

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

“Síndrome hepatopulmonar en pediatría. Serie de casos y revisión de la literatura.”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. LUIS LÓPEZ BIRLAIN

TUTORES:

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES



Ciudad de México

2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Síndrome hepatopulmonar en pediatría. Serie de casos y revisión de la literatura.”

**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
TUTOR DE TESIS**

**DR. GABRIEL GUTIÉRREZ MORALES
CO-TUTOR DE TESIS**

**DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA**

1. Datos generales:

1.1. Título:

Síndrome hepatopulmonar en pediatría. Serie de casos y revisión de la literatura.

1.2. Área de estudio:

Clínica. Serán descritas las características clínicas de pacientes diagnosticados con síndrome hepatopulmonar y se realizará revisión de la literatura sobre la enfermedad.

1.3. Autor principal:

Dr. Luis López Birlain, residente de la subespecialidad en Neumología Pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría.

1.4. Adscrito o Jefe de Servicio Responsable del Protocolo:

Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht, jefe del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

1.5. Departamentos Participantes:

Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

2. Marco teórico

2.1. Antecedentes

El síndrome hepatopulmonar se define por la triada de hepatopatía, hipoxemia y vasodilatación pulmonar. Su prevalencia global en la población pediátrica es incierta, sin embargo de acuerdo con algunos estudios enfocados a poblaciones específicas, se estima que del 9% al 20% de los pacientes con atresia de vías biliares lo presentan, así como 0.5% de los pacientes con trombosis de la vena porta (Noli, K. et. al.). Otros estudios realizados en centros especializados para trasplante hepático han reportado una prevalencia de entre el 4% y el 47%, sin embargo los criterios diagnósticos son variables por lo que no son comparables. (Lange, PA. et. al.) En pacientes pediátricos el síndrome hepatopulmonar está relacionado con una mortalidad pre trasplante hepático del 25% al 46%. (Noli, K. et. al.) (Hoerning, A. et. al.)

La fisiopatología de esta entidad sugiere que existe un desequilibrio entre la producción y la depuración de sustancias vasoactivas por el hígado presentes en la circulación (Tabla 1), lo que provoca una dilatación microvascular dentro de la circulación pulmonar, por vasodilatación intrapulmonar caracterizada por calibres vasculares de entre 15 y 160µm lo que condiciona un desequilibrio en la perfusión/ventilación y por lo tanto un cortocircuito funcional y anatómico. (Ho, V.) (Lange, PA. et. al.)

Vasodilatadores	Vasoconstrictores
Óxido nítrico	Endotelina
Factor natriurético auricular	Tirosina
Péptido relacionado al gen de la calcitonina	Serotonina
Neurocinina A	ProstaglandinaF2α
Péptido intestinal vasoactivo	Angiotensina 1
Sustancia P	
Factor activador plaquetario	

Vasodilatadores	Vasoconstrictores
Glucagon	
Estrógenos	
Prostaglandinas	

Tabla 1. Sustancias vasoactivas involucradas en la fisiopatología del síndrome hepatopulmonar. (Carrillo-Esper, R. González-Salazar, JA. Serralde-Zúñiga, A. “Síndrome hepatopulmonar”. *Rev Fac Med UNAM*. 2001;44 (5): 207-211.)

El diagnóstico del síndrome hepatopulmonar se establece demostrando hipoxemia, ya sea por oximetría de pulso o mediante un gradiente alveolo arterial de oxígeno ($P\Delta AaO_2$) ≥ 15 mmHg sin aporte suplementario de oxígeno, la presencia de cortocircuitos intrapulmonares observables por ecocardiografía contrastada (EcoC) o por gammagrama perfusorio con albúmina microagregada marcada con Tecnecio-99 (^{99m}Tc -MAA). (Noli, K. et. al.) (Erge, D. et. al.) (Hoerning, A. et. al.)

