



MESA REDONDA 2: RECEPTORES DE ALTO RIESGO: ¿PODEMOS HACERLO MEJOR?

Síndrome hepatopulmonar e Hipertensión portopulmonar y trasplante hepático: manejo en 2019

*José Manuel Sousa
UGC Aparato Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático
H.U. Virgen del Rocío (Sevilla)*

**SÍNDROME
HEPATOPULMONAR**

TRASPLANTE HEPÁTICO

¿INDICACIÓN?

¿CONTRAINDICACIÓN?

¿PRIORIZACIÓN?

**HIPERTENSIÓN
PORTOPULMONAR**

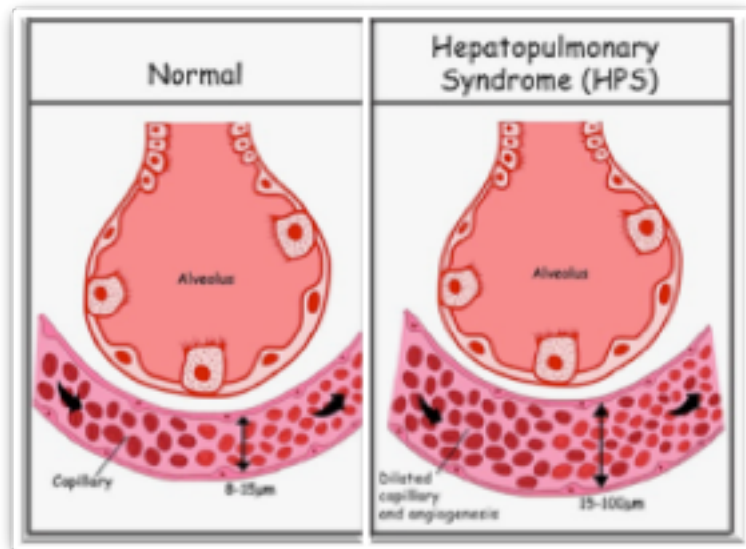
**S
U
P
E
R
V
I
V
E
N
C
I
A**

Síndrome Hepatopulmonar

DIAGNÓSTICO DE SHP

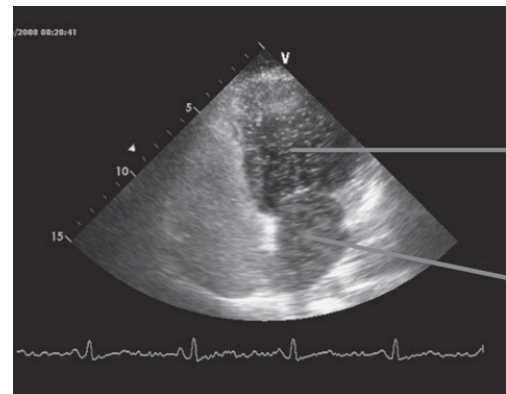
DEFINICIÓN:

- 1.- Enfermedad hepática (generalmente cirrosis con hipertensión portal)
- 2.- Alteración de la oxigenación arterial. Gradiente A-a ≥ 15 mmHg
- 3.- Vasodilatación intrapulmonar

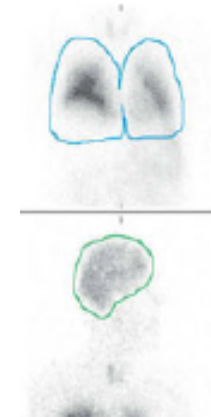


Angiografía pulmonar

Vasodilatación intrapulmonar



Ecocardiografía con burbujas



Gammagrafía 99mTc-MAA

GRADOS Y TIPOS DE SÍNDROME HEPATOPULMONAR

Criterio actual: **Gradiente A-a O₂ ≥ 15 mmHg**
(toma GA sentado) **(*PAIvO₂ – pO₂) (≥ 20 mmHg en > 64 años)**

$$*PAIvO_2 = F_{insp} O_2 (P_{atm} - PH_2O) - pCO_2 / REP (0,8)$$

Estadio SHP	PaO ₂ mm Hg	Gradiente A-a O ₂
Leve	≥ 80	≥ 15
Moderado	60- 80	≥ 15
Severo	50-60	≥ 15
Muy severo	<50	≥ 15

Tipo I: Dilataciones difusas pre y postcapilares

Tipo II: Comunicaciones anatómicas A-V establecidas

HISTORIA NATURAL Y PRONÓSTICO DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR

- 41% mortalidad tras seguimiento medio de 2,5 años.
- Progresivo: pO_2 disminuye 5 mmHg / año durante la lista de TH.
- Mejor pronóstico con TH que sin TH: Superv 5 años: 76% vs 23%.
- El SHP empeora el pronóstico de la cirrosis, independientemente del estadio funcional.
- Priorización en lista de TH del SHP ($pO_2 < 60$ mmHg)

¿PULSIOXIMETRÍA EN EL SCREENING DEL SHP?

¿SatO₂ ≥96% excluye una PaO₂ < 70 mmHg?

TABLE 4. Pulse Oximetry Performance Characteristics in All-Comers, Patients Without Significant Lung Disease, and HPS with Severe Hypoxemia

SpO ₂ cutoff	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	NPV (95% CI)	PPV (95% CI)
All-comers				
<96%	0.28 (0.18-0.38)	0.84 (0.80-0.89)	0.82 (0.77-0.86)	0.32 (0.21-0.43)
≤94%	0.21 (0.12-0.31)	0.93 (0.90-0.96)	0.82 (0.78-0.86)	0.44 (0.28-0.61)
≤97% (optimal)	0.56 (0.45-0.67)	0.57 (0.51-0.63)	0.83 (0.78-0.88)	0.25 (0.19-0.32)
Patients without lung disease				
<96%	0.28 (0.18-0.38)	0.91 (0.86-0.96)	0.68 (0.61-0.75)	0.66 (0.49-0.82)
≤94%	0.21 (0.12-0.31)	0.96 (0.93-0.99)	0.67 (0.61-0.74)	0.76 (0.58-0.94)
≤97% (optimal)	0.56 (0.45-0.67)	0.68 (0.60-0.76)	0.72 (0.64-0.80)	0.51 (0.40-0.61)
HPS with PaO ₂ <60 mm Hg and all-comers				
→ <96%	0.71 (0.38-1.00)	0.83 (0.79-0.87)	0.99 (0.98-1.00)	0.08 (0.01-0.14)
≤94%	0.71 (0.38-1.00)	0.91 (0.88-0.94)	0.99 (0.98-1.00)	0.14 (0.03-0.25)
≤88% (optimal)	0.71 (0.38-1.00)	0.99 (0.98-1.00)	0.99 (0.99-1.00)	0.62 (0.29-0.96)

18 % de los pacientes con SatO₂ ≥96% tenían SHP.

