Artículos originales

Frecuencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes pediátricos trasplantados en un hospital de alta complejidad en Medellín, Colombia

Suárez-Galvis, Margarita María; Santamaría-Escobar, Alfredo; Ruiz-Navas, Patricia; Zuleta-Tobón, John Jairo; de la Hoz-Valle, José Antonio

Margarita María Suárez-Galvis
mmsuarez@hptu.org.co
Universidad El Bosque. Pediatra, Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia
Alfredo Santamaría-Escobar
Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia
Patricia Ruiz-Navas
Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia
John Jairo Zuleta-Tobón
Hospital Pablo Tobón Uribe, Colombia
José Antonio de la Hoz-Valle
Universidad El Bosque, Colombia

Hepatología
Asociación Colombiana de Hepatología, Colombia
ISSN: 2711-2330
ISSN-e: 2711-2322
Periodicidad: Semestral
vol. 4, núm. 1, 2023
editor@revistahepatologia.com

Recepción: 21 Julio 2022
Aprobación: 13 Septiembre 2022

URL: http://portal.amelica.org/ameli/journal/774/7744045005/

DOI: https://doi.org/10.52784/27112330.166

EDIMECO

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivar 4.0 Internacional.

Resumen: Introducción. El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación grave en los pacientes con enfermedad hepática crónica y/o hipertensión portal. La frecuencia descrita en adultos es entre 4 % y 47 %. En pediatría, los reportes también son muy variables y van desde el 3 % hasta el 40 %, desconociendo la real incidencia de este. El objetivo de esta descripción es conocer la frecuencia del SHP en pacientes pediátricos en un hospital de alta complejidad, por medio de una búsqueda activa del SHP en los estudios pretrasplante hepático hallados en las historias clínicas. **Metodología.** Estudio retrospectivo de 5 años, en un hospital de alta complejidad en Colombia, en menores de 15 años con un primer trasplante hepático. **Resultados.** Se contó con la información de 24 pacientes, se analizaron variables demográficas y se confirmó el SHP en 18 pacientes (75 %), encontrando una gravedad leve o moderada en el 33 % y 44 %, respectivamente, siendo en este grupo la cirrosis con complicaciones por hipertensión portal la indicación más frecuente para el trasplante, y como etiología de base, la atresia de vías biliares en un 61 %. **Conclusión.** El SHP en nuestra población se encontró con una alta frecuencia de presentación, por encima de lo reportado en la literatura, llevando a recomendar una búsqueda activa, con el objetivo de brindar un manejo integral y oportuno.

Palabras clave: cirrosis hepática, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portal, trasplante hepático.

Abstract: Introduction. Hepatopulmonary syndrome (HPS) is a serious complication in patients with chronic liver disease and/or portal hypertension. The frequency described in adults is between 4% and 47%. In pediatrics, reports are also highly variable and range from 3% to 40%, with the real incidence not clear yet. The objective of this study is to know the frequency of HPS in our population through an active search for HPS in pre-liver transplant studies in clinical records. **Methodology.** This is a 5-year retrospective study, in a reference hospital in Colombia, that included children under 15 years of age with a first liver transplant. **Results.** In 24 patients, the information was available, demographic variables were analyzed, and HPS was confirmed in 18 patients (75%), finding mild and moderate severity in 33% and 44%, respectively. In this group, cirrhosis with complications due to portal hypertension was the most

frequent indication for transplantation and biliary atresia was the main etiology in 61%. **Conclusion.** HPS in our population was found with a high frequency, higher than is described in the literature, leading to the recommendation of an active search, with the aim of providing comprehensive and timely management.

Keywords: liver cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, portal hypertension, liver transplant.

Introducción

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación grave en los pacientes con enfermedad hepática crónica y/o hipertensión portal [1,2], debida a una dilatación vascular intrapulmonar que puede inducir una hipoxemia severa. Sus criterios diagnósticos fueron definidos por el grupo de trabajo de la Sociedad Respiratoria Europea en 2004 con la triada de: 1) enfermedad hepática y/o hipertensión portal, 2) diferencia alvéolo arterial ≥15 mmHg, y 3) comunicación vascular intrapulmonar identificada en ecocardiografía transtorácica con test de burbujas [3]. No hay síntomas ni signos específicos del SHP [2,4], su espectro de manifestaciones clínicas es amplio, variando desde asintomático hasta compromiso significativo de la clase funcional debido a hipoxemia [5]. No se ha encontrado relación directa entre el compromiso hepático y el SHP [2,3,5], sin embargo, se ha asociado con mayores tasas de mortalidad y menor calidad de vida cuando se compara con pacientes con hepatopatía sin SHP [5,6].

La frecuencia descrita en adultos es entre 4 % y 47 % [2,4-7]. De manera similar, en pediatría los reportes son muy variables y van desde el 3 % hasta el 40 % [1,2], desconociéndose la real incidencia del SHP. Esto se ha relacionado a la falta de estandarización de los criterios diagnósticos previo al 2004, y adicionalmente por lo invasivo de los métodos diagnósticos como son los gases arteriales y la canalización venosa periférica para la realización del test de burbujas. Se ha intentado el uso de métodos no invasivos para la tamización como la pulsioximetría, sin embargo, en pediatría es controvertido por no tener valores de referencia estudiados y avalados en población pediátrica.

Noli y colaboradores en 2008 concluyen que el SHP está presente en una importante minoría de niños con hepatopatía (8 %) [4,7], planteando el uso de métodos no invasivos para su diagnóstico, concluyendo en la necesidad de estudios adicionales para definir su uso rutinario [1,7]. Sin embargo, varios autores sugieren que la presencia de SHP indica la necesidad de un trasplante hepático temprano, dado que este es actualmente el único tratamiento curativo [2,5], y en algunos grupos de trabajo, la identificación del SHP severo se convierte en un criterio para priorización en la lista de espera [2,5,8], por lo tanto, consideran que sí es beneficioso el enfoque diagnóstico estandarizado.

El conocimiento de la frecuencia real del SHP en estos pacientes serviría para concientizar sobre la presencia de esta complicación, contribuyendo al entrenamiento para el manejo pre, peri y postrasplante de esta población, teniendo en cuenta la potencial gravedad, la necesidad de intervenciones oportunas y el manejo de las complicaciones secundarias a este.

El objetivo de esta descripción es conocer la frecuencia del SHP en nuestra población de pacientes con hepatopatía crónica que requirió manejo con trasplante hepático, por medio de una búsqueda activa del SHP en los estudios pretrasplante.

Metodología

Estudio retrospectivo llevado a cabo en el Hospital Pablo Tobón Uribe, hospital de alta complejidad de la ciudad de Medellín, Colombia, el cual desde el año 2004 realiza trasplantes hepáticos en niños, con un promedio anual en los últimos 5 años de 24 trasplantes hepáticos en adultos y 9,4 en niños.

Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años con un primer trasplante hepático por enfermedad hepática crónica no compensada, durante el periodo comprendido entre enero del 2017 y diciembre del 2021. Se excluyeron pacientes con cardiopatías congénitas que mostraban cortocircuito de izquierda a derecha (comunicación intraventricular, comunicación interauricular y ductus, entre otras). Por protocolo institucional, se solicita a los candidatos de trasplante hepático pediátrico, como parte de los estudios pretrasplante, la realización de ecocardiografía con test de burbujas independiente de la presencia o no de síntomas sugestivos de SHP.

Los pacientes con hepatopatía crónica descompensada se evalúan mensualmente mientras se realiza protocolo pretrasplante y permanecen en lista de espera. Posterior al trasplante, se evalúan desde forma semanal hasta cada 3 meses, de acuerdo con la estabilidad clínica y el tiempo posterior al procedimiento.

Toda la información se recolectó de la historia clínica electrónica. La edad al momento del diagnóstico y del tratamiento se obtuvo a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de realización de la ecocardiografía y del trasplante, respectivamente. El sexo, el peso, la enfermedad de base y la indicación del trasplante se tomaron de lo consignado por el médico tratante al momento del ingreso a trasplante. La edad al diagnóstico correspondía a la edad en meses al momento de la ecocardiografía y el valor de los gases arteriales correspondía al obtenido en cualquier momento durante el primer mes desde el diagnóstico. La duración del seguimiento se calculó como el número de meses transcurridos entre la fecha del trasplante y la fecha del último seguimiento registrada en el sistema de historias electrónicas.

A los pacientes con edad igual o mayor a 12 años se les calculó el MELD *score* (*Model For End-stage Liver Disease*), que incluye valores de creatinina, bilirrubina e INR (índice internacional normalizado), y el uso de diálisis en la semana previa al cálculo. En menores de 12 años se calculó el PELD *score* (*Pediatric End-stage Liver Disease*), que incluye la edad, historia de falla de medro, valores de bilirrubina, albúmina e INR.

El diagnóstico de SHP se realizó por medio de ecocardiografía con test de burbuja, siendo positiva cuando se presentaba paso de burbujas a cavidades izquierdas entre el tercer y sexto latido cardiaco, posterior a la administración de solución salina agitada por vía venosa periférica [2,5]. La ecocardiografía fue realizada por cardiólogo pediatra con experiencia, y los estudios realizados en la institución se hicieron con el equipo General Electric Vivid E9; de los estudios realizados extrainstitucionalmente, desconocemos el equipo utilizado. Adicionalmente, se confirmó en los gases arteriales, con una diferencia alvéolo-arterial ≥15 mmHg, y su gravedad se clasificó según la presión arterial de oxígeno (PaO_2) como leve (PaO_2 ≥80 mmHg), moderado (PaO_2 ≥60 mmHg a <80 mmHg), grave (PaO_2 ≥50 mmHg a <60 mmHg) y muy grave (PaO_2<50 mmHg) [2-3,5,8].

Los resultados se presentan de manera descriptiva y se utilizó el software estadístico SPSS versión 23. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Pablo Tobón Uribe. No se requirió la firma de consentimiento informado por tratarse de un estudio retrospectivo.

Resultados

Durante el periodo de estudio se identificaron 47 pacientes pediátricos trasplantados. De ellos, 42 cumplieron criterios de inclusión, 9 se excluyeron por presencia de comunicación entre cavidades cardiacas, y a 9 se les hizo ecocardiografía, pero sin test de burbujas. De los 24 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y se contó con la información, el 50 % fueron de sexo femenino, con una mediana de edad de 19,1 meses (10,7-100,8) y 9,9 kg de peso (7,8-24). La indicación de trasplante fue cirrosis con complicaciones

de hipertensión portal para 20 (83,3 %), prurito intratable asociado con error innato del metabolismo (EIM) con afectación hepática para 3 (12,5 %), y un paciente por síndrome hepatopulmonar muy grave (4,2 %). De los 24 pacientes fue pertinente calcular el MELD score en cinco pacientes, con rango entre 11 y 22 puntos (mediana de 19 puntos), y a los 19 restantes se les calculó el PELD score, con mediana de 26,1 puntos (19-36,2). Tres fallecieron durante el seguimiento (12,5 %), uno con SHP en el periodo perioperatorio, secundario a complicaciones respiratorias, y los otros dos restantes por causa no relacionada a SHP.

El diagnóstico de SHP se confirmó en 18 (75 %) pacientes (**tabla 1**). A 17 se les realizó gases arteriales para clasificación de su gravedad, siendo la mayoría con compromiso leve o moderado (**figura 1**), sin encontrar relación del compromiso hepático medido con PELD/MELD con la severidad del SHP, adicionalmente durante el seguimiento ocasional con pulsioximetría, solo un paciente presentó desaturación.

Las indicaciones de trasplante para los pacientes con SHP fueron cirrosis más complicaciones por hipertensión portal en 16 (88,8 %), prurito no controlado en 1 (5,6 %) y SHP muy grave en otro (5,6 %). La etiología de la enfermedad hepática fue atresia de vía biliar (AVB) en 11 (61 %) y enfermedad metabólica en 4 (22 %); otras patologías como hepatitis autoinmune, síndrome de Alagille, fibrosis hepática y cirrosis criptogénica se presentaron en 1 paciente (5,6 %) cada una.

TABLA 1.
Características de los 18 pacientes pediátricos trasplantados con síndrome hepatopulmonar (SHP).

Variable	Mediana (p25-p75)
Edad en meses	19,3 (11,9-124)
Peso al trasplante (kg)	10 (7,8-30,7)
Edad en meses del diagnóstico de SHP	14 (7,7-74,6)
Seguimiento en meses	27,5 (16,6-42,2)
Diferencia alveólo-arterial	31 (24-46)
Intervalo en meses entre diagnóstico y trasplante	3,7 (1,9-12,2)
Presión arterial de oxígeno	71 (61,5-83)

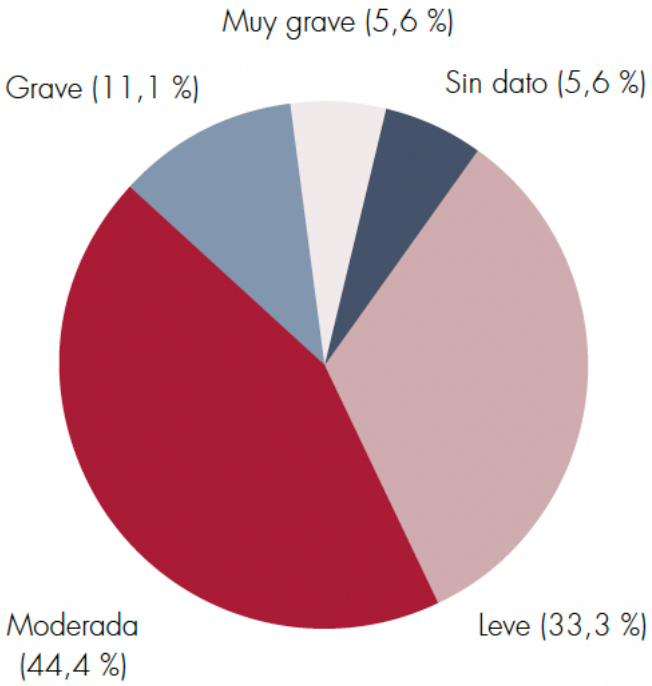

FIGURA 1.
Gravedad del síndrome hepato-pulmonar.

Discusión

La búsqueda activa del SHP en nuestra población nos demuestra una frecuencia más alta de la referida por la literatura, llegando a estar presente en el 75 % de la población evaluada, lo que sugiere que estamos ante una entidad subdiagnosticada; se desconoce si hay un factor precipitante del SHP en nuestra población o si los hallazgos son resultado de la búsqueda activa de este en los pacientes con enfermedad hepática crónica candidatos a trasplante hepático.

Desde el 2004 con la aparición de los criterios diagnósticos estandarizados [3], se ha venido trabajando en conocer su real frecuencia en población pediátrica. Varios autores en los últimos años han reportado una frecuencia cada vez mayor del SHP en sus poblaciones. Se han descrito prevalencias entre el 9 % y el 20 % de pacientes con atresia de vía biliar, y en 0,5 % de pacientes con trombosis venosa portal [4,7]. Ceza y colaboradores describieron en el 2018 una serie brasilera de 40 pacientes, encontrando el SHP en el 42,5 % de los casos y lo comparan con una incidencia similar descrita en Alemania donde Hoerning y colaboradores reportan un 40 %, y con Borkar y colaboradores que describen en India un 40 % en pacientes cirróticos y 13 % en pacientes con trombosis portal extrahepática [1,8].

Esta serie reporta que la mayoría de los pacientes se clasificaron con gravedad moderada en el 44 % y leve en el 33 %, relacionándose con otras series como es reportado por Ceza y colaboradores, donde indican una presencia del 47 % y 42 %, respectivamente [1]. Un solo paciente presentó manifestaciones clínicas con compromiso respiratorio durante el seguimiento, lo que plantea que el SHP puede estar subdiagnosticado.

Estudios diagnósticos de tamización no invasivos en adultos recomiendan la pulsioximetría >97 % con sensibilidad del 100 % y especificidad del 88 %, para detectar pacientes con PaO_2 <60 mmHg [2,9]; en pediatría no hay consenso. Snehavarddhan y colaboradores [10] describen una muy baja sensibilidad (12 % a 15 %) con alta especificidad (>96 %) de la pulsioximetría en pediatría, lo que se relaciona con que se pueden encontrar pacientes con SHP leve (sin hipoxemia) [5,7] generando falsos negativos. Durante el

seguimiento de nuestra serie, la pulsioximetría se tomó de forma ocasional, por lo que no se analizó esta variable. Se requiere investigación adicional sobre esta prueba como tamización en la población pediátrica y su correlación con estudios ya estandarizados.

Estudios que valoraron la etiología de la hepatopatía en los casos de SHP, encontraron la AVB asociada en más del 50 % de los casos de SHP [1,10], similar a lo que evidenciamos en nuestra muestra donde esta etiología fue del 61 %. El estudio de Pandey y colaboradores en 2020 [6], concluye que hay una prevalencia alta en este grupo de pacientes comparado con otras hepatopatías, convirtiéndose la AVB en la causa no solo más frecuente de trasplante hepático a nivel mundial (50 % en nuestra institución), sino también la más frecuentemente asociada a SHP, lo que nos lleva a sostener que una búsqueda activa en este grupo, puede disminuir la morbimortalidad asociada a desconocer su presencia o a su diagnóstico tardío.

