonar.

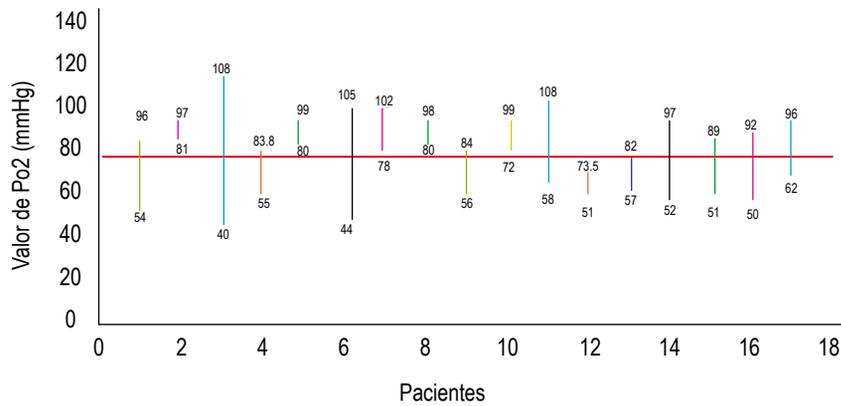


Figura 2. Comparación de pO₂ pre y post trasplante de hígado.

respectivamente, en nuestro estudio hallamos que el 15,8% (n:3) eran casos leves, 15,8% (n:3) moderados, 52,6% (n:10) casos severos y 15,8% (n:3) muy severos, esta variabilidad puede deberse a que el diseño de la metodología es diferente en cada estudio por ejemplo la presencia de la hipoxemia en un paciente con síntomas o por screening.

En cuanto a la severidad de SHP y la disfunción hepática (determinados como CHILD) se observó que la mayoría de las complicaciones en el paciente con cirrosis hepática se presentan a medida que la enfermedad progresa, con respecto a ello Abrams y Shiffer^(13,27) no encuentran relación SHP con el grado de Child-Pugh, a diferencia de Alonso Martínez⁽³⁰⁾ si encuentran relación, en nuestro estudio se observó que si bien los pacientes con SHP moderados tienen score de Child B y C, los pacientes con SHP muy severo SHP muy severo están distribuidos en Child A, B, C.

En el presente estudio también se incluyó los pacientes pediátricos con diagnóstico de cirrosis hepática con síndrome hepatopulmonar, sometidos a trasplante de hígado representado el 19% (4/21 pacientes) a diferencia de 8% de Khalid Noli et al.⁽³¹⁾ En los pacientes pediátricos con SHP, la etiología de la cirrosis hepática fue la hepatitis autoinmune 75%. El SHP en pacientes pediátricos representa al 2% de la población de pacientes trasplantados de hígado en nuestro servicio (4/201).

La sobrevida en nuestra población de trasplantados de hígado con síndrome hepatopulmonar fue de 88,42% y 86,43% en los pacientes trasplantados sin SHP en un periodo de seguimiento de 150 días, no se halla diferencia en la sobrevida entre ambos grupos tal como lo establecen otros autores^(21,22,28). La tasa de mortalidad post trasplante hepático con SHP fue 10,5% (2/19) ambos dentro de los 30 días. Krowka et al.⁽³²⁾ en estudios retrospectivos obtiene una mortalidad a los 90 días de 16% y 38% al año, no existiendo diferencias en las tasas de mortalidad pos-TH a largo plazo entre pacientes con SHP y sin SHP^(15,22).

Se ha demostrado la reversibilidad del síndrome hepatopulmonar después del trasplante hepático, la reversibilidad oscilan entre 52% a 100%, en un periodo de 6 a 18 meses^(18,32-34), actualmente no existe un criterio definido, en nuestro estudio demostramos la reversibilidad en el 94,4% de los pacientes trasplantados de hígado con síndrome hepatopulmonar utilizando como criterio de reversibilidad el punto de corte pO₂ 75 mmHg, usado por Arguedas et al.⁽¹⁸⁾. Un paciente no superó el punto de corte establecido cabe mencionar que este paciente curso con neumonía por H1N1 3 meses después del trasplante hepático presentando fibrosis pulmonar secuelar, pero con mejoría de la hipoxemia con respecto al pre trasplante, actualmente sin uso de oxígeno suplementario.