Prevalence and Severity of Hepatopulmonary Syndrome and Its Influence on Survival in Cirrhotic Patients Evaluated for Liver Transplantation

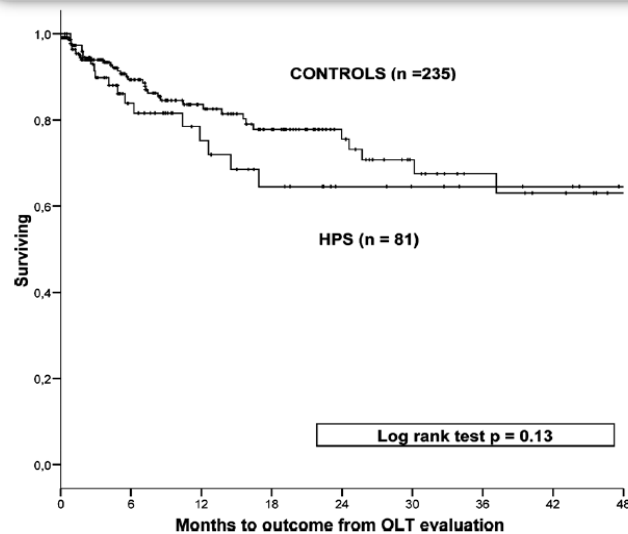
J. M. Pascasio^{1,†}, I. Grilo^{2,*†}, F. J. López-Pardo³, F. Ortega-Ruiz⁴, J. L. Tirado⁵, J. M. Sousa¹, M. J. Rodríguez-Puras³, M. T. Ferrer¹, M. Sayago¹, M. A. Gómez-Bravo⁶ and A. Grilo⁷

- ✓ Prevalencia 25.6% (81/316 patients)
- ✓ PO₂ > 70 96.4 %; PO₂ < 70 mm Hg 7.4 %
- ✓ Reversibilidad al año 100 %

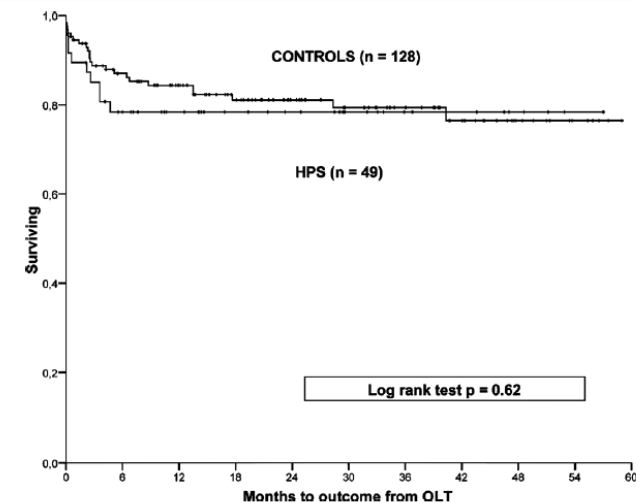
REVERSIBILIDAD POST-TOH

Variables	Time since transplantation		
	6 Months	9 Months	12 Months
PaO ₂ ≥ 70 mmHg (%)	90.9	92.3	96.6
A-a PO ₂ ≤ 20 mmHg (%)	77.2	82.6	96
Negative bubble echocardiography (%)	69.2	76.6	85.3
HPS reversal (%)	95.8	96.4	100
Normalized DLCOco (%)	23	38	38

MORTALIDAD EN LISTA

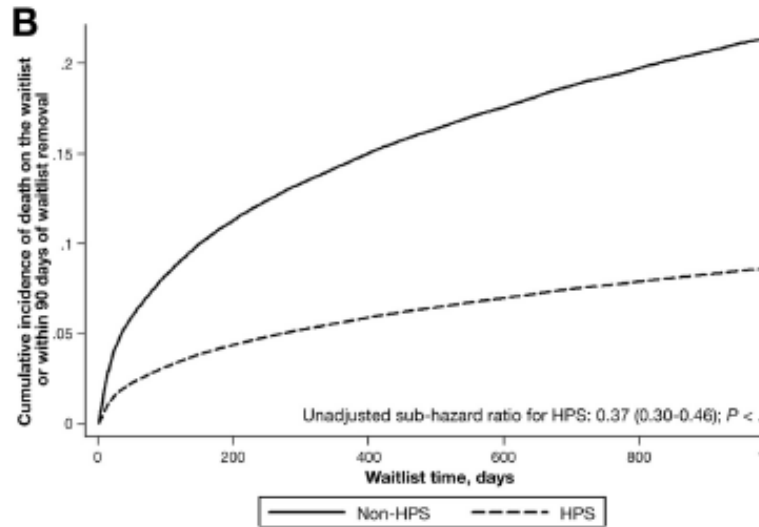


MORTALIDAD POST-TOH



IMPACTO DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN LA SUPERVIVENCIA PRE Y POSTRASPLANTE

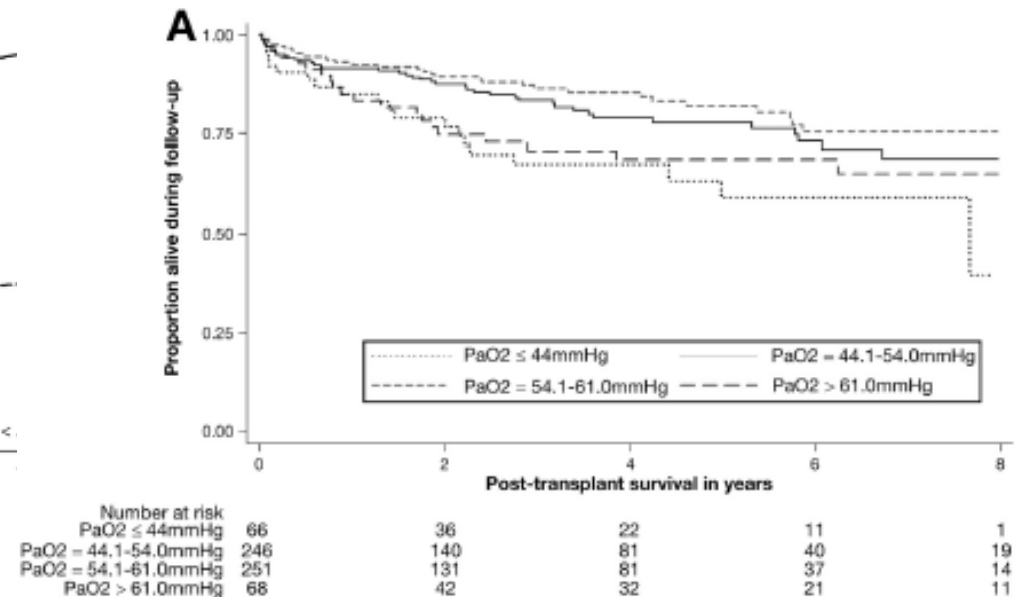
MORTALIDAD EN LISTA



PRETRASPLANTE (SHP P02 < 60 mm Hg 22 puntos)

