

11227



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE MICHOACAN**



DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES DE LA FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL "DR. MIGUEL SILVA"

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

**ALTERACIONES PULMONARES EN PACIENTES CON
CIRROSIS HEPATICA**

TESIS QUE PRESENTA

Dr. JAIME ANTONIO POSADAS BERBER

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIZACION EN
MEDICINA INTERNA

ASESORES DE TESIS

Dra. AMALIA ESQUIVEL LOPEZ

Dr. ALFREDO LOPEZ MENDOZA

COASESORES

Dra. SANDRA HUAPE ARREOLA

M.C. HUMBERTO RUIZ VEGA

MORELIA, MICHOACAN SEPTIEMBRE DEL 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

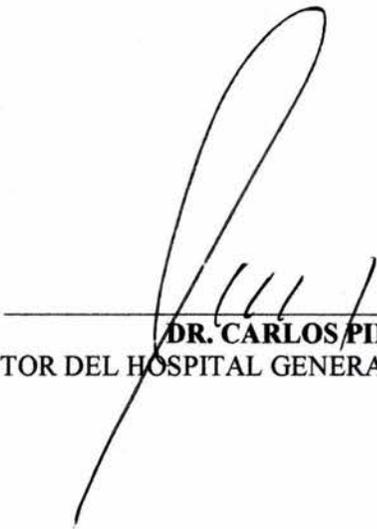


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

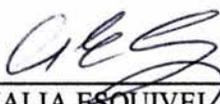
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

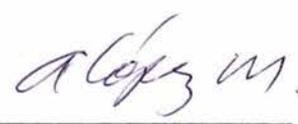
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.


DR. CARLOS PINEDA MARQUEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA "Dr. MIGUEL SILVA"

ASESORES DE TESIS


DRA. AMALIA ESQUIVEL LOPEZ


DR. ALFREDO LOPEZ MENDOZA

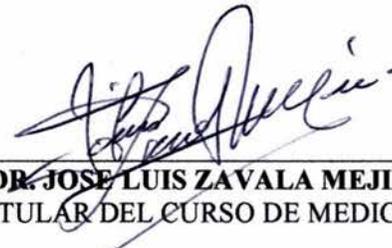
COASESORES


DRA. SANDRA HUAPE ARREOLA


MAESTRO HOMBRETO RUIZ VEGA
Secretaría de Salud de Michoacán
HOSPITAL GRAL.
"DR. MIGUEL SILVA"
Enseñanza e Investigación


DR. JUAN MANUEL VARGAS ESPINOSA
JEFE DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL DE MORELIA "Dr. MIGUEL SILVA"


DR. JOSE ANTONIO ALANIS UGARTE
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA


DR. JOSE LUIS ZAVALA MEJIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA


SUBDIVISIÓN DE ESTADÍSTICA Y ORGANIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Janette Herrejón que desde que la conocí llenó de alegría mi corazón y es ahora el amor de mi vida, mi mayor inspiración y la motivación de cada día. Te amo chaparrita.

Mamá, para ti que me has dado la vida y has caminado hombro a hombro conmigo desde mis inicios con ese amor tierno e incondicional que solo tú me puedes brindar. Mami te amo.

Papá a ti que me has ayudado con esos consejos que solo el tiempo los convierte en sabios y que han hecho de mí, un hombre de bien. Gracias por tu amor fraterno y por tu esfuerzo, ten la seguridad de que no te defraudaré. Te quiero mucho.

A ustedes hermanos con quienes crecí y viví en armonía tantos años y de quienes recibí la protección, el apoyo y el cariño que siempre guardo en mi. Mil gracias.

A mi nueva familia de quien he recibido afecto, respeto, cariño y admiración y quienes depositaron en mí la confianza para hacer feliz a la que ahora es mi esposa. Gracias FAMILIA HERREJON CHAVEZ por darme la oportunidad de conocerlos saben que son bien correspondidos.

A ustedes que creyeron siempre en mí y con quienes he pasado momentos inolvidables de niñez, juventud y ahora, luego de poco más de 20 años de amistad seguimos disfrutando como siempre de las cosas bellas de la vida. Gracias Samuel, gracias Marco y gracias Juan.

