



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN ESPIROMÉTRICO EN  
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

**T E S I S**

**QUE PRESENTA:**

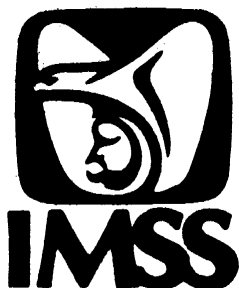
**DR. CÉSAR ANTONIO DÁVILA COELLO**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:**

**GASTROENTEROLOGÍA**

**ASESOR:**

**DRA. BEATRIZ CASTAÑEDA ROMERO**



**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO 2009**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

---

**DRA. DIANA MENEZ DÍAZ**  
**JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CMN S XXI**

---

**ASESOR DE TESIS**  
**DRA. BEATRIZ CASTAÑEDA ROMERO**  
**MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO SXXI**

---

**DRA. MARGARITA DEHESA VIOLANTE**  
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA**  
**PROFESOR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGÍA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI**



**IMSS**

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: SUR DEL DISTRITO FEDERAL Unidad de adscripción: UMAE HE CMN SXXI

**Autor:**

**Apellido:**

**Paterno:** DAVILA **Materno:** COELLO **Nombre:** CESAR ANTONIO

**Matrícula:** 99383907 **Especialidad:** GASTROENTEROLOGÍA **Fecha Grad.** 28 / 02 / 2009

**Asesor:**

**Apellido:**

**Paterno:** CASTAÑEDA **Materno:** ROMERO **Nombre:** BEATRIZ

**Matrícula:** 8652503 **Especialidad:** GASTROENTEROLOGÍA **Registro:** R-2008-3601-43

**Título de la tesis:**

**VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN ESPIROMÉTRICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA**

**Resumen:**

**Introducción:** El índice pronóstico modificado de Child Pugh ha sido utilizado desde 1973 para estratificar el riesgo de pacientes con cirrosis y evaluar la eficacia de procedimientos terapéuticos. Recientemente un grupo de estudio de la Clínica Mayo introdujo una nueva escala pronostica en pacientes sometidos a derivación percutánea portosistémica intrahepática, este es un modelo matemático, cuya principal modificación es tomar en cuenta el valor sérico de la creatinina, al reconocer que la disfunción renal modifica el pronóstico de la enfermedad. Se han descrito diferentes alteraciones pulmonares en los pacientes con cirrosis hepática (hidrotórax hepático, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar e hipoxemia del cirrótico). Sin embargo; ninguna de estas escalas ha reconocido el impacto de las alteraciones pulmonares sobre el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

**Objetivo:** Determinar si las alteraciones en las pruebas de función respiratoria modifican el pronóstico de supervivencia a 5 años en pacientes con cirrosis hepática.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, a quienes se les realizó espirometría 5 años atrás. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, y enfermedades pulmonares crónicas de etiología bien establecida.

**Análisis Estadístico:** Los resultados se expresan en promedios ( $\pm$  DE), mediana (rango), y proporciones. Se estimó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ó tablas de vida. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se evaluaron 95 pacientes, durante el periodo de seguimiento 29 pacientes fallecieron por causas relacionadas con la insuficiencia hepática crónica. La probabilidad de supervivencia a 5 años fue de 69.47%. En el análisis multivariado, el patrón espirométrico no fue predictor independiente de mortalidad cuando se incluyeron el índice de Child Pugh ajustando por edad y género.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio sugieren que el patrón espirométrico no es un indicador pronóstico de supervivencia y que no provee información adicional al índice de CP.

**Palabras Clave:**

1) ESPIROMETRIA 2) CIRROSIS HEPATICA 3) \_\_\_\_\_

4) \_\_\_\_\_ 5) \_\_\_\_\_ Pags. 36 Ilus. 12

**(Anotar el número real de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)**

**Para ser llenado por el jefe de Educación en Salud**

**Tipo de Investigación:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Diseño:** \_\_\_\_\_

**Tipo de Estudio:** \_\_\_\_\_



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA 03/06/2008

Estimado Segundo Morán Villota

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

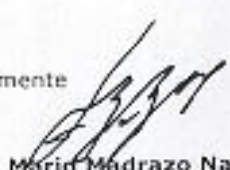
**"VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN ESPIROMÉTRICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA"**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3601-43

Atentamente

  
Dr(a). Mario Madrazo Navarro  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios y la Virgen de Guadalupe por haberme guiado desde los inicios en mi vida, por haberme acompañado a lo largo de mis estudios, por seguir a mi lado hasta este momento, pero sobre todo por haberme dado a la madre que me dieron.

A mi Mamá, María Guadalupe Coello Zenteno, por haberse preocupado desde mis inicios por mí, por haberme educado con amor y cariño, dejándome hoy día la mejor de las herencias, una profesión para seguir adelante.

A mi Hijo, César Antonio, por haber nacido, por sonreír, por existir, por hacerme feliz día a día y por ser la fuerza que me impulsa a seguir adelante....

A mis hermanos, María Isabel y Alberto por acompañarme en mi vida...

Por estar a mi lado, por tu amor, apoyo y comprensión, gracias Sol....

A todas las personas que con su apoyo, comprensión y palabras de aliento hicieron esto posible, mis amigos Armando, Cori, José Manuel, Karlita y compañeros de la residencia, gracias...

Gracias también a mis maestros y profesores titulares que han aportado sus enseñanzas para hacer de mí lo que hoy he logrado....

<b>1. DATOS DEL ALUMNO</b>	
<b>APELLIDO PATERNO:</b>	<b>DÁVILA</b>
<b>APELLIDO MATERNO:</b>	<b>COELLO</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>CÉSAR ANTONIO</b>
<b>TELEFONO:</b>	<b>55 24 77 09</b>
<b>UNIVERSIDAD:</b>	<b>UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIAPAS</b>
<b>FACULTAD O ESCUELA:</b>	<b>FACULTAD DE MEDICINA</b>
<b>CARRERA:</b>	<b>MEDICINA GENERAL</b>
<b>ESPECIALIDAD:</b>	<b>GASTROENTEROLOGIA</b>
<b>No DE CUENTA:</b>	<b>504032677</b>
<b>2. DATOS DEL ASESOR</b>	
<b>APELLIDO PATERNO:</b>	<b>CASTAÑEDA</b>
<b>APELLIDO MATERNO:</b>	<b>ROMERO</b>
<b>NOMBRE:</b>	<b>BEATRIZ</b>
<b>3. DATOS DE LA TESIS</b>	
<b>NOMBRE:</b>	<b>VALOR PRONÓSTICO DEL PATRÓN ESPIROMÉTRICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA.</b>
<b>No. DE PAGINAS:</b>	<b>36</b>
<b>AÑO:</b>	<b>2009</b>

<b>ÍNDICE</b>	
<b>Resumen</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>2</b>
<b>Justificación</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos</b>	
- Objetivo primario	15
- Objetivos específicos	15
<b>Material, pacientes y métodos</b>	
- Tipo de estudio	16
- Universo de trabajo	16
- Selección de la muestra	16
- Descripción de variables	17
<b>Procedimiento</b>	<b>19</b>
<b>Análisis estadístico</b>	<b>20</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>20</b>
<b>Resultados</b>	<b>21</b>
<b>Discusión</b>	<b>30</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>32</b>
<b>Referencias</b>	<b>33</b>
<b>Anexos</b>	<b>35</b>



## **VALOR PRONOSTICO DEL PATRON ESPIROMETRICO EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA.** Dávila-Coello CA, Castañeda-Romero B. RESUMEN

**Introducción:** El índice pronóstico modificado de Child Pugh ha sido utilizado desde 1973 para estratificar el riesgo de pacientes con cirrosis y evaluar la eficacia de procedimientos terapéuticos. Recientemente un grupo de estudio de la Clínica Mayo introdujo una nueva escala pronostica en pacientes sometidos a derivación percutánea portosistémica intrahepática, este es un modelo matemático, cuya principal modificación es tomar en cuenta el valor sérico de la creatinina, al reconocer que la disfunción renal modifica el pronóstico de la enfermedad. Se han descrito diferentes alteraciones pulmonares en los pacientes con cirrosis hepática (hidrotórax hepático, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar e hipoxemia del cirrótico). Sin embargo; ninguna de estas escalas ha reconocido el impacto de las alteraciones pulmonares sobre el pronóstico de los pacientes con cirrosis.

**Objetivo:** Determinar si las alteraciones en las pruebas de función respiratoria modifican el pronóstico de supervivencia a 5 años en pacientes con cirrosis hepática.

**Material y Métodos:** Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología, a quienes se les realizó espirometría 5 años atrás. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis hepática, y enfermedades pulmonares crónicas de etiología bien establecida.

**Análisis Estadístico:** Los resultados se expresan en promedios ( $\pm$  DE), mediana (rango), y proporciones. Se estimó la supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier ó tablas de vida. Se considerarán estadísticamente significativos los valores de  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Se evaluaron 95 pacientes, durante el periodo de seguimiento 29 pacientes fallecieron por causas relacionadas con la insuficiencia hepática crónica. La probabilidad de supervivencia a 5 años fue de 69.47%. En el análisis multivariado, el patrón espirométrico no fue predictor independiente de mortalidad cuando se incluyeron el índice de Child Pugh ajustando por edad y género.

**Conclusiones:** Los resultados del estudio sugieren que el patrón espirométrico no es un indicador pronóstico de supervivencia y que no provee información adicional al índice de CP.

## **MARCO TEÓRICO**

La enfermedad hepática crónica y la cirrosis causan aproximadamente 35,000 muertes al año en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU). La cirrosis hepática ocupa la novena causa de muerte en EEUU y es responsable del 1.2% de todas las defunciones en este mismo país. La etiología alcohólica es la primera causa de cirrosis hepática en EEUU seguida de la hepatitis C crónica y otras causas como el hígado graso no alcohólico, cuya evolución a la cirrosis se estima en alrededor del 8 a 10% de los casos. La cirrosis hepática constituye la enfermedad hepática crónica de mayor prevalencia en nuestro medio. En el 2003, en México se registraron 26,810 defunciones por cirrosis hepática (6,332 en mujeres y 20,748 en hombres). En el caso de los hombres fue la tercera causa de mortalidad general, tan solo después de la Diabetes mellitus tipo 2 y la cardiopatía isquémica. Para el género femenino representó la octava causa de mortalidad general, mientras que el carcinoma hepatocelular constituyó la tercera causa de muerte por neoplasia maligna en este género, precedida por el carcinoma cervico-uterino y el de mama<sup>1</sup>. En 2004, Méndez-Sánchez y cols, reportaron que en México la principal causa de cirrosis es por alcohol (39.5%), seguida por la hepatitis crónica por virus C y la de etiología criptogénica (36.6% y 10.4% respectivamente), otras causas menos frecuentes fueron la cirrosis biliar primaria y la hepatopatía crónica por virus B<sup>2</sup>.

Se han propuesto diferentes modelos pronósticos en cirrosis hepática. En 1964, Child y Turcotte describieron un modelo pronóstico para evaluar el riesgo quirúrgico de pacientes con cirrosis hepática. Pugh y cols, propusieron una modificación a este modelo en 1973 al cambiar el parámetro "estatus nutricional" por el "tiempo de protrombina". Así, el modelo actual de Child Pugh incluye 5 variables, 3 bioquímicas (bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina) y 2 clínicas (ascitis y encefalopatía hepática)<sup>3, 4, 5</sup>.