Menor mortalidad SHP con excepción MELD vs otras indicaciones: HR 0.82 (0.70-0.96)

MORTALIDAD POST-TOH

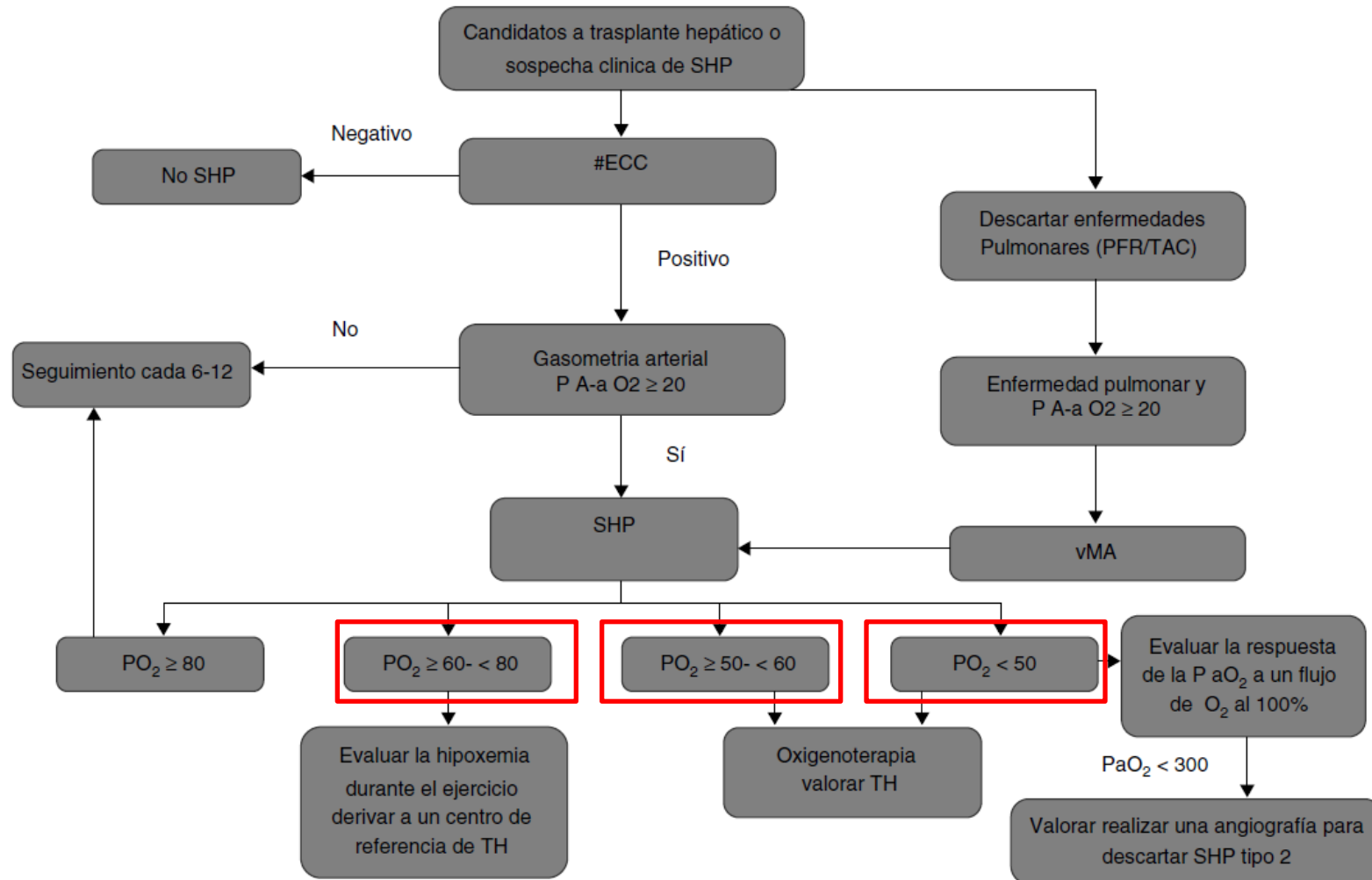


POSTRASPLANTE:

Supervivencia a los 3 años: 84% si PaO2 44.1-54.0 mm Hg vs 68% PaO2 ≤44 mm Hg.

HR: 1.58 (1.15-2.18)

ALGORITMO DIAGNÓSTICO DEL SHP



Hipertensión portopulmonar

CLASIFICACIÓN DE LA HIPERTENSIÓN PULMONAR (Niza 2018)

Grupo 1. HAP

- 1.1. Idiopática
- 1.2. Hereditaria
 - 1.2.1. Mutación en *BMPR2*
 - 1.2.2. Otras mutaciones
- 1.3. Inducida por fármacos y toxinas
- 1.4. Asociada con:
 - 1.4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 - 1.4.2. Infección por el VIH
 - 1.4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 - 1.4.5. Esquistosomiasis
- 1.5. HAP en respondedores a largo plazo a antagonistas del calcio
- 1.6. HAP con datos de enfermedad venooclusiva/hemangiomatosis capilar pulmonar
- 1.7. HP persistente del recién nacido



Grupo 2. HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada
- 2.2. Debida a insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida
- 2.3. Valvulopatías
- 2.4. Patologías cardiovasculares congénitas/adquiridas que conducen a HP poscapilar

