

Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico

Misael Uribe^{1*}, Jaime Morales-Blanhir¹, Reina Rosas-Romero¹, Ricardo Campos Cerda¹ y Jorge L. Poo²

¹Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, D.F.; ²Hospital y Fundación Clínica Médica Sur, México, D.F.

Resumen

La cirrosis hepática es la fase avanzada de un gran número de padecimientos crónicos del hígado, en el que se desarrollan cambios estructurales de la arquitectura hepática con presencia de fibrosis y nódulos de regeneración. En países en vías de desarrollo, la etiología más frecuente es la hepatitis crónica por consumo de alcohol, seguida por las infecciones virales crónicas, como la del virus de la hepatitis C (VHC).

La insuficiencia hepática secundaria a la cirrosis induce una serie de modificaciones hemodinámicas en todos los niveles vasculares; se caracteriza por incremento del volumen vascular, disminución de las resistencias vasculares sistémicas e incremento del gasto cardíaco. La hipertensión portal es la complicación hemodinámica con mayor importancia en la cirrosis, ya que promueve una serie de cambios en la circulación portal, esplénica, pulmonar y sistémica que se relacionan con procesos fisiopatológicos y enfermedades cardiopulmonares.

La HAP es una enfermedad que, en ausencia de enfermedad cardiovascular izquierda, se encuentra relacionada con cambios estructurales de las arterias pulmonares. Es el resultado de una serie de señales celulares que se traducen en hipertrofia arterial, con incremento del tono vascular y de la presión arterial pulmonar.

La hipertensión portopulmonar (HPP) es la coexistencia de hipertensión portal e HAP. Para cumplir con los criterios diagnósticos no debe existir enfermedad cardiovascular izquierda que contribuya a la hipertensión pulmonar. En esta entidad existen componentes hemodinámicos importantes: hipertensión portal, cambios del flujo vascular, estimulación celular e hipertrofia arterial pulmonar. En esta revisión, la epidemiología, la fisiopatología y el diagnóstico son descritos para el diagnóstico temprano y el tratamiento.

PALABRAS CLAVE: Cirrosis hepática. Hipertensión portal. HPP. HAP. Gradiente portosistémico.

Abstract

Liver cirrhosis is a complex and progressive disease associated with high mortality. In developing countries, alcoholic liver disease is the most common form of liver cirrhosis, followed by chronic viral disease, especially hepatitis C virus infection.

Cirrhosis is associated with systemic and splanchnic hemodynamic abnormalities, including increased vascular volume, decreased systemic vascular resistance, and increased cardiac output. At the splanchnic vascular bed, increases in portal flow and intrahepatic resistance have been described, inducing portal hypertension.

Pulmonary arterial hypertension is a progressive disease of pulmonary circulation, without left ventricle and valvular heart disease; it is closely related with structural changes in pulmonary arteries. Idiopathic pulmonary arterial hypertension is related to abnormalities in cellular signals, inducing arterial hypertrophy and increased vascular tone.

Porto-pulmonary hypertension includes simultaneous portal and pulmonary arterial hypertension. To confirm disease, it is important to exclude concomitant heart disease. Porto-pulmonary hypertension requires important components: portal

Correspondencia:

*Misael Uribe

Jefe del Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas

y Nutrición Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga, 15

Col. Tlalpan, C.P. 14000, México, D.F.

E-mail: muribe@medicasur.org.mx

Fecha de recepción: 13-09-2011

Fecha de aceptación: 21-12-2011

hypertension, shear vascular stress, and cellular activation with pulmonary arterial hypertrophy. In this short manuscript, the epidemiology, patho-physiology, and diagnostic criteria of the disease are reviewed to optimize early diagnosis and treatment.

KEY WORDS: *Hepatic cirrhosis. Portal hypertension. Porto-pulmonary hypertension. Pulmonary arterial hypertension. Porto-systemic gradient.*

Introducción

La cirrosis hepática ocasiona alteraciones hemodinámicas sistémicas y esplácnicas. Dentro de las alteraciones sistémicas se ha descrito un incremento del volumen vascular caracterizado por un aumento en el gasto cardíaco y una reducción en la resistencia vascular sistémica¹.

A nivel esplácnico, se ha descrito un aumento en el flujo sanguíneo, así como un incremento en la resistencia vascular intrahepática, que da lugar, por consecuencia, a la presencia de hipertensión portal. Aunque los valores de presión portal son variables y fluctuantes a través del día, en la actualidad, puede medirse con exactitud por cateterismo de las venas suprahepáticas, calculando el gradiente de presión entre la posición en cuña y la posición libre a lo cual se denomina gradiente de presión de las venas suprahepáticas (GPSH). Los valores normales fluctúan entre 0 y 4 mmHg². De acuerdo al grado de incremento en los valores del GPSH, se puede describir la hipertensión portal simple cuando los valores son ≥ 5 mm Hg, la hipertensión portal con riesgo para generar várices esofágicas cuando son > 10 mmHg, con riesgo para hemorragia variceal si son > 12 mmHg y con riesgo elevado para recidiva hemorrágica si son > 18 mmHg.

La HAP se caracteriza por una presión media de la arteria pulmonar (MPAP) > 25 mmHg en reposo, con una presión capilar pulmonar < 15 mmHg. Puede ser de origen primario o secundario, y el pronóstico dependerá de la causa que la origina y de la respuesta al tratamiento^{3,4}.

La hipertensión porto-pulmonar (HPP) es una forma de HAP asociada con hipertensión portal, con o sin enfermedad hepática crónica importante. La incidencia de HPP va en aumento y la evidencia reciente sugiere que es una de las principales causas de HAP. En un cateterismo cardíaco derecho (CCD), los hallazgos de una MPAP mayor de 25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar menor de 15 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dynes/s/cm⁻⁵ (3,0 unidades Wood), junto con hipertensión portal, efectúan el diagnóstico. La fisiopatología de la HPP no se conoce bien, a pesar de que los cambios

histológicos encontrados en la vasculatura pulmonar de estos pacientes son similares a los observados en la hipertensión pulmonar idiopática. El pronóstico en pacientes con enfermedad hepática que tienen HPP se considera pobre. Lamentablemente, los niveles altos de la presión de la arteria pulmonar contraindican el trasplante de hígado, debido a una mortalidad perioperatoria elevada⁵⁻⁸.