Al inhaloterapeuta Jorge Sandoval compañero y amigo quien fue pieza importante en la elaboración de este protocolo de tesis. Gracias por tu esfuerzo y dedicación.

Gracias a mis maestros y amigos del Hospital General "Dr. Miguel Silva" a quienes les aprendí los detalles finos de la medicina: Respeto, humanidad, bondad y afecto hacia los que lo necesitan.

A TODOS, MIL GRACIAS

INDICE

RESUMEN	1
PROBLEMA Y ANTECEDENTES	3
JUSTIFICACION	8
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	19
DISCUSION	31
CONCLUSIONES	35
RECOMENDACIONES	37
BIBLIOGRAFIAS	39

RESUMEN :

PROBLEMA Y ANTECEDENTES: La primera descripción de disfunción hepática e hipoxemia fue hecha por Flückinger en 1884. Desde entonces, varios investigadores se han dedicado a estudiar esta relación fisiopatológica entre cirrosis y el daño pulmonar. Casi 100 años después de aquella descripción hecha por Flückinger, en 1977 Kennedy y Knudson fueron los primeros en sugerir a esta relación fisiopatológica con el nombre de SINDROME HEPATOPULMONAR.

La cirrosis es un padecimiento frecuente en todo el mundo y el conocer más al respecto y de sus complicaciones, nos va a permitir ofrecerles nuevas y oportunas alternativas, las cuales en un futuro podrían mejorar su calidad de vida.

OBJETIVOS: descubrir la frecuencia con la que se presenta en nuestro medio, las alteraciones pulmonares en pacientes con cirrosis, detectados mediante gasometría arterial y espirometría y en forma secundaria, la relación entre el grado de insuficiencia hepática y los cambios encontrados en las pruebas de función respiratoria de pacientes no fumadores y fumadores que no tienen EPOC.

HIPOTESIS: Los trastornos pulmonares debidos a daño hepático crónico demostrados mediante espirometría y gasometría en nuestro medio, tienen una prevalencia similar a lo publicado en otras series con instrumentos de diagnóstico más sofisticados.

METODOLOGIA: Un total de 55 pacientes con cirrosis fueron clasificados en tres grupos de acuerdo al grado de insuficiencia hepática e investigados mediante un estudio clínico, epidemiológico, comparativo, observacional y transversal, usando como variables la determinación de la presión parcial de oxígeno (PaO_2), la presión parcial de bióxido de carbono (PaCO_2) y la relación alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno (AaDO_2), todo ello en sangre arterial y pruebas espirométricas como la capacidad vital forzada (CVF) y el volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF_1) en condiciones de estabilidad clínica. Se excluyeron los pacientes con ascitis a tensión, sangrado de tubo digestivo alto o bajo activo, encefalopatía grado II o mayor, bronquitis mucosa simple, enfisema pulmonar, bronquitis crónica, policitemia y cualquier cardiopatía primaria.

RESULTADOS: Se estudiaron 56 pacientes con cirrosis de los cuales uno no cooperó al momento de la realización de la espirometría por lo que se excluyó del protocolo. De los 55 pacientes que completaron el estudio, 39 (70.9%) fueron hombres con una edad promedio de 46.8 ± 14.5 y 16 (29.1%) fueron mujeres

quienes tuvieron un promedio de edad de 51.5 ± 14.6 . Todos los participantes fueron clasificados según el puntaje de Child-Pugh como grado A (10 / 18.1%), grado B (25 / 45.4%) y grado C (20 / 36.3%). El agente etiológico más frecuente fue el alcohol. Solamente un paciente hombre tenía antecedente de etilismo crónico intenso y marcador para hepatitis C positivo. 29 pacientes (52.7%) tenían el antecedente de tabaquismo y solamente 14 de ellos (48.2%) tenían un índice tabáquico mayor de 12 paquetes/año.

En el promedio de los resultados obtenidos en la gasometría y en la espirometría se observa que la AaDO₂ es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia hepática y en relación a la CVF y el VEF₁, los volúmenes disminuyen mientras más daño hepático se tiene. Ni la PaO₂ ni la PaCO₂ encontrados en la gasometría arterial tuvieron valor estadísticamente significativo al relacionarlo con el puntaje de Child-Pugh. Tampoco hubo relación estadísticamente significativa entre el índice tabáquico, las variables y el grado de daño hepático. Al establecer la relación entre el grado de insuficiencia hepática, la AaDO₂, la CVF y el VEF₁ se encontró una correlación estadísticamente significativa con una $p < 0.0001$.