Grupo 3. HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

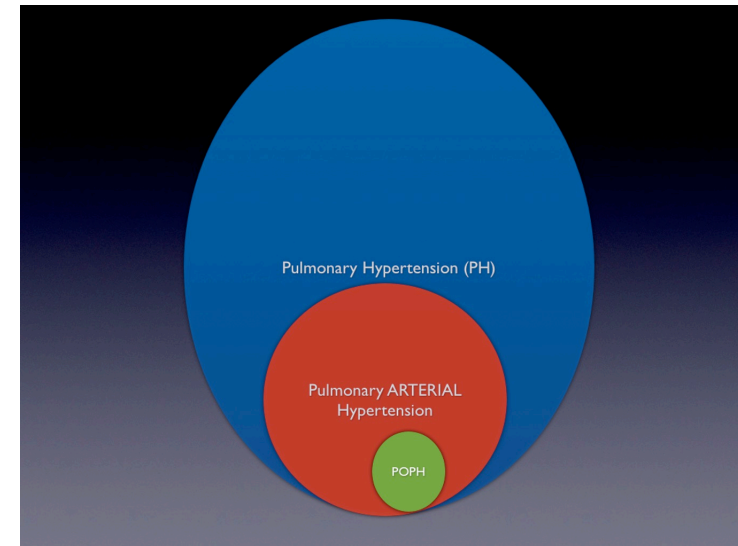
- 3.1. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3.2. Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Otras enfermedades pulmonares con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Hipoxia sin enfermedad pulmonar
- 3.5. Enfermedades pulmonares del desarrollo

Grupo 4. HP tromboembólica crónica y otras obstrucciones de arterias pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones de arterias pulmonares

Grupo 5. HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Enfermedades hematológicas
- 5.2. Enfermedades sistémicas y metabólicas
- 5.3. Otras
- 5.4. Enfermedades cardíacas congénitas complejas



H Virgen del Rocío 6.8 %

DEFINICIÓN HEMODINÁMICA DE HIPERTENSIÓN PULMONAR (Niza 2018)

Definición	Características	Grupos clínicos
→ HP precapilar	<ul style="list-style-type: none">• PAPm > 20 mmHg• PCP ≤ 15 mmHg• RVP ≥ 3 UW	1, 3, 4 y 5
HAP poscapilar aislada	<ul style="list-style-type: none">• PAPm > 20 mmHg• PCP > 15 mmHg• RVP < 3 UW	2 y 5
HP combinada pre y poscapilar	<ul style="list-style-type: none">• PAP > 20 mmHg• PCP > 15 mmHg• RVP ≥ 3 UW	2 y 5

LEVE
PAPm > 20 < 35 mm Hg

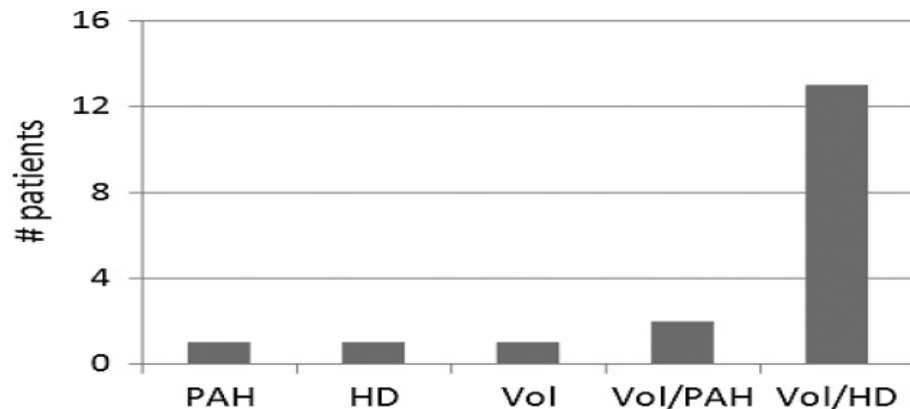
MODERADA
PAPm 35-45 mm Hg

SEVERA
PAPm > 45 mm Hg

HEMODINÁMICA PULMONAR EN LA CIRROSIS HEPÁTICA

	PAP	POAP	QT	RVP
Estado hiperdinámico	↑	n o ↓	↑↑	↓
Hipervolemia	↑	↑	↑	↓
HTPP	↑↑	n o ↓	↑, n o ↓	↑ - ↑↑↑

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



$$mPAP = (QO \times RVP) + POAP$$

**FÓRMULA DEL GRADIENTE
TRANSPULMONAR**

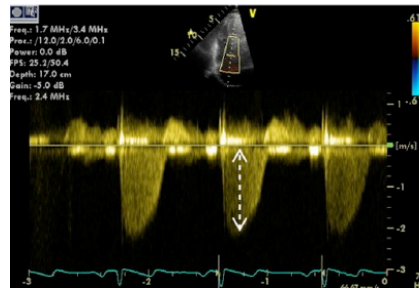
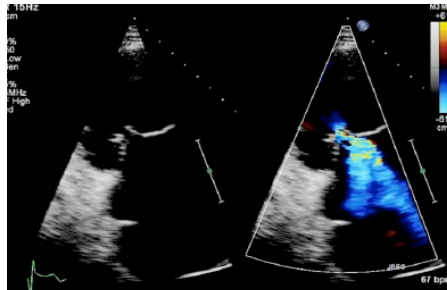
$$GTP = PAPm - PCP$$

HTPP > 12 mm Hg

GTP: Gradiente transpulmonar; PAPm: presión arterial pulmonar media; PCR: presión capilar pulmonar

DIAGNÓSTICO ECOCARDIOGRÁFICO DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

Regurgitación tricuspídea



Velocidad pico de la regurgitación tricuspídea (m/s)	Presencia de otros signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar	Probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar
≤ 2,8 o no medible	No	Baja
≤ 2,8 o no medible	Sí	Intermedia
2,9-3,4	No	Alta
2,9-3,4	Sí	
> 3,4	No requeridos	

Otros datos ecocardiográficos sugerentes de hipertensión pulmonar

A. Ventrículos*	B. Arteria pulmonar*	C. Vena cava inferior y aurícula derecha*
Relación dimensión VD/VI basal > 1,0	Tiempo de aceleración del Doppler del tracto de salida del VD < 105 ms o muesca mesosistólica	Diámetro de la vena cava inferior > 21 mm con disminución del colapso inspiratorio (< 50% con inspiración profunda o < 20% con inspiración calmada)
Aplanamiento del septo interventricular (índice de excentricidad del VI > 1,1 en sístole o diástole)	Velocidad de regurgitación pulmonar en protodiástole > 2,2 m/s	Área de la aurícula derecha (telesistólica) > 18 cm ²
	Diámetro anteroposterior > 25 mm	

*Deben estar presentes signos ecocardiográficos de al menos 2 categorías diferentes (A, B o C) de la lista para modificar el nivel de probabilidad ecocardiográfica de hipertensión pulmonar.