Epidemiología

La cirrosis hepática se considera, en varios países, como una de las 10 principales causas de muerte, con variaciones en su mortalidad durante el paso de los años⁹. En 2000⁹ reportaron en Francia una frecuencia de 2,000-3,300 casos por cada millón de habitantes. En México, en 1987¹⁰, reportaron una tasa de 24.4 casos por cada 100,000 habitantes y en el 2002 ocupó el quinto lugar¹¹.

La cirrosis hepática (por alcohol y enfermedad viral crónica) es la primera causa de hipertensión portal en México. De acuerdo al Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el año 2003 fue la tercera causa de mortalidad en hombres adultos (20,478 casos) y la octava causa en mujeres (6,332 casos), con un total de 26,810 muertes a nivel nacional. Es una enfermedad que afecta a población económicamente activa, causa un alto número de consultas médicas y requiere un consumo importante de recursos a nivel de áreas hospitalarias, de urgencias médicas o de terapia intensiva. Se asocia a discapacidad, constituyendo un problema de salud pública. Se estima que para el año 2020 habrá alrededor de dos millones de pacientes con enfermedad hepática crónica^{12,13}.

La HAP idiopática es una enfermedad poco frecuente. En países como EE.UU., Israel o Francia se documenta una prevalencia de 1-2 casos por millón de habitantes, con una relación mujer: hombre de 1.7:1. El registro sobre hipertensión pulmonar de los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. describió una mayor predominancia en pacientes de origen negro (12.3%) y una edad media de presentación de 34.5 años. Sin embargo, este comportamiento epidemiológico varía de acuerdo a la etiología. En la HAP familiar se presenta

en 14:100 casos y en la HAP asociada a enfermedad del tejido conectivo, hasta en un 50% de los casos, especialmente en pacientes con esclerodermia. La enfermedad pulmonar crónica desarrolla hipertensión pulmonar en menos del 15% de los casos, especialmente aquellos con hipoxemia; las enfermedades cardiovasculares congénitas pueden desarrollar hipertensión pulmonar hasta en el 50% de los casos, con mayor frecuencia en aquellos con defectos del *septum* ventricular¹⁴.

La prevalencia de HPP varía de acuerdo a la etiología de la hipertensión portal¹⁵⁻¹⁷. En 1983¹⁸, mostraron una frecuencia < 1% en el estudio de autopsias de pacientes con cirrosis; durante la evaluación de candidatos para trasplante hepático se mostraron frecuencias variables del 2.5 hasta el 12%, siendo estas últimas obtenidas por ecocardiografía mediante la determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (SPAP). Los pacientes con hipertensión portal sin cirrosis tienen una prevalencia de HPP > 10%¹⁹.

Fisiopatología

La cirrosis hepática es el resultado de múltiples enfermedades que producen hepatitis crónica; esta inflamación persistente induce distorsión no reversible de la arquitectura de la glándula, que se caracteriza por fibrosis y regeneración nodular. En su desarrollo, están involucrados modificación y/o incremento de la producción de colágena, tejido conjuntivo y membrana basal. Además, existen una serie de señales que modifican la matriz extracelular, así como la modulación de diferentes funciones celulares. Son tres las vías fisiopatológicas en el desarrollo de la fibrosis: respuesta inmune, lesión crónica con cicatrización permanente y respuesta a agentes inductores de fibrosis; sin embargo, en la mayoría de las enfermedades coexisten más de una vía. La hepatitis viral crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el VHC y la esquistosomiasis inducen fibrosis como lesión crónica, por alteraciones de una respuesta inmune no regulada. Algunos químicos (tetracloruro de carbono, alcaloides de la pirrolizidina) también producen lesión crónica y cicatrización. Existen químicos y minerales (etanol, hierro, cobre) que ocasionan incremento en la producción de colágena y tejido conjuntivo. La fibrosis hepática tiene dos etapas. La primera de ellas es potencialmente reversible y consiste en la modificación de la matriz extracelular a expensas del depósito de colágena densa con formación de enlaces cruzados. La segunda etapa involucra, no sólo al depósito de colágena, sino también a la proliferación celular a expensas de miofibroblastos

de localización en el espacio de Disse, con la consecuente aparición de fibrosis sinusoidal y portal. Estas alteraciones producen distorsión de la arquitectura con formación de nódulos de regeneración. El incremento de tejido fibrótico modifica la función de los hepatocitos, por alteraciones de la microcirculación hepática. Finalmente, existe una mayor respuesta fibrótica en ciertos pacientes con antecedentes genéticos y factores nutricionales y ambientales aún no caracterizados²⁰⁻²².

