

Diagnóstico del síndrome hepato-pulmonar mediante ecocardiografía contrastada con microburbujas en el IESN en niños con patología hepática

Dr. Gustavo Darío Rivara Dávila

Médico asistente del Servicio de Neonatología, Hospital Nacional Arzobispo Loayza

Dra. María Lapoint

Médico Jefe del Servicio de Cardiología, Instituto Especializado de Salud del Niño

Dr. Juan Rivera Medina

Médico Jefe del Servicio de Gastroenterología, Instituto Especializado de Salud del Niño

RESUMEN

El síndrome hepato-pulmonar (SHP) se caracteriza por dilatación de la vasculatura pulmonar en el contexto de una enfermedad hepática crónica. Este síndrome debe ser considerado en aquellos pacientes hepáticos que evolucionen con incremento de la gradiente alveolo-arterial y evidencia de dilatación vascular intrapulmonar. La triada diagnóstica para el SHP es: 1. Enfermedad hepática con o sin hipertensión portal, 2. Anormalidades del intercambio gaseoso (pO_2 menor de 80mmHg y gradiente alveolo-arterial mayor de 20mmHg) y, 3. La comprobación de la dilatación vascular pulmonar.

Objetivos: diagnosticar el SHP en niños con enfermedad hepática y signos clínicos de hipoxemia, a través de la demostración de la vasodilatación vascular pulmonar mediante ecocardiografía contrastada con microburbujas.

Método: se realizó una ecocardiografía contrastada en aquellos niños hospitalizados por enfermedad hepática con signos clínicos de hipoxemia; del mismo modo se hizo el estudio anatomo-patológico hepático a través de biopsia percutánea y el estudio completo de la patología hepática y pulmonar.

Resultados: Fueron estudiados 14 niños, en quienes se comprobó la dilatación vascular intrapulmonar. Las edades fueron muy variables, desde 23 días hasta 16 años, todos ellos con enfermedad hepática primaria. Tres niños presentaron la sintomatología respiratoria antes de hacer evidente la enfermedad hepática. Los diagnósticos anatomo-patológicos fueron diversos. Conclusiones: La ecocardiografía contrastada mediante microburbujas fue un buen método para la comprobación de la dilatación vascular intrapulmonar y el diagnóstico del SHP en niños con enfermedad hepática.

Palabras clave: dilatación vascular intrapulmonar, ecocardiografía contrastada, shunt intrapulmonar, hipoxemia.

SUMMARY

The hepatopulmonary syndrome is characterized by dilatation of the pulmonary vascular bed in the context of chronic liver disease. This syndrome should be considered in cases of chronic liver disease with an increase in the alveolar-arterial gradient and evidence of intrapulmonary vascular dilatation. The hepatopulmonary syndrome occurs in up to 50 percent of patient with chronic liver disease from any cause. The diagnosis consist in the triad: 1. Liver disease with or without portal hypertension, 2. Hypoxemia ($pO_2 < 80\text{mmHg}$) and increase in the alveolar-arterial gradient ($AaDO_2 > 20\text{mmHg}$) and, 3. Dilatation of the pulmonary vascular bed. Objective: diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with liver disease and clinic sings of hypoxemia, verifying the presence of an intrapulmonary shunt by contrast echocardiography with micro bubbles. Method: contrast echocardiography was performed in hospitalized children with liver disease and clinic sings of hypoxemia; all of the patient were studied with hepatic biopsy and

the complete respiratory tests.

Results: 14 children were studied, verifying intrapulmonary vascular dilatation. The range of age was from 23 days to 16 years, all of them with primary liver disease. Three children present respiratory sings before showing sings of the liver disease. The were different primary diagnosis of the liver disease. Conclusions: Contrast Echocardiography with micro bubbles was a good method verifying intrapulmonary vascular dilatation.

Key words: Intrapulmonary vascular dilatation, contrast echocardiography, intrapulmonary shunt, hypoxemia.

INTRODUCCIÓN

El SHP se define como una triada que incluye:

1. Enfermedad hepática con o sin hipertensión portal,
2. Anormalidades del intercambio gaseoso (pO_2 arterial menor de 80 mmHg y gradiente alveolo-arterial mayor de 20 mmHg) y
3. Dilatación vascular capilar pulmonar (1, 3, 5, 12, 24, 27, 29, 35, 38, 40, 41, 45).

El término SHP, acuñado originalmente por Knudson y Kennedy en 1977^(3, 12, 35, 38, 45) y revisado posteriormente por Sheila Sherlock⁽³⁸⁾ a fines de los 80's, quiere definir de forma simplista la problemática de la hipoxemia arterial (presión parcial de oxígeno, pO₂ en sangre menor de 70 mmHg, 80 mmHg para otros autores) que parece asociarse a una enfermedad hepática, preferentemente crónica, en ausencia de patología cardíaca o pulmonar intrínseca. Nació posiblemente por analogía con otra entidad que también adquirió gran renombre en aquella época, "el síndrome hepatorenal" o insuficiencia renal funcional de origen hepático, con objeto de llamar la atención de un tipo de alteración pulmonar cuyo origen estaría relacionado con la hepatopatía propiamente dicha^(3, 12, 17, 29, 35, 38, 45).

El hallazgo anatomopatológico fundamental del SHP consiste en un árbol vascular pulmonar anormalmente dilatado, de forma generalizada, a nivel capilar y precapilar, en la proximidad de la zona de intercambio gaseoso, que se rodea de una arquitectura pulmonar estrictamente normal. En efecto, tanto el árbol bronquial como el espacio alveolo intersticial están intactos, sin alteraciones morfológicas^(35, 38). El diámetro normal de los capilares pulmonares es de 8 - 15 micras, pero en el SHP éste puede ser diez veces mayor⁽³⁸⁾, llegando a valores tan altos como 100 micras⁽³⁾, incluso 500 micras^(12, 29, 45); esto determina que los glóbulos rojos de la sangre venosa de la arteria pulmonar, procedentes del lado derecho del corazón, pasen muy rápido o directamente, a través de un capilar pulmonar anormalmente dilatado, y alcancen la circulación sistémica, y en consecuencia, no se oxigenen o se oxigenen defectuosamente, produciendo los signos clínicos de cianosis, disnea, etc.