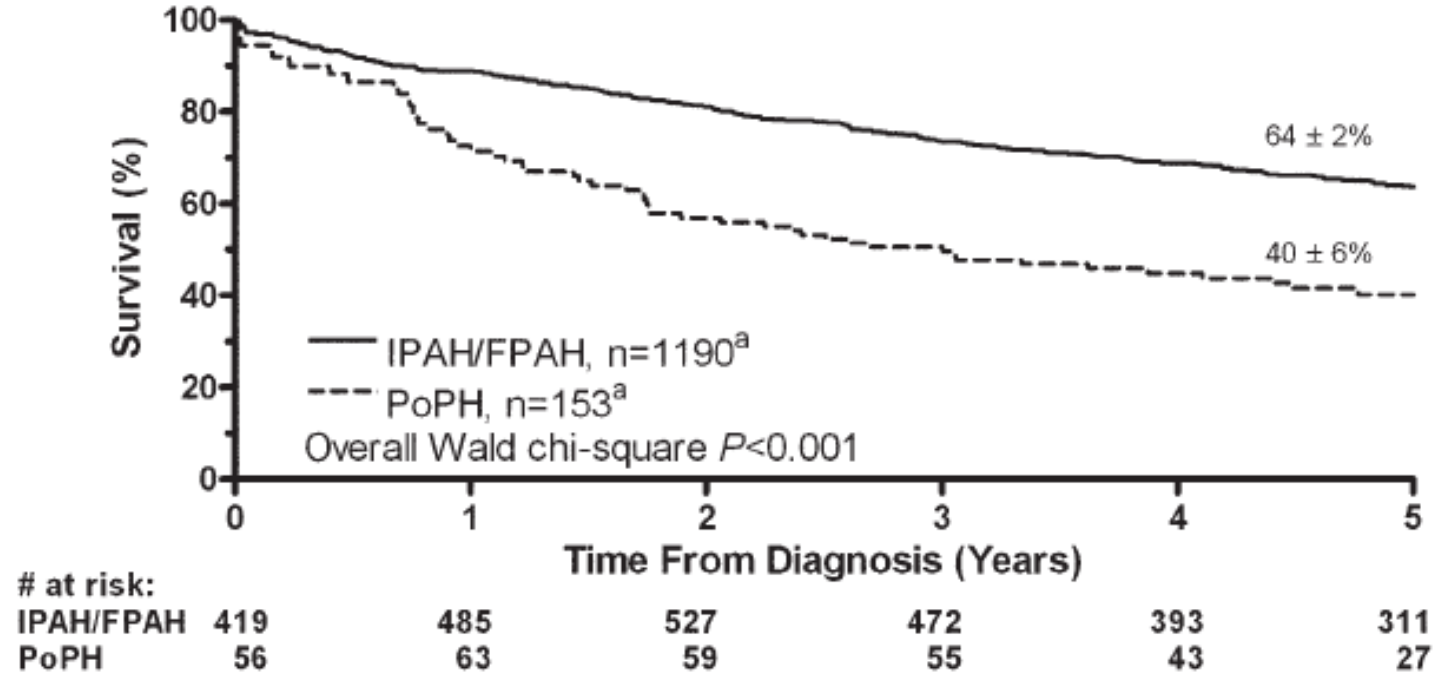
HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR (Niza 2018)

- ❑ Se recomienda cribado con ecocardiograma de todos los pacientes con hipertensión portal.

- ❑ Cateterismo cardiaco derecho en caso de:
 - ✓ Jet tricuspídeo superior a 3,4 m/s (equivalente PAPs > 50 mm Hg).
 - ✓ Aumento de tamaño o disfunción del VD.
 - ✓ Aumento de tamaño o disfunción del AD.

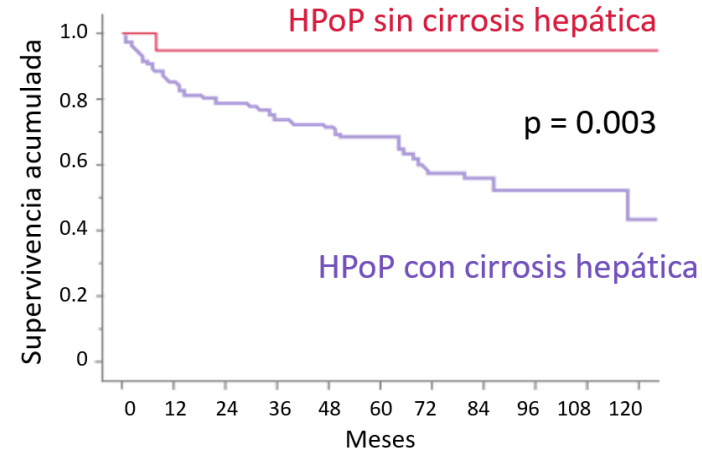
PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

En el registro REVEAL, la supervivencia a los 5 años de los pacientes con HPOp con o sin cirrosis hepática en USA está alrededor del 40%