El sitio de resistencia vascular en la cirrosis ha sido difícil de establecer. La mayoría de las mediciones en cirrosis no alcohólica muestran una presión en la vena porta (PVP) mayor que la presión de las venas suprahepáticas (GPSH). Debido a que las GPSH son una estimación de la presión intrasinusoidal, este hallazgo se interpreta como un indicador de resistencia presinusoidal probablemente relacionado con la actividad inflamatoria o los cambios fibróticos en los tractos portales o por la presencia de anastomosis intersinusoidales que descomprimen parcialmente los sinusoides durante la medición de la presión en cuña. En los pacientes con cirrosis alcohólica las GPSH son igual a la PVP, lo que sugiere que el sitio de aumento en la resistencia incluye el sinusoides completo y que existe una menor descompresión por anastomosis intersinusoidales en esta enfermedad, posiblemente debido a una mayor fibrosis intrasinusoidal²³. Cuando la presión portal alcanza un valor crítico, se desarrollan vasos colaterales portosistémicos. Las venas colaterales son el resultado de la dilatación de conductos embrionarios o de la redirección del flujo dentro de venas existentes, más que de la formación de nuevos vasos. De acuerdo a como se formen los vasos colaterales, se espera que se descomprima el sistema portal y disminuya su presión. Paradójicamente, la extensión de las venas colaterales se correlaciona con el grado de presión portal. La hipertensión portal se mantiene durante la formación de vasos colaterales por un incremento en el flujo portal y como consecuencia de la presión elevada, aunque exista fuga del flujo portal hacia colaterales^{24,25}. La presión en el sistema venoso portal es directamente proporcional al flujo venoso de ingreso y a la resistencia al paso del flujo sanguíneo. Su fórmula matemática se deriva de la ley de Ohm: $P = QXR$, en donde P representa el gradiente de presión portal; Q, el flujo sanguíneo dentro del sistema venoso portal, y R, la resistencia vascular de todo el sistema portal. El incremento de uno o del conjunto de los factores aumenta y perpetúa la presión portal²⁶. Las modificaciones en la resistencia del sistema venoso portal y esplácnico están determinadas por una serie de mediadores humorales, especialmente el óxido

nítrico (NO) y las prostaglandinas. El NO es un potente vasodilatador sobre músculo liso vascular a través de la guanilato ciclasa; se produce a nivel del endotelio del precursor L-arginina por la sintasa de NO. Su efecto vasodilatador en la circulación sistémica ocasiona disminución de la presión arterial sistémica y de la resistencia vascular sistémica, pulmonar y esplácnica, con retención de sodio e incremento del volumen plasmático. Su producción en la circulación esplácnica es esencial para el desarrollo del estado hiperdinámico en la hipertensión portal; además, existen factores que aumentan su producción, especialmente el estrés de pared vascular durante el incremento del flujo²⁷⁻²⁹.

En la etapa inicial de la hipertensión portal asociada con cirrosis hepática, existe incremento de la resistencia al flujo secundario a los cambios en la microcirculación por distorsión de la arquitectura, fibrosis y nódulos de regeneración. Por otro lado, existen modificaciones en el lumen vascular, secundario a vasoconstricción intrahepática primaria. La principal responsable es la liberación disminuida de óxido nítrico endotelial (eNOS) por diferentes mecanismos³⁰. La sobreexpresión de caveolina, por las células endoteliales y las estelares hepáticas, inhibe la actividad del eNOS³¹. Existen otras sustancias vasoconstrictoras involucradas en el incremento del tono vascular intrahepático. Los miofibroblastos localizados en áreas presinusoidales incrementan la producción de endotelinas. El segundo componente fisiopatológico de la hipertensión portal es el incremento del flujo sanguíneo, determinado por el flujo esplácnico hacia la circulación portal. Esto está determinado por vasodilatación arterial esplácnica, que induce un estado hiperdinámico, con efectos directos en la circulación portal y sistémica. El mecanismo responsable de la vasodilatación aún se encuentra bajo investigación. Como compensación de esta vasodilatación arterial, existe vasoconstricción en otros complejos circulatorios (piel, renal, muscular, cerebral) para mantener la presión arterial sistémica.

La elevación de la presión portal en pacientes con cirrosis tiene un componente humoral, determinado por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y el sistema nervioso simpático (SNS). La disminución de la resistencia vascular esplácnica inducida por el incremento en la presión portal produce elevación de norepinefrina y renina plasmática; a nivel hepático (vasculatura hepática y células estelares), existe producción elevada de angiotensina II, hormona antidiurética (ADH) y catecolaminas³². Por otro lado, se demostró que la traslocación bacteriana al espacio intersticial pudiese estar involucrada, especialmente por medio de la producción de endotoxinas y citocinas, que incrementan

los niveles de NO sérico, factor de necrosis tumoral α (TNF- α), con la vasodilatación subsiguiente³³.

En la HPP la fisiopatología no está bien definida, el desarrollo de la hipertensión pulmonar es independiente de la causa de la hipertensión portal y de la gravedad de esta^{5,6}. Los principales factores involucrados en la HPP son la vasoproliferación, la resistencia aumentada al flujo arterial y la disminución en la expresión de las prostaciclina (prostaglandina I_2) en las arterias pulmonares³⁴. El factor genético participa en pacientes con HAP idiopática donde se demostró la mutación heterocigota en el receptor de la proteína morfogénica ósea de tipo II y el gen del receptor de la activina parecido a la cinasa de tipo 1^{35,36}; sin embargo, en pacientes con HPP no se demostraron dichos hallazgos. Es importante señalar que sujetos genéticamente susceptibles pueden desencadenar la enfermedad como respuesta a las señales intracelulares. Los hallazgos histopatológicos a nivel microvascular pulmonar son indistinguibles de las otras formas de hipertensión pulmonar y se caracterizan por los cambios obliterativos y proliferativos que conducen a un aumento de la resistencia en el territorio vascular pulmonar. A nivel arteriolar, es posible apreciar la presencia de arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide. Asociado a lo anterior, se ha documentado la presencia de trombos y recanalización que resultan de trombosis *in situ* causada por daño endotelial, agregación plaquetaria y cierto estado de hipercoagulabilidad concomitante³⁷⁻⁴⁰. Se postula que el daño microvascular arteriolar se debe a un desbalance entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, que causan daño endotelial y remodelación, proliferación del endotelio y del músculo liso y trombosis *in situ*.