La patogénesis de estos corto-circuitos intrapulmonares en el SHP estaría mediada por la enfermedad hepática. Un desbalance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores, y entre factores estimulantes e inhibidores del crecimiento celular endotelial juegan un rol importante en la dilatación vascular intrapulmonar. Las sustancias vasodilatadoras que intervendrían en la patogénesis del SHP son: prostaglandinas I1 y E1, péptido vasoactivo intestinal, calcitonina, glucagón, sustancia P, óxido nítrico (ON), factor natriurético atrial y factor activador plaquetario^(3, 36). Adicionalmente, una producción disminuida o inhibición de elementos constrictores, tales como la endotelina, podrían también contribuir a la relajación vascular en la microcirculación pulmonar⁽³⁾.

La ecocardiografía contrastada ha aumentado últimamente su uso en la demostración de la presencia de dilatación vascular intrapulmonar. Esta técnica (elemento fundamental del presente trabajo) utiliza

salino normal (NaCl 9 o/oo), el cual es agitado enérgicamente a través de dos jeringas de 10cc interconectadas mediante una llave de triple vía (figuras 1 y 2), creando millones de microburbujas de diámetros que no llegan nunca a ser menores de 15 micras, y que poseen intensa ecorreflexión debido a su distinta impedancia acústica relativa a la sangre⁽³⁵⁾. Al ser inyectado este suero, conteniendo estas burbujas, a través de una vena periférica, llegan al lado derecho del corazón, siendo visualizadas mediante la ecocardiografía como miles de pequeñas imágenes ecorrefringentes en movimiento, que aparecen a través de la vena cava hacia la aurícula derecha, de ahí al ventrículo del mismo lado siendo impulsadas luego a través de la arteria pulmonar hacia la circulación pulmonar, básicamente hacia la circulación capilar pulmonar; donde no se espera que crucen, sino más bien que sean atrapadas, fragmentadas y eventualmente reabsorbidas a nivel de los capilares, pero nunca que atraviesen hacia la circulación izquierda; debido a que como ya se dijo, el capilar pulmonar normal tiene un diámetro de 8 a 15 micras^(12, 35, 45). Pero en aquellos pacientes con SHP, con vasodilatación capilar pulmonar, las burbujas pasan a través de este defecto a cámaras cardíacas izquierdas, siendo visualizadas mediante la ecocardiografía transtorácica luego de 3 a 4 ciclos cardíacos al dejar el ventrículo derecho (3 a 4 latidos cardíacos es lo que dura aproximadamente la circulación pulmonar)⁽³⁵⁾. Un elemento importante en este examen es que excluye la presencia de shunts intra cardíacos, ya que permite una visualización directa de la estructura cardíaca y dinámica circulatoria, además de estudio de flujos mediante la eco Doppler. En presencia de shunts intracardíacos (CIV, CIA, etc.) las burbujas son vistas en cámaras cardíacas izquierdas inmediatamente luego de su visualización en cámaras derechas^(3, 12, 35, 45).

En relación con la edad en que se presenta este síndrome, es importante decir que la gran mayoría de los estudios publicados están abocados a pacientes adultos, y que se piensa incluso, para algunos autores, que su frecuencia no es alta en niños⁽⁹⁾. Es ahí donde radica la importancia del presente estudio, en demostrar que se puede encontrar SHP a cualquier edad de la infancia, incluso en el período neonatal.

El presente estudio tiene la intención de demostrar la vasodilatación intra-pulmonar capilar mediante la ecocardiografía contrastada con microburbujas y, que es posible identificar este síndrome a cualquier edad, incluso durante el periodo neonatal, y que no es una condición absoluta la cronicidad de la enfermedad primaria hepática.



Figura 1.

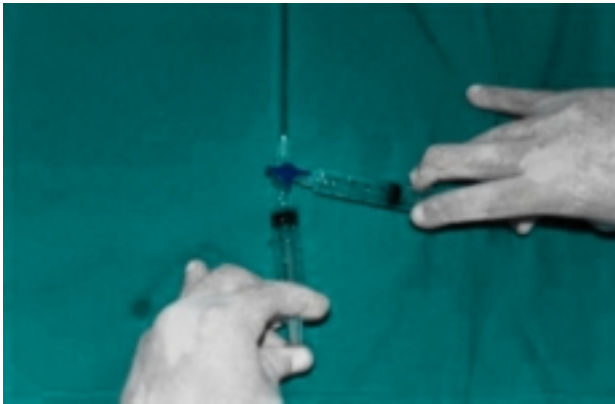


Figura 2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo analítico prospectivo, consistente en la búsqueda de casos de síndrome hepatopulmonar y consiguiente diagnóstico mediante ecocardiografía contrastada, en el servicio de Gastroenterología pediátrica del Instituto Especializado de Salud del Niño, en coordinación y estrecha relación con el servicio de Cardiología pediátrica de la misma institución. Para tal fin se estudió a aquellos niños que tuviesen alguna patología hepática, ya sea crónica o aguda, y que además cursaran con algún grado de cianosis, disnea o algún signo clínico de hipoxemia. A todos se les realizó la ecocardiografía contrastada con inyección de suero fisiológico agitado (microburbujas), intentando demostrar la vasodilatación capilar pulmonar.

Del mismo modo, para cada caso se realizó una revisión de la historia clínica, gases arteriales (para demostrar la hipoxemia y aumento de la gradiente alveolo-arterial), pruebas hepáticas séricas, marcadores virales (según el caso y necesidad), exámenes de laboratorio complementarios, radiografía de tórax, ecocardiografía transtorácica y estudio Doppler (para la confirmación de la normalidad anatómico-funcional cardíaca); finalmente cada niño tuvo un estudio anatómico-patológico hepático (biopsia hepática percutánea).

Fueron descartados aquellos pacientes en quienes se confirmó alguna anomalía estructural cardíaca mediante la ecocardiografía transtorácica, y aquellos con alguna patología pulmonar primaria que condicione la clínica respiratoria.

Criterios diagnósticos para el síndrome hepatopulmonar

Se estableció el diagnóstico de SHP si el paciente cumplía cada uno de los siguientes criterios:

1. Enfermedad hepática (crónica o aguda, con o sin hipertensión portal)
2. Ecocardiografía contrastada positiva (opacificación de la aurícula izquierda luego de tres o más latidos cardíacos después de la opacificación de la aurícula derecha) y
3. Oxigenación anormal definida por $PaO_2 < 80$ mmHg y gradiente alveolo arterial $P(A-a)O_2 > 20$ mmHg, asumiendo un coeficiente respiratorio de 0,8 y de 1 en el periodo neonatal.

Criterio hepático

Cada paciente tuvo enfermedad hepática caracterizada por evidencia clínica de hipertensión portal con o sin cirrosis. Se consignó la presencia de hipertensión portal, demostrada mediante la presencia de várices esofágicas documentadas por esofagogastroduodenoscopia; ascitis mediante examen físico o ultrasonografía abdominal; esplenomegalia demostrada mediante ecografía. La cirrosis fue establecida mediante el estudio anatómico-patológico, a través de biopsia percutánea hepática.

