



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE ALFA UNO ANTITRIPSINA Y SÍNDROME
HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DRA. ELIZABETH RODRÍGUEZ ROMERO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

DIRECTORES DE TESIS

DR. CÉSAR IVÁN ELIZALDE BARRERA

DRA. NAYELI GABRIELA JIMÉNEZ SAAB

2015



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.

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE SÍNTESIS DE ALFA UNO
ANTITRIPSINA Y SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA”**

Dra. Elizabeth Rodríguez Romero

Vo. Bo.

Dr. José Juan Lozano Nuevo

Profesor Titular del Curso de Especialización
en Medicina Interna

Vo. Bo.

Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación

**“ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE SÍNTESIS DE ALFA UNO
ANTITRIPSINA Y SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON
INSUFICIENCIA HEPÁTICA”**

Dra. Elizabeth Rodríguez Romero

Vo. Bo.

Dr. César Iván Elizalde Barrera

Director de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Hospital General de Ticomán

Vo. Bo.

Dra. Nayeli Gabriela Jiménez Saab

Director de Tesis

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Hospital General de Xoco

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mamá, padre y madre en una sola persona, porque gracias a tus sacrificios, enseñanzas y amor incondicional he llegado a la culminación de mis sueños y objetivos.

A mis abuelos, seres humanos llenos de sabiduría y amor, que me han enseñado el significado de la palabra familia, esfuerzo, amor. Ejemplos de vida... Los amo...

A mi hermana, de compañera de juegos a cómplice, mi mejor amiga, que además me regaló los más grandes tesoros de mi vida... David y Daniel...

A Teo, porque con tu bella sonrisa y retórica perfecta has iluminado mi vida. Día a día de tu mano me permites ser un mejor ser humano, y me impulsas a seguir adelante. No pude elegir mejor compañero de vida.

A Lalo, por tu apoyo incondicional, siempre a nuestro lado.

A mis tíos, primos, y amigos por acompañarme en este camino, compartir mis éxitos y ayudarme a levantar de los fracasos.

Al Dr. Araiza, Sra. Ana y Temo, porque a través de la distancia me brindan su apoyo y amor, siempre la palabra correcta en el momento indicado. Mis amigos, mi familia...

A mis profesores, gracias a ustedes me he convertido en el médico que ahora soy. Para ustedes todo mi respeto y cariño.

ÍNDICE

PORTADA

HOJA DE VISTOS BUENOS

DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVES

I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
a) Pregunta de investigación	
IV. JUSTIFICACIÓN	14
V. HIPÓTESIS DE TRABAJO	15
a) Hipótesis Nula	15
b) Hipótesis Alterna	15
VI. OBJETIVOS	16
a) Generales	16
b) Específicos	16
VII.MATERIALES Y MÉTODOS	17
a) Diseño	17
b) Criterios de selección y exclusión	17
c) Cálculo del tamaño de la muestra	20
d) Mediciones	21
e) Definición de variables	23
f) Análisis estadístico	24
VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS	25
IX. DISCUSIÓN	32
X. CONCLUSIONES	34
XI. BIBLIOGRAFÍA	35
XII.ANEXOS	36

RESUMEN

Introducción: La cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud pública en México. En la mayoría de pacientes con enfermedad hepática avanzada, hay algún tipo de alteración pulmonar, como lo es el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar. Algunos textos sugieren la diferenciación bien fundamentada en el síndrome hepatopulmonar y en la hipertensión pulmonar condicionada por la hipertensión portal, sin embargo existe un factor que podría asociarse a la etiología que sería una baja producción de alfa uno antitripsina ya que es un producto del metabolismo hepático, y es de esperarse que en pacientes con falla hepática, disminuya, pudiendo condicionar hipoxemia, y atrapamiento aéreo. Es por eso que decidimos llevar a cabo este estudio cuyo objetivo principal es determinar la asociación entre los niveles de alfa uno antitripsina, el daño hepático y el síndrome hepatopulmonar.

Diseño: Observacional, transversal, analítico.

Métodos: Llevamos a cabo un estudio observacional, transversal, analítico en 41 pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y C, que tuvieran entre 18 y 70 años, seleccionados en dos centros de cuidados primarios en el Distrito Federal (México). La presencia o ausencia de síndrome hepatopulmonar se determinó con la prueba de ortodeoxia y se midieron las concentraciones séricas de alfa uno antitripsina, así mismo se realizó espirometría para evaluar la traducción espirométrica de los resultados previos.

Resultados: Se estudiaron a 41 pacientes de los cuales encontramos que el 85%, presentaban síndrome hepatopulmonar y niveles de alfa uno antitripsina baja. Basados en la razón de momios e intervalos de confianza encontramos que el déficit de alfa uno antitripsina es un factor que aumenta 3.25 veces el riesgo de presentar síndrome hepatopulmonar. La chi cuadrada para comparar proporción de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y Child Pugh C, así como el déficit de alfa uno antitripsina encontramos un resultado de X^2 8.9 con una $P < 0.01$. La t-student para las medias aritméticas de la concentración de alfa uno antitripsina en pacientes con síndrome hepatopulmonar y sin él encontramos una $P = \leq 0.00002$. El ANOVA para la presentación del patrón espirométrico y el valor medio de concentración de alfa uno antitripsina es de 13.85 con un IC 95%, 19.3-26.6, con un valor de P significativa en < 0.0009 .

Conclusiones: Existe evidencia significativa con respecto a la relación entre el grado de insuficiencia hepática, los niveles séricos de alfa uno antitripsina y la presentación de síndrome hepatopulmonar con una traducción espirométrica de obstrucción, presentándose como un epifenómeno o factor asociado a los componentes etiológicos previamente conocidos del síndrome hepatopulmonar.

Palabras Clave: insuficiencia hepática, síndrome hepatopulmonar, alfa uno antitripsina, espirometría.

ABSTRACT

Introduction: Liver cirrhosis is a major public health problem in Mexico. In most patients with advanced liver disease, there is some type of pulmonary disorder, such as hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. Some texts suggest differentiation well-grounded in the hepatopulmonary syndrome and conditional pulmonary hypertension by portal hypertension, but there is a factor that could be associated with the etiology would be a low production of alpha one antitrypsin as it is a product of hepatic metabolism and it is expected that in patients with hepatic failure, decrease, may condition hypoxemia, and air trapping. That's why we decided to conduct this study whose primary objective is to determine the association between the levels of alpha one antitrypsin deficiency, liver damage and hepatopulmonary syndrome.

Design: Observational, cross-sectional analytical.

Methods: We conducted an observational, cross-sectional analytical study in 41 patients with hepatic impairment Child Pugh B and C, who were between 18 and 70 years, selected in two primary care centers in the Federal District (Mexico). The presence or absence of hepatopulmonary syndrome was determined by oximetry test and serum alpha one antitrypsin were measured likewise spirometry was performed to evaluate spirometric translation of the previous results.

Results: 41 patients of which found that 85% had hepatopulmonary syndrome and low levels of alpha one antitrypsin were studied. Based on the odds ratios and confidence intervals found that alpha one antitrypsin deficiency is a factor that increases 3.25 times the risk of hepatopulmonary syndrome. Chi square to compare the proportion of patients with hepatic impairment Child Pugh B and Child Pugh C and the alpha one antitrypsin deficiency found an X^2 8.9 with a $P < 0.01$. The t-student for the arithmetic mean concentration of alpha one antitrypsin in patients with and without hepatopulmonary syndrome found a $\leq P = 0.00002$. The ANOVA for the presentation of spirometric pattern and the mean value of serum alpha one antitrypsin is 13.85 with 95% CI, 19.3-26.6 with a significant P value of < 0.0009 .