Al analizar la relación entre AaDO₂, el VEF₁, la CVF y el grado de insuficiencia hepática por grupos, se encontró que existe una diferencia entre ellos, siendo estadísticamente significativa al hacer la comparación entre el grupo A y C y entre el grupo B y C de Child-Pugh con una $p < 0.0001$. Al buscar las variables más significativas estadísticamente que son el AaDO₂ >15 mm/Hg, CVF < 80% y VEF₁ < de 80% en cada uno de los pacientes cirróticos, se observó que 18 pacientes (32.7%) cumplieron con estos requisitos por lo que suponemos que se trata de los enfermos con mayor daño pulmonar.

CONCLUSIONES: Las alteraciones pulmonares encontradas en los cirróticos de nuestro estudio mediante espirometría y gasometría arterial, son similares a las reportadas en la literatura mundial con instrumentos de medición menos costosos y de mayor disponibilidad. Las variables que tuvieron una correlación estadísticamente significativa para la detección de los trastornos pulmonares fueron el AaDO₂, la CVF y el VEF₁. La PaO₂, la PaCO₂ y el índice tabáquico son variables que no se correlacionaron estadísticamente con el grado de insuficiencia hepática ni con alguno de los trastornos pulmonares.

PROBLEMA Y ANTECEDENTES

La primera descripción de disfunción hepática e hipoxemia fue hecha por Flückinger⁽¹⁾ en 1884. La describió en una mujer de 37 años de edad con cirrosis presumiblemente secundaria a sífilis quien tenía cianosis, dedos en palillo de tambor. El examen postmortem se demostró dilatación de las venas en los pulmones y en otros órganos.

En 1956, Rydell y Hofbauer⁽²⁾ describieron a un hombre de 11 años de edad con cirrosis juvenil, hepatoesplenomegalia, cardiomegalia y una saturación de oxígeno de 73% que falleció a los 22 años de edad sin diagnóstico. En la necropsia se demostraron numerosos canales arteriovenosos pulmonares y daños a nivel cardiovascular, en riñones y en páncreas.

En 1977, Kennedy y Knudson⁽³⁾ describieron a un paciente con cirrosis alcohólica quien desarrolló hipoxemia post esfuerzo y ortodeoxia y fue estudiado mediante espirometría, gasometría y necropsia encontrando cortos circuitos arteriovenosos a nivel de la circulación pulmonar. Prácticamente ellos fueron los primeros en sugerir el término de **SINDROME HEPATOPULMONAR**. Sin embargo en 1994, Krowka y Cortese⁽⁴⁾ consolidaron la definición de este síndrome al limitar la presión parcial de oxígeno por debajo de 70 mm/Hg como uno de los criterios más importantes ya que puede existir vasodilatación intrapulmonar sin

hipoxemia lo que remarca hasta ese momento una función pulmonar adecuada. En 1966 Berthelot y cols ⁽⁵⁾ fueron los primeros en demostrar una marcada dilatación precapilar (> 500 um de diámetro) en 13 pacientes con cirrosis que fueron sometidos a necropsia.

Aunque la patogenia de la cirrosis hepática y sus efectos deletéreos en otros órganos a causa de los trastornos cardiocirculatorios ⁽²⁻⁹⁾ (shunt y vasodilatación por efecto del oxido nítrico, factor natriurético auricular, péptido relacionado con el gen de calcitonina, neurocinina A, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, factor activador plaquetario, glucagon, estrógenos y prostaglandinas) han sido bien estudiados, es cierto que también existen algunas entidades más conocidas que otras, por lo que los trastornos que ocurren en órganos vitales como el corazón, riñón, cerebro y pulmones ^(2,11,13) a causa del daño hepático crónico, poco se describen en nuestro medio como papel importante en el pronóstico a corto, mediano y largo plazo, su relación con otros factores como estado nutricional, tabaquismo, grupo étnico, estilo de vida, etc. y más aún, como causa principal de muerte. Tulafi C. y cols. ⁽¹²⁾ publicaron en marzo del 2002 que los trastornos de difusión pulmonar en pacientes con cirrosis son inducidos primariamente por una perfusión pulmonar inadecuada. Estudios hechos en México ⁽⁹⁾ revelan que el Síndrome Hepatopulmonar es una complicación frecuente de la cirrosis además de ser un marcador de mal pronóstico ya que una vez que se instala y se diagnostica la enfermedad, el 40% de los pacientes muere a los 2.5 años y cuando el paciente deja de responder al oxígeno suplementario se observa un rápido deterioro de la función pulmonar que puede llevar a la muerte en un lapso promedio de 2 meses ^(9,13). Desgraciadamente en este estudio de revisión realizado en México ⁽⁹⁾ no se