Criterio ecocardiográfico

Se determinó la presencia de vasodilatación capilar pulmonar si el resultado de la ecocardiografía transtorácica contrastada era positivo luego de la administración del salino agitado, en posición supina, a través de una vía venosa periférica de una extremidad superior. La positividad fue definida cualitativamente ante la visualización de cualquier opacificación de las cámaras cardíacas izquierdas luego de tres o más ciclos cardíacos después de la aparición de las microburbujas en cámaras cardíacas derechas. En ningún paciente se encontró evidencia de algún shunt intracardiaco de derecha a izquierda (opacificación inmediata observada en la aurícula izquierda), lo cual se presenta antes de tres ciclos cardíacos. Así también, se realizó un estudio completo de la dinámica y anatomía cardíaca en todos los pacientes mediante la ecocardiografía transtorácica y estudio Doppler.

Criterios oxigenatorios

Se obtuvieron muestras de sangre arterial para el estudio de gases arteriales mediante punción de la arteria radial, con el paciente en posición supina y en una condición clínica estable. Se reportó la PaO_2 , $PaCO_2$ y pH. El diagnóstico se consideró en pacientes con

P (A-a) O₂ > 20 mmHg (oxigenación anormal) o PaO₂ < 80 mmHg, respirando oxígeno ambiental (fiO₂ de 0,21). El cálculo de la gradiente alveolo-arterial se hizo mediante la siguiente fórmula:

$$AaDO_2 = ((fiO_2) (Pb-47) - PaCO_2 / R) - PaO_2$$

Pb: presión atmosférica

47: presión de agua

R: constante (coeficiente respiratorio: 1 en el recién nacido, 0.8 en el resto)

RESULTADOS

Fueron estudiados 14 pacientes (8 mujeres y 6 hombres; con una edad promedio de 7 años, con un rango que iba desde 23 días hasta 16 años (Tabla N°. 1).

Tabla N° 1. Edad y sexo

Paciente #	Sexo	Edad
1	F	1m 20 d
2	M	16 años
3	F	6 meses
4	F	10 años
5	M	9 años
6	F	1a 11m
7	M	6 meses
8	M	13 años
9	F	16 años
10	F	23 días
11	M	2 meses
12	F	7 años
13	M	9 años
14	F	16 años

Todos ellos con enfermedad hepática primaria, de diversa etiología, y en quienes se realizó la ecocardiografía contrastada, estudio de gases arteriales y biopsia hepática percutánea; además de los otros estudios ya mencionados. El mayor porcentaje de ellos, 6 pequeños (42,8%), estaba comprendido en los primeros dos años de vida, habiendo entre ellos un niño de 23 días de nacido. Pacientes en la etapa pre-escolar (2 - 5 años) no hubo ninguno, en la etapa escolar (6 - 14 años) fueron 5 niños (35,7%) y adolescentes (14 - 18 años) fueron 3 (21,5%).

En relación con el tiempo de enfermedad, ya sea el inicio de los síntomas de la enfermedad hepática primaria, o la aparición de la sintomatología secundaria al fenómeno hipóxico, incluso aparecidos en algunos casos, antes que se manifieste la enfermedad hepática, se encontró que 2 niños tuvieron un tiempo de

enfermedad igual o menor de 1 mes (14,3%), en 3 niños fue de 1 a 6 meses (21,5%), 4 pequeños iniciaron su enfermedad en un tiempo que iba de 6 a 24 meses (28,7%), y 5 niños tuvieron un tiempo de enfermedad mayor de 2 años (35,5%), teniendo dos de ellos 7 años de enfermedad, y otro 8 años (Tabla N°. 2). Es importante señalar que tres de los pacientes iniciaron su enfermedad con sintomatología secundaria al fenómeno hipóxico mucho antes de que se evidenciara la enfermedad hepática primaria. Estos tres niños, manifestaron los signos y síntomas de disnea progresiva, cianosis e hipocratismo digital, mucho antes de que se hiciera evidente la enfermedad hepática. De ellos, el paciente número 4, inició dicha sintomatología 8 años antes de su ingreso al hospital, sin embargo la enfermedad hepática se hizo evidente recién luego de 4 años (caracterizada por ascitis, circulación colateral, hepatomegalia y arañas vasculares). El paciente 12, con un tiempo de enfermedad de 4 años, presentó recién la evidencia de la hepatopatía 2 años después del inicio, y finalmente, el paciente 13, con un tiempo de enfermedad de 7 años, hace evidente la sintomatología primaria hepática recién un mes antes de su ingreso, caracterizada por un episodio de hematemesis persistente que evidencia recién la presencia de várices esofágicas y el hallazgo de la enfermedad hepática crónica.

Tabla N° 2. Tiempo de enfermedad

Paciente #	Tiempo de enf.
1	1 mes
2	1 año
3	4 m
4	8 años
5	7 años
6	1 año
7	6 m
8	3 años
9	1 año
10	3 sem
11	2 años
12	4 años
13	7 años
14	18m

En cuanto a los hallazgos clínicos, tanto aquellos relacionados con la enfermedad hepática en sí como todos aquellos secundarios al fenómeno hipóxico, se encontró lo siguiente:

Sintomatología hepática

De los 14 niños, 11 presentaron ictericia (78,6%), 12 tuvieron ascitis (85,7%), 9 circulación colateral (64,3%),

2 tuvieron palmas hepáticas (14,3%), 5 con arañas vasculares (35,5%), 5 tuvieron edema en extremidades (35,5%) y 12 presentaron hepatomegalia (85,7%) (Tabla N°3).

Tabla N° 3. Sintomatología hepática

Signos y síntomas	Número	Porcentaje %
Ictericia	10	71.4
Ascitis	12	85.7
Circulación colateral	9	64.3
Palmas hepáticas	2	14.3
Arañas vasculares	5	35.7
Edema en extremidades	5	35.7
Hepatomegalia	12	85.7

Es importante advertir que 4 niños presentaron varices esofágicas, que se manifestaron como hematemesis, siendo 2 de ellas várices esofágicas de II grado y las otras dos de III grado; requiriendo escleroterapia endoscópica. En uno de ellos, el paciente número 9 (16 años, sexo femenino), con várices esofágicas de III grado, se encontró durante el examen endoscópico alto un áscaris en el esófago. Dicho paciente, llamó la atención ya que presentó a la laparoscopia exploratoria hepato-esplenomegalia, con aspecto hepático de hepatopatía celular difusa homogénea, ascitis en fosa iliaca derecha; además, fosfatasa alcalina elevada (697 UI), pero en la biopsia hepática no se encontró ninguna alteración anatómo-patológica. Clínicamente, presentaba platipnea, disnea en reposo, cianosis leve, ictericia en escleras, arañas vasculares y palmas hepáticas. En el estudio de gases arteriales se encontró la pO₂ en 80,6 mmHg y la gradiente alveolo-arterial en 32,3 mmHg. Así también, se comprobó pasaje de las microburbujas a cavidades izquierdas durante el examen de ecocardiografía contrastada. Toda la serología viral era negativa.

Sintomatología hipóxica:

De los 14 niños estudiados, 6 (42,8%) presentaron hipocratismo digital (con uñas en vidrio de reloj y cianosis ungueal), 10 tuvieron cianosis (71,4%), 11 acusaron disnea en reposo (78,6%) y 13 la presentaron al esfuerzo (85,7%); y en 10 de estos pequeños se describió la presencia de platipnea (71,4%). Como era de esperarse, el fenómeno de hipocratismo digital se presentó sólo en aquellos niños con un tiempo de enfermedad prolongada, describiéndose en los pacientes con 2 o más años de enfermedad (Tabla N° 4)

Tabla N° 4. Sintomatología hipóxica

Signos y síntomas	Número	Porcentaje %
Cianosis	10	71.4 %
Hipocratismo digital	6	42.8 %
Disnea en reposo	11	78.6 %
Disnea de esfuerzo	13	92.8 %
Platipnea	10	71.4 %

Llama la atención que de todos los niños sólo uno de ellos no presentó disnea, ni siquiera al esfuerzo (al llanto o durante la lactancia), tratándose de la paciente número 3, una lactante de 4 meses de vida con diagnóstico primario de colestasis neonatal familiar intrahepática (diagnóstico anatómo-patológico), que al examen clínico presentaba ictericia y leve circulación colateral, y aumento de transaminasas (TGO: 167,1 UI y TGP: 977 UI), y que sorprendentemente presentó una ecocardiografía contrastada positiva, con pasaje de las microburbujas a cavidades cardíacas izquierdas, en gran cantidad y repetidas veces (se realizó la prueba tres veces). Esta pequeña tenía en los gases arteriales una pO₂ de 80,4 mmHg y una gradiente alveolo arterial de 21,8 mmHg. Lo que no concuerda exactamente con lo hallado en la ecocardiografía, mediante la cual se comprobó la presencia de gran dilatación vascular pulmonar.

En relación con el estudio de gases arteriales, todos ellos tomados con fiO₂ de 0,21, se encontró lo siguiente: del total de niños estudiados, 12 (85,7%) presentaron valores de pO₂ igual o menores de 80 mmHg, teniendo uno de ellos un valor menor de 50 mmHg (47,9 mmHg); 3 niños tuvieron valores entre 51 y 60 mmHg (58,3 mmHg, 57,5 mmHg y 54,8 mmHg), otros 4 pequeños tuvieron entre 61 y 70 mmHg (69 mmHg, 67 mmHg, 64,1 mmHg y 62 mmHg), y 4 tuvieron una pO₂ entre 71 y 80 mmHg (80,4 mmHg, 72 mmHg, 80,6 mmHg y 73 mmHg); el resto, dos niños, tuvieron valores mayores a 81 mmHg: uno de ellos con 94,2 mmHg, otro con 95,7 mmHg, constituyendo ambos el 14,3% del total (Tabla N° 5)

Los hallazgos en las pruebas de laboratorio fueron muy diversos, tomándose en cuenta en este estudio: hematocrito, hemoglobina, TGO, TGP, bilirrubinas totales y fraccionadas, tiempo de protrombina, proteínas totales y fraccionadas, y fosfatasa alcalina. Además, algunos pacientes tuvieron estudios serológicos para descarte de afecciones virales: hepatitis B, C y VIH; siendo en todos los casos negativos.

Tabla N° 5. Gases arteriales

(mmHg)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	prom
AaDO ₂	49,2	8	21.8	65.8	31.5	32.8	15.3	30.2	32.3	39.7	48.9	32.7	47.9	54.2	36.45
PaO ₂	69	94.2	80.4	47.9	72	58.3	95.7	67	80.6	73	57.5	62	64.1	54.8	69.75
PaCO ₂	25.2	38	38	28.8	37	46.9	31	42	29.5	37	34.7	44	30.2	32.6	
pH	7.4	7.38	7.38	7.37	7.39	7.27	7.45	7.41	7.41	7.36	7.36	7.37	7.43	7.42	
Sat.O ₂ %	78	96	84	82	86	84	97	81	96	81	88	90	93	88	

En lo que respecta al la gradiente alveolo arterial calculada, 12 niños presentaron valores igual o mayores de 21 mmHg (85,7%), y aquellos dos niños que tuvieron valores dentro de límites normales fueron: el paciente número 2 y el 7, quienes clínicamente presentaban disnea en reposo y al esfuerzo, lo que hizo la sospecha de la presencia del SHP, pero que al realizarse la ecocardiografía contrastada no se halló el pasaje de las microburbujas. Estos dos niños fueron incluidos en la relación de pacientes estudiados, ya que demuestran que aunque clínicamente podría impresionar como SHP, es necesaria la realización de la ecocardiografía contrastada.

En lo que respecta al estudio radiográfico de tórax se encontró 6 niños (42,8%) con patrón nodular reticular en ambas bases (patrón radiográfico hallado usualmente en el SHP), siendo los pacientes 5, 6, 8, 10, 12, y 14. Del resto, 4 (28,7%) tuvieron radiografías normales, pacientes: 2, 3, 7, y 11; dos niños (14,3%) presentaron solamente aumento de la trama bronquial, pacientes 4 y 13. Finalmente, en un niño se describió áreas hipoventiladas en ambas bases, paciente número 9, y en el otro un discreto infiltrado nodular reticular en el campo pulmonar derecho a predominio basal.

Se practicó biopsia hepática percutánea en todos los niños, siendo el resultado el siguiente, según pacientes enumerados:

1. Tumor a células redondas pequeñas con infiltración de parénquima hepático, compatible con neuroblastoma.
2. Hepatitis crónica activa; cirrosis, colestasis biliar, nódulos de regeneración.
3. Colestasis progresiva familiar intrahepática; colestasis neonatal. Colestasis intrahepática, escasez de conductos biliares.
4. Biopsia hepática normal.
5. Glucogenosis tipo IV (cirrosis hepática).
6. Hepatitis crónica activa; cirrosis hepática.
7. Colestasis hepática, compatible con hepatitis crónica activa.

8. Hepatitis crónica agresiva autoinmune.
9. Biopsia hepática normal.
10. Neuroblastoma; tumor a células redondas pequeñas que infiltra el parénquima hepático.
11. Colestasis hepática, compatible con hepatitis crónica activa.
12. Cirrosis hepática.
13. Cirrosis incipiente, hepatitis crónica de etiología no determinada.
14. Hepatitis autoinmune.

Todas las muestras de parénquima hepático fueron estudiadas en el servicio de patología del Instituto de Salud del Niño, tomando el resultado del informe final remitido a la historia clínica.

Ambos pacientes con estudio anatómo-patológico normal, pacientes número 4 y 9, fueron casos muy contradictorios, ya que por ejemplo, la paciente número 4, era una niña de 10 años de edad, con 8 años de tiempo de enfermedad caracterizada por cianosis, hipocratismo digital, disnea en reposo y al esfuerzo, y platipnea; y que 4 años antes de su ingreso hace manifiesta la enfermedad hepática y la hipertensión portal caracterizada por ascitis, circulación colateral, arañas vasculares, hepatomegalia, etc. Y la otra niña, la paciente número 9, de 16 años de edad, con un tiempo de enfermedad de un año caracterizado por cianosis, disnea en reposo y al esfuerzo, platipnea, además, ictericia, ascitis, palmas hepática, arañas vasculares y hepatomegalia. Ambas con clínica manifiesta de enfermedad hepática, aunque con biopsia normal. Dadas las circunstancias, de no existir duda alguna sobre la existencia de la enfermedad hepática, a pesar de esta contradicción, fueron incluidas en el estudio.

El resto de los pacientes si contó con un resultado anatómo patológico alterado, coincidiendo con la manifestación clínica de la enfermedad.

Finalmente, en lo que respecta a la ecocardiografía contrastada con inyección de microburbujas, se demostró vasodilatación vascular capilar pulmonar en

12 pacientes; caracterizada por el paso de las burbujas a cavidades izquierdas. En ningún niño se encontró alteraciones estructurales y/o funcionales cardiacas, lo que hubiera constituido un criterio de exclusión. El estudio contrastado se realizó en cada niño repitiendo la administración del salino agitado en tres oportunidades diferentes, para así llegar a una clara confirmación de la positividad de la prueba.

En todos aquellos niños en quien salió positiva, se comprobó claramente el pasaje de las burbujas a cavidades izquierdas (Ver ejemplos, caso 1 y 2).

- Opacificación de las 4 cavidades cardiacas debido al ingreso masivo de las burbujas que han atravesado sin dificultad la circulación capilar pulmonar anormalmente dilatada.



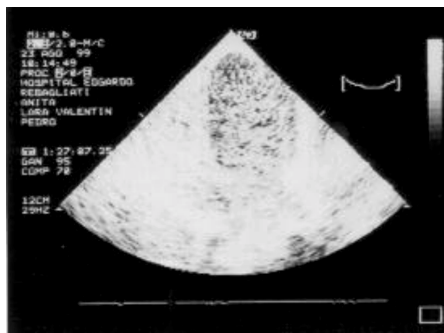
CASO 1



- Cámaras cardiacas derechas opacificadas por el ingreso de las microburbujas inyectadas a través de una vena periférica.



- Luego de 3 ciclos cardiacos se aprecia la aparición de las burbujas en la aurícula izquierda, procedentes de la circulación pulmonar.



- Las cavidades cardiacas se van aclarando poco a poco a medida que las burbujas se van dispersando hacia la circulación sistémica.

CASO 2



- Opacificación de la aurícula derecha inmediatamente luego de la inyección del salino agitado a través de una vena periférica (se aprecia el pasaje de algunas burbujas al ventrículo derecho).



- Aurícula y ventrículo derecho opacificados totalmente por el pasaje del salino agitado.



3. Dos segundos después (3 latidos cardíacos) se observa la aparición de las burbujas en la aurícula izquierda.



4. Ingreso de las burbujas al ventrículo izquierdo a través de la válvula mitral. Se observa las cuatro cavidades cardíacas opacificadas por el salino agitado.



5. Las cuatro cavidades se van aclarando poco a poco a medida que las burbujas discurren hacia la circulación sistémica. Comprobándose así la vasodilatación capilar pulmonar.

Como ya se dijo anteriormente, 2 niños no cumplieron el tercer criterio de la triada del SHP, que se refiere a la vasodilatación capilar pulmonar, puesta en evidencia mediante la ecocardiografía contrastada. Sin embargo, estos dos niños fueron incluidos en esta serie, ya que constituyen una clara evidencia de que aunque

clínicamente pueda impresionar estar frente a un SHP, es necesaria la realización de la prueba; y que la enfermedad hepática por sí misma, puede ser causa de disnea en estos pacientes.

DISCUSIÓN

A diferencia de la mayoría de trabajos publicados relacionados al SHP, que son realizados en población adulta, el presente estudio presenta un grupo de niños, de edades muy variables, en quienes se demuestra la presencia de este síndrome. Fueron en total 14 los pacientes estudiados, en quienes se aprecia claramente que la edad no es un elemento discriminatorio en lo que se relaciona con la aparición de este problema; teniendo en esta serie, incluso un caso presentado en el periodo neonatal. Lo que queda demostrado con el hecho de que 6 de estos niños (42,8%) estaban comprendidos en los primeros dos años de vida, y desarrollaron el mismo cuadro que aquellos pacientes adultos con el SHP. Obviamente, la aparición de los signos secundarios a la hipoxemia, tales como el hipocratismo digital, se describieron solamente en niños de mayor edad, ya que esta alteración toma tiempo en desarrollarse necesitando un tiempo de enfermedad más prolongado. Pero el resto de la signología, incluso aquella propia de una hepatopatía crónica con hipertensión portal, si pudo ser descrita en estos niños pequeños.

Otro punto interesante es la evaluación del tiempo de enfermedad y aparición de la sintomatología, ya sea de la enfermedad hepática primaria, o de los signos de la hipoxemia, presentados estos últimos, incluso antes de establecida o descubierta la enfermedad hepática. El tiempo de enfermedad promedio en los 14 pacientes fue de 30,9 meses, con un rango que iba desde dos semanas hasta 8 años, demostrándose que en corto tiempo puede establecerse el SHP. Del mismo modo, el hecho de que muchas veces este síndrome no es descubierto a pesar de tener varios años de evolución. Algunos autores describen el SHP en asociación con enfermedad hepática crónica (3, 12, 17), mientras que otros remarcan la independencia de la presentación del SHP con la cronicidad de la enfermedad (29, 35). En este estudio se puede observar claramente que, incluso en pequeños pacientes, con un tiempo de enfermedad muy corto (2 semanas) puede describirse la triada clásica del SHP. Así también, observamos que la sintomatología respiratoria puede presentarse varios años antes del establecimiento o descubrimiento de la enfermedad hepática (45), como lo demuestran tres pacientes (pacientes: 4, 12 y 13), que presentaron la manifestación respiratoria 4, 2 y 7 años antes de que se manifieste la alteración hepática. Un hecho que ha sido ya descrito por varios autores en sus series en adultos, más no en niños.

La gravedad de los signos y síntomas respiratorios, son independientes de la gravedad y cronicidad de la enfermedad hepática de fondo, como ha sido ya descrito por otros autores ^(35, 38, 45), y descrito en este trabajo, donde se aprecia que incluso con enfermedad hepática leve, y aún con biopsia hepática normal, podemos describir sintomatología respiratoria severa.

Otro elemento importante a tomar en cuenta es que la etiología de la disfunción hepática tampoco tiene mayor importancia en el desarrollo del SHP ^(5, 35, 45), como se observa en esta serie, donde los diagnósticos anatómicos patológicos son diversos. Cabe resaltar que no se ha descrito alguna enfermedad hepática en particular en la que se demuestre mayor incidencia del SHP, ni algún tiempo límite o máximo para su descubrimiento en relación con su tiempo de enfermedad.

Los pacientes con SHP exhiben signos y síntomas característicos, pero ninguno específico ⁽³⁾, clásicamente incluye hipocratismos digitales, cianosis ungüeal o labial, arañas vasculares cutáneas, y disnea en reposo, y/o empeoramiento de la misma con la incorporación, quiere decir, platipnea ^(3, 29, 45). La disnea es el síntoma más frecuente en el síndrome hepatopulmonar ^(3, 12), sin embargo, para algunos autores, como Rodríguez Roisin y J. Bosh ⁽³⁸⁾ y J. Antonio Mazzei ⁽²⁹⁾ solamente se presenta en un 18%. En este estudio se encontró que la disnea se presentó en un 78,6%, y al esfuerzo en un 92,8%, siendo, al igual que la mayoría de las series, el síntoma cardinal del SHP, y que la mayoría de las veces es el indicador que lleva a la sospecha de su presencia. En relación con la platipnea, que se interpreta como el incremento de la disnea al incorporarse, se encontró en este trabajo que su presencia fue de un 71,4%, siendo para otros autores como Krowka ⁽³⁾ y Rodríguez Roisin ⁽³⁸⁾ de 88% ⁽³⁾.

Un signo de suma importancia, y que muchas veces es tomado como el más representativo, es la cianosis; Stanley y Woodgate describieron en una serie de 24 pacientes que su presencia fue del 50% ⁽³⁾, mientras que en el presente estudio se encuentra que la cianosis se presentó en 10 niños (71,4%), coincidiendo en ellos con valores bajos en la PaO₂, como lo describe Rodríguez Roisin y J. Bosh ⁽³⁸⁾, aunque para estos autores, la cianosis se presenta únicamente con valores de PaO₂ menores de 60 mmHg, y nuestros niños estudiados no necesitaron tener valores tan bajos para presentar cianosis.

La acropaquia digital (hipocratismos digitales), que como ya se dijo antes, se encontró sólo en aquellos niños con un tiempo de evolución prolongado; se encontró en 6 pacientes (42,8%), teniendo todos ellos 2 años o más de enfermedad. En algunos casos fue muy marcada, tanto que estos niños fueron confundidos

inicialmente como portadores de una cardiopatía congénita cianótica, retrasando esto el establecimiento del diagnóstico.

En términos generales, los síntomas respiratorios se presentaron en porcentajes altos, siendo el síntoma más frecuente la disnea de esfuerzo, que estuvo ausente en una sola paciente, pero que contradictoriamente, esta niña tuvo una ecocardiografía contrastada positiva y valores de PaO₂ de 80,4 mmHg y un gradiente alveolo arterial de 21,8 mmHg (paciente número 3).

Prácticamente todos los pacientes tuvieron manifestaciones clínicas de la enfermedad hepática de fondo; algunos con sintomatología florida y signos de hipertensión portal, mientras que otros, aún teniendo la signología respiratoria establecida, presentaron una clínica hepática muy sutil. Cabe resaltar, como ya se dijo antes, que no existió relación alguna entre la etiología de la hepatopatía ni de la intensidad o variedad de la expresión clínica con la presencia o severidad del componente respiratorio. Tal es el caso del paciente número 6, una niña de 1 año 6 meses, que presentaba disnea al reposo y al esfuerzo, platipnea y cianosis, con una hipoxemia marcada (PaO₂ 58,3 mmHg) y aumento de la gradiente alveolo arterial (32,8 mmHg), además de diagnóstico anatómico patológico de hepatitis crónica activa, cirrosis hepática, y que clínicamente, sin embargo, no presentó sintomatología hepática florida, tan sólo arañas vasculares cutáneas. Este hecho ya ha sido descrito en otras series, especialmente por Rodríguez Roisin ⁽³⁸⁾, quien destaca que la problemática del pulmón es a veces desproporcionadamente grave en relación con la discreción de la hepatopatía y de la hipertensión portal acompañante ⁽³⁸⁾.

En lo que respecta a los hallazgos gasométricos, es importante señalar que la PaO₂ promedio fue de 69,75 mmHg, con un rango amplio que iba desde 47,9 mmHg hasta 95,7 mmHg, teniendo, del mismo modo un gradiente alveolo arterial promedio de 36,45 mmHg. En la mayoría de las series revisadas se consigna un valor de PaO₂ de 70 mmHg o menos para la descripción de la triada diagnóstica del SHP, sin embargo, para otros autores es de 80 mmHg (R. Rodríguez Roisin y J. Bosh Genovés) ^(5, 38). Es por ello que en el presente trabajo se amplió este rango hasta 80 mmHg, para así poder captar mayor número de casos de esta entidad no tan fácil de encontrar. Sin embargo, 8 de los 14 niños (57,4%) tuvieron valores menores de 70 mmHg; mientras que 4 pacientes tuvieron entre 70 y 80 mmHg, y tan sólo 2 que son aquellos en quienes no se comprobó la vasodilatación capilar pulmonar mediante la ecocardiografía contrastada, tuvieron valores de PaO₂ dentro de un rango normal (pacientes 2 y 7).