Conclusions: There is significant evidence regarding the relationship between the degree of liver failure, serum alpha one antitrypsin and presentation of hepatopulmonary syndrome with a translation spirometric obstruction, posing as an epiphenomenon or etiologic factor associated with previously known components the HPS.

Keywords: liver failure, HPS, alpha one antitrypsin, spirometry.

I. INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud pública en México, ya que es la cuarta causa de mortalidad general, la cuarta en hombres de 15 a 64 años de edad, y la sexta causa en mujeres después de las isquémicas del corazón, la diabetes mellitus y de los tumores malignos. Este padecimiento constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad (11).

En la mayoría de pacientes con enfermedad hepática avanzada, hay algún tipo de alteración pulmonar como consecuencia de una o varias de las situaciones siguientes (1): La presencia simultánea de factores de riesgo de enfermedad pulmonar y hepática, como sucede en el consumo combinado de alcohol y tabaco. La malnutrición frecuentemente asociada a la enfermedad hepática que implica un incremento en el riesgo de infección. La presencia de ascitis o derrame pleural de gran volumen, capaz de afectar la función respiratoria de manera mecánica.

En la cirrosis hepática se combinan una función deficiente del hígado con el *bypass* de la microcirculación hepática. El desarrollo de *shunts* portosistémicos, la disminución de la capacidad fagocítica del hígado y la frecuente traslocación bacteriana permiten que alcancen el pulmón citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina [IL] 1 e IL-8) y angiogénicas, bacterias circulantes, y endotoxinas que pueden dañar el endotelio pulmonar e inducir un reclutamiento de macrófagos intravasculares(4).

Algunos textos sugieren la diferenciación bien fundamentada en el síndrome hepatopulmonar y en la hipertensión pulmonar condicionada por la hipertensión portal, sin embargo existe un factor que podría asociarse a la etiología que sería una baja producción de alfa uno antitripsina ya que es un producto del metabolismo hepático, y es de esperarse que en pacientes con falla hepática, disminuya, pudiendo condicionar hipoxemia, atrapamiento aéreo y datos similares a lo que se presenta en el EPOC (16).

II. MARCO TEÓRICO

La cirrosis hepática es uno de los principales problemas de salud pública en México, ya que es la cuarta causa de mortalidad general, la cuarta en hombres de 15 a 64 años de edad, y la sexta causa en mujeres después de las isquémicas del corazón, la diabetes mellitus y de los tumores malignos. Este padecimiento constituye una de las 10 principales causas de hospitalización en las instituciones de salud, con una elevada tasa de mortalidad (20.3 defunciones por 100 000 habitantes) (11). La hipertensión portal es una complicación frecuente de la cirrosis hepática, siendo ésta última la etiología más frecuente de la misma, por lo tanto la hipertensión portal intrahepática sinusoidal es la de mayor incidencia. Esta entidad se encuentra entre las 10 primeras causas de muerte en México y se define como el aumento de la presión del sistema porta por encima de 12mmHg. La fisiopatogenia de la hipertensión portal se da por un incremento tanto de la resistencia vascular como del volumen de sangre a nivel esplácnico, situaciones que llevan a alteraciones vasculares y microvasculares secundarias a la producción de sustancias hormonales endoteliales y neuronales desencadenando una determinada gama de signos y síntomas (4).

En la mayoría de pacientes con enfermedad hepática avanzada, hay algún tipo de alteración pulmonar como consecuencia de una o varias de las situaciones siguientes (1): La presencia simultánea de factores de riesgo de enfermedad pulmonar y hepática, como sucede en el consumo combinado de alcohol y tabaco.

La malnutrición frecuentemente asociada a la enfermedad hepática que implica un incremento en el riesgo de infección. Una de las más frecuentes es la neumonía, que representa del 20 al 40 % de las infecciones graves en pacientes con hepatopatía alcohólica. La presencia de ascitis o derrame pleural de gran volumen que son capaces de afectar la función respiratoria de manera mecánica.

El hígado recibe la sangre del sistema portal y la envía a la circulación pulmonar antes de que pase a perfundir al resto de órganos. Se ha propuesto que la sangre venosa portal contiene uno o varios factores proangiogénicos que se equilibran con uno o varios factores hepáticos antiangiogénicos (2, 12). El equilibrio inadecuado entre las concentraciones relativas de estos factores portales y hepáticos puede provocar una angiogenia anormal (3). El resultado final será una remodelación de la microvascularización pulmonar de consecuencias potencialmente graves para las funciones respiratoria y cardíaca (1).

En la cirrosis hepática se combinan una función deficiente del hígado con el *bypass* de la microcirculación hepática. El desarrollo de *shunts* portosistémicos, la disminución de la capacidad fagocítica del hígado y la frecuente traslocación bacteriana permiten que alcancen el pulmón citocinas inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina [IL] 1 y IL-8) y angiogénicas, bacterias circulantes, y endotoxinas que pueden dañar el endotelio pulmonar e inducir un reclutamiento de macrófagos intravasculares (4).

El curso clínico de los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal puede verse complicado por dos entidades de baja prevalencia, pero elevada

morbimortalidad, que corresponden al síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar que han cobrado especial interés en la actualidad en relación al éxito del trasplante hepático ortotópico (11). El primero se debe a una dilatación vascular intrapulmonar que genera un defecto en la oxigenación arterial y el segundo al aumento de la resistencia vascular pulmonar como consecuencia de la obstrucción del flujo a nivel del lecho arteriolar pulmonar (2).

Hablando específicamente del síndrome hepatopulmonar es considerado una causa de hipoxemia en pacientes con enfermedad hepática, debido a una vasodilatación intrapulmonar anormal, que conduce a un exceso de perfusión en relación a la ventilación. Generalmente, esta entidad se encuentra en pacientes con cirrosis hepática clínica, funcional e histológica, afectando entre un 4 y un 30% de estos pacientes (10). No se ha observado una correlación entre el grado de hipoxemia y el nivel de daño hepático, pero el riesgo parece ser mayor en los pacientes clasificados como Child C. (2) El Síndrome hepatopulmonar ha sido clásicamente definido por la tríada de enfermedad hepática avanzada, vasodilatación intrapulmonar localizada o difusa, e hipoxemia con aumento de la diferencia alvéolo-arterial de oxígeno (PA-aO₂) respirando aire ambiental (> 15 mm Hg en los menores de 64 años y > 20mmHg en los mayores de 64 años) (8). Sin embargo, esta definición es incompleta, ya que el síndrome se ha visto asociado a hipertensión portal sin cirrosis como es en los casos de trombosis de la vena porta, fibrosis hepática congénita o síndrome de Budd-Chiari (13). En relación a lo anterior parece más operativo definir el SHP por la coexistencia de disnea, cianosis, platipnea (disnea que aumenta en posición erecta), ortodeoxia (desaturación > 5% o caída > 4mmHg de PO₂ al pasar desde posición supina a

erecta) (15) y posible hipocratismo digital (7); todos a consecuencia de la hipertensión portal y el cortocircuito portosistémico (9).