Por todo esto, al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar se produce estrés en la pared vascular, que activa la cascada de eventos que lleva a los cambios histopatológicos de la HPP. Existen además mecanismos inflamatorios especialmente en el desarrollo de derivaciones portosistémicas y disminución en la capacidad fagocítica del hígado. La presencia de estas derivaciones permite el paso de componentes vasoactivos desde la circulación esplácnica a la pulmonar evitando el metabolismo hepático. Entre estos se han encontrado concentraciones elevadas de prostaglandinas F2- α , tromboxanos B2 y angiotensina I. Estas derivaciones también permiten la circulación de bacterias o endotoxinas del tracto gastrointestinal en la circulación pulmonar, incrementando el número de macrófagos

intravasculares pulmonares, y finalmente contribuyendo al desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar. Otros factores postulados son las neurohormonas, como la serotonina y la endotelina 1 (ET-1)⁴¹; ambas pueden causar vasoconstricción y mitogénesis en las arterias pulmonares^{42,43}. La disminución de la sintetasa de prostaglandinas es responsable de la vasodilatación en el territorio vascular pulmonar de estos pacientes, potenciando finalmente una interacción conjunta que lleva a una mayor vasoconstricción y proliferación del endotelio.

Diagnóstico

Existen varias clasificaciones de la cirrosis hepática, de acuerdo a su morfología o comportamiento clínico⁴⁴. La historia clínica tiene un papel determinante en la búsqueda de la etiología de la enfermedad.

Los síntomas clínicos sistémicos asociados a enfermedad hepática, como anorexia, pérdida de peso, escalofrío, náuseas o vómitos, no son específicos y con frecuencia ayudan poco en el diagnóstico; es importante tomar en cuenta todos aquellos antecedentes asociados a la enfermedad: historia familiar, empleo de medicamentos, consumo de alcohol, abuso de drogas, comportamiento sexual, enfermedades autoinmunes, métodos de contracepción, historia ocupacional y transfusional, entre otros. Los antecedentes familiares de enfermedad de Wilson, hemocromatosis o deficiencia de α_1 -antitripsina son ejemplos de transmisión autosómica recesiva; otros factores genéticos están involucrados en la cirrosis biliar primaria, la colangitis esclerosante y la hepatitis autoinmune. En países en vías de desarrollo, el consumo de alcohol está íntimamente ligado con la prevalencia de cirrosis. Su consumo se debe expresar y cuantificar en gramos de alcohol/día (consumo diario en ml $\times$ 0.79 $\times$ porcentaje de alcohol de la forma ingerida). Se postula que una ingesta de 160 g/día durante 15 años se relaciona con el desarrollo de cirrosis en hombres; la cifra puede ser menor en mujeres⁴⁵. En pacientes con enfermedad hepática crónica, es importante confirmar la existencia de infección crónica por VHB, especialmente en aquellos con factores de riesgo (transfusiones, empleo de drogas intravenosas, exposición a individuos con ictericia, tatuajes, múltiples parejas sexuales). Por otro lado, se debe sospechar infección crónica por VHC ante el antecedente de exposición a productos sanguíneos o empleo previo y/o actual de drogas intravenosas.

La exploración física del paciente con cirrosis hepática está relacionada directamente con la existencia de insuficiencia hepática crónica (por ejemplo, telangectasias, eritema palmar, hipertrofia parotídea, ginecomastia,

contractura de tipo Dupuytren, atrofia testicular...); sin embargo, hasta el momento no existe una relación directa entre estas manifestaciones y la etiología, la extensión del daño hepático y el grado de hipertensión portal. La existencia de ictericia, prurito y manifestaciones dérmicas (hiperpigmentación, ictiosis, liquen plano) se puede desarrollar en pacientes con cirrosis biliar primaria, enfermedad de Wilson, hemocromatosis y hepatitis autoinmune.

Los exámenes de laboratorio y gabinete permiten determinar la existencia de daño hepático crónico. De forma frecuente existe elevación de 2-3 veces el valor de referencia de transaminasas (alanina aminotransferasa [ALT], aspartato aminotransferasa [AST]), prolongación del tiempo de trombina, hipoalbuminemia, ictericia (especialmente cuando coexiste obstrucción de la vía biliar), entre otros. Cuando existen factores de riesgo, es importante la búsqueda de antígeno de superficie para VHB, anticuerpos contra VHC, anticuerpos antimitocondriales y anticuerpos antinucleares en casos de hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria. Los estudios de imagen (ultrasonido, tomografía, gammagrafía) evalúan la existencia de cambios macroscópicos hepáticos, como degeneración nodular o esplenomegalia. El estándar de oro para determinar la presencia de fibrosis es la biopsia hepática. Morfológicamente se divide en macronodular, cuando existen nódulos de > 3 mm de diámetro, y micronodular, en caso contrario. Cuando persiste elevación de ALT y AST, existe hepatitis crónica activa hasta en el 20% de los casos. Sin embargo, para confirmar el diagnóstico de cirrosis deben coexistir nódulos de regeneración^{46,47}.

En 1980, se desarrolló la clasificación de la hipertensión portal tomando en cuenta la determinación de la conducta hemodinámica durante la toma de biopsia hepática transyugular: presinusoidal (intra y extrahepático) y hepático (intrahepático y postsinusoidal)⁴⁸ (Tabla 1). Por otro lado, recientemente se propuso otra clasificación que determina el sitio de localización de la máxima resistencia al flujo portal: pre, intra y posthepática. En la hipertensión portal de origen intrahepático existe obstrucción pre, post e intrasinusoidal⁴⁸ (Tabla 2).