menciona la prevalencia de pacientes encontrados con este síndrome y solo se limita a concluir que se trata de un padecimiento frecuente.

Las manifestaciones de enfermedad pulmonar ocasionada por falla hepática pueden incluir hipertensión pulmonar, lesión pulmonar aguda, enfermedad restrictiva u obstructiva, fibrosis pulmonar derrame pleural y varios trastornos en el intercambio de gases ⁽⁸⁾. El síndrome hepatopulmonar es una de las muchas manifestaciones extrahepáticas de la insuficiencia hepática con una incidencia reportada entre el 13 y el 47% según publicaciones hechas en 1999 por Victor L. Scott y cols ⁽⁸⁾. La hipertensión portopulmonar como consecuencia de la hipertensión portal según Rohit Budhiraja y cols ⁽¹³⁾ es poco común, sin embargo utilizando estudios hemodinámicos se ha estimado que la prevalencia es de entre 2 y 5%, y en pacientes que cumplen un programa para trasplante de hígado se ha llegado a encontrar hasta 12% de prevalencia en diferentes estudios. En el estudio publicado por P. Schenk y cols ⁽¹⁴⁾ en el 2002, se encontró una prevalencia por arriba de 33% de pacientes con síndrome hepatopulmonar y una gran correlación entre los trastornos gasométricos/ecocardiográficos, con el grado de insuficiencia hepática según la clasificación de Child-Pugh.

La vasodilatación pulmonar periférica demostrada en varios estudios ^(8,9,15) parece ser una de la bases fisiopatológicas más significativas en la patogénia del daño pulmonar en cirróticos además de ser un valor predictivo de mortalidad antes y después del trasplante. Hasta el momento no existe un tratamiento médico eficaz para este tipo de pacientes y el único que en algunos pudiera ser eficiente es el trasplante hepático ortotópico ^(8,17-20).

Existen descritos en la literatura internacional varios criterios para el diagnóstico del Síndrome Hepatopulmonar y estos van desde las triadas clásicas de enfermedad hepática crónica, hipoxemia y dilatación vascular pulmonar^(9,14,15) o también cirrosis hepática, presión parcial de oxígeno arterial menor a 70 mm/Hg y vasodilatación pulmonar⁽⁸⁾, hasta la descripción clínica y paraclínica de hepatopatía generalmente crónica, anomalía gasométrica arterial que consiste en hipoxemia grave sin hipercapnea, aumento de la presión parcial de oxígeno respirando oxígeno suplementario del 100%, gradiente alveolo capilar mayor o igual a 15 mm/Hg en reposo, en decúbito supino y respirando aire ambiente y vasodilatación pulmonar en ausencia de patología cardiopulmonar primaria⁽¹⁰⁾. Otra descripción del síndrome es la presencia de signos y síntomas de disfunción hepática, disnea, platipnea, ortodeoxia, dedos en palillo de tambor y cianosis⁽⁹⁾.

En uno de los estudios más recientes publicado en el 2003 por Peter Schenk y cols⁽³¹⁾ se encontró que de la población de cirróticos estudiada (111), el 24.3% tenían Síndrome Hepatopulmonar diagnosticado mediante ecocardiograma transtorácico de contraste, pruebas de función respiratoria, gasometría arterial y radiografía de tórax. Además se demostró que la supervivencia de los pacientes que tenían el Síndrome Hepatopulmonar fue menor a los que no la tenían 10.6 meses vs 40.8 meses respectivamente.