La marca patogénica del SHP es la dilatación microvascular arterial pulmonar, que puede resultar de un tono arteriolar precapilar disminuido e involucrando, además, mecanismos de angiogénesis y remodelación (10). Se ha planteado que la vasodilatación a nivel pulmonar se debe al incremento de la producción vascular de moléculas vasodilatadoras, particularmente del óxido nítrico. Se ha descrito casos en que el aumento del NO exhalado se normaliza luego del trasplante hepático. No se conoce con exactitud el mecanismo del incremento del NO en estos pacientes pero, basado en un modelo animal de cirrosis hepática y SHP, se cree que existe un aumento de la producción de endotelina-1 en el hígado y en el epitelio biliar, que aumentaría la expresión de la enzima NO sintetasa endotelial (eNOS) en la circulación pulmonar, mediante la activación de receptores de ET-1 tipo B (10). En este SHP experimental, se ha observado además una acumulación de macrófagos intravasculares, los cuales transitoriamente producen NO sintetasa inducible (iNOS) y, progresivamente, hemoxigenasa tipo 1, agregándose además monóxido de carbono como agente patogénico (10). Se ha observado que la disminución del factor de necrosis tumoral-alfa (TNF- α), ya sea bloqueando su producción con pentoxifilina o disminuyendo la translocación bacteriana y de exotoxinas, presente en la cirrosis, se previene la acumulación de macrófagos y el aumento de la iNOS con lo que se atenúa el SHP (11). En definitiva, el trastorno fisiopatológico del SHP se debería a un tono vascular anormal con pérdida de la auto-regulación del flujo pulmonar y vasodilatación extrema (4). En lo que respecta a la hipoxemia que se presenta en este síndrome no existe un mecanismo único

que la explique. Los tres determinantes intrapulmonares de la hipoxemia son: la disminución de la relación ventilación-perfusión (V/Q), la presencia de *shunt* intrapulmonar y la alteración en la difusión de oxígeno, que explican la platipnea y ortodeoxia (14). La alteración V/Q, por la existencia de regiones pulmonares normalmente ventiladas pero sobreperfundidas, es clave para comprender el trastorno del intercambio gaseoso. Por otro lado, la difusión se encuentra también alterada, presumiblemente porque al encontrarse los capilares pulmonares dilatados, aumenta la distancia entre alvéolo y glóbulo rojo dificultando el equilibrio de gases, especialmente en estados hiperdinámicos propios del DHC (14). En estadios iniciales, el desequilibrio V/Q puede ser leve y el shunt modesto (< 10%) y raramente existe alteración de la difusión. En cambio, en estados más avanzados, todos los determinantes de la desoxigenación mencionados suelen coexistir. En definitiva, la difusión se encuentra severamente afectada por la intensa vasodilatación en el territorio pulmonar, asociada a la circulación hiperdinámica propia del estado cirrótico, y las modificaciones de ventilación-perfusión se expresan con mayor intensidad en relación a cambios posturales o a alteraciones parenquimatosas como atelectasias asociadas a la ascitis. Los pacientes con SHP presentan gases arteriales con hipoxemia comúnmente asociada a hipocapnia y aumento de PA-aO₂ siendo esta última un marcador precoz de enfermedad (14). La hipoxemia, elemento característico de este síndrome, permite clasificar a los pacientes según el nivel de gravedad. El estudio funcional espirométrico y de volúmenes pulmonares suele ser normal o levemente alterado y el estudio de difusión con monóxido de carbono (DLCO) puede estar alterado en grado moderado o severo, según el estadio del SHP (14).

En lo que respecta a la hipertensión portopulmonar, fue descrita por primera vez en 1951 por Mantz y Craige, y se caracteriza por la presencia de hipertensión pulmonar, definida por aumento de la resistencia vascular pulmonar en el territorio arteriolar, asociada a hipertensión portal, generalmente en el contexto de un paciente con enfermedad hepática subyacente (1). La hipertensión portopulmonar afecta entre un 2-5% de los pacientes con cirrosis hepática. La edad promedio de presentación es la quinta década de vida sin preferencia por género, mientras que la hipertensión pulmonar arterial idiopática o asociada a mesenquimopatía se presenta con mayor frecuencia en mujeres en la cuarta década de vida. El diagnóstico de HPP se define por la asociación de HPA e hipertensión portal (9). La OMS en el consenso de expertos del 2003 establece criterios hemodinámicos que definen esta condición a través del cateterismo derecho utilizando un catéter de Swan Ganz. El hallazgo de presión de arteria pulmonar media (PAPM) > 25 mmHg en reposo, asociado a una presión del capilar pulmonar o presión de oclusión (PAOP) < 15 mmHg y un aumento de la RVP > 240 dinas•s•cm-5 en concomitancia con hipertensión portal, permiten establecer el diagnóstico (5). Los hallazgos histopatológicos a nivel microvascular pulmonar son indistinguibles de las otras formas de HPA y se caracterizan por los cambios obliterativos y proliferativos que conducen a un aumento de la resistencia en el territorio vascular pulmonar. A nivel arteriolar es posible apreciar la presencia de arteriopatía plexiforme, hipertrofia de la media, fibrosis de la íntima, proliferación de la adventicia y necrosis fibrinoide. Asociado a lo anterior, se ha documentado la presencia de trombos y recanalización que resultan de trombosis *in situ* causada por injuria endotelial, agregación plaquetaria y un cierto estado de

hipercoagulabilidad concomitante (5). Si bien la etiopatogenia de esta entidad no es completamente comprendida, existe certeza que el desarrollo de la HPP es independiente de cual sea la causa de la hipertensión portal y de la severidad de ésta, es decir, no existe correlación entre la severidad de la enfermedad hepática y la de la HPA (15). Se postula que el daño microvascular arteriolar se debe a un desbalance entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores a favor de estos últimos, que causan daño endotelial y remodelación, proliferación del endotelio y del músculo liso y trombosis *in situ*. En relación a lo anterior, al aumentar el flujo sanguíneo pulmonar se produciría estrés en la pared vascular que activaría la cascada de eventos que lleva a los cambios histopatológicos de la HPP. Sin embargo, éste no es el único factor causal y es probable que exista una interacción entre mediadores angiogénicos a nivel del endotelio y músculo liso. Se han comunicado en estos pacientes niveles elevados de ET-1, un potente vasoconstrictor de territorio pulmonar y hepático, al cual se adjudica un papel patogénico, asociado a otros posibles desbalances de mediadores. La presencia de *shunt* portosistémico permite el paso de componentes vasoactivos desde la circulación esplácnica a la circulación pulmonar eludiendo el metabolismo hepático. Entre éstos se ha encontrado concentraciones elevadas de prostaglandinas F2 alfa, tromboxanos B2 y angiotensina 1. También se ha documentado la presencia de niveles disminuidos de la sintetasa de prostaglandinas que son responsables de la vasodilatación en el territorio vascular pulmonar de estos pacientes, potenciando finalmente una interacción conjunta que lleva a una mayor vasoconstricción y proliferación del endotelio (5). La gasometría arterial suele mostrar una hipoxemia leve a moderada, un aumento PA-aO₂ y una

ligera hipocapnia de alrededor de 30 mmHg. Los exámenes funcionales respiratorios pueden revelar una DLCO disminuida y una espirometría normal o restrictiva leve (14).