Las manifestaciones clínicas asociadas con la hipertensión portal son la presencia de ascitis, la circulación colateral cutánea abdominal, la esplenomegalia y el sangrado digestivo asociado a várices esofágicas. A pesar de que la existencia de telangectasias se observa con mayor frecuencia en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, no existe una relación directa entre el grado de su presencia y el de presión portal. El ultrasonido hepático permite sospechar su existencia cuando existe un diámetro portal superior a

Tabla 1. Clasificación de la hipertensión portal basada en consideraciones anatómicas

Prehepática
– Trombosis de la vena porta – Trombosis de la vena esplénica – Fístula arteriovenosa esplácica – Esplenomegalia, debido a otras enfermedades sistémicas
Intrahepática
– Hepatitis crónica independientemente de la causa – Budd-Chiari – Toxicidad por medicamentos – Falla hepática fulminante – Enfermedad venooclusiva – Enfermedades hepáticas con metástasis – Enfermedades mieloproliferativas – Hiperplasia nodular regenerativa – Peliosis hepática – Cirrosis biliar primaria – Sarcoidosis – Esquistosomiasis – Enfermedad de Wilson
Posthepática
– Enfermedad cardíaca (pericarditis constrictiva, miocardiopatía restrictiva) – Obstrucción de la vena cava inferior

Adaptado de Treiber, et al.⁴⁸

12 mm sin modificación durante el ciclo respiratorio. Para el diagnóstico hemodinámico de hipertensión portal existen cinco tipos de abordaje: cateterismo de las venas suprahepáticas por medio de catéter-balón, cateterismo portal por punción percutánea transhepática de la vena porta, cateterismo portal por punción transyugular transhepática de la vena porta, punción esplénica y cateterismo de vena mesentérica durante el periodo transquirúrgico. Lamentablemente y a pesar de existir numerosas publicaciones sobre su utilidad clínica, la determinación de presiones en el sistema portal sólo se emplea con fines de investigación, durante la colocación de derivaciones portosistémicas o durante el estudio hemodinámico para trasplante hepático; en el resto de pacientes, se confirma la existencia de hipertensión portal cuando se ha desarrollado ascitis y/o várices esofágicas, debido a que la presencia de ambas está determinada por un gradiente portosistémico > 8 mmHg²².

El proceso diagnóstico de la hipertensión pulmonar tiene como objetivo demostrar la presencia de la misma. La historia clínica nos permite evaluar el antecedente de enfermedad cardiovascular, pulmonar o aquellas entidades con influencia directa sobre la enfermedad. La evaluación radiográfica, el electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma transtorácico (ECOTT) orientan

Tabla 2. Clasificación de la hipertensión portal basada en consideraciones funcionales

Presinusoidal
– Obstrucción venosa portal extrahepática • Pancreatitis, enfermedad tumoral, del tracto biliar • Flebitis, onfalitis • Estado de hipercoagulabilidad • Cirrosis asociada – Hipertensión portal segmentaria (como trombosis venosa esplénica) • Obstrucción venosa portal intrahepática • Esquistosomiasis • Fibrosis portal no cirrótica • Cirrosis biliar primaria • Sarcoidosis • Colangitis esclerosante • Fibrosis congénita hepática • Fístula hepática arterioportal
Hipertensión portal no cirrótica sinusoidal
– Hepatitis aguda – Toxicidad por vitamina A – Intoxicación – Toxicidad por vinil cloruro – Sífilis secundaria – Hiperplasia nodular regenerativa
Hipertensión portal postsinusoidal
– Enfermedad venooclusiva – Budd-Chiari – Pericarditis constructiva – Miocardiopatía restrictiva

Adaptado de Treiber, et al.⁴⁸

sobre su presencia y el efecto sobre estructuras vasculares y cardiovasculares. Para clasificar y determinar la gravedad de la hipertensión pulmonar, los complementos diagnósticos se dividen en estudios básicos, como las pruebas de función pulmonar, el gammagrama ventilatorio/perfusorio, los exámenes de laboratorio (citometría hemática, pruebas de funcionamiento hepático, estudios serológicos) y las pruebas de caminata de 6 min, y estudios confirmatorios de la etiología, como la ecocardiografía transesofágica, la tomografía pulmonar (helicoidal y de alta resolución), la angiografía pulmonar, la polisomnografía y la biopsia pulmonar^{49,50}. El cateterismo cardíaco derecho (CCD) es el estándar de oro para el estudio de la hipertensión pulmonar, realiza una lectura directa de las presiones vasculares pulmonares y se complementa con el test de reactividad vascular pulmonar.

El diagnóstico clínico de la HPP se realiza 4-7 años después del diagnóstico de hipertensión portal, con o sin daño hepático crónico, disnea de esfuerzo e HAP en un estudio ecocardiográfico. La edad de presentación es en la quinta década de la vida, a diferencia de la HAP idiopática, que se presenta en la cuarta década. No

Tabla 3. Estadios de gravedad de la HPP

Variable	Normal	Leve	Moderada	Grave
Clase NYHA	–	I, II	II, III	III, IV
MPAP (mmHg)	15-24	25-34	35-44	> 45
Índice cardíaco (l/min ⁻¹ /m ²)	2.5-4	> 2.5	> 2.5	< 2.0
RVP (dynes/s/cm ⁻⁵)	< 240	240-500	500-800	> 800
PAD (mmHg)	0-5	0-5	5-10	> 10
Pronóstico	–	Favorable	No definido	Pobre
Terapia específica	–	No	No definido	Sí
Reversibilidad después del OLT	–	Sí	No definido	No

NYHA: New York Heart Association; PAD: presión de aurícula derecha; OLT: trasplante de hígado ortotópico.
Adaptado de Saleem⁵.

existe predominio de género en la presentación de la enfermedad. La clasificación de la HPP se basa en la gravedad de la hipertensión portal (Tabla 3)^{5,6,51-55}. Antes de establecer el diagnóstico de HPP, se deben descartar la enfermedad pulmonar crónica (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o enfermedades intersticiales), la enfermedad del sueño, el tromboembolismo crónico, la falla ventricular derecha y la enfermedad cardiovascular valvular⁵¹. En raras situaciones los síntomas de HPP pueden preceder a los de hipertensión portal; el riesgo de adquirir HPP aumenta con la duración de la hipertensión portal⁵⁶⁻⁵⁸.