Varios grupos de trasplante han postulado el SHP grave como criterio de importancia para priorización en lista de espera de trasplante hepático, independiente del MELD/PELD que el paciente presente. Es ampliamente aceptado que la gravedad del SHP no está correlacionada con el puntaje MELD/PELD [8], pero por sí sola es una variable a considerar como signo de progresión y gravedad de una enfermedad hepática de base [2]. Nuestro paciente reportado con SHP muy grave, presentaba MELD de 11, con afectación de su calidad de vida por ser dependiente de oxígeno, siendo el SHP la principal indicación del trasplante. A pesar de que no podemos concluir sobre los desenlaces en los pacientes que presentan SHP, es de anotar que el único paciente que falleció en el peritrasplante presentaba diagnóstico de SHP grave.

La búsqueda activa del SHP con el objetivo de contar con un diagnóstico oportuno en los pacientes con indicación de trasplante hepático, concluye que es una complicación frecuente según nuestros hallazgos, generando la necesidad de seguimiento estrecho y optimización del estado clínico del paciente para ser llevado a trasplante hepático como manejo definitivo y temprano, evitando las repercusiones en la morbimortalidad del paciente pediátrico.

Como limitación a este estudio tenemos que la población reportada es pequeña, con pérdida de datos por los pacientes a quienes no se les realizó en la ecocardiografía con test de burbujas, adicionalmente no se pueden sacar conclusiones sobre el impacto preciso del SHP en la sobrevida y complicaciones. Como fortalezas en el estudio, se utilizaron estándares diagnósticos aceptados en la actualidad, y adicionalmente, no hubo pérdidas durante el seguimiento.

Conclusión

El SHP en nuestra población se encontró con una frecuencia del 75 %, dos a tres veces más alta de lo descrito en la literatura, llevando a recomendar una búsqueda activa en los pacientes con hepatopatía crónica con criterios de trasplante hepático, especialmente en pacientes con AVB, con el objetivo de brindar un manejo integral y oportuno.

Agradecimientos

Agradecemos a todo el grupo de trasplante hepático pediátrico del Hospital Pablo Tobón Uribe por su compromiso, dedicación y apoyo.

Referencias

1. Ceza MR, Garcia E, Anselmi CE, Epifanio M, Melere MU, Ferreira CT, et al. Prevalence and characteristics of hepatopulmonary syndrome in children with cirrhosis in southern Brazil. Eur J Gastroenterol Hepatol 2019;31:10-15. https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001207.

2. Soulaidopoulos S, Cholongitas E, Giannakoulas G, Vlachou M, Goulis I. Review article: Update on current and emergent data on hepatopulmonary syndrome. World J Gastroenterol 2018;24:1285-1298. https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i12.1285.

3. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). Eur Respir J 2004;24:861-880. https://doi.org/10.1183/09031936.04.00010904.

4. Mushtaq I, Cheema HA, Malik HS, Waheed N. Indicators of hepatopulmonary syndrome in patients with portal hypertension. Its various aetiologies, clinical presentations and outcome. J Ayub Med Coll Abbottabad 2021;33:14-19.

5. Warner S, McKiernan PJ, Hartley J, Ong E, van Mourik ID, Gupte G, et al. Hepatopulmonary syndrome in children: A 20-year review of presenting symptoms, clinical progression, and transplant outcome. Liver Transpl 2018;24:1271-1279. https://doi.org/10.1002/lt.25296.

6. Pandey S, Sood V, Khanna R, Lal BB, Sood AK, Kabra SK, et al. Natural history, risk factors, and outcome of hepatopulmonary syndrome in pediatric liver diseases. Indian J Gastroenterol 2020;39:66-74. https://doi.org/10.1007/s12664-020-01015-0.

7. Noli K, Solomon M, Golding F, Charron M, Ling SC. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in children. Pediatrics 2008;121:e522-527. https://doi.org/10.1542/peds.2007-1075.

8. Borkar VV, Poddar U, Kapoor A, Ns S, Srivastava A, Yachha SK. Hepatopulmonary syndrome in children: a comparative study of non-cirrhotic vs. cirrhotic portal hypertension. Liver Int 2015;35:1665-1672. https://doi.org/10.1111/liv.12708.

9. Lee WS, Wong SY, Ivy DD, Sokol RJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in children: Recent advances in diagnosis and management. J Pediatr 2018;196:14-21.e11. https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.12.068.

10. Snehavardhan P, Khanna R, Lal BB, Sood V, Sood AK, Alam S. Comparison of two diagnostic criteria for hepatopulmonary syndrome-high prevalence in biliary atresia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2020;70:623-627. https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002621.