Como se comentó en los párrafos previos algunos autores sugieren la diferenciación bien fundamentada en el síndrome hepatopulmonar y en la hipertensión pulmonar condicionada por la hipertensión portal (4), sin embargo existe un factor que podría asociarse a la etiología que sería una baja producción de alfa uno antitripsina ya que es un producto hepático, y es de esperarse que en pacientes con falla hepática, disminuya, pudiendo condicionar hipoxemia, atrapamiento aéreo y datos similares a lo que se presenta en el EPOC, incluyendo la desaturación de oxígeno (16). El AAT es el arquetipo de una superfamilia de proteínas, las serpinas, muy extendidas en diversos organismos. Todas las serpinas comparten una misma estructura, consistente en un tronco formado por un armazón de láminas b y hélices a, que sostiene un bucle de 20 aminoácidos, en el que se sitúa el sitio activo móvil. Hay que señalar que existen dos zonas en el tronco, denominadas *breach* (hendidura o brecha) y *shutter* (postigo), que participan en muchos de los cambios conformacionales (fisiológicos o relacionados con mutaciones) que ocurren en las serpinas y determinan sus diversas formas y funciones. El AAT es el inhibidor de proteasa más abundante en el organismo humano, con unos valores en plasma entre 120-220 mg/dl en condiciones normales y una vida media de 3 a 5 días. Esta cantidad representa el 40 % del total, ya que el restante 60 % se encuentra impregnando los tejidos. Para mantener estos valores en sangre, el hígado produce diariamente 34 mg/kg de peso, cantidad que puede multiplicarse por 2 o incluso hasta por 5 veces ante

determinados estímulos, como algunos procesos inflamatorios, tumorales o infecciosos. Aunque la mayor proporción de AAT se sintetiza por los hepatocitos, otras células también contribuyen con cantidades mucho menores: células epiteliales alveolares, pancreáticas y colónicas. A diferencia de otras proteínas, como la albúmina, no se degrada en el intestino, por lo que puede detectarse en las heces. Debido a ello, se utiliza en la práctica clínica como marcador de pérdidas entéricas de proteínas en procesos de inflamación intestinal, como la diarrea crónica y la enfermedad celíaca. Aunque tradicionalmente la investigación se ha centrado en el impacto de la falta de proteína en el pulmón, el déficit de AAT forma parte de un grupo más amplio de enfermedades, las serpinopatías, con manifestaciones clínicas muy diversas, que van desde algunos tipos de demencia hasta enfermedades hematológicas (17). Todas tienen en común que la acumulación de la proteína anormal en la célula determina un daño que puede acabar con la muerte celular y las manifestaciones clínicas dependen de la pérdida celular: daño tisular por actividad proteolítica incontrolada debido a la pérdida de serpinas funcionantes y por depósito extracelular de las serpinas mutantes. Estos mecanismos se presentan de formas diferentes según el tipo celular afectado, ya sea en las neuronas o en los hepatocitos, y algunas de ellas, como en el caso de la AAT, tienen además manifestaciones clínicas relacionadas con la falta de función en el órgano diana. El AAT es una proteína con función de reactante de fase aguda, además de potentes propiedades antiinflamatorias. Su acción como inhibidor de la actividad elastasa, principalmente de los neutrófilos, ha dado lugar a la principal hipótesis sobre la fisiopatología del enfisema en el DAAT, el desequilibrio proteasa-antiproteasa 3 pero su espectro de acción es más

amplio. Se ha relacionado con la inhibición de la matriptasa implicada en algunos aspectos del aclaramiento mucociliar; inhibición de la caspasa-3 (16) relacionada con los mecanismos de apoptosis celular (17), y también con algunos efectos antiinfecciosos (*Escherichia coli*, *Cryptosporidium parvum*, *Pseudomonas aeruginosa*) e incluso antivirales (inhibición del virus de la inmunodeficiencia humana [VIH] 1). Se le atribuye además una función antiinflamatoria mediante la regulación de la inflamación mediada por interferón alfa y de la liberación de interleucina 10, no sólo en el pulmón, sino en otros órganos como el páncreas (17). El AAT forma complejos con múltiples moléculas, como cadenas Ig-kappa en mielomas y calicreína-3 (PSA) en la hipertrofia prostática. En condiciones que favorecen la oxidación, como la exposición al humo de tabaco o en exudados inflamatorios, la AAT pierde actividad. Se calcula que el 5-10 % de la AAT detectada en exudados inflamatorios es inactiva por esta razón, y se ve expuesta a la degradación por las metaloproteasas bacterianas más rápidamente que la AAT activa. Además de las funciones biológicas de la proteína en su conformación normal, los cambios estructurales derivados de los diferentes polimorfismos genéticos, especialmente los que implican la formación de polímeros, añaden algunos efectos biológicos proinflamatorios y quimiotácticos (17). La acumulación de polímeros a nivel intracelular desencadena estrés celular, fundamentalmente del retículo endoplásmico, por agotamiento de los mecanismos de degradación de la proteína anormal, que puede llevar a la muerte celular. Este hecho está claramente demostrado en el hígado (16) y existen algunas líneas de investigación que están trabajando en el impacto de la acumulación de polímeros en otras células productoras, como las células epiteliales alveolares, o en otras zonas,

como el intersticio, donde puede tener efecto proinflamatorio, por lo que las proteínas anómalas provocan alteraciones más diversas que exclusivamente la falta de funcionalidad.

Por todo lo anterior es que nosotros proponemos investigar como una de las probables causas de síndrome hepatopulmonar, a la deficiencia de alfa uno atitripsina (como producto del metabolismo hepático) y el patrón espirométrico que resultaría como un fenotipo del síndrome hepatopulmonar, que nos permitiría el ajuste del tratamiento específico, la prevención y tratamiento de los procesos de hipoxemia crónica, hiperreactividad bronquial o procesos infecciosos, como las neumonías.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con insuficiencia hepática pueden cursar con síndrome hepatopulmonar o con hipertensión hepatopulmonar como consecuencia de la misma y cuya fisiopatología está bien descrita. Fisiológicamente el alfa uno antitripsina se sintetiza en el hígado cuya deficiencia se ha relacionado en múltiples patologías, en los pacientes que cursan con la deficiencia de esta proteína, a nivel pulmonar presentan alteraciones del tipo enfisema pulmonar. En el contexto de que la alfa uno antitripsina se sintetiza en el hígado y que los pacientes con insuficiencia hepática presentan fibrosis hepática con muerte de los hepatocitos consecuentemente los niveles de dicha proteína se encontrarían disminuidos por lo que surge la pregunta de la presente investigación.

Pregunta de investigación

¿Existe alteración en los niveles de alfa uno antitripsina en pacientes con insuficiencia hepática y síndrome hepatopulmonar que condicione cierto grado de obstrucción o restricción pulmonar?

IV. JUSTIFICACIÓN

En México el alcoholismo es un problema serio de salud pública, que conlleva a la presentación de falla hepática progresiva, con daño sistémico secundario. El síndrome hepatorenal como ejemplo ha sido una de las manifestaciones sistémicas más estudiadas en los pacientes con insuficiencia hepática, sin embargo el síndrome hepatopulmonar ha tomado un nuevo auge en las investigaciones debido a que se ha visto que la mortalidad en los pacientes hepáticos aumenta cuando hay daño pulmonar.

Es por eso que nosotros proponemos investigar una de las probables causas de síndrome hepatopulmonar, la deficiencia de alfa uno atritripsina (como producto del metabolismo hepático) y el patrón espirométrico que resultaría como un fenotipo del síndrome hepatopulmonar, que nos permitiría el ajuste del tratamiento específico, la prevención y tratamiento de los procesos de hipoxemia crónica, hiperreactividad bronquial o procesos infecciosos como las neumonías.