La positividad del gammagrama para cortocircuitos intrapulmonares se considerará ante la presencia de actividad del radiotrazador en el cerebro o hígado de $\geq 6\%$. El ecocardiograma, a su vez, será considerado positivo para cortocircuitos intrapulmonares cuando posterior a la inyección en una vena sistémica de solución fisiológica (NaCl 0.9%) agitada se observan burbujas en la aurícula izquierda después de 3 a 6 ciclos cardíacos. En condiciones de normalidad, estas burbujas serían filtradas en la microcirculación pulmonar, por lo que no serían observables en cavidades izquierdas cardíacas. (Rovira-Amigo, S. et. al.)

Por la naturaleza invasiva de la gasometría arterial, en pacientes pediátricos se ha aceptado la utilización de la oximetría de pulso como sustituto, siendo 97% el punto de corte mínimo, lo cual, de acuerdo con Noli et. al. otorga una alta sensibilidad a la prueba.

(Noli, K. et. al.) Sin embargo, un estudio realizado por Hoerning et. al. en Alemania, demostraron una pobre relación de la oximetría de pulso con el $P\Delta AaO_2$ para detección temprana de pacientes con síndrome hepatopulmonar en etapas subclínicas (leve a moderada), por lo que una vez que la hipoxemia era aparente por oximetría de pulso, la severidad del cuadro resultaba tal que el trasplante hepático se consideraba un procedimiento de alto riesgo asociado a complicaciones graves que afectan de forma negativa a la sobrevivencia de los pacientes después del mismo. A pesar de esto, se noto que incluso la $P\Delta AaO_2$ es poco precisa como escrutinio para aquellos pacientes menores de 2 años. (Hoerning, A. et. al.)

La angiografía, previamente considerada el estándar de oro, es una herramienta para el diagnóstico que ha quedado en desuso en los últimos años, sin embargo su utilidad es incuestionable. Se identifican 2 patrones angiográficos característicos. El tipo 1 corresponde a un infiltrado fino de aspecto esponjiforme en casos de dilataciones mayores y muestra una adecuada reactividad vascular con la suplementación de oxígeno al 100%. El tipo 2 corresponde a comunicaciones arteriovenosas discretas con una pobre reactividad vascular al oxígeno. (Carrillo-Esper, R. et. al.)

Herramientas diagnósticas	Hallazgos
Oximetría de pulso	SatO ₂ <97%
	Δ SatO ₂ ≥5% o ≥4mmHg con cambios de posición
Gasometría arterial	PaO ₂ <80mmHg
	$P\Delta AaO_2$ >15mmHg
^{99m} Tc-MAA	Cortocircuitos intrapulmonares
Ecocardiograma contrastado	Cortocircuitos intrapulmonares

Tabla 2. Herramientas para el diagnóstico del síndrome hepatopulmonar y los hallazgos esperados en cada una de ellas.

El síndrome hepatopulmonar es una complicación comúnmente asociada a hipertensión portal, sin embargo, cualquier hepatopatía crónica y de cualquier etiología puede causarlo. (Lange, PA. et. al.). Asimismo no se requiere de que la enfermedad hepática sea grave, se ha observado su presencia en casos de hepatopatías leves. (Ho, V.) La Tabla 3 muestra las enfermedades hepáticas asociadas al síndrome hepatopulmonar tanto en población adulta como infantil.

Hepatopatías asociadas al síndrome hepatopulmonar
Cirrosis criptogénica
Cirrosis post necrótica
Cirrosis alcohólica
Cirrosis autoinmune
Cirrosis biliar primaria
Hepatitis crónica activa
Colangitis esclerosante primaria
Deficiencia de α -1 Antitripsina
Enfermedad de Wilson
Sarcoidosis
Hemocromatosis
Atresia de vías biliares
Hipertensión portal no cirrótica
Tirosinemia
Enfermedad de Gaucher
Esquistosomiasis
Hiperplasia nodular regenerativa del hígado
Rechazo a injerto hepático
Histiocitosis de células de Langerhans
Enfermedad de injerto contra huésped hepática secundaria a trasplante de precursores hematopoyéticos
Síndrome de telómeros cortos

Tabla 3. Se enlistan las causas de síndrome hepatopulmonar, no se diferencia entre población pediátrica o adulta, no se enlistan en orden de frecuencia. Modificado de Lange, PA. Stoller, JK. "Hepatopulmonary syndrome: Prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis". UpToDate. 2016.

Tomando en cuenta no solamente a los niños, sino también a los adultos, la disnea es el principal síntoma y generalmente es insidiosa en su presentación. Asimismo, la desoxigenación arterial en bipedestación u ortodesoxia (disminución de $\geq 5\%$ o $\geq 4\text{mmHg}$ de la PaO_2 comparada con la posición de supino) es altamente específica en el contexto del paciente hepatopatía crónica. Este fenómeno incrementa el cortocircuito funcional debido a que en bipedestación, hay una mayor perfusión hacia los segmentos pulmonares basales. (Ho, V.) La ortodesoxia se suele acompañar de platipnea, definida como incremento de disnea asociado a la posición de bipedestación. (Lange, PA. et. al.) La ortodesoxia y la platipnea se presentan en hasta el 90% de los pacientes. (Salazar-Marcelino, AE. et. al.)

La Sociedad Europea Respiratoria (ERS por sus siglas en inglés) clasifica la gravedad del síndrome hepatopulmonar de acuerdo a los valores $\text{P}\Delta\text{AaO}_2$ y la presión arterial de oxígeno (PaO_2) como se muestra en la siguiente tabla:

Estadio	$\text{P}\Delta\text{AaO}_2$	PaO_2
Leve	$\geq 15\text{mmHg}$	$\geq 80\text{mmHg}$
Moderado	$\geq 15\text{mmHg}$	$< 80\text{mmHg}$ y $\geq 60\text{mmHg}$
Grave	$\geq 15\text{mmHg}$	$< 60\text{mmHg}$ y $\geq 50\text{mmHg}$
Muy grave	$\geq 15\text{mmHg}$	$< 50\text{mmHg}$ ($< 300\text{mmHg}$ con 100% FiO_2)

Tabla 4. Modificado de Rodríguez-Roisin, R. Krowka, MJ. Herve, P. Fallon, MB. "Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD)". *Eur Respir J.* 2004; 24: 861-880.

Es de consideración importante que la disnea en pacientes con hepatopatía no solamente se explica por el síndrome hepatopulmonar, sino que puede estar asociada a otras condiciones como son hidrotórax, hipertensión porto-pulmonar, anemia, ascitis, retención de líquidos o consumo muscular. (Lange, PA. et. al.)

El tratamiento farmacológico del síndrome hepatopulmonar ha sido ampliamente estudiado ya que, a la fecha, el trasplante hepático es la única intervención que ha demostrado mejoría de los pacientes hasta en el 80% de los casos, (Rovira-Amigo, S. et. al.) sin embargo no hay datos concluyentes de que alguna intervención farmacológica mejore de forma significativa a los pacientes.

2.2. Justificación

El síndrome hepatopulmonar se asocia a un mal pronóstico tanto funcional como vital para los pacientes y su diagnóstico puede dar mayor prioridad a los pacientes para recibir un trasplante hepático. El retardo de el diagnóstico y por lo tanto en la instauración de la terapéutica adecuada se asocia con un pronóstico favorable en todos los casos. De acuerdo con Hoerning, et. al. describen al síndrome hepatopulmonar como una complicación severa en pacientes con cirrosis por lo que aquellos con enfermedad moderada deben de ser considerados como prioridad para trasplante hepático debido a que la enfermedad continúa progresando. (Hoerning, A. et. al.) Su descripción detallada es de relevancia para incrementar conocimiento médico de la enfermedad y de esta forma poder establecer terapéuticas de forma temprana para mejorar la calidad y esperanza de vida de los pacientes.

2.3. Planteamiento del problema

Describir casos de pacientes diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría por síndrome hepatopulmonar y a partir de ello exponer información relevante del mismo de acuerdo a la literatura.

2.4. Objetivos

2.4.1. Objetivo general

Definir las características generales del síndrome hepatopulmonar en la población pediátrica

2.4.2. Objetivos secundarios

1. Describir lo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría con las recomendaciones descritas en diferentes artículos científicos especializados en el tema.
2. Describir la importancia del diagnóstico oportuno del síndrome hepatopulmonar.

3. Diseño

Serie de casos, observacional, descriptivo.

4. Metodología

4.1. Criterios de inclusión

Pacientes tratados por síndrome hepatopulmonar de enero 2015 a abril 2016 en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

5. Resultados

5.1. Caso 1.

Femenino de 13 años de edad quien se presenta por 1 año de evolución con aumento de volumen abdominal, ictericia en escleras, astenia, adinamia y disnea de esfuerzo progresiva. Un mes previo a su valoración inicial presenta evacuaciones disminuidas de consistencia de más de 20 días de evolución, inversión del ciclo sueño-vigilia y red venosa colateral en abdomen y extremidades. Se identifica hepatoesplenomegalia (hígado 8x10x14cm por debajo del reborde costal derecho, polo esplénico 5cm por debajo

del reborde costal izquierdo). En su valoración se nota con taquicardia, taquipnea y oximetría de pulso de 84%. Se descarta insuficiencia cardiaca y mediante Ecocardiograma Transtorácico (EcoTT) se calcula una Presión Sistólica de la Arteria Pulmonar (PSAP) de 10 a 15mmHg. En los exámenes de laboratorio destaca la elevación de enzimas hepáticas (Tabla 4). En ultrasonido hepático se reporta cortocircuito espleno-cava, sin otras malformaciones evidentes por este estudio ni por angiotomografía abdominal.

Pruebas de función hepática	
TGO (AST)	242
TGP (ALT)	131
FA	1497
DHL	339
GGT	134
BT	1.22
BD	0.53
BI	0.69
PT	10.3
Alb	2.4
Glo	7.9

Tabla 5. Pruebas de función hepática

La valoración por Neumología documenta clínicamente disnea de moderados a pequeños esfuerzos, cianosis ungueal, taquipnea y oximetría de pulso de 76%, sin platipnea ni ortodesoxia. La radiografía de tórax demuestra infiltrado intersticial reticular bilateral (Figura 1). Ante la presencia de hepatopatía crónica secundaria a Lupus Eritematoso Sistémico y Síndrome Hemofagocítico Primario, acompañado de afección intersticial pulmonar, se realiza gasometría arterial en la cual se documenta PaO₂ 64mmHg, confirmando el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, se programa para realización de

EcoC, sin embargo debido a una progresión tórpida del cuadro el paciente cae en choque séptico, falla orgánica múltiple y finalmente fallece sin que pudiera realizarse dicho estudio.

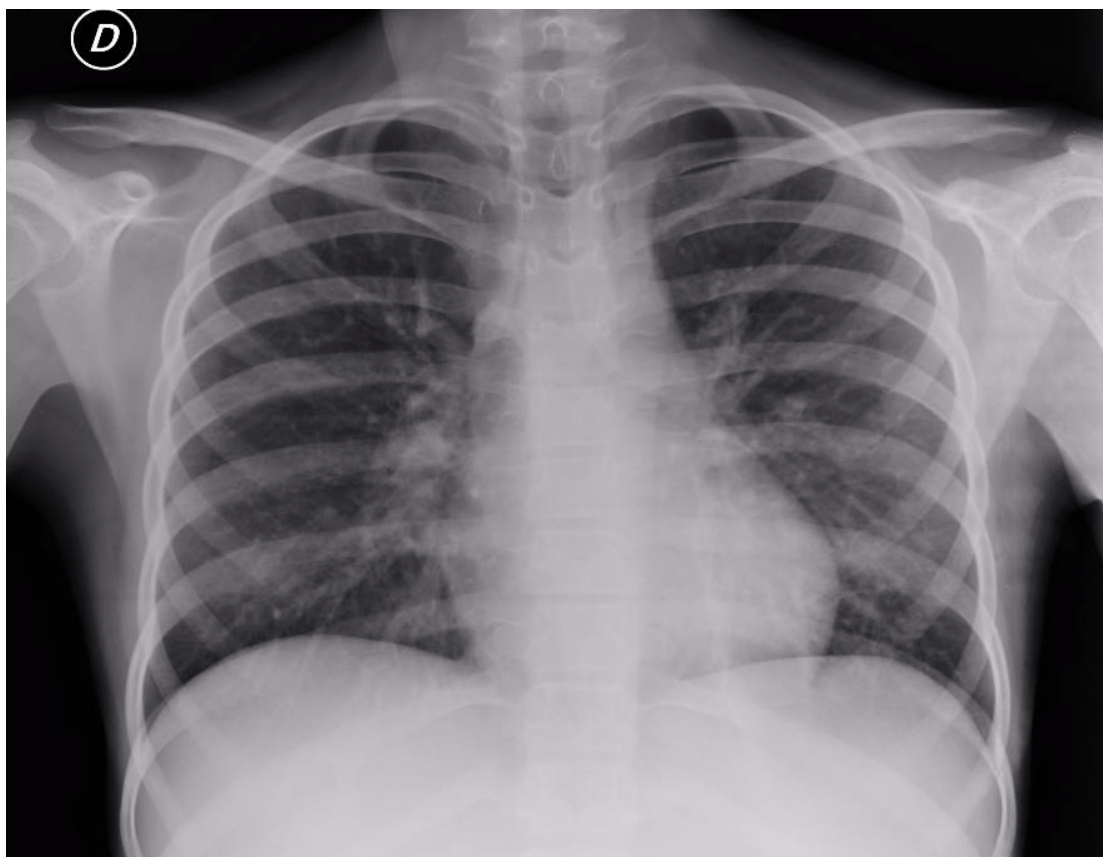


Figura 1. Radiografía de tórax

5.2 Caso 2.

Femenino de 12 años de edad con secuelas de encefalopatía hipóxico isquémica quien es valorado por Neumología por 3 meses de evolución con tos seca y cianosis ungueal, a lo que se agregó disnea progresiva de medianos a mínimos esfuerzos, astenia, adinamia y somnolencia diurna. Clínicamente se le encuentra con oximetría de pulso de 75%, cianosis perioral y ungueal e hipoactividad.

En los exámenes de laboratorio destaca bicitopenia (Leucopenia con neutropenia y trombocitopenia). La radiografía de tórax muestra cardiomegalia, rectificación del cono de

expulsión de la arteria pulmonar e infiltrado intersticial reticulonodular bilateral con patrón en vidrio despulido basal derecho (Figura 2). Una semana después presenta insuficiencia respiratoria aguda para la cual requiere de ventilación mecánica por 11 días, con mejoría clínica con manejo intensivo. Se valora tomografía computada de alta resolución (TCAR) pulmonar en la que se observa patrón en mosaico bilateral, con áreas de ocupación alveolar e importante aumento del calibre de las estructuras vasculares.

Se realizó EcoTT en el que se describe una PSAP calculada de 22mmHg, con insuficiencia mitral moderada de 38mmHg, con adecuada función biventricular, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de 72%. Destacando la presencia de un flujo continuo cerca de la VCI.

Presenta 2 eventos de melena y hematemesis por lo que se realiza abordaje identificando por panendoscopía várices esofágicas grado III y várices gástricas grado I. Ultrasonido hepático con aumento generalizado de la ecogenicidad, sin lesiones focales. Angio Resonancia Magnética (AngioIRM) en la que se identifica hipertensión portal con dilatación y tortuosidad del sistema portal, esplenomegalia y vasos colaterales.

Ante la presencia documentada de hepatopatía crónica con hipertensión portal y neumopatía crónica con datos radiológicos y clínicos de afección intersticial se establece la sospecha de síndrome hepatopulmonar. En gasometría arterial se reporta PaO₂ 58mmHg. Se sugiere la realización de EcoC y estudio de medicina nuclear para confirmación de diagnóstico.

Se realizó SPECT/CT identificando defectos de concentración del radiotrazador en la periferia de ambos pulmones, con concentración del mismo en bazo, riñones y corteza cerebral, lo cual confirma la presencia de cortocircuito derecha-izquierda. Asimismo, es

realizado un EcoC observando paso de contraste de derecha a izquierda después de 3 latidos, sin que se identifiquen alteraciones estructurales cardíacas. De acuerdo con los criterios diagnósticos del síndrome hepatopulmonar se corrobora el diagnóstico y continúa con soporte ventilatorio y plan de realización de derivación esplenorrenal distal (Procedimiento de Warren) para manejo de la hipertensión portal.

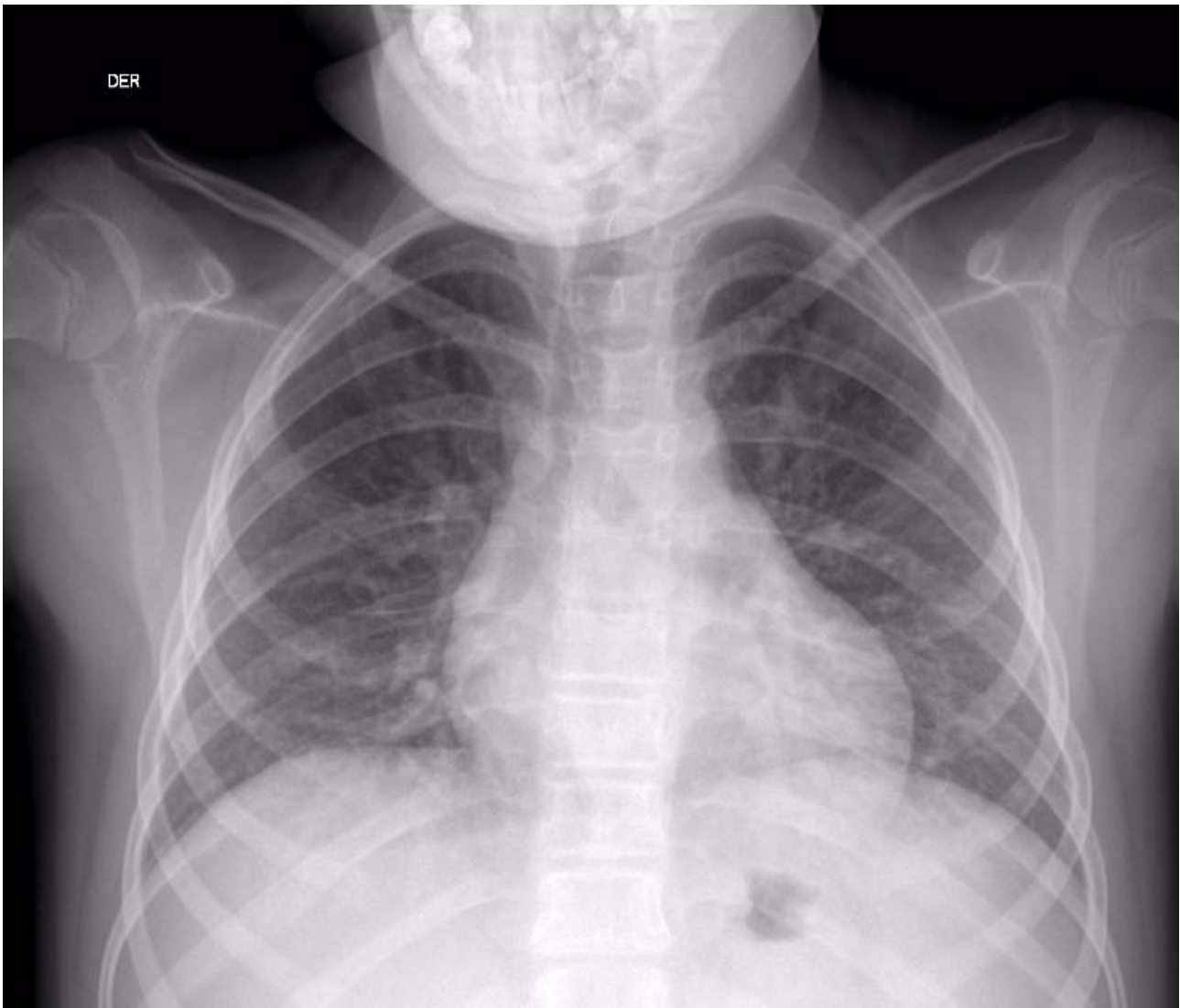


Figura 2. Radiografía de tórax

6. Discusión y conclusiones

El síndrome hepatopulmonar es una enfermedad poco frecuente en la población pediátrica pero con una morbimortalidad elevada. Es por este hecho su relevancia y su

conocimiento por la comunidad médica, especialmente por Neumólogos Pediatras y Gastroenterólogos Pediatras.

Desafortunadamente en nuestro país las condiciones de pobreza social y la falta de políticas públicas en salud han hecho que el programa de trasplantes no tenga el impacto ni el alcance necesario en la población. Si bien, el trasplante hepático puede ser necesario en pacientes en los que ya se realizó el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar, es importante considerar que la prevención es una estrategia sólida en condiciones sociales como en la que nos enfrentamos.

La estrategia preventiva del síndrome hepatopulmonar a partir de la prevención secundaria del paciente con hepatopatía crónica, es decir, ofrecer oportunamente el o los tratamientos necesarios, incluido el trasplante hepático, debe de ser el objetivo primario para evitar la progresión de la enfermedad.

7. Referencias

1. Carrillo-Esper, R. González-Salazar, JA. Serralde-Zúñiga, A. "Síndrome hepatopulmonar". *Rev Fac Med UNAM*. 2001;44 (5): 207-211.
2. Erge, D. Selimoğlu, MA. Karakurt, C. Karabiber, H. Elkiran, Ö. Çatal, F. Koroğlu, R. "Report of seven children with hepatopulmonary syndrome". *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25: 724-729.
3. Ho, V. "Current concepts in management of hepatopulmonary syndrome". *Vasc Health Risk Manage*. 2008; 4: 1035-1041.
4. Hoerning, A. Raub, S. Neudorf, U. Müntjes, C. Kathemann, S. Lainka, E. Stehling, F. Hoyer, PF. Gerner, P. "Pulse Oximetry Is Insufficient for Timely Diagnosis of Hepatopulmonary Syndrome in Children with Liver Cirrhosis". *J Pediatr*. 2014; 164: 546-552.
5. Lange, PA. Stoller, JK. "Hepatopulmonary syndrome: Prevalence, causes, clinical manifestations, and diagnosis". UpToDate. 2016.
6. Noli, K. Solomon, M. Golding, F. Charron, M. Ling, SC. "Prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in Children". *Pediatrics*. 2008; 121: e522-e527.
7. Pinar-Bulut, O. Abramowsky, CR. Shehata, BM. Romero, R. "Clinico-Pathologic Findings in Children With Hepatopulmonary Syndrome". *Fetal Pediatr Pathol*. 2013; 32: 253–258.
8. Rodríguez-Roisin, R. Krowka, MJ. Herve, P. Fallon, MB. "Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD)". *Eur Respir J*. 2004; 24: 861-880.
9. Rovira-Amigo, S. Martín-de-Vicente, C. Bueno-Aribayos, J. Ortega- López, J. Girona-Comas, J. Moreno-Galdo, A. "Síndrome hepatopulmonar en niños: evaluación y tratamiento". *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71 (3): 224-229.
10. Salazar-Marcelino, AE. Herrera-García, JC. Toledo-Estrada, J. Mendoza-Torres, MA. Romero-Ogawa, T. "Síndrome hepatopulmonar: Situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México". *Neumol Cir Torax*. 2016; 75 (1): 18-24.