La complejidad para las indicaciones óptimas de trasplante hepático ortotópico (THO) y la priorización para la asignación de injertos hepáticos fue la principal iniciativa para el desarrollo y difusión del modelo de estadio final de enfermedad hepática (MELD por sus siglas en inglés). Este modelo fue desarrollado en la Clínica Mayo, originalmente para predecir la supervivencia después de la realización de una derivación percutánea portosistémica intrahepática (TIPS). Sobre la base de un análisis multivariado usando el modelo de Cox, los autores encontraron que, de entre una lista de variables predeterminadas, cuatro variables objetivas tenían un impacto significativo e independiente sobre la supervivencia: bilirrubina, creatinina, INR y la causa de la cirrosis

(alcohólica y colestásica vs otras causas). La transformación logarítmica y realizando análisis de regresión, se atribuyó a cada variable un valor pronóstico como reflejo de su apropiado peso sobre la mortalidad, obteniéndose así el modelo MELD actual:  $R=0.957 \log_e (\text{creatinina}[\text{mg/dL}]) + 0.378 \log_e (\text{bilirrubinas} [\text{mg/dL}]) + 1.120 \log_e (\text{INR}) + 0.643 \log_e (\text{causa de la cirrosis [0 para alcohólica o colestásica y 1 para otras causas]})$ . Este modelo tiene la desventaja de requerir de un cálculo matemático para estimar la supervivencia de cada paciente, lo cual lo hace poco aplicable<sup>6,7</sup>. Por otro lado, el pronóstico de pacientes con cirrosis y enfermedad aguda está influenciado por la disfunción hepática pero también por las alteraciones de otros sistemas extrahepáticos. Esto ha llevado a la evaluación del pronóstico de los pacientes cirróticos con otros modelos que incluyan también las alteraciones a nivel cardiovascular, renal y pulmonar.

El modelo APACHE III (por sus siglas en inglés **A**cute **P**hysiology, **A**ge and **C**hronic **H**ealth **E**valuation) ha sido recientemente propuesto como herramienta para predecir la mortalidad intrahospitalaria de pacientes cirróticos descompensados y para determinar las variables clínicas y bioquímicas que pueden predecir esta mortalidad<sup>4,8</sup>. Este modelo fue desarrollado en 1991 y publicado en 1992 e incluye las siguientes variables: edad, temperatura rectal, presión arterial media, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, fracción inspirada de oxígeno, oxigenación arterial, pH arterial, sodio, potasio y creatinina séricos, hematocrito, leucocitos, escala de coma de Glasgow y estado de salud crónica, en este último rubro se incluye la presencia de insuficiencia hepática crónica. Varios estudios se han publicado comparando estos modelos pronósticos, uno de ellos publicado en el 2003 por Chatzicostas y cols, en el cual realizan una comparación de Child Pugh (CP), APACHE II y APACHE III para predecir la mortalidad hospitalaria de pacientes con cirrosis. Se incluyeron un total de 200 pacientes, 137 hombres y 63 mujeres, la edad promedio fue de 62.3 años; en el 44% la cirrosis fue de origen viral, 33% alcohólica, 18.5% criptogénica y 4.5% asociación de alcohol y viral. La razón de la admisión hospitalaria fue ascitis en el 63.5% de los casos, encefalopatía hepática en 18.5%, sangrado variceal en 27% de los casos, peritonitis bacteriana espontánea en el 4% y otras infecciones en el 18% de los casos. La mortalidad global fue de 11.5%. No se presentaron muertes entre los pacientes clasificados como CP A, mientras que dos pacientes en la clase B y 21 pacientes de la clase C murieron. La mortalidad se incrementó significativamente en los pacientes con mayor puntaje de CP ( $p<0.001$ ). No se encontraron diferencias en la mortalidad entre las escalas pronósticas de CP, APACHE II y APACHE III, concluyendo que los tres índices son buenos para predecir la mortalidad de los pacientes admitidos a un hospital por alguna de las complicaciones agudas de la cirrosis hepática<sup>3</sup>. Yu y cols, en el 2006 hicieron una comparación de los tres modelos pronósticos más comúnmente

utilizados para predecir mortalidad: CP, APACHE III y MELD. La sensibilidad de las escalas CP, APACHE III y MELD fueron casi comparables (88.6%, 85.7% y 85.7%, respectivamente). Sin embargo; la escala APACHE III mostró una mayor especificidad 86.2% comparada con 69% del CP y 75.9% del MELD. Los autores concluyen que el APACHE III es superior al CP y MELD para predecir la mortalidad hospitalaria de pacientes con cirrosis hepática descompensada. Este estudio demostró que el utilizar una escala pronóstica que incluya otras variables diferentes a las incluidas en el CP y MELD, principalmente alteraciones pulmonares, como son la frecuencia respiratoria, fracción inspirada de oxígeno y oxigenación arterial, correlacionan mejor con el índice pronóstico de mortalidad de pacientes ingresados por cirrosis hepática descompensada<sup>4</sup>.

Se han descrito varias complicaciones pulmonares en pacientes con cirrosis hepática (CH). El hidrotórax hepático (HH) es una complicación relativamente poco frecuente de la enfermedad hepática crónica en estadio final con una prevalencia estimada entre pacientes cirróticos de entre 5-10%. Desafortunadamente la patogénesis y el tratamiento del HH no han sido apropiadamente estudiados y no existen suficientes estudios aleatorizados, controlados que establezcan las mejores opciones de diagnóstico y tratamiento para esta complicación de la cirrosis. El HH se define como un derrame pleural de >500 mL en pacientes con cirrosis sin enfermedad cardiopulmonar coexistente. Esta es una manifestación de la enfermedad hepática descompensada, similar a la ascitis, encefalopatía hepática y/o hemorragia variceal. El mecanismo fisiopatológico de la retención hídrica en pacientes con cirrosis involucra una combinación de hipertensión portal y vasodilatación arterial esplácnica. Sin embargo, el mecanismo exacto involucrado en el desarrollo de HH no ha sido bien definido, muchas observaciones indican que en la mayoría de los casos, el HH es debido al paso de grandes volúmenes de ascitis de la cavidad peritoneal al espacio pleural a través de defectos en el diafragma. El HH ocurre cuando la acumulación de ascitis en el espacio pleural sobrepasa la capacidad de absorción de la pleura. La presión negativa del espacio intratorácico es un factor más que favorece la transferencia de líquido a través de los defectos diafragmáticos contribuyendo así a la formación del HH, cabe mencionar que estos defectos diafragmáticos se han reportado en más del 20% de los casos de necropsias realizadas en población general. En la mayoría de los casos, 85%, el HH se desarrolla en el hemitórax derecho, en el 13% de los casos en el izquierdo y solo en el 2% lo hace de forma bilateral. El diagnóstico de HH es sospechado en pacientes con cirrosis en estadio avanzado, presentando derrame pleural unilateral, más comúnmente del lado derecho. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos, hipoxemia y/o malestar torácico, algo importante es que la ascitis no siempre va a estar presente. En el HH la acumulación de líquido se lleva a cabo de

manera lenta y debilitan a los pacientes con enfermedad hepática crónica que se encuentran relativamente asintomáticos; en ocasiones raras se presentan con hidrotórax agudo a tensión, manifestado por disnea grave e hipotensión. Para establecer el diagnóstico y excluir otras posibilidades diagnósticas se debe realizar una toracocentesis diagnóstica. El análisis del líquido incluye conteo celular, tinción de Gram, cultivo en frascos de cultivo sanguíneo, albumina, DHL y bilirrubinas. Otros estudios, en casos especiales, incluyen triglicéridos, pH, adenosin deaminasa, reacción en cadena de la polimerasa para *Mycobacterium*, amilasa y citología para excluir quilotórax, empiema, tuberculosis, pancreatitis y malignidad, respectivamente. En general un HH hepático no complicado muestra una celularidad < 500 células/mm y una concentración de proteínas totales < 2.5 gr/dL. Debido a que el líquido del HH fisiopatológicamente deriva de una hipertensión portal, el gradiente de albúmina suero líquido pleural suele ser mayor de 1.1 gr/dL, aunque esto no ha sido ampliamente estudiado. Al igual que en la ascitis, las complicaciones infecciosas del HH se asocian con pronóstico desfavorable. La infección espontánea del líquido pleural se conoce como empiema bacteriano espontáneo (EBE), aunque debido a que este término puede ser confuso, pues en la mayoría de los casos no hay evidencia de pus o abscesos, algunos autores proponen el término de pleuritis bacteriana espontánea (PBE). El diagnóstico de esta complicación debe sospecharse cuando en el recuento celular existe una concentración de polimorfonucleares superior a 500 cel/mm o un cultivo positivo asociado a celularidad de > 250 cel/mm, excluyendo la posibilidad de un derrame pleural paraneumónico. En la mayoría de los casos la etiología es debida a *Escherichia coli*, *Streptococcus species*, *Enterococcus*, *Klebsiella* y *Pseudomona*. Los factores de riesgo asociados para el desarrollo de esta complicación son bajos niveles en líquido pleural de C3, proteínas totales y clase funcional de Child Pugh. Los estudios de imagen como una tomografía computarizada (TAC) ayudan a excluir complicaciones tales como lesiones mediastinales, pulmonares o pleurales como causa del derrame. La toracoscopia puede demostrar los defectos diafragmáticos, pero al ser un procedimiento invasivo conlleva a una alta morbilidad y mortalidad por lo que no suelen realizarse de rutina. La TAC y la imagen por resonancia magnética pueden hacer evidentes estos defectos diafragmáticos cuando suelen ser de diámetro amplio. En los casos en que el diagnóstico es incierto, en particular cuando no existe ascitis y el HH se presenta del lado izquierdo, estudios de medicina nuclear pueden ser necesarios, como la inyección intraperitoneal de coloide marcado con Tc<sup>99</sup>, lo cual revela la migración de los radioisótopos de la cavidad peritoneal a la cavidad pleural, estableciendo así la comunicación entre estas dos cavidades confirmando el diagnóstico de HH. Lo principal y más importante a tomar en cuenta en el manejo del HH es valorar si estos pacientes son candidatos a trasplante hepático ortotópico (THO). La meta del tratamiento médico es lograr el alivio de los

síntomas y la prevención de las complicaciones, principalmente las infecciosas. La restricción de sodio y el uso de diuréticos son la primera línea de tratamiento médico. La restricción de sodio recomendada es de 2 gr/de sal en 24 horas. Los diuréticos a utilizar, al igual que en el manejo de la ascitis son, espironolactona y furosemide, la dosis inicial es de 100 mg/día y 40 mg/día, respectivamente; estas dosis pueden incrementarse a intervalos de 3-5 días hasta llegar a las dosis máximas de 400 mg/día y 160 mg/día, respectivamente. Cuando el paciente se presenta con HH de gran volumen (1.5-2 L) y disnea incapacitante la toracocentesis evacuadora puede ser necesaria. Cuando el hidrotórax se vuelve refractario al manejo con diuréticos, toracocentesis evacuadoras pueden ser necesarias a intervalos de 2-3 semanas. La realización de TIPS (**T**ransjugular **I**ntrahepatic **P**ortosistemic **S**hunt, por sus siglas en ingles) se recomienda para pacientes con HH que requieren de toracocentesis frecuentes para el alivio de los síntomas, lo cual ha demostrado un éxito en los casos de HH refractario de entre 70 y 80% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentemente desarrollados con este procedimiento son la encefalopatía hepática, insuficiencia cardiaca congestiva, anemia hemolítica y deterioro de la función hepática, que en general se presentan hasta en el 30 y 40% de los casos. El pronóstico de estos pacientes es incierto y como ya se comento con anterioridad depende en gran medida de estadio de la enfermedad (clase funcional Child Pugh) y del desarrollo de complicaciones, por ello al presentarlo se recomienda el ingreso a una lista de espera a THO<sup>11</sup>.