En estadios iniciales las manifestaciones clínicas son mínimas; el síntoma inicial frecuente es la disnea de esfuerzos que, por su carácter inespecífico, obliga a efectuar el diagnóstico diferencial con otras condiciones asociadas al daño hepático crónico. Posteriormente, las manifestaciones clínicas están relacionadas con el grado de hipertensión portal, especialmente por ascitis, edema y/o sangrado digestivo. La disnea en reposo o durante el ejercicio (determinado durante la actividad diaria y con pruebas de ejercicio cardiopulmonar) es uno de los principales síntomas; otros incluyen síncope, dolor torácico, fatiga, hemoptisis y ortopnea. En la exploración física encontramos una elevada presión venosa yugular, segundo ruido cardíaco acentuado a nivel de válvula pulmonar, un soplo de insuficiencia tricuspídea, edema de miembros inferiores, ascitis y ocasionalmente edema generalizado^{59,60}.

Los estudios de laboratorio nos permiten determinar la influencia de la presión portal sobre los diferentes órganos y sistemas; así mismo, proporcionan información sobre las complicaciones relacionadas con la misma. La espirometría es normal en este grupo de pacientes, aunque en ocasiones puede mostrar un patrón restrictivo leve, así como una reducción en la

capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono^{61,62}. La radiografía de tórax sirve para descartar una enfermedad asociada⁶³. La gasometría arterial nos evalúa la presencia de hipoxemia e hipocapnia, incremento en la presión alveolar de oxígeno (PA-aO₂) y una disminución en la presión arterial de dióxido de carbono (PaCO₂); el grado de hipoxemia es menor al desarrollado en el síndrome hepatopulmonar. El péptido natriurético tipo B puede ser útil en aquellos casos que muestran datos clínicos de insuficiencia ventricular derecha⁶⁴. La tomografía computarizada (TC) de tórax puede ser normal o demostrar incremento del diámetro principal de la arteria pulmonar principal o aumento del tamaño del corazón a expensas de cavidades derechas en ausencia de alteraciones del parénquima pulmonar. El ECG con frecuencia es anormal; se observa hipertrofia del ventrículo derecho, crecimiento de la aurícula derecha, desviación del eje a la derecha, taquicardia sinusal y bloqueo de rama derecha. El ecocardiograma Doppler transtorácico, no invasivo y altamente sensible, es el método ideal en la evaluación de la HPP; otros datos que nos aporta este estudio son: crecimiento de cavidades derechas, regurgitación tricuspídea, poscarga incrementada del ventrículo derecho y desplazamiento del *septum* interventricular. La ecocardiografía Doppler nos permite estimar la velocidad de la regurgitación tricuspídea y, por ende, la SPAP^{65,66}. En pacientes candidatos a trasplante pulmonar, el hallazgo en el ECOTT de HAP tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 77% para el diagnóstico de HAP de moderada a grave.

El diagnóstico confirmatorio de HPP se basa en los criterios hemodinámicos obtenidos durante el CCD, cuando se cumplen los criterios de HAP. En los pacientes con cirrosis la circulación es hiperdinámica, con elevado gasto cardíaco y baja resistencia vascular

sistémica, lo que puede elevar la MPAP, manteniendo la RVP normal o baja, en contraste con la HPP, en que la MPAP y la RVP están elevadas^{5,6}.

Pronóstico

La supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática sin hipertensión portal descontrolada o complicaciones asociadas (encefalopatía hepática, insuficiencia renal) es mayor de 10 años; el abandono del consumo crónico de alcohol incrementa aún más esta cifra. La coexistencia de hipertensión portal progresiva disminuye la supervivencia hasta el 30% a los tres años de realizarse el diagnóstico. La complicación de sangrado por ruptura de várices esofágicas tiene una mortalidad del 30% durante cada episodio y existe recurrencia de sangrado hasta en el 72% de los casos en los siguientes seis meses. Por otro lado, la ascitis no refractaria no incrementa el riesgo de muerte, pero cuando se desarrolla en coexistencia con insuficiencia renal aguda y/o síndrome hepatorenal, la mortalidad a tres meses es del 90%^{67,68}.

La HAP idiopática sin tratamiento tiene una supervivencia media de 2.8 años desde el momento de diagnóstico, y sólo del 35% de los pacientes a los cinco años de seguimiento. Sin embargo, actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento que han incrementado la respuesta y, por ende, el pronóstico de la enfermedad. El tratamiento con inhibidores de fosfodiesterasa, análogos de prostaciclina e inhibidores de endotelina ha modificado la calidad de vida de los pacientes, y ha mejorado y/o disminuido el deterioro en la clase funcional. Por otro lado, en presencia de hipertensión pulmonar asociada a otras enfermedades, la supervivencia está directamente relacionada con la enfermedad de base y su progresión^{54,55}.

Swanson, et al. reportaron en 2003 una mortalidad del 58% al año del diagnóstico de HPP. La supervivencia a cinco años en estos pacientes es del 30% y la causa de muerte fueron complicaciones hepáticas y falla ventricular derecha⁶⁷. En comparación con la HAP idiopática, los pacientes con HPP tienen una mejor sobrevida, que se ha demostrado en un estudio retrospectivo previo al uso de prostaciclina, en donde se observó una sobrevida de 57 meses para los pacientes con HPP en comparación con los 31 meses en el grupo idiopático. En la serie de la Clínica Mayo se reporta una sobrevida a uno, dos y cinco años en pacientes con HPP del 71, 58 y 44%, respectivamente, independientemente del estado de la enfermedad. No existe aún suficiente evidencia que sustente el tratamiento médico en esta

entidad, debido a la falta de ensayos aleatorios que evalúen las diferentes alternativas farmacológicas⁶⁹. Actualmente existen diferentes modalidades de tratamiento que incluyen análogos de prostaglandinas, inhibidores de fosfodiesterasa 5 e inhibidores de endotelina, que han mostrado su eficacia en la mejoría de los síntomas, la capacidad al ejercicio y la clase funcional⁷⁰⁻⁷³. El uso de cortocircuitos portosistémicos transyugulares (TIPS) no se recomienda porque pueden deteriorar la función circulatoria pulmonar⁷⁴.