V. HIPÓTESIS

a. Hipótesis nula:

Los niveles de alfa uno antitripsina son iguales en pacientes con insuficiencia hepática y síndrome hepatopulmonar, comparados con los sujetos sin datos de síndrome hepatopulmonar.

b. Hipótesis alterna:

Los pacientes con insuficiencia hepática y síndrome hepatopulmonar tienen niveles más bajos de alfa uno antitripsina comparados con los sujetos sin datos de síndrome hepatopulmonar.

VI. OBJETIVOS

a. OBJETIVO GENERAL:

Determinar la asociación entre los niveles de alfa uno antitripsina, el daño hepático y el síndrome hepatopulmonar.

b. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

1. Asociar el déficit de alfa uno antitripsina con el patrón espirométrico en pacientes con insuficiencia hepática.
2. Determinar si existe relación entre el grado de la insuficiencia hepática y el déficit de alfa uno antitripsina, así como la traducción espirométrica.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

a. DISEÑO DE ESTUDIO

- El estudio tiene un diseño observacional, transversal, analítico.

b. CRITERIOS DE SELECCIÓN Y EXCLUSIÓN

Se recogieron datos clínicos de todos los pacientes, incluyendo edad, sexo, antecedentes médicos, presencia de insuficiencia hepática CHILD B o C (definidos como B aquellos que obtuvieran un puntaje según la clasificación de Child Pugh de 7 a 9, y C con puntajes mayores a 10) y causa de la misma. Asimismo, se incluyó los niveles séricos de alfa uno antitripsina, el patrón espirométrico y se realizó la prueba de ortodeoxia. Los datos analíticos que se recopilaban fueron datos de la biometría hemática, tiempos de coagulación, así como de la química sanguínea incluidas pruebas de funcionamiento hepático.

Fue realizado durante los meses de noviembre de 2013 hasta marzo del 2014.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes del servicio de Medicina Interna de los Hospitales de la Secretaría de Salud del DF con el diagnóstico de insuficiencia hepática Child B o C y datos de síndrome hepatopulmonar.
2. Paciente que ingresen a los servicios de Urgencia y sean enviados a consulta externa de Medicina Interna de los Hospitales de la Secretaria de Salud del DF, con el diagnóstico de Insuficiencia Hepática Child B o C.
3. Pacientes internados en Medicina interna con cualquier otro padecimiento que tengan el antecedente de Insuficiencia hepática.
4. Pacientes de 18 a 70 años de edad.
5. Hombres y mujeres.

Criterios de Exclusión

1. Paciente que no firme el consentimiento informado
2. Paciente que no desee continuar con el protocolo
3. Pacientes que desarrollen encefalopatía hepática durante el estudio

Criterios de no Inclusión

1. Paciente con encefalopatía hepática que no puedan realizar espirometría.
2. Paciente con insuficiencia hepática y neumonía aguda que pueda modificar los parámetros gasométricos y espirométricos.

3. Pacientes con ascitis que condicione restricción para los movimientos respiratorios.
4. Pacientes con antecedentes de asma.
5. Pacientes con tabaquismo intenso, con un índice tabáquico >10
6. Pacientes con exposición a biomasa, con un índice exposicional >200hrs/año

Criterios de Interrupción.

1. Muerte de paciente que es aceptado en criterios de inclusión.
2. Abandono por parte del paciente de protocolo.
3. Diagnóstico de neumonía durante el estudio

Criterios de Eliminación.

1. Abandono por parte del paciente de protocolo.
2. Datos insuficientes para el análisis

c. CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fórmula para cálculo de tamaño de muestra en estudios transversales (6).

$$N = \frac{(Z\alpha/2)^2 (p (1-p))}{(d)^2}$$

Donde

N=Cálculo del tamaño de la muestra

$Z\alpha/2 = 1.96$ que representa el valor Z del error alfa con una confianza de 95% asignando a $\alpha = 0.05$

P = Prevalencia poblacional esperada para el evento en estudio (reportes previos)

d = Diferencia entre el valor de prevalencia poblacional esperada y el error aceptable. La prevalencia de síndrome hepatopulmonar se calcula en un 18.5% de los pacientes con insuficiencia hepática y la mayor incidencia de síndrome hepatopulmonar se refirió en 31.7% (7). Estudios que reportan el grado de fibrosis y la existencia de síndrome hepatopulmonar lo han marcado en 11.5%(8). Al promediar las prevalencias poblacionales de síndrome hepatopulmonar = 25%. El promedio de diferencia entre el valor esperado de prevalencia y el error aceptable fue de 13.4%

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.25 (1-0.25))}{(0.134)^2} = 40.24$$

d. MEDICIONES

Se obtuvieron los datos de 41 pacientes que cumplieron criterios de insuficiencia hepática Child-Pugh B y C, por medio de la hoja de recolección de datos aplicada a cada paciente se obtuvo la siguiente información de cada paciente incluyendo características generales y mediciones: nombre, sexo, edad, antecedentes crónico-degenerativos, transfusionales, historia de alcoholismo y tabaquismo así como infectocontagiosos. Se obtuvieron parámetros de biometría hemática, química sanguínea, tiempos de coagulación y pruebas de funcionamiento hepático, así como gasometría arterial de pie y decúbito, con el objetivo de clasificar la insuficiencia hepática y establecer si el paciente presenta o no síndrome hepatopulmonar.

Se clasificaron a los pacientes como con síndrome hepatopulmonar a los que cumplieron con dos de los siguientes datos: disnea, cianosis, platipnea (disnea que aumenta en posición erecta), ortodeoxia (desaturación > 5% o caída > 4mmHg de PO₂ al pasar desde posición supina a erecta).

Se tomó muestra única sanguínea siguiendo la normativa de toma de muestras para determinación de alfa-1 antitripsina: Extracción de 5 ml de sangre sin anticoagulante, Centrifugar y separar el suero, Fraccionar el suero en alícuotas de 500 µl (tubos de plástico), El análisis debe efectuarse, en lo posible, en muestra de suero frescas, En caso de no procesarse inmediatamente, las muestra se conservarán un máximo de una semana a 4-8 °C o congeladas a -20 °C, Evitar congelaciones y descongelaciones repetidas, Las muestras que se remitan al

laboratorio deben enviarse congeladas y en tubos de plástico herméticamente cerrados.

Se realizó espirometría de la siguiente manera: con el paciente sentado en una silla fija (sin ruedas) que tenga descansa-brazos; y la posición siempre debe ser con el tronco erguido y la cabeza ligeramente elevada y esta debe mantenerse durante todo el esfuerzo espiratorio. La colocación de la pinza nasal y de la boquilla. Esta última debe sujetarse con los dientes, sellar bien los labios alrededor de la boquilla y evitar obstruirla con la lengua. Se debe instruir para que el paciente inhale de manera rápida y completa hasta que llegue a su capacidad pulmonar total; Explicar que la exhalación es con máximo esfuerzo y sostenida hasta que el médico indique la terminación del esfuerzo.

e. DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE (Índice/indicador)	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Independiente Cuantitativa	18 a 70 años	Años
Sexo	Independiente Cualitativa	Femenino / Masculino	F / M
Grado de insuficiencia hepática	Independiente Cualitativa	A: 5-6 puntos B: 7-9 puntos C: 10-15 puntos	Puntos según escala de Child-Pugh
Síndrome hepatopulmonar	Dependiente Cualitativa	Disnea, cianosis, platipnea, ortodeoxia.	Clínico y % de saturación
Niveles séricos de alfa uno antitripsina	Dependiente Cuantitativa	Normal: 25-35mg/dl Disminuidos: <25mg/dl	mg/dl
Patrón espirométrico	Dependiente	Patrón obstructivo: VEF1/CVF <70 Grado de obstrucción: Leve: VEF1 >80% del predicho Moderado: VEF1 50% a 79% del predicho Severo: VEF1 30% a 49% del predicho Muy severo: VEF1 <30% del predicho Patrón sugestivo de restricción: VEF1/CVF >70% CVF <80% del predicho VEF1 <80% del predicho	Relación VEF1/CVF VEF1 en %

f. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se registraron los datos obtenidos de cada hoja de registro en cada paciente y se vaciaron en una hoja de Excel (Microsoft Office 2007), se consignaron los datos en la hoja de cálculo en valor numérico y de forma dicotómica en caso necesario. Se utilizó estadística descriptiva para frecuencia, promedios y medianas según el tipo de distribución de las variables. Para lo anterior se utilizaron medidas de tendencia central, T-student, chi cuadrada, ANOVA y tablas de riesgo. Se calculó la magnitud de asociación entre la presencia de síndrome hepatopulmonar y los niveles séricos de alfa uno antitripsina basados en razón de momios e intervalos de confianza, en base al programa OpenEpi versión 30.1

VIII. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS

Se estudiaron 41 pacientes que presentaron insuficiencia hepática Child B o C encontrándose las siguientes características demográficas. (Tabla 1)

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

IH %	Sexo %	Edad Años	SHP %	DEF A1-AT %	ESPIROMETRÍA %			BT \bar{X}	ALB \bar{X}	AST \bar{X}	ALT \bar{X}	GGT \bar{X}	TP \bar{X}	TPT \bar{X}	INR \bar{X}
					NO	O	SR								
Child B 21 (51.21)	F 1 (4.7) M 20 (95.2)	48	11 (52.38)	6 (28.6)	9 (42.8)	4 (19) (38)	8 (38)	2.5	2.7	72.38	36.61	262.71	13.5	32.6	1.38
Child C 20 (48.78)	F 3 (15) M 17 (85)	53.4	18 (90)	14 (70)	2 (9.5)	9 (45)	9 (45)	11.6	2	128.35	46.45	352.95	20.9	39.2	2.20
P= 0.9	P= 0.09	P= 0.09	P= 0.006	P= 0.004	P= 0.04	P= 0.004	P= 0.08	P= 0.002	P= 0.007	P= 0.01	P= 0.1	P= 0.9	P= 0.06	P= 0.07	P= 0.09

IH: insuficiencia hepática SHP: síndrome hepatopulmonar NO: patrón normal
 F:femenino BT: bilirrubina total O: obstructivo
 M:masculino ALB: albumina SR: patrón sugestivo de restricción

De la población total hubo predominio de pacientes masculinos con un 90.2%. La cantidad de pacientes que presentaban una clasificación de Child-Pugh B fue prácticamente igual de los que padecían insuficiencia hepática Child-Pugh C (21 y 20 pacientes respectivamente). Con una media de edad para los pacientes con Child Pugh B de 48 años, mientras que los pacientes con un Child Pugh C la media de edad fue de 53.4 años. Con respecto al síndrome hepatopulmonar se presentó en un 90% (18 pacientes) de los pacientes clasificados como Child Pugh C, mientras que en los Child Pugh B fue de 52.38%. Los pacientes que presentaron disminución de la concentración de alfa 1 antitripsina en los pacientes con Child Pugh B fue de 28.6% y de los pacientes Child Pugh C fue de 70%. A

nivel de la espirometría predominó un patrón normal en los pacientes con Child Pugh B seguido de un patrón sugestivo de restricción. En los pacientes Child Pugh C predominó el patrón obstructivo y sugestivo de restricción con un 45% ambos.

Se analizó la presencia de síndrome hepatopulmonar y la presencia de déficit de alfa uno antitripsina encontrando los siguientes resultados (Tabla 2)

TABLA 2. TABLA DE RIESGO			
	SÍNDROME HEPATOPULMONAR		TOTAL
	(+)	(-)	
(+)	17	3	20
α1- antitripsina	12	9	21
(-)	29	12	41

De los pacientes con síndrome hepatopulmonar, definido con la prueba de ortodeoxia, encontramos que 17 pacientes de 20, es decir 85%, presentaban síndrome hepatopulmonar y niveles de alfa uno antitripsina baja, por otro lado 9 pacientes de 12, es decir el 75%, sin síndrome hepatopulmonar tenían alfa uno antitripsina normal.

Realizando los cálculos basados en la razón de momios e intervalos de confianza encontramos los siguientes resultados (Tabla 3).

TABLA 3. CÁLCULO BASADOS EN RAZÓN DE MOMIOS E INTERVALOS DE CONFIANZA

TIPO	VALOR	IC
Razón de momios	4.25	0.9473- 19.07
Fracción etiológica en población general	44.83%	14.9- 74.76
Fracción etiológica en expuestos	76.47%	5.562-94.76

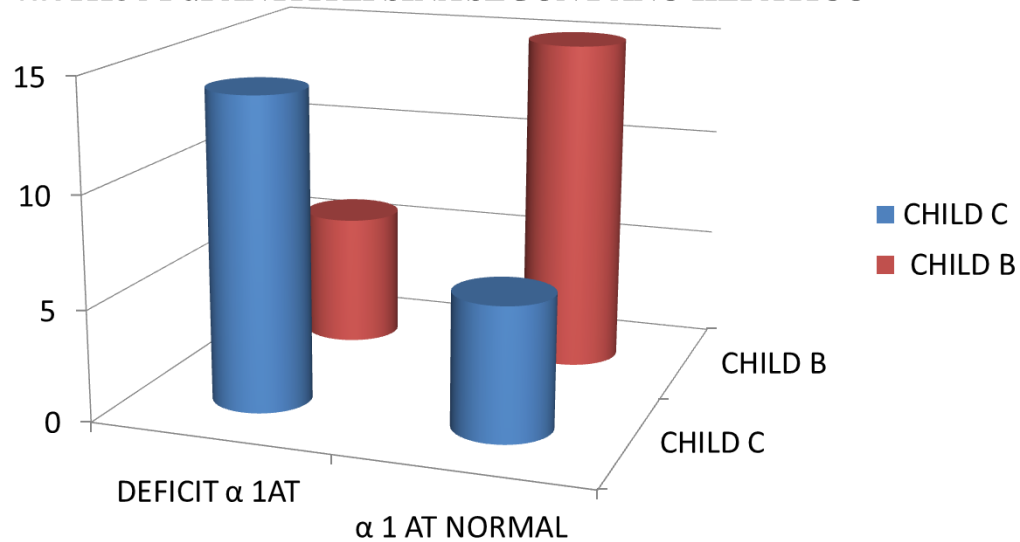
El déficit de alfa uno antitripsina es un factor que aumenta 3.25 veces (4.25) el riesgo de presentar síndrome hepatopulmonar, con una fracción etiológica calculada en expuestos (pacientes con déficit de alfa uno antitripsina) del 76.4%; es decir que otros factores, incluyendo el azar, explicarían la presencia de síndrome hepatopulmonar solamente en el 23.6% de los casos estudiados.

Al calcular la chi cuadrada con el fin de comparar proporción de pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y Child Pugh C, así como el déficit de alfa uno antitripsina encontramos un resultado de X^2 8.9 con una $P < 0.01$ (Tabla 4, Gráfico 1).