Otra complicación pulmonar descrita en pacientes con CH avanzada es el síndrome hepatopulmonar (SHP). El SHP se define por una disminución en la oxigenación arterial secundaria a dilatación vascular intrapulmonar asociada a enfermedad hepática crónica sin que haya enfermedad cardiopulmonar intrínseca. Este término fue propuesto en 1977 por Kennedy y Knudso. Esta complicación puede presentarse hasta en el 30% de pacientes con daño hepático avanzado y se caracteriza por la triada clásica de: hipoxemia, presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares y enfermedad hepática crónica. La presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares es fundamental para el desarrollo de este síndrome y es secundario al desequilibrio entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras a nivel de las arteriolas pulmonares, debidas al estado hiperdinamico que caracteriza a la cirrosis. Los vasodilatadores involucrados son el óxido nítrico, el factor natriurético auricular, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la neurocinina A, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, factor activador plaquetario, glucágon, estrógenos y prostaglandinas, mientras que los vasoconstrictores relacionados son la endotelina, tirosina, serotonina, prostaglandina F<sub>2</sub> y la angiotensina 1. El componente vascular característico incluye dilatación capilar pulmonar, y menos frecuente,

cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. El cuadro clínico se caracteriza por signos y síntomas relacionados a la disfunción hepática *per se* y a las alteraciones en el intercambio gaseoso condicionadas por la vasodilatación intrapulmonar. Estos últimos incluyen la disnea, platipnea, ortodeoxia, dedos en palillo de tambor y cianosis. La ortodeoxia y la platipnea, aunque no son patognomónicos del SHP se presentan hasta en el 90% de los casos. La ortodeoxia se define como la desaturación de la sangre arterial en más del 10% de los valores basales con el paciente de pie y que revierte con el decúbito. La platipnea es la disnea que se presenta cuando el enfermo se incorpora y que mejora cuando adopta la posición sedente o el decúbito. Las telangiectasias se observan frecuentemente en la enfermedad hepática crónica, pero su presencia en el SHP constituyen un indicador de gravedad dado que su presencia se asocia a hipoxemia grave ( $PaO_2$  menor de 50 mmHg), a una mayor vasodilatación vascular intrapulmonar y a falta de respuesta al oxígeno suplementario. El SHP debe de sospecharse en pacientes con daño hepático crónico que cursen con hipoxemia por debajo de 60 mmHg y que presenten disnea, platipnea, ortodeoxia, cianosis, telangiectasias y dedos en palillo de tambor. En esta complicación se presenta un incremento en el gradiente alveolo-capilar de oxígeno ( $PA-a,O_2$ ) por arriba de 35 mmHg (normal  $10 + 0.43 [edad - 20]$ ), pero este hallazgo solo no es suficiente para confirmar la existencia de SHP, se necesita confirmar la presencia de dilatación vascular intrapulmonar mediante estudios de gabinete como son: ecocardiograma con medio de contraste (ECC) o un gammagrama pulmonar de perfusión, de ahí que los criterios diagnósticos de SHP sean: 1) Enfermedad hepática crónica, 2) Un  $PA-a,O_2 \geq$  de 15 mmHg, y, 3) EEC positivo<sup>12, 13</sup>. Los estudios para confirmar el diagnóstico incluyen: gasometría arterial, la cual demuestra una alcalosis respiratoria asociada a una hipoxemia con una  $PaO_2$  menor de 60 mmHg, acentuándose la desaturación arterial de oxígeno (mas de 10 mmHg) en la posición de pie, revirtiendo con el decúbito; pruebas de función respiratoria caracterizadas por un patrón restrictivo, disminución de la capacidad pulmonar total, disminución de la capacidad de difusión e incremento del gradiente alveolo-capilar de oxígeno en mas de 15 mmHg; el ecocardiograma constituye la prueba mas sensible y específica para el diagnóstico de SHP, se puede realizar por vía transesofágica o transtorácica mediante la técnica contrastada de microburbujas. Las microburbujas que se inyectan en la aurícula derecha normalmente no se observan en la circulación izquierda debido a que son atrapadas en la circulación pulmonar. Sin embargo, cuando existen comunicaciones arteriovenosas las microburbujas pasan a la circulación izquierda y pueden ser observadas en la aurícula izquierda hasta en el 80% de los pacientes con SHP. El gammagrama pulmonar es una prueba complementaria al ecocardiograma contrastado. Consiste en la inyección de macroagregados de albúmina marcados con Tc<sup>99</sup>. Estos macroagregados miden más de 20  $\mu m$  y habitualmente son

atrapados en la circulación pulmonar. En los pacientes con SHP éstos pasan a la circulación sistémica debido a la presencia de cortocircuitos intrapulmonares y son atrapados a nivel cerebral y/o renal. La sensibilidad de esta prueba varía de entre 10 y 70% y estas variabilidades son debidas al diámetro de las comunicaciones arteriovenosas de cada paciente. La angiografía constituye una prueba invasiva, pero es el estándar de oro para localizar y valorar de manera adecuada las dilataciones vasculares y las comunicaciones arteriovenosas, además de que sirve para la determinación del estado hemodinámico del enfermo y la medición de la presión y cortocircuitos pulmonares. Mediante esta técnica se han descrito dos patrones angiográficos: el tipo 1 en el que la angiografía puede parecer normal o mostrar un infiltrado reticular difuso fino dando un aspecto esponjiforme si las dilataciones son mayores y mostrando una buena respuesta al oxígeno al 100%; el tipo 2 es menos frecuente, muestra discretas comunicaciones arteriovenosas y pobre respuesta al oxígeno al 100%. Una vez diagnosticado el síndrome, la primera fase de tratamiento es valorar si el paciente responde a oxígeno suplementario. Los pacientes que responden a oxígeno suplementario deben usar éste de manera continua con flujos de 2-5 litros/minuto. Otras modalidades terapéuticas que se han investigado incluyen la colocación de TIPS, aunque los resultados han sido variables y contradictorios. En un estudio publicado por Corley et al, no solamente no se observó mejoría sino que además la hipoxemia se acentuó más en relación al incremento del cortocircuito pulmonar. Por lo anterior la colocación de TIPS aún no tiene una indicación precisa en este síndrome. La embolización vascular de las dilataciones y las comunicaciones arteriovenosas se han empleado también en este grupo de pacientes. Esta técnica puede emplearse previa a la realización de THO o como modalidad terapéutica única. Se reserva para los pacientes que tienen un patrón angiográfico tipo 2, en los cuales se ha observado mejoría significativa de la hipoxia y de la ortodeoxia. El THO es la modalidad terapéutica con mejores resultados para el SHP con una sobrevida similar a la reportada para otras indicaciones del THO<sup>12, 22</sup>. En cuanto al pronóstico de esta complicación, en una serie de casos se reportó una supervivencia libre de THO de 41 meses después del diagnóstico de SHP. La mortalidad usualmente es debida a complicaciones propias de la enfermedad hepática, así como a eventos pulmonares primarios<sup>15</sup>. En un estudio prospectivo publicado en el 2002 por Schenk P. y cols, se encontró una supervivencia media libre de THO de 11 meses, con causas similares de muerte<sup>14</sup>.

Una complicación pulmonar, aún mas grave, reportada en pacientes con enfermedad hepática avanzada es la hipertensión portopulmonar (HTPP). La cual se define como una hipertensión arterial pulmonar asociada a hipertensión portal con o sin enfermedad hepática. Esta complicación ocurre en un 4 a 20% de pacientes con enfermedad hepática avanzada e hipertensión portal,



aunque en grandes series de autopsias se han encontrado cambios consistentes con hipertensión arterial pulmonar hasta en el 73% de los pacientes con cirrosis. Para explicar la fisiopatología de esta enfermedad, una hipótesis postula que algunos pacientes desarrollarían hipertensión pulmonar como consecuencia de la acción de moléculas vasoactivas que “evitan” el hígado debido a la hipertensión portal y a cortocircuitos portosistémicos y causan vasoconstricción al llegar a la circulación pulmonar<sup>16, 17</sup>. La hipertensión portal (HTP) induce cambios inflamatorios sistémicos e incremento del estrés de la pared vascular que desencadena una cascada de señales intracelulares. La activación o represión de varios genes en el endotelio y/o células de músculo liso condicionan una remodelación vascular a nivel pulmonar y/o vasculogénesis en pacientes genéticamente susceptibles. También, niveles anormales en plasma de vasoconstrictores (noradrenalina, sistema renina-angiotensina-aldosterona y vasopresina) y vasodilatadores (óxido nítrico, glucagon, péptido vasoactivo y sustancia P) se han documentado objetivamente en pacientes con HTP. El desarrollo de cortocircuitos portosistémicos y la disminución dramática de la capacidad fagocítica del hígado permite que bacterias circulantes o endotoxinas bacterianas del tracto gastrointestinal entren a la circulación pulmonar. Un incremento en la actividad fagocítica intrapulmonar es atribuible a la acumulación de macrófagos intravasculares que se adhieren al endotelio pulmonar. Posterior a la fagocitosis, los macrófagos activados liberan numerosas citocinas incluyendo TNF- $\beta$ , factores de crecimiento y óxido nítrico. Esta fagocitosis pulmonar se ha demostrado en pacientes cirróticos, sugiriendo que la inducción de macrófagos intrapulmonares puede contribuir al desarrollo de enfermedad vascular pulmonar, como hipertensión pulmonar e HTPP. También la acción de neurohormonas, principalmente serotonina y endotelina 1, generan mitogénesis a nivel de las arterias pulmonares, lo cual también se ha relacionado a la patogénesis de esta complicación. Existen cambios anatomopatológicos en esta enfermedad que varían desde hipertrofia de la íntima a la proliferación endotelial con cambios plexogénicos, tromboticos y fibroticos irreversibles indistinguibles de la hipertensión pulmonar primaria pura. El diagnóstico de HTPP usualmente se realiza dentro de los 4-6 años de establecida la hipertensión portal, de hecho el riesgo de HTPP se incrementa con el tiempo de evolución de la hipertensión portal. La presentación clínica es insidiosa y el síntoma más frecuente, aunque inespecífico es la disnea. Otros síntomas atribuibles son la fatiga y el edema periférico que pueden fácilmente confundirse con manifestaciones propias de la enfermedad hepática, de ahí, que para el diagnóstico de HTPP se requiera de un alto índice de sospecha. La gasometría arterial revela hipoxemia con PaO<sub>2</sub> menor de 60 mmHg, un incremento en la PA-a,O<sub>2</sub> y una disminución de la PaCO<sub>2</sub>. El electrocardiograma muestra crecimiento auricular derecho, hipertrofia ventricular derecha y/o desviación del eje a la derecha. El ecocardiograma transtorácico doppler es de mucha utilidad para