Conclusión

La cirrosis hepática es el resultado de una serie de cambios estructurales de la arquitectura hepática en respuesta al daño tisular y los diferentes procesos de regeneración celular. Están involucrados procesos fisiopatológicos que incluyen señales celulares, respuesta inmune y factores hemodinámicos que, en conjunto, perpetúan el daño y la fibrosis subsiguiente. La hipertensión portal se desarrolla por las modificaciones en el parénquima y por el incremento del tono vascular; este último tiene origen en diferentes señales celulares de origen local y vascular esplácnico.

La HPP es la conjunción de hipertensión portal e hipertensión pulmonar, resultado de factores hemodinámicos, celulares, humorales que inducen hipertrofia arterial pulmonar, trombosis y vasoconstricción. Las manifestaciones clínicas tienen gran semejanza con la HAP idiopática, por tener un proceso fisiopatológico similar. La determinación temprana de modificaciones en la circulación pulmonar en los pacientes con hipertensión portal e HAP, en conjunto con la aplicación oportuna de las nuevas modalidades de tratamiento, permitirá modificar el pronóstico y la calidad de vida de este grupo selecto de pacientes, que hasta hace algunos años presentaban un deterioro funcional progresivo hasta la muerte.

Bibliografía

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2008;371:838-51.
2. Burroughs AK, Thalheimer U. Hepatic Venous Pressure Gradient in 2010: Optimal. *Measurement Is Key*. *Hepatology*. 2010;51:1894-96.
3. Badesh DB, Champion HC, Sánchez MA, et al. Diagnosis and Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54: S55-66.
4. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2009;34(6):1219-63.
5. Saleemi S. Portopulmonary hypertension. *Ann Thorac Med*. 2010;5:5-9.
6. Krowka MJ. Portopulmonary hypertension: diagnostic advances and caveats. *Liver Transpl*. 2003;32:2177-8.
7. Roberts KE, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Genetic risk factors for portopulmonary hypertension in patients with advanced liver disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179: 835-42.
8. Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S, et al. Portopulmonary hypertension and the liver transplant candidate. *Transplantation*. 1999;67:1087-93.