Del mismo modo, es necesario mencionar que sólo 2 pequeños tuvieron valores de la gradiente alveolo arterial menores de 20 mmHg (rango normal), y que fueron justamente aquellos niños sin dilatación vascular capilar, mientras que los demás niños (12 en total), tuvieron siempre valores mayores de 20 mmHg.

Un elemento importante para este trabajo fue el estudio anatómico patológico de tejido hepático; todos ellos tomados mediante biopsia percutánea. Claramente, como ya se dijo previamente, no existe alguna relación directa entre la enfermedad hepática primaria con el cuadro respiratorio^(3,35,38,45). Y es así, que en el presente trabajo encontramos diferentes enfermedades hepáticas, muchas de ellas acompañadas de hipertensión portal, sin que se pueda relacionar ni la severidad, ni el tiempo de evolución con la enfermedad primaria. Incluso, dos de los pacientes (pacientes 4 y 9) tuvieron biopsia hepática informada como normal. Aunque al respecto, es importante resaltar que ambos niños tuvieron una sintomatología florida en relación con la hepatopatía, y que lo más probable es que el estudio haya sido hecho del parénquima no comprometido, ya que clínicamente no existió duda sobre la presencia de la enfermedad hepática.

La ecocardiografía contrastada con microburbujas, elemento importante en el presente trabajo, constituyó el pilar diagnóstico para la comprobación de la dilatación vascular pulmonar. Fue realizada en todos los niños y se repitió, incluso, en tres oportunidades para evitar posibles errores. Tal como lo muestran los resultados, 12 pacientes de los 14, tuvieron la prueba positiva, comprobándose el pasaje de las burbujas a cámaras cardíacas izquierdas. Como ya se dijo, aquellos dos pacientes que no tuvieron la prueba positiva fueron incluidos en la serie para la demostración de que no siempre aquellos pacientes con un cuadro clínico sugerente de SHP pueden ser confirmados. Quiere decir, en resumen, que solamente 12 niños de los 14 presentados fueron diagnosticados como SHP.

Haciendo un paralelo con el estudio gasométrico, se observó que la prueba fue, justamente, positiva en aquellos pacientes con valores de PaO₂ menores de 80 mmHg, y con una gradiente alveolo arterial mayor de 20 mmHg. Todos tuvieron sintomatología respiratoria, excepto la paciente número 3, quien no presentó ningún signo ni síntoma respiratorio, sin embargo, la ecocardiografía fue positiva. El diagnóstico de esta niña, lactante de 4 meses de edad con sintomatología hepática desde el nacimiento, fue colestasis progresiva familiar intrahepática, y evolucionó durante los primeros 4 meses de vida con ictericia, ascitis, circulación colateral y hepatomegalia;

sin embargo, y a pesar de contar con una ecocardiografía contrastada positiva, no presentó sintomatología respiratoria alguna.

En resumen, el SHP es un cuadro relativamente nuevo, que todavía necesita ser estudiado para su mejor entendimiento y diagnóstico, y que su presentación es bastante diversa en lo que a tiempo de evolución se refiere. Además, no es posible relacionar la etiología de la enfermedad hepática con la posibilidad de presentar el síndrome, o de la intensidad de éste una vez desarrollado.

Cabe resaltar que la mayoría de las publicaciones en relación con esta entidad están hechas en adultos, y que son pocas las revisiones en niños; incluso, para algunos autores este síndrome no es muy frecuente en menores, por lo que el presente estudio resulta de suma importancia en la demostración de que es posible el desarrollo del SHP a cualquier edad de la vida, incluso durante el periodo neonatal.

Otro elemento importante es el hecho de que muchas veces, aquellos niños pequeños que se presentan con un cuadro de cianosis marcada son derivados a los consultorios de cardiología o a neumología, pensando en una cardiopatía congénita o alguna neumopatía primaria, y difícilmente se tiene presente el SHP como posibilidad diagnóstica. Esto determina que el paciente pase durante largo tiempo de un consultorio a otro demorando su manejo. A esto se suma el hecho de que la enfermedad hepática es, muchas veces, de presentación clínica muy sutil o, de presentación tardía en relación con los síntomas y signos respiratorios. Del mismo modo, no es muy difundida la ecocardiografía contrastada como método diagnóstico de la vasodilatación capilar pulmonar, y en muchos casos, la existencia del SHP no es del conocimiento de todos.

Dado el hecho de que la corrección de la enfermedad hepática revierte el cuadro respiratorio, es de vital importancia el descubrimiento y manejo de la complicación hepática de fondo en beneficio de los pequeños pacientes. Así también, resaltamos la necesidad de desarrollar mayores estudios del SHP en niños, y así poder poco a poco ir descubriendo algo más de este síndrome que aún no es del todo entendido.

Finalmente, enfatizar la necesidad de programas nacionales en busca del desarrollo y perfeccionamiento del trasplante hepático, sobre todo en niños, ya que de esta manera estaremos solucionando el sufrimiento y padecimiento de cientos de niños en nuestro país, que ven empeorada su enfermedad con el establecimiento del síndrome hepatopulmonar, con todas sus manifestaciones y complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aboussouan LS, Stoller JK: The Hepatopulmonary Syndrome. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2000;14:1033-48.
2. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB: Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology*, 1995;109:1283-8.
3. Abrams GA, Fallon MB: The hepatopulmonary syndrome. *Clinics in Liver Disease*, 1997;1:185-200.
4. Abrams GA: Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* (garlic): a pilot trial. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1998;27:232-235.
5. Agusti AGN, Rodríguez Roisín R: Síndrome Hepatopulmonar. *Gastroenterología y Hepatología*, 1994;17:491-497.
6. Almoosa K, Presberg K: The hepatopulmonary syndrome: a case report and review of the literature. *WMJ*, 2000;99: 29-31, 34.
7. Anand AC, Mukherjee D, Rao KS, Seth AK: Hepatopulmonary syndrome: prevalence and clinical profile. *Indian J Gastroenterology*, 2001; 20: 24-7.
8. Anel RM, Sheagren JN: Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis*, 2001;32: E 131-6.
9. Arce DA, Costa H, Schwarz SM: Hepatobiliary Disease in Children: *Clinics in Family Practice*, March 2000:2.
10. Azzolin N, Baraldi E, Carra S, Guariso G, Zuchetta P, Zancan L: Exhaled Nitric Oxide and Hepatopulmonary Syndrome in a 6-Year-Old Child. *Pediatrics*, 1999;vol: 299-301.
11. Berne RM, Levy MN, *Cardiovascular Physiology*, eighth edition. 2001. Mosby Inc. The Mosby Physiology Monograph Series.
12. Castro M, Krowka M: The Lung in Liver Disease: Hepatopulmonary Syndrome, a Pulmonary Vascular Complication of Liver Disease. *Clinics in Chest Medicine*, 1996;17:35-48.
13. Channick RN, Rubin LJ: Combination therapy for pulmonary hypertension: A glimpse into the future? *Critical Care Medicine*, 2000; 28.
14. De BK, Sen S, Biswas PK, Biswas J, Maity AK: Clinical and haemodynamic aspects of hepatopulmonary syndrome in Indian patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 15: 412-6.
15. Fallon MB, Abrams GA: Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology*, 2000;32: 859-865.
16. Fiel MI, Schiano TD, Suriawinata A, Emre S: Portal hypertension and hepatopulmonary syndrome in a middle-age man with hepatitis B infection: *Semin Liver Dis*, 2000, 20(3): 391-395.
17. Fitzgerald J: The Hepatopulmonary Syndrome. Lesson 8, Volumen 13, chestnet.org
18. Fried M, Mana F, Urbain D: Cyanosis and cirrhosis of liver: hepatopulmonary syndrome. *Ned Tijdschr geneeskd*. 2000;144: 1790-3.
19. Kennedy TC, Knudson RJ: Exercise-aggravated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis: *Chest*, 1977;72: 305-309.
20. Kohzuki M, Abo T, Watanabe M, Goto Y, Ohkohchi N, Satomi S, Sato T: Rehabilitating patients with hepatopulmonary syndrome using living related orthotopic liver transplant: a case report: *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 1527-1530.
21. Komarov FI, Ol'binskaia LI, Antonenko II, Alekseevskikh IG: Hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis: *Ter Arkh*, 1981; 53: 59-62.
22. Krowka MJ: Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl*, 2000, 6(4 Suppl 1): S31-5.
23. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology*, 1990;11: 138-142.
24. Krowka MJ, Cortese DA: Hepatopulmonary Syndrome. *Chest*, 1990;98: 1053-1054.
25. Krowka MJ, Wiseman G, et al: Hepatopulmonary syndrome: A prospective Study of Relationships Between Severity of Liver Disease, Pa O2 Response to 100%, and Brain Uptake After 99m Tc MAA Lung Scanning. *Chest*, 2000;118.
26. Levick JR, *An Introduction to Cardiovascular Physiology*, 3rd edition. 2000. Oxford University Press Inc.
27. Lotterer E, Fleig WE: Hepatopulmonary Syndrome. *Schweiz Rundsch Med Prax*, 1997; 86: 104-8.
28. Maniscalco M, Sofia M, Higenbottam T: Effects of an NO-synthase inhibitor L-NMMA in the hepatopulmonary syndrome. *Respiration*, 2001, 68: 226.
29. Mazzei JA, Cánavea J: Hepatopulmonary Syndrome. Lesson 1, volumen 14, chestnet.org
30. McGrill M, Kumar A, Rahko P: Venous Air Embolism: Echocardiographic Diagnosis of Air Bubbles in the Left Side of the Heart in a Patient with a Previous Diagnosed Intrapulmonary Shunt. *Chest*, 1997;111: 826-828.
31. Miki K, Shinohara T, Ogushi F, Sone S, Yamada H, Oishi Y, Wakatsuki T, Ito S, Yogita S, Tashiro S:

- Hepatopulmonary syndrome-discussion of cardiopulmonary parameters. *J Med Invest*, 2000; 47: 164-169.
32. Mohrman D, Heller LJ: *Cardiovascular Physiology*. Four edition. 1997. Mc Graw-Hill, Health Professions División.
 33. Mukhopadhyaya A, Chandy GM: Hepatopulmonary syndrome: clinical perspectives. *National Medical Journal of India*, 2001; 14: 84-7.
 34. Nagral A, Rangari M: Hepatopulmonary or portopulmonary syndrome? *Indian J Gastroenterol* 2001; 20: 3-5.
 35. Nanda N, Schlieff R, Goldberg B: *Advances in Echo Imaging using Contrast Enhancement*. Second edition. 1997. Kluwer Academic Publishers.
 36. Naschitz J, Slobodin G, Lewis R, et al: Acute ischemic Herat Disease: Heart Diseases affecting the liver and liver diseases affecting the Heart. *American Heart Journal*, 2000;140.
 37. Nelson W, Behrman R, Kliegman R, Vaughan V: *Tratado de Pediatría*. 14ª Edición 1992. Mc Graw-Hill Interamericana.
 38. Perpiñá M, Ponce J: *Neumología y Gastroenterología, Puntos de Encuentro: Síndrome Hepatopulmonar*. R. Rodríguez Roisin y J. Bosch Genovés. J.R. Prous Editores, 1995.
 39. Regev A, Yeshurun M, Rodríguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, Schiff ER: Transient hepatopulmonary síndrome in a patient with acute hepatitis A. *J Viral Hepat*, 2001;8: 83-6.
 40. Rodríguez-Roisin R: Hepatopulmonary syndrome: is NO the right answer? (editorial; comment). *Gastroenterology*, 1997; 113: 682-4.
 41. Rodríguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J: The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax*, 1992; 47: 897-902.
 42. Sands A, Dalzell E, Craig B, Shields M: Multiple intrapulmonary arteriovenous fistulas in childhood. *Pediatr Cardiol*, 2000; 21: 493-496.
 43. Schenk P, Mald C, Rezaie-Majd S, Leer S, Muller C: Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Annals of Internal Medicine*, 7 2000; 133: 738-40.
 44. Schraunfnagel D, Kay JM: The Lung in Liver Disease: Structural and Pathologic Changes in the Lung Vasculature in Chronic Liver Disease. *Clinics in Chest Medicine*. 1996;17.
 45. Scott V, Dodson SF, Kang Y: Liver Transplantation: Current Management: The Hepatopulmonary Syndrome. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79:23-39.
 46. Vedrine JM, Duperrret S, Bizollon T, et al: Clinical Investigations: Comparison of Transesophageal and Transthoracic Contrast Echocardiography for Detection of an Intrapulmonary Shunt in Liver Disease. *Chest*. 1997;111:1236-1241.
 47. Young J, Yun J, Tae J, et al: Experience and Reason-Briefly Recorded: Long-term Aspirin Therapy for Hepatopulmonary syndrome. *Pediatrics*, 1996;97: 917-922.