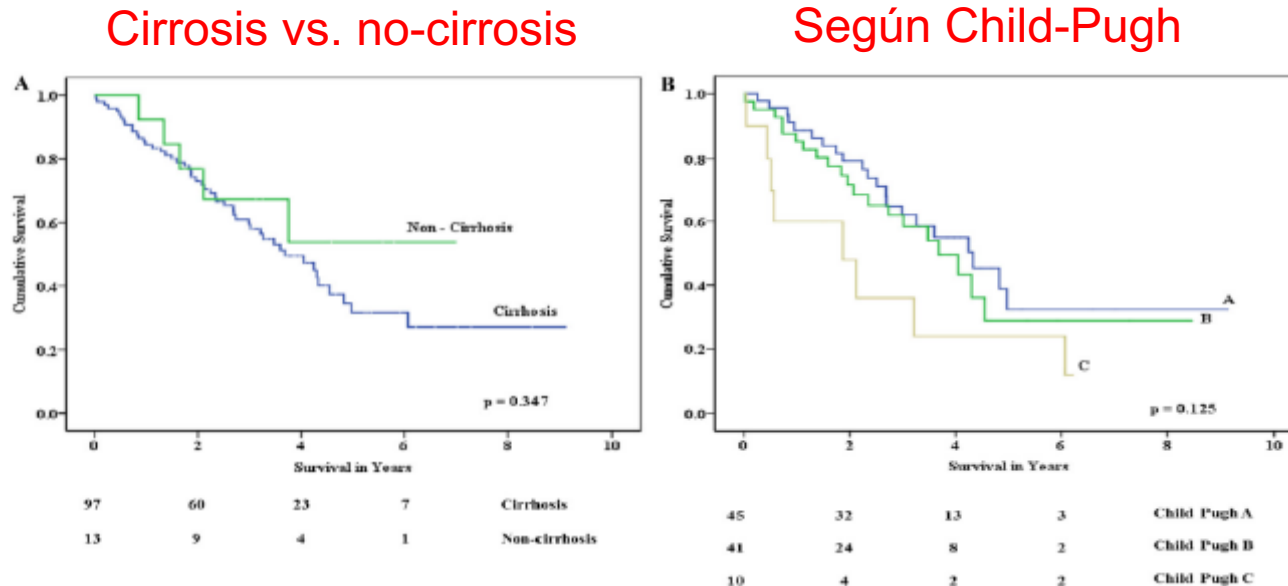


PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR CIRROSIS vs NO CIRROSIS

- ✓ Datos de un único centro en Francia (n = 154) ya sugerían una evolución más favorable en pacientes sin cirrosis que en pacientes con cirrosis¹

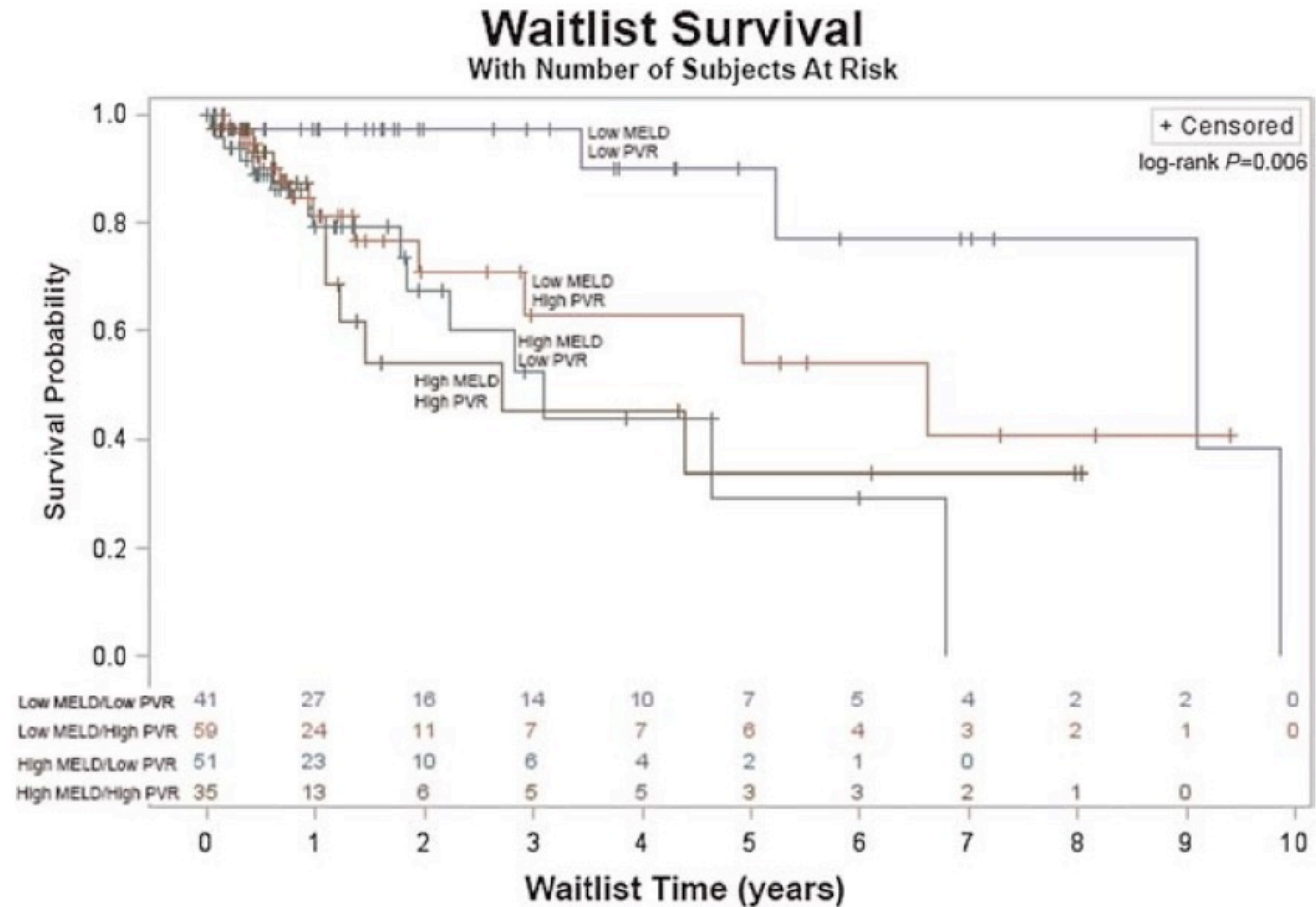


- ✓ Supervivencia de la HPoP en función de la gravedad de la enfermedad hepática en UK (2017)²



¹Le Pavec J, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; ²Sithamparamanathan et al. *Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. J Heart Lung Transplant* 2017

PRONÓSTICO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR EN FUNCIÓN DEL MELD



TTO DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR

❑ MEDIDAS GENERALES:

- ✓ No se recomienda tratamiento anticoagulante.
- ✓ La mayoría de pacientes requieren diuréticos.
- ✓ Retirada de betabloqueantes.
- ✓ TIPS contraindicado.