9. Naveau S, Giraud V, Ganne N, et al. Patients with alcoholic liver disease hospitalized in gastroenterology. A national multicenter study. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001;25(2):131-6.
10. Monterrubio D, Marin EL, Larrauri JR, Gusman-Carrera R, Romero M. Epidemiología de la cirrosis hepática en la ciudad de Puebla. *Rev Gastro Mex* 1987 (52);175-8.
11. Poo JL, Delgadillo-Torre A, López-Fuerte F, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. 02/03/09 [Internet] Disponible en: <http://hepatologia.org.mx/LineamientosdelConsenso-deCirrosis.pdf>.
12. Rodríguez-Hernández H, Jacobo-Karam JS, Castañón-Santillán MC, Arámbula-Chávez M, Martínez-Aguilar G. Supervivencia de pacientes con cirrosis hepática en el Hospital General Regional del IMSS, Durango. *Gac Med Mex*. 2002;138:325-31.
13. Méndez-Sánchez N, Villa AR, Chávez-Tapia NC, et al. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol*. 2005;4:52-5.
14. McLaughlin V. Classification and epidemiology of pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2004;22:327-41.
15. Lebre D, Capron JP, Benhamou JP. Primary pulmonary hypertension and portal hypertension. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:849-56.
16. Portmann R, Stewart S, Higenbottam TW, Clayton PT, Lloyd JK, Williams R. Nodular transformation of liver associated with portal and pulmonary artery hypertension. *Gastroenterology*. 1993;104: 616-21.
17. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary Hypertension: A Tale of Two Circulation. *Chest*. 2003;123:562-76.
18. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related. *Am Rev Respir Dis* 1983;127(4):437-41.
19. Snouber JM, Malik GM. Hepatopulmonary Syndrome and portopulmonary hypertension. *JK-Practitioner*. 2004;11:60-1.
20. Ferrell L. Liver pathology: cirrhosis, hepatitis, and primary liver tumors. update and diagnostic problems. *Mod Pathol*. 2000;13:679-704.
21. Rodríguez-Villarrupia A, Fernández M, Bosch J, García Pagán JC. Current concepts on the pathophysiology of portal hypertension. *Ann Hepatol*. 2007;6:28-36.
22. Boyer TD. Portal hypertensive hemorrhage. Pathogenesis and risk factors. *Semin Gastrointest Dis*. 1995;6:125-33.
23. Kapoor D, Sarin SK. Pathophysiology of portal hypertension. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17:S482-7.
24. Comar KM, Sanyal AJ. Portal hypertensive bleeding. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:1079-105.
25. Bosch J, García-Pagán JC. Complications of cirrhosis. I. Portal hypertension. *J Hepatol*. 2000;32:141-56.
26. Gupta TK, Chen L, Groszmann RJ. Pathophysiology of portal hypertension. *Clin Liver Dis*. 1997;1:2-15.
27. Ozaki M, Kawashima S, Yamashita T, et al. Reduced hypoxic pulmonary vascular remodeling by nitric oxide from the endothelium. *Hypertension*. 2001;37:322-7.
28. Morales-Ruiz M, Cejudo-Martin P, Fernández-Varo G. Transduction of the liver with activated Akt normalizes portal pressure in cirrhotic rats. *Gastroenterology*. 2003;125:522-31.
29. La Villa G, Barletta G, Pantaleo P, et al. Hemodynamic, renal, and endocrine effects of acute inhibition of nitric oxide synthase in compensated cirrhosis. *Hepatology*. 2001;34:19-27.
30. Fevery J, Roskams T, Van de Castelle M, et al. NO synthase in the liver, prospects of in vivo gene transfer. *Digestion*. 1998;59 Suppl 2:58-9.
31. Shah V, Totuner M, Haddad F, et al. Impaired endothelial nitric oxide synthase activity associated with enhanced caveolin binding in experimental cirrhosis in the rat. *Gastroenterology*. 1999;117:1222-8.
32. Reynaert H, Thompson MG, Thomas T. Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension. *Gut*. 2002;50:571-80.
33. Montañó LA, Meza JJ. Patogénesis de la hipertensión portal. *Rev Invest Clin*. 2005;57:596-607.
34. Turder RM, Cool CD, Geraci MW, et al. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1925-32.
35. Deng Z, Morse JH, Slager SL. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet*. 2000;67:737-44.
36. Harrison RE, Flanagan JA, Sankela M, et al. Molecular and functional analysis identifies ALK-1 as the predominant cause of pulmonary hypertension related to hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet*. 2003;40:865-71.
37. Boutet K, Montani D, Jaïs X, et al. Therapeutic Advances in Pulmonary Arterial Hypertension. *Ther Adv Resp Dis*. 2008;2:249-65.
38. Lee SD, Shroyer KR, Markham NE, Cool CD, Voelkel NF, Tudor RM. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998;101:927-34.
39. Steiner MK, Syrkina OL, Kolliputi N, Mark EJ, Hales CA, Waxman AB. Interleukin-6 overexpression induces pulmonary hypertension. *Circ Res*. 2009;104:236-44.
40. Keyes JW, Wilson GA, Quinones JD. An evaluation of lung uptake of colloid during liver imaging. *J Nucl Med*. 1973;14:687-91.
41. Alam I, Bass NM, Bacchett P. Hepatic tissue levels of endothelin-1 correlate with severity of chronic liver disease and ascites. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:199-203.
42. Kereveu A, Callebort J, Humbert M. High plasma serotonin levels in primary pulmonary hypertension. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:2233-9.
43. Beaudry P, Hadangue A, Callebort J. Blood and plasma 5-hydroxytryptamine levels in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:800-3.
44. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987;7:122-8.
45. Saunders JB, Davis M, Williams R. Do women develop alcoholic liver disease more readily than men? *Br Med J*. 1981;282:1140-3.
46. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol*. 1989;21:109-15.
47. Smith LG, Camilo ME, Dick R. Percutaneous transhepatic portography in the assessment of portal hypertension. *Gastroenterology*. 1980;78: 197-202.
48. Treiber G, Csepregi A, Malfertheiner P. The pathophysiology of portal hypertension. *Dig Dis*. 2005;23:6-10.
49. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardio*. 2004;43:40s-7.
50. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58:591-602.
51. Marius MH, Michael JK, Christian PS. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363:1461-8.
52. Radulescu D, Duncea C, Donca V. Hepatic cirrhosis associated with arterial pulmonary hypertension. *Rom J Gastroenterol*. 2004;13:341-3.
53. Swanson KL, Krowka MJ. Screen for portopulmonary hypertension, especially in liver transplant candidates. *Cleve Clin J Med*. 2008;75:121-36.
54. Chemla D, Castelain V, Hervé P, Lecarpentier Y, Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;20: 1314-31.
55. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, Rosen CB, Wiesner RH, Krom RA. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:443-50.
56. Hadangue A, Benhayoun MK, Lebre D, Benhamou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology*. 1991;100:520-8.
57. Auletta M, Oliviero U, Iasiuolo L, Scherillo G, Antonello S. Pulmonary hypertension associated with liver cirrhosis: an echocardiographic study. *Angiology*. 2000;51:1013-20.
58. Herve P, Lebre D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J*. 1998;11:1153-66.
59. Krowka MJ. Pulmonary hypertension: diagnostics and therapeutics. *Mayo Clin Proc*. 2000;75:625-30.
60. Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA*. 2000;284:3160-8.
61. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48:196-203.
62. Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, Howell CD, Laurin JM, Bartlett ST. Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension. *Chest*. 1997;112:980-6.
63. Chan T, Palevsky HI, Miller WT. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: findings on chest radiographs. *Am J Roentgenol*. 1988;151:909-14.
64. Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y, et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardio*. 1998;31:201-11.
65. 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;6:453-8.
66. Torregrosa M, Genesca J, González A, et al. Role of Doppler echocardiography in the assessment of portopulmonary hypertension in liver transplantation candidates. *Transplantation*. 2001;71:572-4.
67. Swanson KL, Mc Goon MD, Krowka MJ. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:A683.
68. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24:861-80.
69. Hoeper MM, Halank M, Marx C, Hoeffken G, Seyfarth HJ, Schauer J. Bosentan therapy for portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2005;25:502-8.
70. Sitbon O, Badesch DB, Channick RN, Frost A, Robbins IM, Simonneau G. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary arterial hypertension: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;124:247-54.
71. Callejas Rubio JL, Salmerón Escobar J, González-Calvin J, Ortego Centeno N. Successful treatment of severe portopulmonary hypertension in a patient with Child C cirrhosis by sildenafil. *Liver Transpl*. 2006; 12:690-1.
72. Chua R, Keogh A, Miyashita M. Novel use of sildenafil in the treatment of portopulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24: 498-500.
73. Makisalo H, Koivusalo A, Vakkuri A, Hockerstedt K. Sildenafil for portopulmonary hypertension in a patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:945-50.
74. Van der Linden P, Le Moine O, Ghysels M, Ortiz M, Deviere J. Pulmonary hypertension after transjugular intrahepatic portosystemic shunt: effects on right ventricular function. *Hepatology*. 1996;23: 982-7.