Tabla 4. X^2 para comparar proporción de pacientes Child B y C con déficit de $\alpha 1$ -AT

	CHILD C	CHILD B	TOTAL
CON DEFICIT DE $\alpha 1$ ANTITRIPSINA	14	6	20
SIN DEFICIT DE $\alpha 1$ ANTITRIPSINA	6	15	21
TOTAL	20	21	41
	$X^2 = 8.9$	$P \leq 0.01$	

**GRÁFICO 1.
NIVELES DE α 1 ANTITRIPSINA SEGÚN DAÑO HEPÁTICO**



Lo anterior nos apoya a rechazar la hipótesis nula y confirmar la alterna, existe evidencia estadística que a mayor daño hepático (mayor puntaje en la escala de Child) disminuye significativamente los niveles séricos de alfa uno antitripsina.

Al analizar la t-student para las medias aritméticas de la concentración de alfa uno antitripsina en pacientes con síndrome hepatopulmonar y sin él encontramos un valor de $t=1.86$ con una $p=0.07$ para varianzas iguales, sin embargo al calcular la homogeneidad de las varianzas (corrección Hartley) encontramos $P \leq 0.00002$, traduciendo una diferencia francamente significativa entre los niveles de alfa uno antitripsina fuera de rango normal y la aparición de síndrome hepatopulmonar. (Tabla 6)

TABLA 6. T-STUDENT PARA RELACIONAR NIVELES DE α 1-AT Y SÍNDROME HEPATOPULMONAR

	MUESTRA	MEDIA	DESV. STD	ERROR STD
Síndrome hepatopulmonar ausente	4	37.7	32.2	16.1
Síndrome hepatopulmonar presente	18	23	7.45	1.75

P = 0.00002

Al realizar el análisis de varianza (ANOVA) por la presentación del patrón espirométrico y el valor medio de concentración de alfa un antitripsina encontramos un valor ANOVA para el valor espirométrico normal de 28 con una desviación estándar de 3.5, para el grupo de patrón espirométrico restrictivo encontramos un valor medio de 28.5, con una desviación estándar de 8.3 y para patrón espirométrico obstructivo media de 23 con una desviación estándar de 3.3. El total de la prueba de varianza es de 13.85 con un IC calculado 95%, 19.3-26.6, con un valor de P significativo en <0.0009 (TABLA 5)

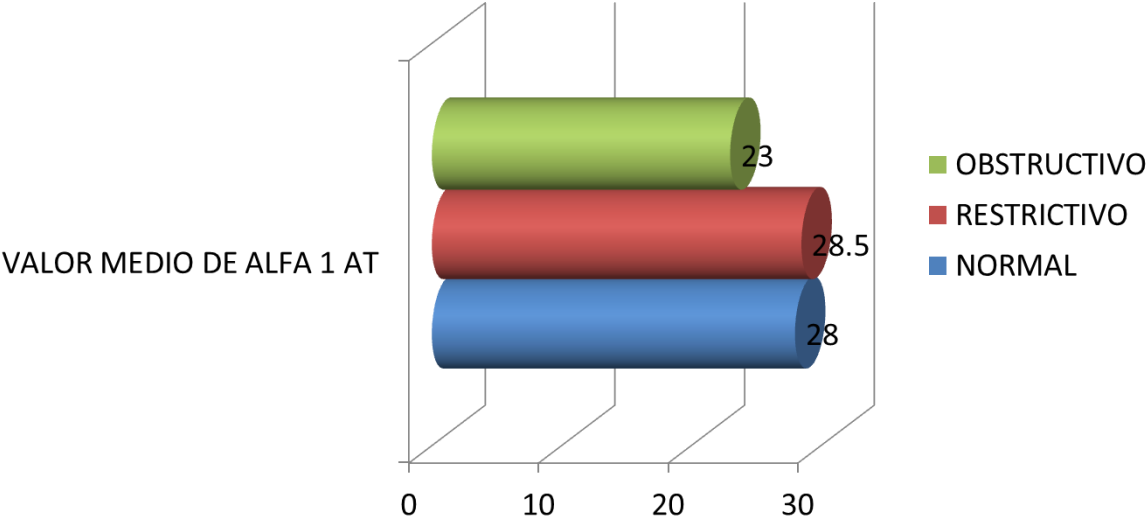
**TABLA 5. ANÁLISIS DE VARIANZA
PATRÓN DE ESPIROMETRÍA Y MEDIA DE CONCENTRACIÓN DE α 1 ANTITRIPSINA**

	Número de pacientes	\bar{X} de concentración de α 1-AT	Desviación estándar	Intervalos de confianza
Espirometría normal	11	28	3.5	23.98 – 32.01
Espirometría sugestiva de restricción	17	28.5	8.3	25.42 – 31.57
Espirometría obstructiva	13	23	3.3	19.39 – 26.60

Test para la igualdad de varianzas:
Chi cuadrada 13.8851
P=0.000965813

Según el resultado de ANOVA el grupo de espirometría normal y patrón sugestivo de restricción (11 y 17 pacientes respectivamente) mostró una media de concentración de alfa uno antitripsina prácticamente igual (28 y 28.5), sin embargo el grupo de espirometrías con patrón obstructivo la concentración de alfa uno antitripsina fue significativamente más baja (23, IC 95% [21-24]) valor P=0.03 (GRAFICO 2).

GRÁFICO 2. PATRONES ESPIROMÉTRICOS SEGÚN LOS NIVELES SÉRICOS DE α 1 ANTITRIPSINA



IX. DISCUSIÓN

El síndrome hepatopulmonar es una de las complicaciones más prevalentes en los pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh B y C, se han descrito múltiples factores que favorecen el desarrollo de dicha complicación, sin embargo no existe literatura donde se asocie los niveles de la proteína alfa uno antitripsina (como producto hepático) con el desarrollo de síndrome hepatopulmonar en los pacientes con insuficiencia hepática.

Los resultados obtenidos en el presente estudio demuestran la relación que existe entre el grado de insuficiencia hepática y los niveles de concentración sérica de alfa uno antitripsina, siendo éstos más bajos en los pacientes con insuficiencia hepática Child C ($P \leq 0.01$). De manera independiente al grado de insuficiencia hepática, los niveles anormales de alfa uno antitripsina se asocian de manera estadísticamente significativa ($P=0.00002$) al desarrollo de síndrome hepatopulmonar. Confiriendo esta baja en los niveles séricos de alfa uno antitripsina un riesgo 3.25 veces mayor de presentar síndrome hepatopulmonar. De acuerdo a este estudio, lo previamente descrito se traduce espirométricamente en un patrón obstructivo ($P=0.03$).

Cabe mencionar que los resultados de este estudio no pueden aplicarse a la población en general ya que hubo un predominio de hombres en la muestra obtenida (37 de 41, 90%), por lo que se deberán conducir estudios donde se estudien igual número de hombres y mujeres. Por otro lado, el presente estudio

carece de las mediciones de la presión pulmonar y de óxido nítrico a nivel sérico lo cual podría ser el objetivo de siguientes estudios para establecer la etiología más específica que nos explicara los cambios hepatopulmonares que no solo se observan por exámenes de laboratorio si no también clínicamente (acropaquias, cianosis, desaturación).

X. CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio nos llevan a concluir que los niveles anormales de alfa uno antitripsina se asocia significativamente con la presencia de síndrome hepatopulmonar y que confiere un riesgo 3.25 veces mayor de padecerlo. La disminución en las concentraciones séricas de dicha proteína se asocia de manera significativa con el grado de insuficiencia hepática, a mayor grado de insuficiencia hepática menor resultaron los niveles de alfa uno antitripsina.