esta enfermedad, muestra insuficiencia de la válvula pulmonar, movimiento septal paradójico, dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho e incremento de la presión sistólica ventricular. Los estudios hemodinámicos, en especial el cateterismo cardiaco derecho, es el estándar de oro para el diagnóstico de hipertensión pulmonar, incluyendo la HTPP. Este procedimiento mide presiones y flujos y provee una evaluación de la gravedad de la enfermedad, la función cardiaca derecha y el potencial agudo de vasoreactividad. Los criterios diagnósticos de HTPP son: 1) Enfermedad hepática (con hipertensión portal clínicamente significativa), 2) Presión pulmonar arterial media (mPAP) > 25 mmHg, 3) Presión de oclusión (enclavamiento) de la arteria pulmonar media (mPAOP) < 15 mmHg, y, 4) Aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) > 240 dyn.s.cm<sup>-5</sup> (12). Se ha propuesto una clasificación de gravedad de la enfermedad basada en los criterios hemodinámicos. Se pueden distinguir tres tipos de HTPP basados en la presión de la arteria pulmonar media (mPAP), el volumen expulsivo (VE), la resistencia vascular pulmonar (RVP) y la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar media (mPAOP). El tratamiento de la enfermedad consiste en tratamiento médico, y se ha intentado la realización de TIPS o THO. En cuanto al tratamiento médico, el Epoprostenol, un análogo de la prostaglandina PGI<sub>2</sub>, tiene un potente efecto vasodilatador pulmonar, antiinflamatorio y antiagregante plaquetario. Se ha documentado mejoría a corto y largo plazo en la hemodinamia pulmonar con caídas de la mPAP y de la RVP con el consecuente aumento del gasto cardiaco. Sin embargo, sus efectos sobre la sobrevida a largo plazo aún no están demostrados, su uso es endovenoso continuo y puede agravar consecuencias propias de la enfermedad hepática crónica como lo es la trombocitopenia, esplenomegalia, siendo estos efectos las principales limitantes para su uso.. Otro fármaco usado es el Bosentan, un antagonista combinado de los receptores de endotelina A y B con actividad vasodilatadora y antiinflamatoria. Revierte potencialmente la remodelación vascular y mejora la función ventricular derecha. Sin embargo, su principal limitante es la asociación con hepatotoxicidad documentada hasta en el 10% de los casos. El Sildenafil, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5 que permite la acumulación intracelular de cGMP potenciando con esto la vasodilatación mediada por óxido nítrico, mejora la hemodinamia cardiopulmonar, la sintomatología y la capacidad funcional de estos pacientes; además parece tener un efecto antiproliferativo en las células musculares lisas de la vasculatura pulmonar. Existen otros fármacos como el Sitaxentan, Ambrosetan, bloqueadores selectivos del receptor de la endotelina A, que aún se encuentra en estudio. El uso de TIPS, al igual que en el SHP, no tiene un papel demostrado en el tratamiento de estos pacientes. En cuanto al THO, en el contexto de una HTPP de moderada a grave (mPAP >35 mmHg, RVP >250 dyn.s.cm<sup>-5</sup>) es controversial, con una mortalidad hospitalaria posquirúrgica de aproximadamente 35-40%, la mayoría de ellas por colapso pulmonar. Por lo tanto en la actualidad, no está claro si la

HTPP de moderada a grave pueda ser verdaderamente resuelta con el THO, considerándose tal grado de la HTPP como una contraindicación para el mismo. En cuanto al pronóstico de pacientes con esta complicación, la supervivencia media reportada libre de THO es de 15 meses<sup>12</sup>. En un estudio conducido por Hadengue A. y cols, en 1991 se reportó que el 58% de los pacientes con diagnóstico de HTPP morían dentro del primer año del diagnóstico y las causas de muerte fueron complicaciones hepáticas y/o complicaciones respiratorias agudas<sup>18</sup>. Sin embargo; un estudio en la Clínica Mayo reportó una supervivencia a 5 años del 30% de los pacientes con diagnóstico de HTPP<sup>19</sup>.

En cuanto a la hipoxemia crónica con la que cursan los pacientes cirróticos, se han publicado varios estudios. Uno de ellos fue llevado a cabo en Dinamarca por Moller S y cols en 1998, en el cual los autores se cuestionan: hipoxemia arterial en cirrosis: ¿verdad o ficción? Incluyeron 163 pacientes con cirrosis confirmada por biopsia, 149 tenían antecedentes de abuso de alcohol (> 50 g/día) por más de 5 años, pero con al menos una semana de abstinencia previa al inicio del estudio. Ciento cuarenta y dos pacientes tenían encefalopatía hepática (EH) grado I ó menor y 21 pacientes encefalopatía hepática grado II-IV. A todos los pacientes se le realizaron exámenes de gases sanguíneos que incluyeron: presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), presión parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>), y pH arteriales. Y se evaluó la gravedad de la cirrosis mediante la escala CP. La prevalencia de hipoxemia en pacientes con encefalopatía hepática leve fue de 22%. Ninguno de estos pacientes tuvo hipoxemia grave definida como una PaO<sub>2</sub> menor de 8 kPa o una saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>) menor de 85%. De los pacientes con encefalopatía moderada a grave 29% presentaron hipoxemia grave con una PaO<sub>2</sub> menor de 8 kPa o SO<sub>2</sub> < 85%. Los autores concluyen que la hipoxemia en su población de pacientes con cirrosis es menor a la reportada en la literatura mundial (30-70%), en ausencia de enfermedad pulmonar intrínseca, la causa principal de hipoxemia es el grado de hipertensión portal clínicamente significativa, a mayor grado de HTP mayor incidencia de hipoxemia, y, mas aún, es mas grave el grado de esta hipoxemia. Posteriormente, Maruyama S y cols reportaron la prevalencia de hipoxemia en pacientes japoneses con cirrosis alcohólica o no alcohólica. Se incluyeron 102 pacientes con cirrosis hepática, 45 de ellos de etiología alcohólica y 57 no alcohólica; 73 de ellos eran del género masculino y la edad promedio fue de 64 años (43-87 años). Los criterios de inclusión fueron: cirrosis hepática confirmada por biopsia, ausencia de derrame pleural, ausencia de enfermedad cardiopulmonar intrínseca, radiografía y electrocardiograma de 12 derivaciones normal. A todos los pacientes se les realizó biometría hemática completa, pruebas bioquímicas de hígado, tiempo de protrombina y amonio sérico. Se les realizó también endoscopia alta. La gravedad de la cirrosis se

evaluó mediante la clase de Child Pugh: 52 pacientes estuvieron en clase A, 28 en B y 22 en C. Para los fines del estudio se les realizaron los siguientes estudios: gasometría arterial con medición del consumo de oxígeno, ecocardiografía de contraste y gammagrama pulmonar de perfusión. La hipoxemia se definió por una presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) < 80 mmHg, y se clasificó por grados, leve 70-80 mmHg, moderada 60-70 mmHg y grave < 60 mmHg. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a complicaciones crónicas encontradas (varices esofágicas, ascitis y encefalopatía hepática) ni en las variables bioquímicas (bilirrubinas, albúmina y tiempo de protrombina). La determinación de la perfusión pulmonar mediante gammagrama no mostró anormalidad y el ecocardiograma de contraste tampoco mostró dilatación vascular intrapulmonar en ninguno de los pacientes evaluados. Treinta y ocho pacientes (38%) mostraron disminución de la  $\text{PaO}_2$ . Los pacientes con hipoxemia no mostraron ningún signo ni síntoma pulmonar. El grado de hipoxemia tampoco se asoció con la clase CP de los pacientes. La hipoxemia se observó en 32 pacientes (71%) con cirrosis alcohólica y solo en 6 (11%) de los pacientes con cirrosis de otra etiología con una  $p < 0.001$ . El consumo de oxígeno fue significativamente mayor en el grupo de cirrosis alcohólica con una  $p < 0.001$ . Entre los pacientes con cirrosis alcohólica la incidencia de hipoxemia no mostró diferencia entre los 33 pacientes fumadores y los 12 no fumadores. Los autores concluyen que la hipoxemia en pacientes japoneses con cirrosis ocurre más frecuentemente en pacientes con etiología alcohólica, lo que posiblemente se deba a un incremento en el consumo de oxígeno por el alcohol<sup>21</sup>.

Actualmente, no hay evidencias que evalúen el patrón espirométrico de los pacientes con cirrosis hepática y los estudios donde se evalúa la hipoxemia de los pacientes, no evalúan el valor pronóstico de esta complicación. Por ello, el objetivo de este estudio es evaluar el valor pronóstico del patrón espirométrico en pacientes con cirrosis hepática.

## **JUSTIFICACIÓN**

En nuestro medio existe una elevada prevalencia de pacientes con cirrosis hepática, enfermedad de evolución crónica e incurable, por lo que el objetivo del tratamiento es prevenir el desarrollo de las complicaciones. La CH tiene dos fases una compensada en la cual están ausentes las complicaciones (sangrado variceal, ascitis, encefalopatía hepática e insuficiencia hepatocelular) y una fase descompensada que se caracteriza por el desarrollo de cualquiera de estas complicaciones. De acuerdo a la historia natural de la enfermedad, se han establecido 4 estadios de la cirrosis. El estadio 1 se caracteriza por ausencia de ascitis y várices esofágicas con una mortalidad anual de 1%; el estadio 2 se caracteriza por la presencia de várices esofágicas pero sin eventos de hemorragia ni desarrollo de ascitis, con una mortalidad anual de 3.7%; en el estadio 3 hay ascitis con o sin várices esofágicas pero que nunca han sangrado con una mortalidad anual promedio de 20%; finalmente, en el estadio 4 el paciente ha presentado ya el primer evento de hemorragia de tubo digestivo alto secundario a ruptura variceal con o sin ascitis, incrementándose la mortalidad anual de manera importante a 57%<sup>29</sup>. Estas complicaciones han sido ampliamente estudiadas y se conoce su impacto sobre el pronóstico de los pacientes. Otras complicaciones descritas en los pacientes cirróticos son las pulmonares, incluso algunas constituyen indicaciones de THO. Para el diagnóstico de las complicaciones pulmonares contamos con métodos no invasivos (examen de gases arteriales, ecocardiograma de contraste o el gammagrama pulmonar perfusorio), y métodos invasivos (medición de presiones pulmonares).

La evaluación del patrón espirométrico, es una prueba no invasiva, fácil de realizar y económica; sin embargo, hay poca información sobre la utilidad de estas pruebas para evaluar pronóstico en pacientes cirróticos.

## **HIPOTESIS**

¿Las alteraciones en el patrón espirométrico son un factor pronóstico de sobrevida a 5 años en pacientes con cirrosis hepática?

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario:**

1. Evaluar el patrón espirométrico como un factor pronóstico de sobrevida a 5 años en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.

### **Objetivos secundarios:**

1. Determinar el patrón espirométrico de los pacientes con cirrosis hepática.
2. Determinar el grado de insuficiencia hepática mediante la escala de Child Pugh.
3. Determinar el estadio de la enfermedad de acuerdo a la historia natural de la enfermedad.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **1. Diseño del estudio**

Cohorte retrospectiva.

### **2. Universo de trabajo**

Pacientes mexicanos con cirrosis hepática e hipertensión portal, que acudieron de manera subsiguiente al servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI), a quienes se les realizó pruebas de función respiratoria durante el periodo 2000 a 2003.

### **3. Selección de la muestra**

#### ***a) Tamaño de la muestra***

Por conveniencia, se seleccionaron todos los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal a quienes se les realizaron pruebas de función respiratoria durante el periodo 2000 a 2003.

#### ***b) Criterios de Inclusión***

- a. Mayores de 18 años de edad, de ambos géneros, con diagnóstico de cirrosis hepática confirmada por biopsia hepática o por criterios clínicos, bioquímicos y de imagen.
- b. Que se hayan realizado pruebas de función respiratoria.
- c. Seguimiento mínimo de 5 años en la consulta externa del servicio de Gastroenterología del HE CMN S XXI.