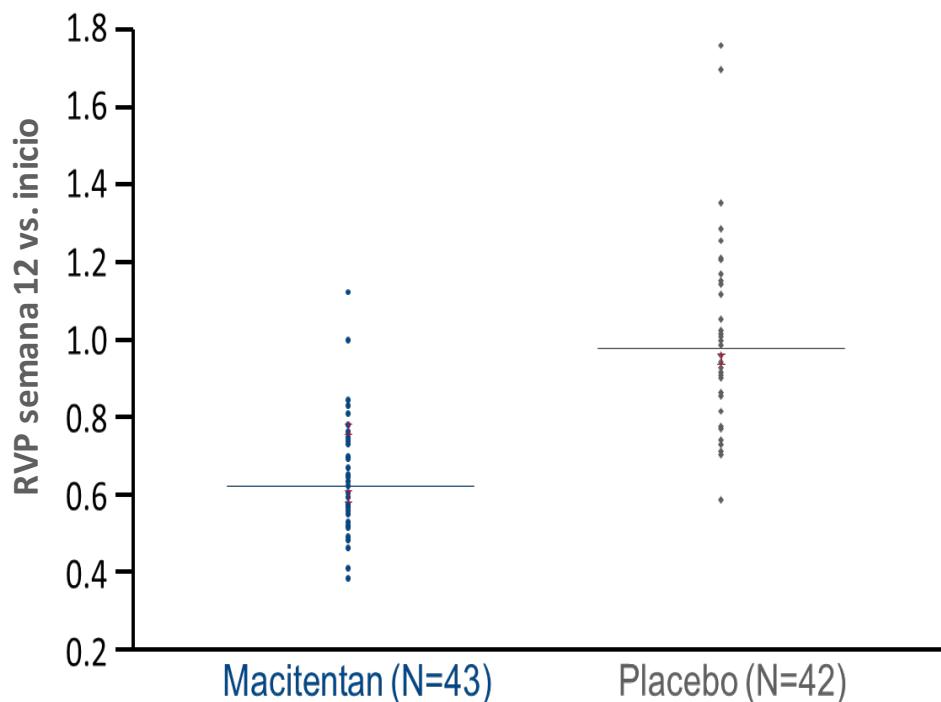
❑ TRATAMIENTO ESPECÍFICO:



TTO HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR: MACITENTAN

35% de reducción en RVP en el grupo macitentan versus placebo

Modelo ajustado* del ratio de medias geométricas (95% IC) para macitentan vs. placebo
0.65 (0.59, 0.72); $p < 0.0001$



RVP	Macitenta n (n=43)	Placebo (n=42)
RVP basal dyn·sec·cm ⁻⁵	552	521
RVP semana 12 dyn·sec·cm ⁻⁵	350	514
RVP – sem 12 vs. Inicio dyn·sec·cm ⁻⁵	- 202	- 7

EVOLUCIÓN DE LA DE LA HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR POST-TOH

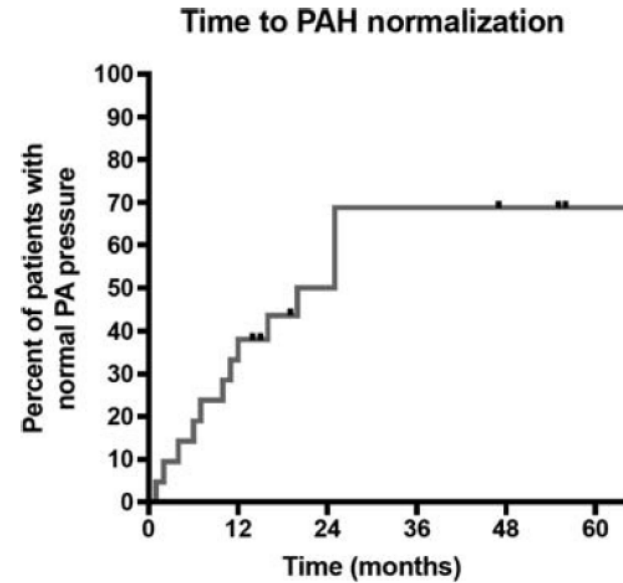
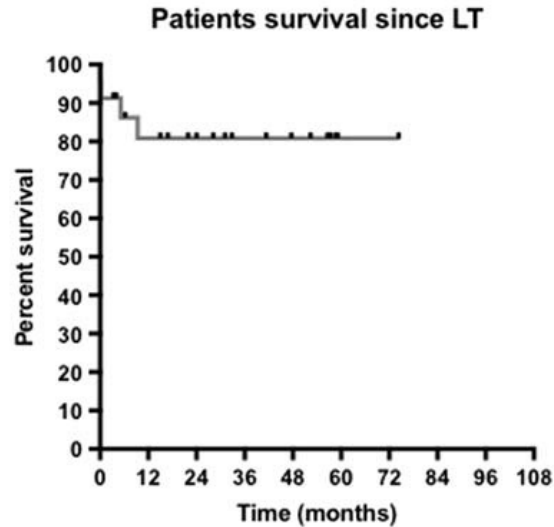


TABLE 3.

Univariate analysis of good prognostic factors of PHT normalization after LT procedure for the 21 patients with long-term analysis

	<i>P</i>	OR 95% CI
Sex (female)	1.000	0.94 (0.17-5.07)
Age at diagnosis (>55)	0.228	3.50 (0.53-23.14)
NYHA score (III,IV)	0.228	3.50 (0.53-23.14)
MELD score (>17)	0.193	0.31 (0.06-2.11)
mPAP (<50 mm Hg)	0.363	0.34 (0.05-2.13)
PVR (<500 dynes/s per cm ⁻⁵)	1.000	0.94 (0.17-5.07)
Cardiac index (<3.8 mL/min per m ²)	1.000	1.40 (0.19-9.87)
Treatment (bitherapy)	0.036	8.75 (1.24-61.68)

Tratamiento Combinado

HIPERTENSIÓN PORTOPULMONAR: ¿INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO?



Table 2. Exceptions to MELD score.