Por otro lado, los pacientes que presentaron un patrón obstructivo en la espirometría, presentaron niveles séricos de alfa uno antitripsina menores que aquellos con patrón espirométrico normal o sugestivo de restricción, consecuentemente los pacientes con obstrucción fueron en su mayoría aquellos que cursaban con una insuficiencia hepática Child Pugh C.

Lo anterior muestra evidencia significativa con respecto a la relación entre el grado de insuficiencia hepática, los niveles séricos de alfa uno antitripsina y la presentación de síndrome hepatopulmonar con una traducción espirométrica de obstrucción, presentándose como un epifenómeno o factor asociado a los componentes etiológicos previamente conocidos del síndrome hepatopulmonar.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol.* 2006;12:526-38.
2. Martinez-Palli G, Vidal JB, Beltran J, Taura P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease. *Crit Care Med.* 2005;33:269.
3. Aucejo F, Miller C, Vogt D, Egtesad B, Nakagawa S, Stoller JK, et al. Pulmonary hypertension after liver transplantation in patients with antecedent hepatopulmonary syndrome: a report of 2 cases and review of the literature. *Liver Transpl.* 2006;12:1278-82.
4. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, Savale L, Sitbon O. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2007;21:141-59.
5. Halank M, Ewert R, Seyfarth HJ, Hoeffken G. Portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol.* 2006;41:837-47.
6. Mejia Arangure JA et al. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:381
7. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: What causes water to flow uphill? *Circulation* 2002; 105: 47
- 8.-Godart F, Rey Ch. Platypnea-orthodeoxia syndrome. A probably underestimated syndrome? *Chest* 2001; 119: 1624-5.

- 9.- José Luis Ibarrola-Calleja, Francisco Nuñez B, Mauricio Rodríguez G, et al. Hipertensión portal. *Acta médica grupo Ángeles* 2011; 9:83-91.
- 10.- Varghese J, Ilias-Basha H, Dhanasekaran R, Singh S. Hepatopulmonary syndrome-Past to present. *Annals of Hepatology* 2007; 6: 135-42
- 11.- Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: recent literature (1997 to 1999) and implications for liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6 (suppl 1): S31-S35.
- 12.- Regev A, Yeshurun M, Rodriguez M, Sagie A, Neff GW, Molina EG, Schiff ER. Transient hepatopulmonary syndrome in a patient with acute hepatitis. *J Viral Hepat* 2001; 8: 83-6.
- 13.- Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci* 2003; 48: 556-60.
- 14.- Lima BLG, Franca AVC, Pazin-Filho A, et al. Frequency, clinical characteristics and respiratory parameters of hepatopulmonary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:42-8.
- 15.- Pavoni D, Ragazzo S, Driussi M, Antonini-Canterini F, Pavan D, Zardo F, et al. Transient platypnea-orthodeoxia like syndrome induced by propafenone overdose in a young woman with Ebsteins anomaly. *Ital Heart J* 2003; 4: 891-4.
- 16.- Beatriz Lara. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(Supl 4):2-8
- 17.- Janciauskiene S, Nita I, Subramaniam D, Li Q, Lanacaster JR, Matalon S. Alpha-1 antitrypsin inhibits the activity of the matriptasa catalytic domain in vitro. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2008;39:631-7.

XII. ANEXOS

ANEXO 1 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

HOSPITAL GENERAL "XOCO"

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

DEFICIENCIA DE SINTESIS DE ALFA UNO ANTITRIPSINA ASOCIADA AL SINDROME HEPATOPULMONAR

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

SEXO: _____ **EDAD:** _____

ANTECEDENTES:

TABAQUISMO (cigarros al día, tiempo del tabaquismo)

EXPOSICIÓN A BIOMASA (horas al día, tiempo de exposición)

ASMA:

ALCOHOLISMO (tiempo de consumo y patrón de consumo)

OTRAS TOXICOMANÍAS:

TRANSFUSIONES:

OTROS:

BIOMETRÍA HEMÁTICA:

Leuc	Neut	Linf	Mon	Eos	Bas	Eritros	Hb	Hto.	VCM	HCM	Plaq.

QUÍMICA SANGUÍNEA:

Glu	Urea	BUN	Creat	A.Urico

PRUEBAS DE FUNCIÓN HEPÁTICA:

BT	BD	BI	PT	ALB	AST	ALT	FA	GGT

TIEMPOS DE COAGULACION

TP	TPT	INR

NIVELES DE ALFA UNO ANTITRIPSINA:**ESPIROMETRÍA**

RELACIÓN VEF1 / CVF	VEF1

CLASIFICACIÓN CHILD PUGH

PUNTAJE	CLASIFICACIÓN

GASOMETRÍA ARTERIAL

pH	pCO2	pO2	HCO3	EB	SAT	LACT

ANEXO 2 CONSENTIMIENTO INFORMADO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
HOSPITAL GENERAL "XOCO"
HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACION EN
ESTUDIO DE INVESTIGACION

TÍTULO: "ASOCIACIÓN ENTRE LA DEFICIENCIA DE SINTESIS DE ALFA UNO ANTITRIPSINA Y SINDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA"

INVESTIGADOR: Elizabeth Rodríguez Romero, Nayeli Jiménez Saab, César Ivan Elizalde Barrera.

LUGAR: Hospital General "Xoco"

II- PROPÓSITO DEL ESTUDIO:

Determinar la correlación entre los niveles de alfa uno antitripsina, el daño hepático y el síndrome hepatopulmonar.

III- PARTICIPANTES DEL ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico de Insuficiencia Hepática Child B o C que cumplan criterios de inclusión.

IV- PROCEDIMIENTOS:

Toma de muestras sanguíneas, así como realización de espirometría.

V-RIESGOS E INCOMODIDADES

En lo que respecta a la toma de muestras puede haber dolor en la zona de punción, así como hematoma en dicha zona.

Al momento de realizar espirometría se puede presentar sensación de falta de aire o tos.

VI-BENEFICIOS

Se conocerá la función pulmonar de los participantes del estudio, lo que permitirá iniciar, de ser necesario, medidas terapéuticas para el control de las alteraciones encontradas.

VII- PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos obtenidos se utilizarán con fines de investigación. Al momento de la presentación de los resultados éstos serán anónimos.

VIII- PARTICIPACIÓN Y RETIRO VOLUNTARIOS

El paciente participará de manera voluntaria en el estudio y puede abandonar el mismo en el momento q lo desee.

IX-CONSENTIMIENTO

He leído la información de esta hoja de consentimiento, o se me ha leído de manera adecuada. Todas mis preguntas sobre el estudio y mi participación han sido atendidas.

Yo autorizo el uso y la divulgación de mi información de salud a las entidades antes mencionadas en este consentimiento para los propósitos descritos anteriormente.

Al firmar esta hoja de consentimiento, no se ha renunciado a ninguno de los derechos legales.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del Investigador Principal

Si aplica

Firma del Padre

Fecha

Firma de la Madre

Fecha

Firma del representante legal autorizado

Fecha

_____ Relación con el participante (cuando aplica)

ANEXO 3 CRONOGRAMA

	OCT 2013	NOV 2013	DIC 2013	ENERO 2014	FEBRERO 2014	MARZO 2014	ABRIL 2014
Revisión bibliográfica	X						
Planteamiento del problema. Justificación. Objetivos. Hipótesis.	X						
Metodología Cálculo de la muestra	X	X					
Presentación a comité de ética			X				
Recolección de datos				X	X		
Análisis estadístico						X	
Publicación							X