La estancia promedio en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes trasplantados con SHP fue de 10,89 días (rango de 3-34 días) los pacientes sin SHP post trasplante tuvieron una estancia promedio de 10 días.

En conclusión, el 9,5% de los pacientes en lista de espera para trasplante de hígado presentaron síndrome hepatopulmonar, siendo la mayoría de grado severo y muy severo. La supervivencia post trasplante de los pacientes con SHP no fue diferente al grupo de pacientes trasplantados sin SHP. Se demostró reversibilidad del SHP post trasplante hepático.

Por ser un estudio retrospectivo en el cual existe pérdida de datos en nuestra casuística, no podemos precisar la cronología de la reversibilidad del SHP, la falta de uniformidad de la valoración de la hipoxemia en el momento del diagnóstico (sedestación o posición supina) hace necesario un estudio prospectivo en el futuro basado en un protocolo.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaramos no presentar conflictos de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest*. 1977;72(3):305-9.
2. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. *Chest*. 1990;98(5):1053-4.
3. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):556-60.
4. Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, et al. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat*. 2001;8(1):83-6.
5. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med*. 2002;13(5):311-8.
6. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131(1):69-75.
7. De BK, Sen S, Biswas PK, Sanyal R, Majumdar D, Biswas J. Hepatopulmonary syndrome in inferior vena cava obstruction responding to cavoplasty. *Gastroenterology*. 2000;118(1):192-6.
8. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and extrahepatic vascular abnormalities. *Liver transplantation*. 2001;7(7):656-7.
9. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87.
10. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
11. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation*. 2016;100(7):1440-52.
12. Vedrinne JM, Duperret S, Bizollon T, Magnin C, Motin J, Trepo C, et al. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. *Chest*. 1997;111(5):1236-40.
13. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 1995;109(4):1283-8.
14. Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic Experience. *West J Med*. 1995;163(2):133-8.
15. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
16. Lima BL, França AV, Pazin-Filho A, Araújo WM, Martinez JA, Maciel BC, et al. Frequency, clinical characteristics, and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(1):42-8.
17. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-9.
18. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology*. 2003;37(1):192-7.
19. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl*. 2006;12(12 Suppl 3):S105-7.
20. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)TcMAA lung scanning. *Chest*. 2000;118(3):615-24.
21. Kim HY, Choi MS, Lee SC, Park SW, Lee JH, Koh KC, et al. Outcomes in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(9):2762-3.
22. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.
23. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):514-7.
24. Carter EP, Hartsfield CL, Miyazono M, Jakkula M, Morris KG Jr, McMurtry IF. Regulation of heme oxygenase-1 by nitric oxide during hepatopulmonary syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002;283(2):L346-53.
25. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2586-94.
26. Fernandez M. Placental growth factor: new treatment target bringing hope in hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2018;68(2):404-7.
27. Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1430-7.
28. Deberaldini M, Arcanjo AB, Melo E, da Silva RF, Felício HC, Arroyo PC, et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3512-6.
29. Taillé C, Cadranet J, Bellocq A, Thabut G, Soubrane O, Durand F, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: a ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003;75(9):1482-9.
30. Alonso JL, Zozaya JM, García JL, Olaz-Preciado F, Estebanez-Estebanez C, Berjon-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)*. 2004;123(19):721-5.
31. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. *Pediatrics*. 2008;121(3):e522-7.
32. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl*. 2004;10(2):174-82.
33. Gupta S, Castel H, Rao RV, Picard M, Lilly L, Faughnan ME, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010;10(2):354-63.
34. Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(36):5878-83.

Correspondencia:

Bertha Eliana Cárdenas Ramírez

Dirección: Av. Grau 800. La Victoria. Lima 13. Perú.

Tel: 3242983. Anexo 44455. Móvil: 947439640.

E-mail: belianacardenas@gmail.com