Manifestations of cirrhosis
Refractory ascites
Recurrent gastrointestinal bleeding
Recurrent encephalopathy or chronic encephalopathy
Hepatopulmonary syndrome
→ Portopulmonary hypertension
Intractable pruritus resistant to medical therapies
Miscellaneous liver diseases
Budd-Chiari syndrome
Familial amyloidotic polyneuropathy
Cystic fibrosis
Hereditary haemorrhagic telangiectasia
Polycystic liver disease
Primary oxaluria
Recurrent cholangitis
Uncommon metabolic disease
Malignancy
Cholangiocarcinoma
Hepatocellular carcinoma
Uncommon liver tumours
Other

Table 2. Indications for Liver Transplant

Acute Liver Failure
Complications of cirrhosis:
Ascites
Chronic gastrointestinal blood loss due to portal hypertensive gastropathy
Encephalopathy
Liver cancer
Refractory variceal hemorrhage
Synthetic dysfunction
Liver-based metabolic conditions with systemic manifestations:
α_1 -Antitrypsin deficiency
Familial amyloidosis
Glycogen storage disease
Hemochromatosis
Primary oxaluria
Wilson disease
Systemic complications of chronic liver disease:
Hepatopulmonary syndrome
→ Portopulmonary hypertension

EXCEPCIONES MELD EN ESPAÑA

IV Reunión de Consenso de la SETH 2012

1. Excepciones MELD por patología tumoral

Hepatocarcinoma
Colangiocarcinoma hiliar
Tumores neuroendocrinos y otros tumores hepáticos infrecuentes

2. Excepciones MELD por complicaciones de la hipertensión portal

Ascitis refractaria o hidrotórax con MELD bajo
Encefalopatía con MELD bajo
Síndrome hepatorenal
Hemorragia gastrointestinal recurrente por HTP con MELD bajo
Síndrome hepatopulmonar
→ Hipertensión portopulmonar

3. Otras excepciones MELD

Síndrome de Budd Chiari
Hiperoxaluria primaria
Colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar
Polineuropatía amiloidótica familiar
Retrasplante por complicaciones técnicas y quirúrgicas
Prurito intratable
Poliquistosis hepática

4. Indicaciones no contempladas en el presente documento

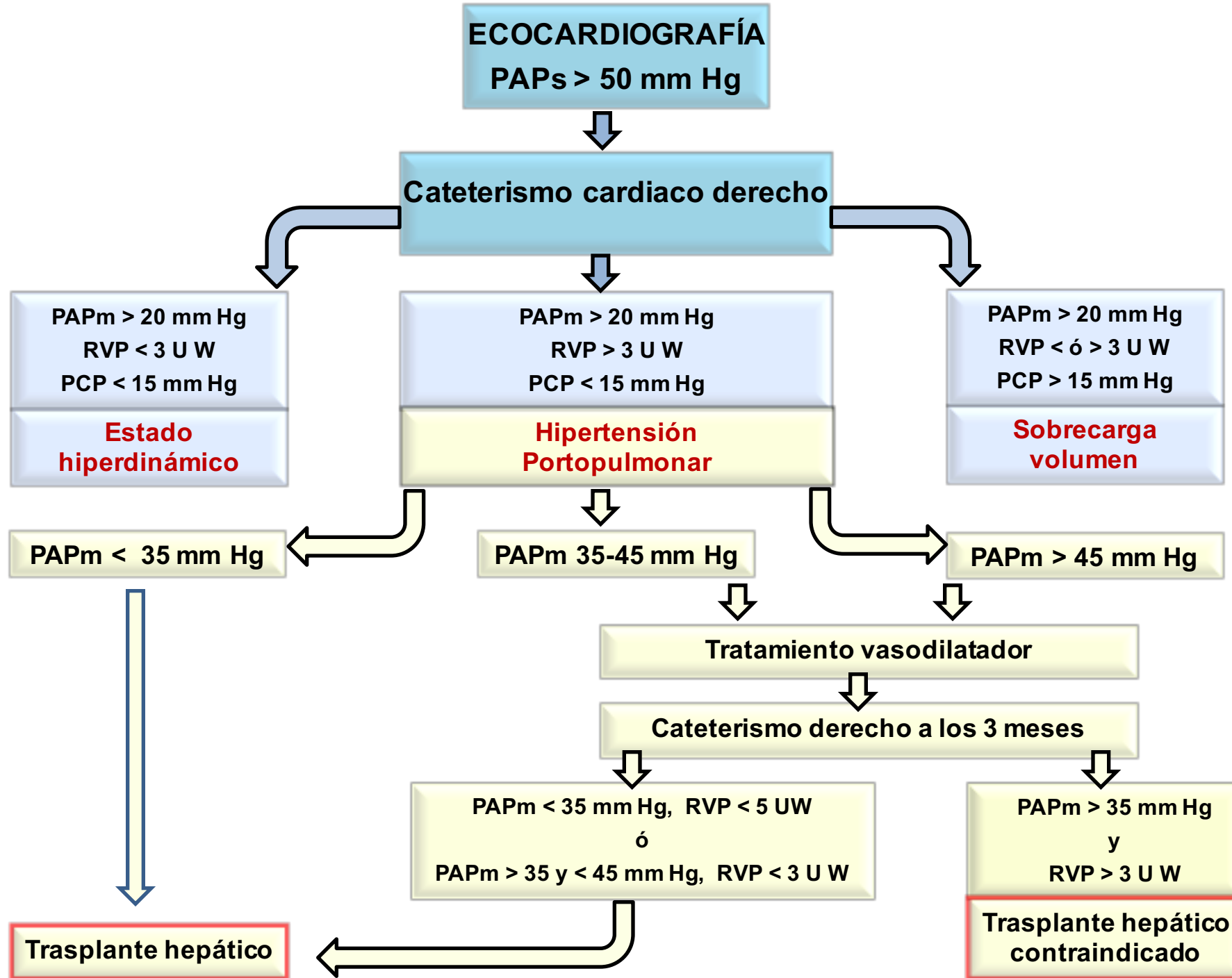
Síndrome small for size postrasplante
Fibrosis quística
Telangiectasia hemorrágica hereditaria
Trasplante en VIH

International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension



Recommendation

45. Unlike HPS, there are no data to support the concept that POPH (treated or untreated) should be an indication for LT (2C).



CONCLUSIONES

Síndrome Hepatopulmonar

- La **prevalencia** de SHP en candidatos a trasplante hepático es **alta**, e impactan **negativamente** en la **supervivencia**.
- El SHP **severo o muy severo** (pO₂ 50-59 mm Hg / pO₂ < 50) debe considerarse **indicación de trasplante hepático** independientemente de la función hepática, **debiéndose priorizar**.
- En casos de SHP muy severos con **pO₂ ≤ 44 Hg**, especialmente **si no responden a FI O₂ al 100 %**, el trasplante **podría** estar **contraindicado** por la alta mortalidad perioperatoria.

Hipertensión Portopulmonar

- Si bien las presiones pulmonares pueden mejorar o normalizarse después del **trasplante de hígado**, este **no debe considerarse como tratamiento para la hipertensión portopulmonar**.
- El trasplante hepático debe realizarse en pacientes con **enfermedad hepática avanzada**, siempre que la **hipertensión portopulmonar** sea tratada y **responda a tratamientos específicos**, habitualmente combinados.

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN