

# Características clínicas y laboratoriales de pacientes hospitalizados con hipertensión portal y complicaciones vasculares pulmonares en el Instituto Nacional de Salud del Niño

Clinical and laboratory characteristics of patients with pulmonary hypertension and pulmonary vascular complications hospitalized at the Instituto Nacional de Salud del Niño

Alexis Jose Ormeño Julca<sup>1</sup>, Carlos Melchor Alvarez Murillo<sup>2</sup>, Pedro Miguel Amoretti Alvino<sup>2</sup>, Angel Aladino Florian Florian<sup>2</sup>, Rosa Aurora Castro Johanson<sup>2</sup>, Maria Danisa Celi Perez<sup>2</sup>, Olga Rocío Huamán Prado<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hospital Regional de Lambayeque. Chiclayo, Perú.

<sup>2</sup> Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Hospital Carlos Alberto Seguin Escobedo. Arequipa, Perú.

Recibido: 15-9-2015

Aprobado: 25-6-2016

## RESUMEN

El síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HTPP) son distintas complicaciones vasculares pulmonares de la hipertensión portal (HTP) y se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad. **Objetivos:** Describir las Características Clínicas y Laboratoriales de los pacientes con HTP y complicaciones vasculares pulmonares hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño. **Materiales y métodos:** se incluyeron los pacientes con HTP hospitalizados desde enero del 2012 hasta junio del 2013 y que durante su evolución cursaron con SHP o HTPP. Para el análisis se les dividió en un primer grupo de pacientes con cirrosis hepática y un segundo grupo con obstrucción extra hepática de vena porta. **Resultados:** De 22 pacientes con HTP el 45,5% fueron varones y el rango de edad fue entre 1 mes y 17 años. La etiología en el grupo de cirrosis (n=14) fue: hepatitis autoinmune (35,7%), cirrosis criptogénica (35,7%), error innato del metabolismo (14,3%), hepatitis viral crónica por virus C (7,15%) y atresia de vías biliares extra hepática (7,15%). Las complicaciones vasculares pulmonares, se presentaron más frecuentemente en los pacientes con cirrosis hepática (1 caso de síndrome hepatopulmonar y un caso de hipertensión portopulmonar). En ellos se encontró más frecuentemente disnea, astenia, edema, desnutrición, ascitis, hipersplenismo y hemorragia digestiva por várices esofágicas, además de valores elevados de ALT, fosfatasa alcalina y menores niveles de albúmina sérica. **Conclusiones:** En niños con HTP, las complicaciones vasculares pulmonares son muy infrecuentes. En la evaluación de estos pacientes debería incluirse la oximetría de pulso para detectar hipoxemia y posteriormente, de ser necesario una ecocardiografía Doppler y de contraste. Ante el hallazgo de hipertensión sistólica pulmonar es necesario realizar un cateterismo cardiaco derecho.

**Palabras clave:** Síndrome hepatopulmonar; Hipertensión pulmonar; Hígado; Cirrosis (fuente: DeCS BIREME).

## ABSTRACT

The hepatopulmonary syndrome (HPS) and portopulmonary hypertension (PPHN) are distinct pulmonary vascular complications of portal hypertension (PHT) and are associated with increased morbidity and mortality. **Objectives:** To describe the clinical and laboratory characteristics of patients with pulmonary hypertension and pulmonary vascular complications hospitalized at the Instituto Nacional de Salud del Niño. **Materials and methods:** We included patients with HTP hospitalized from January 2012 to June 2013 and that during its evolution progressed with SHP or HTPP. For analysis, they were divided into a first group of patients with liver cirrhosis and a second group with extrahepatic portal vein obstruction. **Results:** Of 22 patients with HPT 45.5% were male and the age range was between 1 month and 17 years. The etiology in the group of cirrhosis (n=14) was: autoimmune hepatitis (35.7%), cryptogenic cirrhosis (35.7%), inborn error of metabolism (14.3%), chronic viral hepatitis C (7.15%) virus and atresia extra-hepatic bile ducts (7.15%). Pulmonary vascular complications more frequently occurred in patients with liver cirrhosis (1 case of HPS and a case of PPHTN). They most often dyspnea, asthenia, edema, malnutrition, ascites, hypersplenism and gastrointestinal bleeding from esophageal varices was found. Also, they had elevated ALT values, alkaline phosphatase and serum albumin values decreased. **Conclusions:** In children with pulmonary hypertension, pulmonary vascular complications are rare. In the evaluation of these patients pulse oximetry should be included to detect hypoxemia and subsequently a Doppler echocardiography and contrast echocardiography necessary. Due to the finding of systolic pulmonary hypertension it is necessary to perform right heart catheterization.

**Keywords:** Hepatopulmonary syndrome; Hypertension, pulmonary; Liver; Cirrhosis (source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatopulmonar (SHP) y la hipertensión portopulmonar (HTPP) son distintas complicaciones

vasculares pulmonares de la hipertensión portal (HTP) tanto intra como extrahepáticas<sup>(1)</sup>. El SHP se define como dilatación de los capilares pulmonares pre capilares y las malformaciones arteriovenosas que resultan

en la derivación vascular intrapulmonar, alteración de la relación ventilación-perfusión y la hipoxemia crónica en el contexto de una enfermedad hepática o hipertensión portal<sup>(2)</sup>. La HTP se define como la hipertensión arterial pulmonar, con una elevación de la presión arterial pulmonar media y el aumento de la resistencia vascular pulmonar causada por una arteriopatía pulmonar en pacientes con hipertensión portal y en ausencia de enfermedad cardiopulmonar subyacente<sup>(2,3,4)</sup>.

Ambas entidades se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad y son factores de riesgo significativos para el trasplante hepático ortotópico. Sin embargo, la resolución de ambos trastornos es posible tras el trasplante con éxito<sup>(5-8)</sup>. La incidencia de estas complicaciones en niños aún no está completamente establecida<sup>(9-11)</sup>.

El objetivo del presente estudio fue describir las características clínicas y laboratoriales de los pacientes con hipertensión portal y complicaciones pulmonares vasculares hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño entre enero del 2012 hasta junio del 2013.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio se realizó en el Área de Hospitalización del Servicio de Gastroenterología del Instituto Nacional de Salud del Niño.

Entre enero del 2012 y junio del 2013, 25 pacientes con HTP, secundaria a cirrosis u obstrucción de vena porta extra hepática (OVPEH), hospitalizados en el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN), fueron estudiados en forma prospectiva. Este estudio fue aprobado por la Oficina de Investigación y Docencia y el Comité de Ética del INSN.

El diagnóstico de HTP se estableció con el hallazgo de esplenomegalia al examen físico y la presencia de várices esofágicas en la esófago-gastro-duodenoscopia. El gradiente de presión venosa hepática no fue valorado por métodos invasivos para el diagnóstico de hipertensión portal en el presente estudio. Los pacientes fueron agrupados de acuerdo a su diagnóstico primario. El primer grupo comprendió pacientes con HTP y cirrosis diagnosticada por hallazgos clínicos, bioquímicos, ultrasonográficos y por histología hepática, cuando fue posible. El segundo grupo incluyó pacientes con OVPEH con pruebas de función hepática normales y con el hallazgo ecográfico de cavernoma de vena porta. Se excluyeron aquellos pacientes con el diagnóstico previo de complicaciones vasculares pulmonares (HTPP o SHP), enfermedades respiratorias y malformaciones cardíacas.

Se elaboró una historia clínica detallada con un examen físico completo y antropometría. A todos los participantes se les solicitó exámenes de laboratorio que incluyeron hemograma y perfil de coagulación, pruebas de función hepática y los necesarios para determinar la etiología de la HTP. Además, se solicitó radiografía de tórax, ecografía abdominal Doppler, electrocardiografía (EKG), ecocardiografía Doppler (ECO-D) y ecocardiografía de contraste (ECO-C).

En los pacientes con cirrosis, se calcularon los scores PELD, MELD y Child-Turcotte-Pugh.

Para el diagnóstico de HTP, si bien el cateterismo cardíaco derecho constituye el *gold standard* para el diagnóstico definitivo, la ecocardiografía Doppler bidimensional, permite una rápida y no invasiva valoración de la hemodinámica pulmonar. Para el presente estudio se utilizó la ECO-D para detectar y medir la velocidad de regurgitación tricúspidea (RT) y para evaluar la presencia de hipertrofia del ventrículo derecho (HVD) y aplanamiento del septo interventricular. La RT y la presión de la aurícula derecha estimada (PAD) fueron usadas para calcular la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) usando la ecuación de Bernoulli modificada:

$$PSAP (mmHg) = 4 \times RT (m/seg) + PAD (mmHg).$$

HTPP fue definida como una PSAD  $\geq 40$  mmHg con aplanamiento del septum interventricular o HVD. Tanto la radiografía de tórax como el electrocardiograma fueron utilizados para evidenciar la presencia de cardiomegalia, aumento de la silueta arterial pulmonar e hipertrofia de cámaras cardíacas derechas.

El SHP se diagnosticó en presencia de los siguientes tres criterios: (i) Enfermedad hepática y/o HTP, (ii) Presencia de Shunts vasculares intrapulmonares (SVIP) e (iii) Hipoxemia arterial. Para la detección de los SVIP se utilizó la ecocardiografía de contraste, inyectando 3-5 ml de solución salina agitada por vía venosa periférica y evidenciando la presencia de microburbujas que ingresaron a la aurícula izquierda 3 a 6 ciclos cardíacos después de haber ingresado al corazón derecho. La hipoxemia se definió con la Saturación media de oxígeno  $\leq 92\%$  determinada por oximetría de pulso durante 10 minutos o por ortodeoxia, definida como una disminución de la saturación de oxígeno por 6 o más puntos porcentuales o  $\leq 92\%$  al ponerse de pie desde una posición supina.

El análisis estadístico se efectuó usando el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) v. 19 para Windows. Se realizaron análisis descriptivos en frecuencia de presentación, porcentajes, promedios, gráficos circulares y de barras.

**Tabla 1.** Comparación de características demográficas y clínicas entre pacientes con cirrosis y obstrucción extra hepática de Vena Porta. INSN, enero 2012 a junio 2013.

Características clínicas	Cirrosis (n=14)	OVPEH (n=8)	p
Edad Promedio	8,71	6,5	0,347
Varones (%)	6 (42,9%)	4 (50%)	1
Disnea	4 (28,6%)	1 (12,5%)	0,387
Astenia	9 (64,3%)	1 (12,5%)	0,019*
Hiporexia	10 (71,4%)	3 (37,5%)	0,119
Edema	5 (35,7%)	0	0,054
Desnutrición	6 (42,9%)	2 (25%)	0,402
Tamaño del bazo Promedio	11,84	13,4	0,34

\* Diferencia estadísticamente significativa

## RESULTADOS

De un total de 25 pacientes hospitalizados con HTP, 22 de ellos ingresaron al estudio (14 con cirrosis y 8 con OVPEH). Las características demográficas y clínicas de ambos grupos se muestran en la Tabla 1. La astenia fue más frecuente en el grupo de cirrosis con una diferencia estadísticamente significativa. No se encontró mayor diferencia en el resto de características clínicas evaluadas. La etiología de cirrosis (n=14) fue: hepatitis autoinmune (35,7%), cirrosis criptogénica (35,7%), error innato del metabolismo (14,3%), hepatitis viral crónica por virus C (7,15%) y atresia de vías biliares extra hepática (7,15%).

**Tabla 3.** Comparación de pacientes con cirrosis con y sin complicaciones vasculares pulmonares. INSN, enero 2012 a junio 2013.

Características	Con Complicac. Vasc. (n=2)	Sin Complicac. Vasc. (n=12)	p
Edad en años (media, rango)	10 (10)	8,5 (0-16)	0,403
Varones	0	6 (50%)	0,186
Disnea	1 (50%)	3 (25%)	0,469
Astenia	2 (100%)	7 (58,3%)	0,255
Hiporexia	1 (50%)	9 (75%)	0,469
Edema	1 (50%)	4 (33,3%)	0,649
Desnutrición	1 (50%)	5 (41,7%)	0,825
Ascitis	1 (50%)	5 (41,7%)	0,825
Tamaño del bazo cm (media, rango)	13,95 (11,9-16)	11,42 (5-17,3)	0,440
INR (media, rango)	1,57 (1,48-1,65)	1,76 (1,14-3,85)	0,726
Bilirrubina total mg/dL (media, rango)	2,44 (0,83-4,05)	5,55 (0,39-21,43)	0,589
AST UI/ml (media, rango)	100 (44-156)	118 (33-294)	0,813
ALT UI/ml (media, rango)	92 (89-95)	72,8 (22-191)	0,679
Albúmina sérica g/dL (media, rango)	3,05 (3-3,1)	3,23 (2-4,1)	0,757
Fosfatasa alcalina sérica UI/ml (media, rango)	1252 (495-2009)	870 (334-2401)	0,476
GGT sérica UI/ml (media, rango)	64 (21-107)	122 (15-501)	0,608
CHILD A/B/C	1(50%)/1(50%)/	5(41,7%)/3(25%)/4(33,3%)	0,586
Hiperesplenismo	2 (100%)	6 (50%)	0,186
PELD (media, rango)	6,65 (6-7,3)	14,75 (0-31)	0,296
Hemorragia digestiva	1 (50%)	4 (36,4%)	0,715
Diámetro de la vena porta mm (media, rango)	7,5 (6,1-8,9)	7,75 (3-16,6)	0,932

**Tabla 2.** Alteraciones de la saturación de oxígeno, presencia de shunts vasculares intrapulmonares e hipertensión pulmonar en pacientes con cirrosis y obstrucción extra hepática de Vena Porta. INSN, enero 2012 a junio 2013.

Parámetro	Cirrosis (n=14)	OVPEH (n=8)	p
Ortodeoxia	1 (7,1%)	0	0,439
Shunt vascular IP	3 (21,4%)	1 (12,5%)	0,601
Hipertensión porto pulmonar	1 (7,1%)	1 (12,5%)	0,674

La alteración de la saturación de oxígeno, la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares y el hallazgo de hipertensión pulmonar en ambos grupos de pacientes, se muestra en la Tabla 2. En 4 pacientes (3 con cirrosis y 1 con OVPEH) se obtuvo test de burbuja positivo en la ECO-C para la presencia de SVIP y de ellos solo uno presentó alteración de la saturación de oxígeno manifestado como ortodeoxia (la saturación de oxígeno disminuyó desde 98% hasta 92% al pasar de la posición de decúbito a sentado). Esta paciente tuvo el diagnóstico de Infección crónica por Hepatitis C y cumplió los tres criterios para Síndrome hepatopulmonar.

La presión sistólica media en la arteria pulmonar de 9 pacientes con regurgitación tricúspide detectada por ecocardiografía Doppler (ECO-D) fue de 35,6 mmHg (rango de 22 a 69 mmHg). De ellos, dos cumplieron

criterios para hipertensión portopulmonar (HTPP) y uno de ellos tuvo además evidencia de shunts vasculares intra pulmonares (SVIP) en la ecocardiografía de contraste (ECO-C), pero no curso con hipoxemia.

Las complicaciones vasculares pulmonares se reportaron en el 14,3% (2/14) de pacientes cirróticos correspondiendo un caso de SHP y uno de HTPP. Si bien es cierto en pacientes cirróticos con complicaciones vasculares se encontró más frecuentemente disnea, astenia, edema, desnutrición, ascitis, hiperesplenismo y hemorragia digestiva por varices esofágicas, además de valores elevados de ALT, fosfatasa alcalina y menores niveles de albúmina sérica, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 3).

En el caso de pacientes con OVPEH, se encontró un 12,5% (1/8) de pacientes con complicaciones vasculares pulmonares, correspondiendo a hipertensión porto pulmonar. En este caso, se encontró un menor nivel de albúmina sérica, al compararlo con los pacientes sin complicaciones vasculares. En el resto de características evaluadas no se encontró mayor diferencia entre los dos grupos (Tabla 4).

## DISCUSIÓN

La circulación pulmonar puede ser afectada por procesos patogénicos que se generan dentro del hígado y el sistema venoso portal. Los reportes de anomalías de la vasculatura pulmonar asociadas a enfermedades hepáticas crónicas fueron publicados desde 1950<sup>(12,13)</sup>.

El SHP y la HTPP están ambos asociados con HTP y/o enfermedad hepática y básicamente están relacionados con una excesiva dilatación microvascular pulmonar (en SHP) o con una vasoconstricción u obstrucción vascular en los vasos de resistencia pulmonar (en HTPP). El hecho que estas condiciones aparentemente antagónicas puedan ocurrir en la misma población de pacientes (y aun simultánea o secuencialmente en el mismo paciente) sugiere el rol de modificadores de la enfermedad que determinan el fenotipo vascular pulmonar particular<sup>(14)</sup>.

En el caso del SHP, 3 mecanismos explican el intercambio gaseoso anormal: primero un diámetro capilar alveolar incrementado, en segundo lugar un aumento de la perfusión en relación a la ventilación alveolar local (desequilibrio ventilación/perfusión) que puede ser exacerbada por una vasoconstricción pulmonar hipóxica alterada con mejoría parcial con oxígeno suplementario y finalmente en tercer lugar la formación de verdaderos shunts cuando las fístulas arteriovenosas pre capilares llevan a mezcla de sangre pulmonar arterial y venosa, sin respuesta a la administración de oxígeno suplementario. La ausencia de enfermedad hepática en algunos adultos y niños con SHP soporta la hipótesis que la HTP o los shunts porto sistémicos son los factores claves en el desarrollo de este desorden<sup>(15)</sup>.

En este estudio se incluyeron 8 pacientes con obstrucción de vena porta extrahepática, sin embargo, en solo uno se encontró SVIP y ninguno tuvo hipoxia.

**Tabla 4.** Comparación de pacientes con obstrucción de vena porta extra hepática con y sin complicaciones vasculares pulmonares. INSN, enero 2012 a junio 2013.

Características	Con Complic. Vasc. (n=1)	Sin Complic. Vasc. (n=7)	p
Edad en años (media, rango)	7	6,43 (2-17)	0,916
Varones	1 (100%)	3 (42,9%)	0,285
Disnea	0	1 (14,3%)	0,686
Astenia	0	1 (14,3%)	0,686
Hiporexia	0	3 (42,9)	0,408
Edema	0	0	0
Desnutrición	0	2 (28,6%)	0,537
Ascitis	0	3 (42,9%)	0,408
Tamaño del bazo cm (media, rango)	13,2	13,5 (10,8-19,5)	0,925
Bilirrubina total mg/dL (media, rango)	0,33	0,54 (2,2-0,78)	0,432
AST UI/ml (media, rango)	54	40 (33-54)	0,203
ALT UI/ml (media, rango)	37	29 (17-55)	0,595
Albúmina sérica g/dL (media, rango)	2,9	3,9 (3,4-4,6)	0,047 *
Fosfatasa alcalina sérica UI/ml (media, rango)	430	438 (265-713)	0,962
GGT sérica	18	13,3 (9-18)	0,197
Hiperesplenismo	0	2 (28,6%)	0,537
Hemorragia digestiva	1 (100%)	4 (57,1%)	0,408
Diámetro de la vena porta mm (media, rango)	4	6,15 (3,8-7,6)	0,213

\* Diferencia estadísticamente significativa

Es necesario estudiar series con mayor número de pacientes para determinar la frecuencia y la extensión de las complicaciones en causas extrahepáticas de HTP.

En general existen pocos datos sobre la prevalencia y progresión de las complicaciones vasculares pulmonares en niños con enfermedad hepática o HTP. Tumgor y colaboradores describieron la presencia de SHP en 33 (19%) de 172 niños con cirrosis, sin evidenciar relación con la etiología de la enfermedad hepática. Ellos encontraron además que el 75,7% de pacientes con SHP tenía HTP, demostrando una estrecha relación entre ambas patologías<sup>(16)</sup>. En nuestra serie encontramos la presencia de SVIP en 4 (18,1%) y SHP en 1 (4,5%) de 22 pacientes. La alta frecuencia de SHP en el estudio de Tumgor, comparada con nuestros hallazgos sugiere la frecuencia de estas complicaciones pulmonares en niños, se incrementa en casos de enfermedad hepática avanzada, situación ya observada en estudios en adultos<sup>(1)</sup> y en series pediátricas<sup>(17)</sup> donde el riesgo de SHP es mucho más alto en pacientes con score de Child-Pugh C. Esta situación no se observa en nuestra serie, muy probablemente explicada por la poca cantidad de pacientes cirróticos que presentaron complicaciones vasculares pulmonares. Aún no está claro si la progresión de los SVIP es dependiente de la duración o la severidad de la enfermedad hepática y la HTP. Barbe y colaboradores en una serie de 26 niños con SVIP, reportaron una rápida progresión de la hipoxemia en todos ellos, usualmente dentro de los 12 meses siguientes<sup>(10)</sup>. Por ello, el reconocimiento temprano del SHP y sobre todo el monitoreo de la progresión de los SVIP e hipoxemia son muy importantes para la evaluación y posibilidad del trasplante hepático como opción terapéutica de estos pacientes<sup>(16,18,19)</sup>.

En relación a la evaluación de la hipoxia, nosotros utilizamos la oximetría de pulso, en primer lugar, teniendo en cuenta los aspectos éticos y además, por ser un método de evaluación no invasivo. Para el presente estudio se definió hipoxia como una  $Sat O_2 \leq 92\%$  y ortodeoxia como una disminución de la  $Sat O_2$  de 6 puntos porcentuales o más al pasar de la posición de decúbito a la posición sentada. Abrams y colaboradores en un estudio realizado para evaluar la utilidad de la oximetría de pulso en la detección de hipoxemia arterial en candidatos a TH, encontraron que la  $Sat O_2$  puede sobreestimar la  $PaO_2$ , pero usando como referencia un valor de  $SatO_2 \leq 94\%$  se podría detectar a todos los pacientes con  $PaO_2 < 60$  mmHg<sup>(20)</sup>. En nuestra serie, ninguno de los pacientes tuvo  $SatO_2 \leq 94\%$  y solo uno de los 4 pacientes con SVIP tuvo ortodeoxia.

En cuanto a HTPP, la prevalencia en adultos con cirrosis es de 0,25% a 7,3% basado en series de autopsias<sup>(21,22)</sup> a 5% de pacientes con enfermedad hepática severa en series clínicas<sup>(23)</sup> y 3,5% a 8,5% en

pacientes candidatos a TH<sup>(21,24,25)</sup>. El inicio de HTPP usualmente ocurre 4-7 años después del diagnóstico de HTP, pero esto puede ser variable. El pronóstico de HTPP sin intervención es pobre con una supervivencia reportada en adultos de 15 meses y una supervivencia a 5 años del 10%<sup>(24)</sup>. Los pocos estudios en población pediátrica confirman este comportamiento de la enfermedad, como lo reportado por Condino en su serie, donde 4 de 7 niños fallecieron dentro de los 2 años del diagnóstico de HTPP<sup>(9)</sup>.

En nuestra serie de 22 niños con HTP, en 9 de ellos se detectó regurgitación tricuspídea y de estos, en 2 (9%) pacientes se detectó hipertensión porto pulmonar por ecocardiografía Doppler.

No existe un patrón histopatológico que la distinga de otras formas de hipertensión pulmonar y aún no está claro si los mecanismos de otros tipos de hipertensión pulmonar pueden causarla. Se han identificado alteraciones en la biología de la endotelina en pacientes con hipertensión pulmonar idiopática, cirrosis e HTP. Los pacientes con ascitis refractaria e HTPP tienen altos niveles de endotelina 1 (ET-1) arterial pulmonar comparados con pacientes sin HTPP<sup>(26)</sup>.

Muchos pacientes con HTPP cursan asintomáticos y por este motivo se recomienda, en adultos, la evaluación de rutina con ecocardiografía Doppler en candidatos a trasplante hepático<sup>(27)</sup>. En pacientes en que se encuentra la presión sistólica de la arteria pulmonar elevada, se recomienda la evaluación con cateterismo cardíaco derecho<sup>(27,28)</sup>. La presencia de hipertensión sistémica, así como un fuerte componente pulmonar del segundo ruido cardíaco e hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho son hallazgos clínicos asociados con HTPP en algunos adultos<sup>(1)</sup>. En nuestra serie los dos pacientes con HTPP cursaron asintomáticos desde el punto de vista cardiorrespiratorio y no se evidenció hipertrofia del ventrículo derecho en el EKG, a diferencia la serie de Condino que reporta en 7 pacientes pediátricos con HTPP, historia de síncope además de otros hallazgos como una alta frecuencia de arteria pulmonar prominente en la radiografía de tórax, hipertrofia del ventrículo derecho (HVD) en el EKG y soplo cardíaco al examen físico<sup>(9)</sup>. Witworth por su parte, en su estudio de 33 niños con HTP estables, encontró que 3 de ellos tuvieron una historia de síncope, 9 tuvieron soplo cardíaco, 5 tuvieron una arteria pulmonar prominente en la radiografía de tórax y uno tuvo HVD en el EKG, pero ninguno tuvo hipertensión pulmonar en la ecocardiografía Doppler<sup>(29)</sup>. Esto quizás se pueda explicar por qué en estas series, a diferencia de nuestros pacientes, el diagnóstico de HTPP se confirmó con cateterismo cardíaco derecho, considerado hasta la actualidad como el gold estándar para el diagnóstico, ya que la ecocardiografía podría no detectar casos de hipertensión portopulmonar leves

y pueden sub estimar el grado de hipertensión arterial pulmonar <sup>(28)</sup>.

Es interesante resaltar que en uno de los pacientes con HTPP se encontró además la presencia de SVIP en la ECO-C. Existen en la literatura hasta 7 casos publicados con la coexistencia de SHP e HTPP en los mismos pacientes adultos, con un rango de edad entre 31 a 77 años. Todos los pacientes con SHP se presentaron con el hallazgo común de hipoxemia y en 5 de ellos se sospechó el desarrollo secuencial de ambas patologías, siendo primero diagnosticado el SHP y posteriormente la HTPP, con un rango de tiempo entre los dos diagnósticos entre 2 a 14 meses <sup>(30-35)</sup>. Sin embargo, se ha publicado el caso de una paciente adulta con ambas patologías diagnosticadas simultáneamente <sup>(36)</sup>. Aunque existen muchos factores que afectan la hemodinámica pulmonar en las enfermedades hepáticas, lo que podría explicar la coexistencia de SHP e HTPP es la teoría de las diferentes expresiones del receptor de ET-1. Actualmente se conoce que su actividad varía, según se una a los 2 diferentes tipos de receptores A y B. En HTPP, existe un incremento en la expresión del receptor tipo A de ET-1, lo que podría inducir vasoconstricción. Esto en combinación con una alteración en la hemodinámica eventualmente lleva a una remodelación de la vasculatura pulmonar e incremento en la resistencia vascular. Por el contrario, en modelos animales de SHP, se ha sugerido que existe un incremento en la expresión de los receptores tipo B de ET-1, los cuales al unirse a la ET-1 provoca un aumento de la actividad de la NO sintetasa endógena con la consiguiente producción incrementada de NO <sup>(37,38)</sup>. Esto resulta en vasodilatación pulmonar, SVIP e hipoxemia, hallazgos característicos del SHP <sup>(39)</sup>. Este efecto diferencial de los receptores de ET-1 A y B, proveen la base fisiopatológica para la coexistencia del SHP e HTPP.

En conclusión, podemos afirmar que, si bien es cierto que en nuestro estudio se encontró la presencia de Shunts vasculares intrapulmonares en el 18% de casos, tanto el síndrome hepatopulmonar como la hipertensión portopulmonar son entidades poco frecuentes en pacientes pediátricos con hipertensión portal, presentándose más frecuentemente en pacientes con enfermedad hepática avanzada.

La oximetría de pulso debería incluirse como un examen de rutina, dentro de la evaluación de todos los pacientes con Hipertensión Portal, para detectar la presencia de desaturación de O<sub>2</sub> y/o ortodeoxia como manifestaciones de hipoxemia.

En pacientes con hipertensión portal y hallazgos clínicos sugestivos de complicaciones vasculares pulmonares asociadas, como la presencia de síncope y disnea, soplo cardíaco al examen físico e hipoxia u

ortodeoxia en la oximetría de pulso, se debería completar el estudio diagnóstico con ecocardiografía Doppler y de contraste, electrocardiografía y radiografía de tórax.

En pacientes con hipertensión portal y aumento de la presión sistólica en la arteria pulmonar en la ecocardiografía Doppler, se debería realizar cateterismo cardíaco derecho para confirmar el diagnóstico de HTPP.

**Conflicto de intereses:** no existe conflicto de intereses para la elaboración de la presente investigación, así como para su publicación.

**Financiamiento:** el trabajo no contó con ningún tipo de financiamiento para su realización.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet*. 2004;363(9419):1461-8.
2. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, Savale L, Sitbon O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):141-59.
3. Jiménez Zepeda VH, Martínez Leyva E, Gallardo Alonso LA. Hipertensión portopulmonar. *Med Int Mex*. 2006;22(2):113-27.
4. Palma D. The hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 2006;45(4):617-25.
5. Rolla G, Brussino L, Colagrande P, Scappaticci E, Morello M, et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic patients before and after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1998;129(5):375-8.
6. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of Nebulized NG-nitro-L-arginine Methyl Ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology*. 2006;43(5):1084-91.
7. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*. 2000;133(9):701-6.
8. Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*. 2005;128(2):328-33.
9. Condino AA, Ivy DD, O'Connor JA, Narkewicz MR, Mengshol S, Whitworth JR, et al. Portopulmonary hypertension in pediatric patients. *J Pediatr*. 2005;147(1):20-6.
10. Barbé T, Losay J, Grimon G, Devictor D, Sardet A, Gauthier F, et al. Pulmonary arteriovenous shunting in children with liver disease. *J Pediatr*. 1995;126(4):571-9.
11. Silver MM, Bohn D, Shawn DH, Shuckett B, Eich G, Rabinovitch M. Association of pulmonary hypertension with congenital portal hypertension in a child. *J Pediatr*. 1992;120(2 Pt 1):321-9.
12. Mantz FA Jr, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portacaval shunt and resultant cor pulmonale. *AMA Arch Pathol*. 1951;52(1):91-7.
13. Hoffbauer FW, Rydell R. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrhosis. *Am J Med*. 1956;21(3):450-60.
14. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012;21(125):223-33.
15. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 suppl. 2):S138-42.
16. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Cakir M, Levent E, Yagci RV, et al. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):353-7.

17. Tumgor G, Arikan C, Yuksekkaya HA, Levent E, Dorak C, Goksen D, *et al*. Childhood cirrhosis, hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: PH1-12. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(5):673.
18. Gupta S, Castel H, Rao R, Picard M, Lilly L, Faughnan M, *et al*. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010;10(2):354-63.
19. 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;79(5):1482-9.
20. Abrams GA, Sanders MK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry in the detection of arterial hypoxemia in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2002;8(4):391-6.
21. Budhiraja R, Hassoun PM. Portopulmonary hypertension: a tale of two circulations. *Chest*. 2003;123(2):562-76.
22. McDonnell PJ, Toye PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(4):437-41.
23. Whitworth JR, Sokol RJ. Hepato-portopulmonary disorders--not just in adults!. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):393-5.
24. Robalino BD, Moodie DS. Primary pulmonary hypertension, then and now: 28 years of experience. *Cleve Clin J Med*. 1992;59(4):411-7.
25. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(5):494-500.
26. Neuhofer W, Gulberg V, Gerbes AL. Endothelin and endothelin receptor antagonism in portopulmonary hypertension. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(3):54-61.
27. Colle IO, Moreau R, Godinho E, Belghiti J, Ettori F, Cohen-Solal A, *et al*. Diagnosis of Portopulmonary Hypertension in candidates for liver transplantation: a prospective study. *Hepatology*. 2003;37(2):401-9.
28. Kim WR, Krowka MJ, Plevak DJ, Lee J, Rettke SR, Frantz RP, *et al*. Accuracy of doppler echocardiography in the assessment of pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2000;6(4):453-8.
29. Whitworth JR, Ivy DD, Gralla J, Narkewicz MR, Sokol RJ. Pulmonary vascular complications in asymptomatic children with portal hypertension. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(5):607-12.
30. Kaspar MD, Ramsay MAE, Shuey CB Jr, Levy MF, Klintmalm GG.. Severe Pulmonary hypertension and amelioration of hepatopulmonary syndrome following liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998;4(2):177-9.
31. Jones FD, Kuo PC, Johnson LB, Njoku MJ, Dixon-Ferguson MK, Plotkin JS. The coexistence of portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Anesthesiology*. 1999;90(2):626-9.
32. Mal H, Burgie`re O, Durand F, Fartoukh M, Cohen-Solal A, Fournier M. Pulmonary hypertension following hepatopulmonary syndrome in a patient with cirrhosis. *J Hepatol*. 1999;31(2):360-4.
33. Martinez-Pallí G, Barberà JA, Taurà P, Cirera I, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Severe portopulmonary hypertension after liver transplantation in a patient with preexisting hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol*. 1999;31(6):1075-9.
34. Aucejo F, Miller C, Vogt D, Eghtesad B, Nakagawa S, Stoller JK. Pulmonary hypertension after liver transplantation in patients with antecedent hepatopulmonary syndrome: a report of 2 cases and review of the literature. *Liver Transpl*. 2006;12(8):1278-82.
35. Ioachimescu OC, Mehta AC, Stoller JK. Hepatopulmonary syndrome following portopulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;29(6):1277-80.
36. Pham DM, Subramanian R, Parekh S. Coexisting hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension implications for liver transplantation. *J Clin Gastroenterol* 2010;44(7):e136-40.
37. Zhang J, Ling Y, Tang L, Luo B, Pollock DM, Fallon MB. Attenuation of experimental hepatopulmonary syndrome in endothelin B receptor-deficient rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2009;296(4):G704-8.
38. Ling Y, Zhang J, Luo B, Song D, Liu L, Tang L, *et al*. The role of endothelin-1 and the endothelin B receptor in the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome in the rat. *Hepatology*. 2004;39(6):1593-602.
39. Fallon MB. Mechanisms of pulmonary vascular complications of liver disease: hepatopulmonary syndrome. *J Clin Gastroenterol*. 2005;39(4 suppl. 2):S138-42.

**Correspondencia:**

Alexis Jose Ormeño Julca.

Calle Ulises Ulloa 165 2do piso. Urbanización La Primavera III Etapa. Chiclayo, Lambayeque.

E-mail: alexisjulca@yahoo.es;alexisjulca@gmail.com