#### ***c) Criterios de exclusión***

- a. Insuficiencia cardíaca descompensada.
- b. Enfermedad renal crónica no relacionada con la cirrosis.



- c. Enfermedad cardio-pulmonar intrínseca.

#### 4. Descripción de las variables

**Cirrosis hepática:** Consecuencia final de una gran variedad de enfermedades hepáticas crónicas, que lleva a la pérdida de la arquitectura normal del hígado y una disminución progresiva de sus funciones. La histología es lo que define esta entidad y se caracteriza por la aparición de necrosis hepatocelular, fibrosis y nódulos de regeneración. El termino *cirrosis* deriva del griego que significa “duro”.

**Hipertensión portal:** Síndrome caracterizado por un aumento patológico de la presión hidrostática en el territorio venoso portal. La presión portal se define como un gradiente, es decir, una diferencia entre dos presiones, a saber, la presión de enclavamiento de las venas suprahepáticas y la presión libre. El gradiente normal es de 5-10 mmHg, para que la hipertensión portal se vuelva clínicamente significativa se requiere de un gradiente de más de 10 mmHg para la formación de circulación colateral (cortocircuitos portosistémicos) y más de 12 mmHg para riesgo de ruptura variceal.

**Clase funcional de Child Pugh:** El índice actual de Child Pugh incluye 5 variables, 3 bioquímicas, bilirrubina total, albúmina y tiempo de protrombina y 2 clínicas, ascitis y encefalopatía hepática. A estas 5 variables se les otorga un puntaje (a. ascitis: ausente (1), leve (2), moderada (3), b. encefalopatía: no (1), grado I-II (2), grado III-IV (3), c. albúmina: >3.5 gr/dL (1), 2.8-3.5 gr/dL (2), <2.8 gr/dL (3), d. BT: <2 (1), 2-3 (2), >3 (3), y, e. tiempo de protrombina: <2 segundos (1), 2-4 segundos (2), >4 segundos (3)), este puntaje puede ir de 5 a 15 y se clasifica en 5 grupos funcionales, Child Pugh A (5-6 puntos), Child Pugh B (7-9 puntos) y Child Pugh C (10-15 puntos).

**Pruebas de función respiratoria:** La espirometría sirve para ver el tamaño de los pulmones y el calibre de los bronquios. Cuando los pulmones son pequeños, sea por una enfermedad pulmonar o por nacimiento, se puede meter y sacar poco aire, mientras que unos pulmones más grandes pueden recibir mas aire. Al volumen de aire, en litros, que se puede sacar de los pulmones totalmente inflados se llama capacidad vital forzada FCV. La FCV representa el máximo volumen de aire que puede ventilarse dentro y fuera de los pulmones. Por otro lado, cuando los bronquios están estrechos, el aire de los pulmones se moviliza de manera más lenta. La medida mas importante del flujo del aire es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo, FEV1, y es la

cantidad de aire que un individuo puede sacar un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo su máximo esfuerzo.

Para decidir si una espirometría es normal o anormal se comparan los valores encontrados en el paciente con los normales para una persona sana no fumadora de la misma edad, talla y sexo.

Las principales variables espirométricas son las siguientes: **Capacidad vital forzada (FCV):** Es el máximo volumen de aire exhalado después de una inspiración máxima expresado en litros. **Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1):** Volumen de aire exhalado durante el primer segundo de la FVC expresado en litros. **FEV1/FVC:** Cociente FEV1/FVC es la relación de FEV1 dividido entre la FVC y expresada como porcentaje. Esta relación es la variable más comúnmente utilizada para definir obstrucción al flujo aéreo. **Flujo espiratorio máximo o pico (PEF):** Flujo máximo de aire alcanzado con un máximo esfuerzo, partiendo de una posición de inspiración máxima, expresado en L/s. **Flujo espiratorio forzado (FEF<sub>x%</sub>):** Flujo espiratorio durante una exhalación forzada medido a una fracción (x%) de la FVC. Los FEF<sub>25%</sub>, FEF<sub>50%</sub> y el FEF<sub>75%</sub> son los más comúnmente reportados. **FEF<sub>25-75</sub>:** Flujo espiratorio forzado promedio medido durante la mitad central de la FVC expresada en L/s. **Tiempo de espiración forzada (FET):** Tiempo de requerido de exhalación para alcanzar la FVC, expresado en segundos.

La interpretación de la espirometría se hace buscando patrones de anormalidad. El primer parámetro que se recomienda identificar es el cociente FEV1/FVC que permite identificar fácilmente el patrón obstructivo y de ahí se parte para identificar los demás. El patrón espirométrico definido como normal se interpreta cuando la relación FEV1/FVC es mayor al límite inferior normal (LIN) y la FVC es también mayor al LIN. El patrón obstructivo puede identificarse claramente en la espirometría, y este puede ser reversible o irreversible, y se diagnóstica cuando se tiene una relación FEV1/FVC menor al LIN y una FEV1 menor al LIN o menor al 100%P (ATS).

La disminución en la capacidad vital puede ser debida a una baja en la inflación pulmonar máxima (capacidad pulmonar total [TLC]) es decir una restricción pulmonar. Sin embargo; también puede ser debida a un atrapamiento de aire en la espiración (aumento del volumen residual), que es típica de la obstrucción bronquial. Es por eso, que no conviene reportar este patrón como restricción, ya que puede ser debido a obstrucción bronquial grave. La clasificación de restricción debe incluir una medida de capacidad pulmonar total como la radiografía o la pletismografía. Aproximadamente en la mitad de las ocasiones en que está baja la FVC, se encuentra baja la TLC,

es decir una restricción verdadera. Aún así, la interpretación espirométrica de restricción se obtiene cuando se tiene una FVC menor del LIN, con una relación FEV1/FVC mayor del LIN. Existen varias formas de diferenciar que una FVC baja no es debida a un patrón restrictivo, sino mas bien a un atropamiento aéreo, es decir, un enfermedad obstructiva, estas incluyen: 1) medición directa de la capacidad pulmonar total mediante pletismografía, 2) observación del volumen pulmonar en una tele de tórax, 3) observación clínica del tórax de un paciente, y, 4) Normalización de la capacidad vital haciendo una maniobra espiratoria lenta o después de un broncodilatador.

Los patrones mixtos se identifican cuando existe una obstrucción al paso del aire y una capacidad vital baja, que puede ser debida a la misma obstrucción o a un patrón restrictivo adicional. Se requiere de la medición de la TLC para su documentación objetiva. El patrón mixto se identifica cuando se tiene una relación FEV1/FVC menor al LIN y una FVC menor también al LIN.

Los límites de normalidad expresados en forma porcentual de acuerdo a la sociedad americana de tórax (ATS por sus siglas en inglés) son los siguientes: FEV1 <80%, FVC <80%, relación FEV1/FVC <75%, y partiendo de ellos se clasifican en leve (60-79, 60-79 y 60-74%, respectivamente), moderado (51-59, 51-59 y 41-59%, respectivamente) y grave (<50, 50 y 40%, respectivamente). Los valores utilizados para la población mexicana se muestran en el anexo 1.

**Falla:** Muerte asociada a cirrosis hepática

**Censura:** Muerte por causa distinta a cirrosis hepática (ej. accidente), pérdida en seguimiento. (ej. ingresó al estudio y ya no acude a la consulta por que se cambió de estado) y/o el paciente sigue vivo al término del estudio (a los 5 años).

**Tiempo:** El seguimiento mínimo será de 5 años a partir de la estadificación y realización de las pruebas de función respiratoria ó hasta la fecha de muerte.

## **PROCEDIMIENTO**

Todos los pacientes fueron estudiados bajo el mismo protocolo. Se recolectaron los siguientes datos: características socio-demográficas, método diagnóstico de la cirrosis hepática, etiología de

la cirrosis hepática, exámenes bioquímicas para estadificar la clase funcional de CP, estudio de ultrasonografía, endoscopia alta y pruebas de función respiratoria “patrón espirométrico” (anexo 2).

Los pacientes han sido evaluados periódicamente en el servicio de Gastroenterología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HE CMN S XXI) y se registrará la supervivencia a 5 años.

### **ANALISIS ESTADISTICO**

Para las características generales se utilizó estadística descriptiva y comparativa. Los resultados se expresarán en medianas (rangos), media ( $\pm$ DE), proporciones y tasas. Para el análisis de supervivencia, se utilizaron curvas de Kaplan-Meier y log-rank.

El análisis estadístico fue realizado en los paquetes STATA V 8.0 (StataCorp LP, College Station, Tex) y SPLUS Profesional Versión 6.0.2 (Insightful Corp Inc).

Los valores de  $p < 0.05$  serán considerados como estadísticamente significativos.

## **RESULTADOS**

De Enero del 2000 a Diciembre del 2007, se evaluaron 148 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática y/o hipertensión portal a quienes se les realizó pruebas de función respiratoria en el tiempo comprendido del 2000 al 2003. Se incluyeron en el análisis 95 pacientes, y se excluyeron 53 debido a pérdida de seguimiento en la unidad. Las características clínicas y demográficas de estos pacientes se muestran en la **tabla 1**.

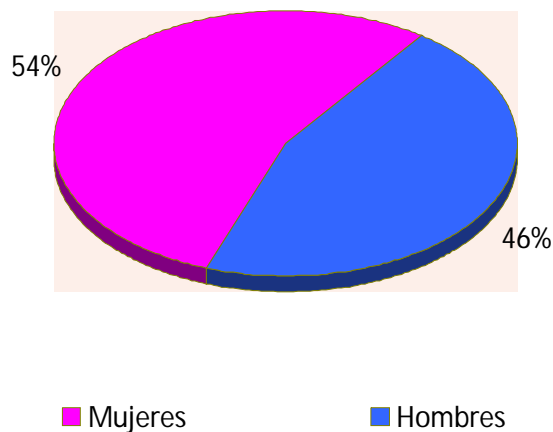
**Tabla 1. Características clínicas y demográficas.**

	<b>N (%)</b>	<b>Femenino N (%)</b>	<b>Masculino N (%)</b>
<b>Genero</b>	95 (100)	50 (53)	45 (47)
<b>Edad, media (±DE)</b>	54.33 (13.46)	55 (±13.14)	53.6 (±13.92)
<b>Etiología</b>			
• <b>VHC</b>	48 (51)	31 (62)	7 (16)
• <b>OH</b>	15 (16)	0 (0)	15 (33)
• <b>Criptogénica</b>	15 (16)	11 (22)	4 (9)
• <b>VHB</b>	4 (4)	2 (4)	2 (4)
• <b>Otras</b>	13 (14)	6 (12)	7 (15)
<b>Child Pugh</b>			
• <b>A</b>	54 (57)	26 (52)	28 (62)
• <b>B</b>	34 (36)	19 (38)	15 (33)
• <b>C</b>	7 (7.4)	5 (10)	2 (4.4)
<b>Complicaciones</b>			
• <b>Ascitis</b>	22 (23)	10 (20)	12 (27)
• <b>PBE</b>	6 (6)	0 (0)	6 (13)
• <b>EH</b>	5 (5)	0 (0)	5 (11)
• <b>HTDA</b>	39 (41)	19 (38)	20 (44)
• <b>CHC</b>	12 (13)	7 (14)	5 (11)

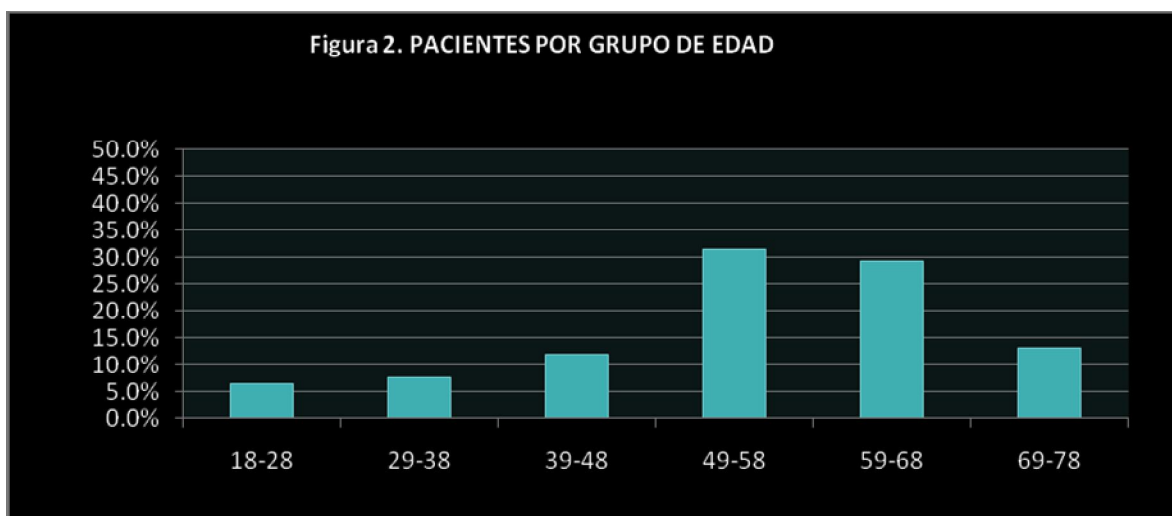
VHC virus de hepatitis C; OH alcohol; VHB virus de hepatitis B; Otras; PBE peritonitis bacteriana espontánea; EH encefalopatía hepática; HTDA hemorragia de tubo digestivo alto; CHC carcinoma hepatocelular.

La distribución por género fue similar, 50 mujeres (54.34%) y 45 hombres (45.65%), **figura 1**.

**Figura 1. Distribución por género**

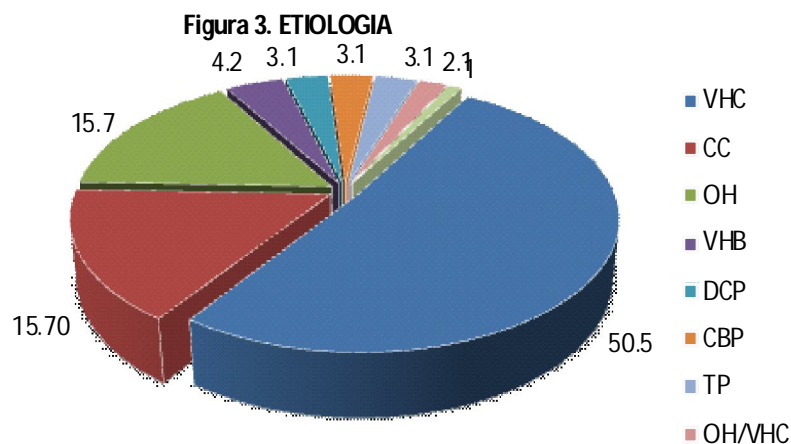


El grupo de edad afectado con más frecuencia fue de 49 - 58 años (31.5%), seguido por 59-68 años (29.3%), como se muestra en la **figura 2**.

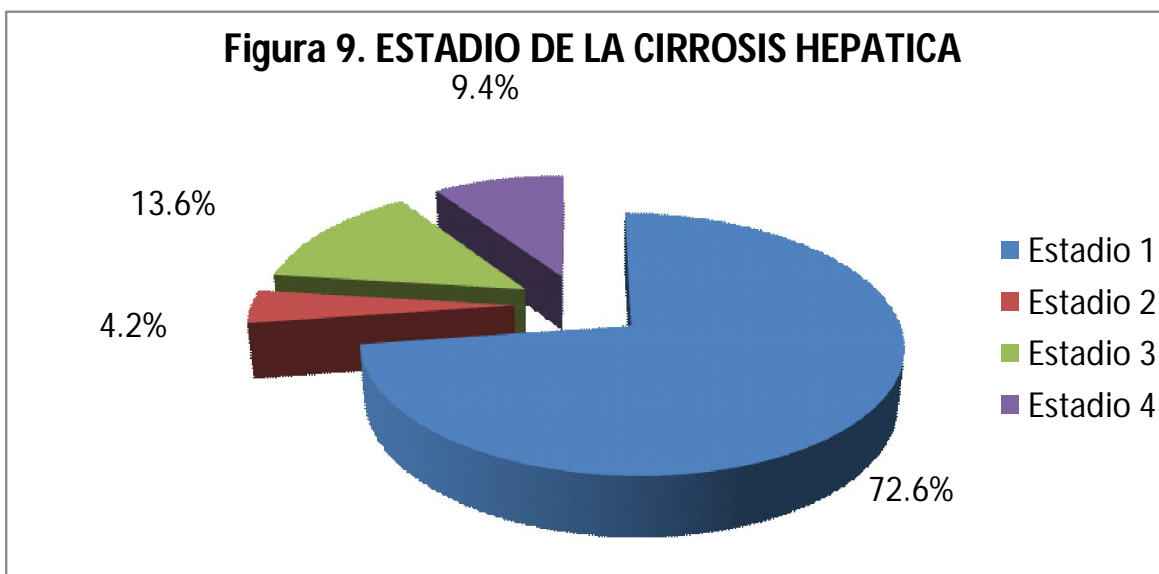


En cuanto a la etiología, la causa más frecuente de cirrosis fue la infección crónica por virus de hepatitis C (VHC) con 48 pacientes (50.5%), seguida por la cirrosis criptogénica (CC) 15 pacientes (15.7%), la alcohólica con 15 pacientes (15.7%), y 4 pacientes (4.2%) por virus de hepatitis B

(VHB), mientras que otras causas [degeneración cavernomatosa de la porta (DCP), cirrosis biliar primaria (CBP), trombosis de la porta e hiperplasia nodular focal (HNF)] el 13.6% restante , como se muestra en la **figura 3**.



En cuanto a la historia natural de la enfermedad, en el estadio 1 se encontraron 69 pacientes (72.6%), en el estadio 2 cuatro pacientes (4.2%), en el estadio 3 trece pacientes (13.6%) y finalmente en el estadio 4 nueva pacientes (9.4%), **Figura 9**.



A todos los pacientes se les realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: alanino aminotransferasa (ALT) con un promedio de 59.77 ( $\pm$  66.08), aspartato aminotrasferasa (AST) con un promedio 64.56 ( $\pm$  49.51), albúmina con un promedio de 3.56 ( $\pm$  0.58), bilirrubina total (BT) con un promedio de 1.74 ( $\pm$  0.95), finalmente con respecto al tiempo de protrombina (TP) se encontró un promedio de 14.37" (2.04") **Tabla 2**. En cuanto a la clasificación de Child Pugh 54 pacientes (56.84%) se encontraban en clase funcional A, 34 (35.78%) en clase B y 7 (7.36%) con pobre reserva funcional con clase C, como se muestra en la, **tabla 1**.

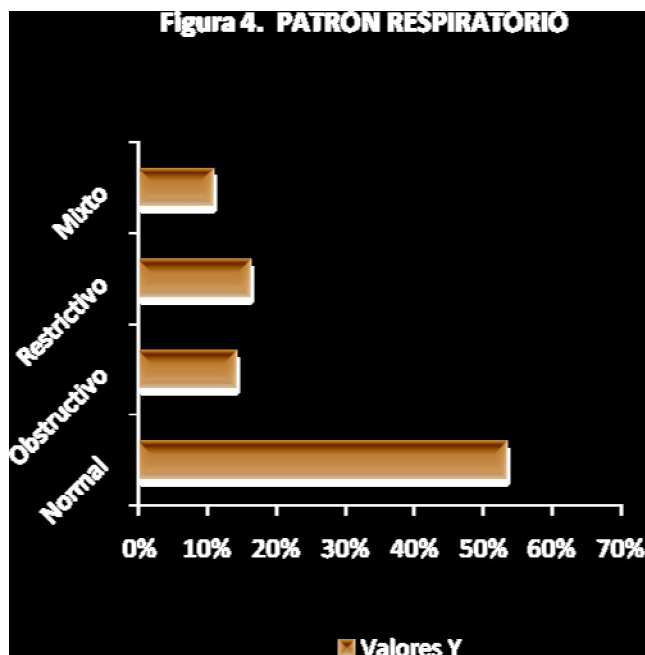
**Tabla 2. Exámenes de laboratorio realizados.**

Pruebas bioquímicas	N = 95	Mujeres	Hombres
	Media ( $\pm$ DE)	Media ( $\pm$ DE)	Media ( $\pm$ DE)
<b>ALT</b>	59.72 ( $\pm$ 66.08)	57.08 ( $\pm$ 39.23)	62.77 ( $\pm$ 87.17)
<b>AST</b>	64.56 ( $\pm$ 49.51)	69.44 ( $\pm$ 49.75)	59.13 ( $\pm$ 49.24)
<b>Albúmina</b>	3.56 ( $\pm$ 0.58)	3.45 ( $\pm$ 0.55)	3.68 ( $\pm$ 0.59)
<b>Bilirrubina total</b>	1.74 ( $\pm$ 0.95)	1.96 ( $\pm$ 1.13)	1.50 ( $\pm$ 0.62)
<b>TP</b>	14.37" (2.04")	14.58" (2.07")	14.2" ( $\pm$ 2.0")

La ascitis estuvo presente en solo 18 pacientes (19.56%); la clase funcional o escala de Child Pugh, 54 pacientes (58.69%) se encontraban en clase funcional A, 32 (34.78%) en clase B y 6 (6.52%) con pobre reserva funcional con clase C.

El patrón espirométrico se reporto normal en 57 pacientes (54.34%), patrón restrictivo en 14 (14.73%), patrón obstructivo en 14 (14.73%) y patrón mixto (obstructivo-restrictivo) en 10 pacientes (10.86), como se muestra en la **figura 4**.





La distribución de acuerdo al patrón espirométrico fue similar para los patrones obstructivos y restrictivos con 14 pacientes en cada uno (14.37%), siendo de igual forma su distribución por género 9 mujeres (64.28%) y 5 hombres (35.71%), respectivamente; el patrón mixto se encontró en 10 pacientes (10.52%), 6 mujeres (60%) y 4 hombres (40%), mientras que el patrón espirométrico normal se obtuvo en 57 pacientes (60%), siendo de estos 26 mujeres (45.61%) y 31 hombres (54.38%). En cuanto a su distribución por grado de insuficiencia hepática para el patrón obstructivo 8 pacientes (57.14%) se encontraban en Child Pugh A, 5 pacientes (53.71%) en Child Pugh B y solo un paciente (7.14%) en Child Pugh C; para el patrón restrictivo 6 pacientes (42.85%) se encontraban en Child Pugh A al igual que en Child Pugh B y 2 pacientes (14.28%) se encontraban en clase C; para el patrón mixto 5 pacientes (50%) se encontraron en clase funcional A, 4 (40%) en clase B y 1 (10%) en clase funcional C; y, finalmente para el patrón normal hubo un predominio en la clase funcional A con 35 pacientes (61.40%) y 19 (33.33%) y 3 (5.26%) en las clases funcionales B y C, respectivamente. **Tabla 3.**

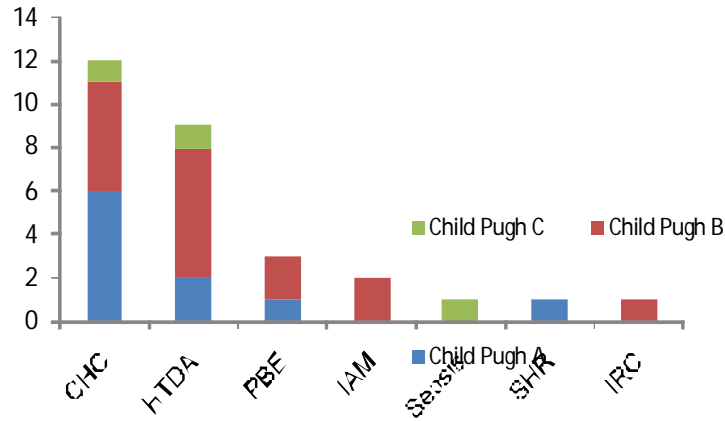
**Tabla 3. Patrón espirométrico por genero y clase funcional Child Pugh.**

PFR	N (%)	Child Pugh				
		Femenino	Masculino	A	B	C
	95 (100)	50(100)	45 (100)	54 (100)	34 (100)	7(100)
<b>Obstrutivo</b>	14 (14.7%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	8 (14.8%)	5 (15%)	1 (14%)
<b>Restrictivo</b>	14 (14.73%)	9 (64.3%)	5 (35.7%)	6 (11%)	6 (18%)	2 (28.6%)
<b>Mixto</b>	10 (10.5%)	6 (60%)	4 (40%)	5 (9.2%)	4 (12%)	1 (14%)
<b>Normal</b>	57 (60%)	26 (45.6%)	31 (54.4%)	35 (65%)	19 (56%)	3 (43%)

Veintinueve pacientes fallecieron durante el seguimiento del estudio, 12 de ellos por carcinoma hepatocelular (CHC) (12.6%), 9 por hemorragia digestiva (HTDA) (9.4%), 3 por peritonitis bacteriana espontanea (PBE), 2 por infarto del miocardio (2.1%), 1 por sepsis, 1 por síndrome hepatorenal u otro más por insuficiencia renal crónica (1.0%); de los fallecidos por CHC, 8 pacientes tenían patrón espirométrico normal (66.6%), 2 patrón mixto (16.6%), 1 con patrón obstructivo (8.3%) y uno con patrón restrictivo (8.3%); de los fallecidos por HTDA, 5 pacientes tenían patrón espirométrico normal (55.5%), uno patrón mixto (11.1%) y 3 con patrón obstructivo (33.3%); por PBE, 2 pacientes tenían patrón espirométrico normal (66.6%) y uno patrón obstructivo (33.3%); de los dos pacientes fallecidos por IAM uno tenía patrón espirométrico normal (50%) y uno patrón restrictivo (50%); finalmente los pacientes fallecidos por sepsis, SHR e IRC tenían patrón espirométrico normal, normal y obstructivo, respectivamente.

Finalmente, de acuerdo a la reserva funcional, 6 pacientes con CHC se encontraban en clase A (50%), 5 en case B (41.6%) y uno en clase funcional C (8.3%); de los pacientes con HTDA, 2 pacientes se encontraban en clase funcional A (22.2%), 6 en clase B (66.6%) y uno en clase C (11.1%); por PBE, 1 se encontraba en clase funcional A (33.3%) y dos en clase B (66.6%); los dos

casos de IAM se encontraban en clase B (100%), mientras que el paciente con sepsis en clase funcional C, el paciente con IRC en clase B y el paciente con SHR en clase A. **Figura 5.**



**Figura 5. Mortalidad por clase funcional Child Pugh.**

Durante el período de seguimiento un total de 29 de los 95 pacientes murieron, por causas relacionadas con la IHC. La probabilidad de supervivencia se muestra en la **Figura 6.**

### Estimación de supervivencia por Kaplan-Meierde Pacientes con Insuficiencia Hepática

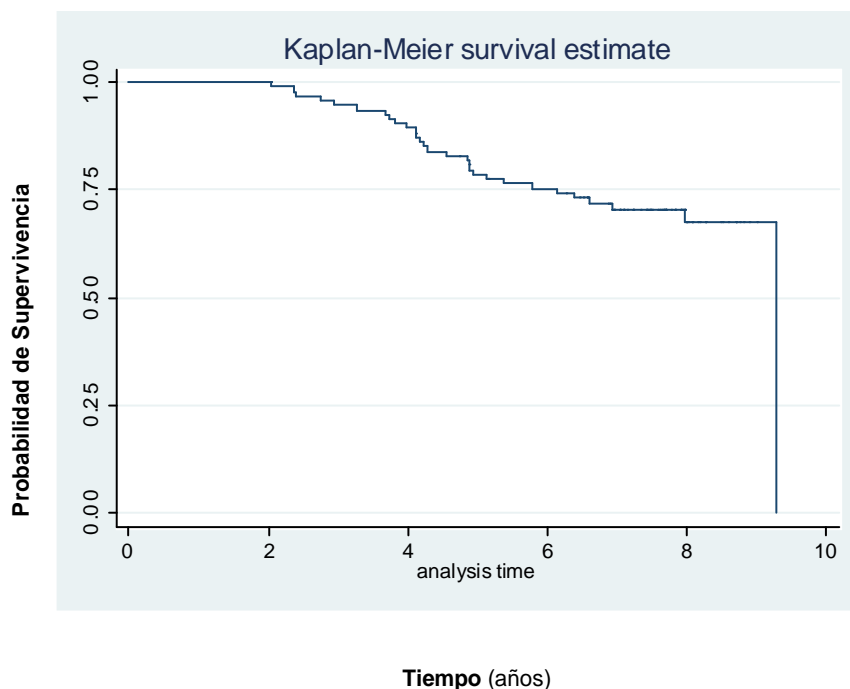
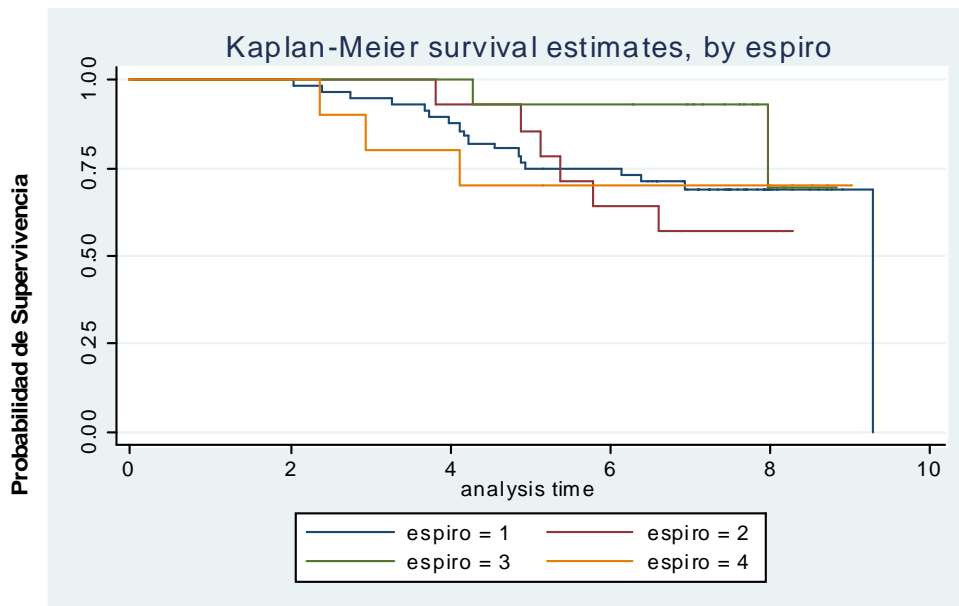


Figura 6. Probabilidad de supervivencia de 116 pacientes con insuficiencia hepática crónica. El tiempo cero de la curva corresponde al tiempo de la realización de la espirometría.

Las curvas de supervivencia de acuerdo a patrón espirométrico se muestran en a **figura 7**. No hubo diferencias significativas entre las diferentes curvas. La supervivencia no se relacionó con edad género y grados de Child, **figura 8**.



Normal=1; Obstructivo=2; Restrictivo=3; Mixto 4

Figura 7. Estimación de supervivencia por Kaplan-Meier de Pacientes con Insuficiencia Hepática con relación al patron espirométrico.

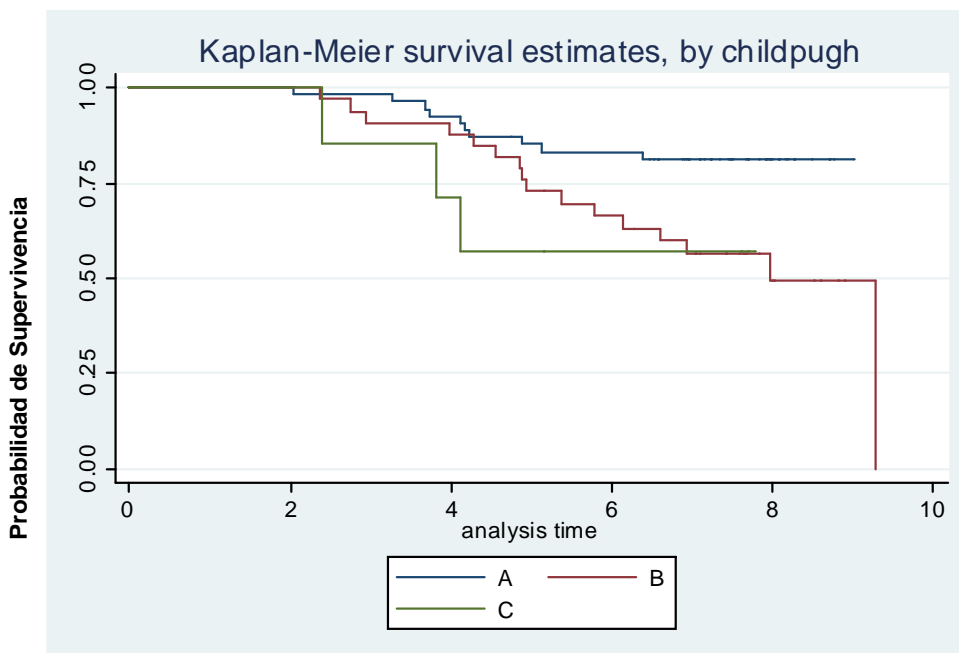


Figura 8. Estimación de Supervivencia por Kaplan-Meier en Pacientes con Insuficiencia Hepática Modelo: Child-Pugh.

## **CONCLUSION**

En conclusión, nuestros datos muestran que los resultados de la espirometría no son indicadores pronósticos de supervivencia para los pacientes con insuficiencia hepática crónica y no provee información adicional a la obtenida por la clasificación del índice de CP.

## **REFERENCIAS**

1. Poo JL, Sánchez-Ávila F, López-Méndez E, et al. Consenso mexicano sobre diagnóstico y tratamiento de la cirrosis hepática. *Ann Hepatol* 2007;6.
2. Méndez-Sánchez N, Aguilar-Ramírez JR, Reyes A, et al. Etiology liver cirrosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004;3:30-3.
3. Chatzicostas C, Roussomoustakaki M, Notas G, et al. A comparacion of Child Pugh, APACHEII and APACHE III scoring systems in predicting hospital mortality of patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterology* 2003;3:1-8.
4. I Yu I, Abola L. Predicting prognosis among cirrhotic patients: Child Pugh versus APACHE III versus MELD scoring systems. *Phil J Gastroenterol* 2006;2:19-24.
5. Attia KA, Ackoundou-N'guessan KC, N'dri-yoman AT, et al. Child Pugh Turcotte versus MELD score for predicting survival in a retrospective cohort of black African cirrhotic patients. *World J Gastroenterol* 2008;14:286-91.
6. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child–Pugh versus MELD. *J Hepatol* 2005;42:100-7.
7. Vargas V, Ortiz M. Modelos pronósticos en la cirrosis hepática. El modelo MELD. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:257-9.
8. Freeman RB Jr. The model for end-stage liver disease comes of age. *Clin Liver Dis* 2007;11: 249-63.
9. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1,619-36.
10. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, et al. Child Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-85.
11. Cardenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:271-79.
12. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, et al. Pulmonary-Hepatic vascular disorders. *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
13. Schenk P, Fuhmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-59.
14. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.

15. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ, et al. Long-term survival in hepatopulmonary syndrome. *Chest* 2002;122:210-15.
16. Cahill PA, Redmond EM, Sitzmann JV. Endothelial dysfunction in cirrhosis and portal hypertension. *Pharmacol Ther* 2001;89:273-93.
17. Tilg H, Wilmer A, Vogel W. Serum levels of cytokines in cirrhotic liver disease. *Gastroenterology* 1992;103:264-74.
18. Hadengue A, Benhayoun MK, Lebrec D, et al. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension: prevalence and relation to splanchnic hemodynamics. *Gastroenterology* 1991;100:520-8.
19. Swanson KL, McGoon MD, Krowka MJ, et al. Survival in portopulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:683-88.
20. Moller S, Hillingso J, Christensen E, et al. Arterial hypoxemia in cirrhosis: fact or fiction? *Gut* 1998;42:868-74.
21. Maruyama S, Hirayama C, Oyake N, et al. Prevalence of hypoxemia in 102 Japanese patients with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2994-9.
22. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndromes. *Gut* 2000;46:1-4.
23. Gupta D, Vijaya DR, Gupta R, et al. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhosis and extrahepatic portal venous obstruction. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3395-99.
24. Swanson KL, Krowka MJ. Arterial Oxygenation Associated with portopulmonary hypertension. *Chest* 2002; 121:1869-75.
25. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-59.
26. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-52.
27. Benjaminov FS, Prentice M, Sniderman KW, et al. Portopulmonary hypertension in decompensated cirrhosis with refractory ascites. *Gut* 2003;52:1355-62.
28. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-31.



## Anexo 1

### VALORES DE REFERENCIA PARA ESPIROMETRÍA EN ADULTOS (20-70 AÑOS) MÉXICO

VARIABLE DEPENDIENTE	COEFICIENTE TALLA (cm)	COEFICIENTE EDAD (años)	CONSTANTE	EEE
<b>MUJERES</b>				
FEV1 (L)	0.0288	-0.0269	-0.6354	0.33
FVC (L)	0.0374	-0.0274	-1.3607	0.38
PEFR	0.0566985	-0.0453064	0.1274871	1.1867
Vmax50 (L/s)	0.0217	-0.0463	2.9431	1.09
Vmax25 (L/s)	0.010	-0.0242	0.7684	0.47
FEF25-75 (L/s)	0.0216	-0.0472	1.9704	0.84
FEV1/FVC (%)	NO	-0.1594	89.09	4.5
<b>HOMBRES</b>				
FEV1 (L)	0.0398	-0.0314	-1.5642	0.47
FVC (L)	0.0539	-0.0289	-3.1713	0.55
PEFR (L/s)	0.0750025	-0.0601408	-0.0591863	1.6159
Vmax50 (L/s)	0.0317	-0.0568	2.644	1.5
Vmax25 (L/s)	0.0126	-0.0297	0.8669	0.61
FEF25-75 (L/s)	0.0274	-0.0576	2.184	1.16
FEV1/FVC (%)	no	-0.1926	89.95	5.1
FEV1/FVC (%)	-0.0768	-0.2033	103.0	5.09

Estudiamos 5771 espirometrías realizadas en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de México (685 a mujeres) con equipo y métodos recomendados por la Sociedad Americana del Tórax (ATS). EEE es el error estándar de la estimación. FEV<sub>1</sub> y FVC en litros, FEV<sub>1</sub>/FVC en por ciento y los demás en L/s.

Cita: Pérez-Padilla JR, Regalado J, Vázquez JC. Reproducibilidad espirométrica y adecuación a valores de referencia internacionales en trabajadores mexicanos demandando Incapacidad. En prensa Salud Pública de México 2001.

## Anexo 2

### SERVICIO DE GASTROENTEROLOGIA

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DE PACIENTES CON CIRROSIS HEPATICA

<p><b>PACIENTES</b></p> <p>No. _____</p> <p>Nombre _____</p> <p>Registro _____</p> <p>Teléfono _____</p> <p>Edad _____ Sexo _____ Peso _____</p> <p>Talla _____ PVT _____ PCB _____</p> <p>Dx _____</p> <p><b>ANTECEDENTES</b></p> <p>Diabetes Mellitus _____ SI NO</p> <p>Hiperlipidemia _____ SI NO</p> <p>Transfusiones _____ SI NO</p> <p>Unidades _____ Año _____</p> <p>Cirugía SI NO Año _____</p> <p>Alcohol SI NO</p> <p>Cantidad/día _____ Años _____</p> <p>Tabaquismo _____ SI NO</p> <p>Cantidad/día _____ Años _____</p> <p><b>CUADRO CLINICO</b></p> <p>Asintomático _____ SI NO</p> <p>Fatiga _____ SI NO</p> <p>Pérdida de peso _____ SI NO</p> <p>Ictericia _____ SI NO</p> <p>Ascitis _____ SI NO</p> <p>Perímetro abd _____ Gdo _____</p> <p>Encefalopatía _____ SI NO</p> <p>Grado _____</p> <p><b>CHILD-PUGH</b></p> <p>HTD _____ SI NO</p> <p>VE _____ SI NO</p> <p>VG _____ SI NO</p> <p>GPH _____ SI NO</p> <p>Edema _____ SI NO</p> <p>Estigmas hep _____ SI NO</p> <p>Hepátomegalia _____ SI NO</p> <p>Esplenomegalia _____ SI NO</p>	<p style="text-align: center;"><b>LABORATORIOS</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>Hb _____</p> <p>Hto _____</p> <p>Leucos _____</p> <p>Plaquetas _____</p> <p>TP _____</p> <p>TPT _____</p> <p>AST _____</p> <p>ALT _____</p> <p>FAL _____</p> <p>BT _____</p> <p>BI _____</p> <p>BD _____</p> <p>Glucosa _____</p> <p>BUN _____</p> <p>GGT _____</p> <p>Prot Tot _____</p> <p>Albumina _____</p> <p>Colesterol _____</p> <p>Triglicéridos _____</p> <p>Cr _____</p> <p>Cl _____</p> <p>Na _____</p> <p>K _____</p> <p>DCr 24hr _____</p> <p>Amonio _____</p> <p>Hierro _____</p> <p>Sat Trans _____</p> <p>Ferritina _____</p> <p><b>ELECTROLITOS URINARIOS</b></p> <p>Cl U _____</p> <p>Na U _____</p> <p>K U _____</p>	<p style="text-align: center;"><b>ESTUDIO ENDOSCOPICO</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>No. Estudio _____</p> <p>VE _____ SI NO</p> <p>VG _____ SI NO</p> <p>VE Y VG _____ SI NO</p> <p>GPH _____ SI NO</p> <p>Leve _____ Grave _____</p> <p>VE, VG, GPH _____ SI NO</p> <p><b>OTROS</b></p> <p style="text-align: center;"><b>BIOPSIA HEPATICA</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>No. _____</p> <p>Hepatitis crónica _____ SI NO</p> <p>Fibrosis portal _____ SI NO</p> <p>F0 F1 F2 F3 F4</p> <p>Esteatosis (grado) _____</p> <p>Cirrosis _____ SI NO</p> <p><b>ULTRASONIDO</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>Normal _____ SI NO</p> <p>Porta (mm) _____</p> <p>Bazo (mm) _____</p> <p>Ascitis _____ SI NO</p> <p>Colaterales _____ SI NO</p> <p>Hepatopatía crón _____ SI NO</p> <p>Esteatosis _____ SI NO</p> <p>Esplenomegalia SI NO</p> <p>Lesiones focales _____ SI NO</p> <p>Litiasis vesicular _____ SI NO</p> <p>Dilatación vía biliar _____ SI NO</p> <p>Flujo portal _____</p> <p>Flujo esplénico _____</p> <p>Hallazgos _____</p>
<p><b>TOMOGRAFIA</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>Normal _____ SI NO</p> <p>Hepatopatía crón _____ SI NO</p> <p>Esteatosis _____ SI NO</p> <p>Esplenomegalia SI NO</p> <p>Lesiones Focales _____ SI NO</p> <p>Litiasis vesicular _____ SI NO</p> <p>Dilatación vía biliar _____ SI NO</p> <p><b>RESONANCIA MAGNETICA</b> _____</p> <p><b>TRATAMIENTO</b></p> <p><b>P. PRIMARIA</b> _____ SI NO</p> <p>DOSIS FREQ DIAS</p> <p>B-bloq _____</p> <p>5MNI _____</p> <p><b>P. SECUNDARIA</b> _____ SI NO</p> <p>FARMACOS DOSIS FREQ DIAS</p> <p>Bloqueador _____</p> <p>5MNI _____</p> <p><b>TX ENDOSCOPICO</b> _____ SI NO</p> <p>No. Programa _____</p> <p>EV _____ SI NO</p> <p>No. Sesiones _____</p> <p>LV _____ SI NO</p> <p>No. Sesiones _____</p> <p><b>CIRUGIA</b> _____ SI NO</p> <p>Fecha _____</p>	<p style="text-align: center;"><b>INFECCIONES</b></p> <p>Intrahospitalaria _____ SI NO</p> <p>Extrahospitalaria _____ SI NO</p> <p>NEUMONIA _____ SI NO</p> <p>IVU _____ SI NO</p> <p>PERITONITIS _____ SI NO</p> <p>FLEBITIS _____ SI NO</p> <p>TX DE INFECCIONES _____ SI NO</p> <p><b>HEPATOCARCINOMA</b> _____ SI NO</p> <p>Fecha Dx _____</p> <p>BIOPSIA _____ SI NO</p> <p>Fecha Bx _____</p> <p><b>SEROLOGIA</b></p> <p>VHB _____ SI NO</p> <p>VHC _____ SI NO</p> <p>GHE _____</p> <p>Fecha _____</p> <p>aFP _____</p> <p>Fecha _____</p> <p>EKG(Fecha) _____</p> <p><b>RX TORAX</b> _____</p> <p><b>PFRp</b> _____</p> <p>Gasometría _____ pH _____</p> <p>PaO2 _____ PaCO2 _____</p> <p>SO2 _____</p>	<p style="text-align: center;"><b>CATETERISMO SH</b></p> <p>GPH _____</p> <p>PSHL _____</p> <p>PSHE _____</p> <p><b>PRESIONES CARDIOPUL</b></p> <p>GC _____</p> <p>PAP _____</p> <p>PCP _____</p> <p>PAD _____</p> <p>VCI _____</p> <p>FC _____</p> <p>TA _____</p> <p>PAM _____</p> <p><b>COMENTARIOS</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p><b>ECOCARDIOGRAMA</b></p> <p>Fecha _____</p> <p>Parámetros _____</p>