Hasta el momento, se ha comprobado que la utilización de tecnologías avanzadas como el ecocardiograma de doble contraste que es el estándar de oro no invasivo, la angiografía pulmonar como estándar de oro invasivo y el gammagrama ventilatorio perfusorio, son fundamentales para la demostración estricta del Síndrome Hepatopulmonar^(8,14-17,20). Desgraciadamente la mayoría de las

instituciones de nuestro medio no cuentan con esta infraestructura por lo que la limitación para el diagnóstico se hace evidente y desafortunada para quien la padece.

JUSTIFICACION

En este Hospital se suele diagnosticar más frecuentemente el síndrome hepatorenal, la gastropatía portal hipertensiva y la encefalopatía como complicación y causa de daño a otros órganos por la cirrosis y se desconoce la existencia de pacientes con trastornos pulmonares secundarios a esta misma entidad, a pesar de contar con una considerable cantidad de enfermos que ingresan anualmente por esta causa. Probablemente la falta de información acerca del padecimiento y la carencia de instrumentos de gabinete apropiados y sofisticados nos hacen ignorar esta posibilidad diagnóstica. Afortunadamente se ha demostrado que la hipoxia en sangre arterial <70 mm/Hg encontrada en pacientes con cirrosis sin daño cardíaco, se correlaciona fuertemente con los cambios de vasodilatación y shunts intrapulmonares encontrados en el ecocardiograma⁽¹⁴⁾ así como el aumento en la relación alveolo/arterial de acuerdo a la presión parcial de oxígeno de cada paciente.

Se consultó en la base de datos del departamento de estadística del Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" los expedientes de pacientes egresados durante los periodos comprendidos entre 1997 y 2002 y no se encontró ninguna

evidencia de algún paciente que haya sido diagnosticado con Síndrome Hepatopulmonar o daño pulmonar asociado a la cirrosis. Esto quizá se deba a la dificultad que ofrece el demostrarlo desde el punto de vista paraclínico con nuestros recursos, por lo que en este trabajo de investigación, pretendemos descubrir principalmente la existencia de daño pulmonar secundario a la cirrosis demostrado mediante espirometría y gasometría arterial, y la frecuencia con la que se llega a presentar.

HIPOTESIS

Los trastornos pulmonares debidos a daño hepático crónico demostrado mediante espirometría y gasometría arterial, tienen una prevalencia similar a lo publicado en otras series en donde utilizan instrumentos de diagnóstico más sofisticados.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia con la que se presentan las alteraciones pulmonares en pacientes con cirrosis que acuden al Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” detectados mediante espirometría y gasometría arterial.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- a) Comparar la frecuencia con la que se presentan las alteraciones pulmonares secundarias a cirrosis en nuestro Hospital versus lo publicado en otras series como síndrome hepatopulmonar.
- b) Comparar la relación existente entre el grado de insuficiencia hepática y las alteraciones pulmonares.
- c) Establecer indicadores de alteración pulmonar en los pacientes con cirrosis.
- d) Valorar si los instrumentos de medición con los que contamos, sirven para detectar este tipo de trastornos pulmonares asociados a cirrosis.

MATERIAL Y METODOS

UNIVERSO O POBLACION:

Se incluyeron todos los pacientes que acudieron al Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" con el diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología y evolución, que estuvieron, hemodinámicamente estables, concientes y sin trastornos respiratorios agudos o crónicos ya diagnosticados al momento de su ingreso al protocolo. El estado clínico de los pacientes fue evaluado por el equipo de investigación.

MUESTRA:

Participaron todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de Morelia "Dr. Miguel Silva" del 3 de marzo del 2003 al 3 de junio del 2004, que tenían el diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología y evolución, con estabilidad hemodinámica, concientes, sin trastornos respiratorios agudos o crónicos ya diagnosticados, sin sangrado a través del tubo digestivo al momento de su ingreso al protocolo y que decidieron participar en el estudio de investigación aprobado por escrito a través de su autorización firmada del consentimiento informado.

DISEÑO EXPERIMENTAL:

Clínico, epidemiológico, observacional, transversal y comparativo.

CRITERIOS DE INCLUSION FUERON:

- 1.- Pacientes con diagnóstico de cirrosis de cualquier etiología, evolución y grado de insuficiencia hepática.
- 2.- Con estabilidad hemodinámica y concientes al momento de la inclusión.
- 3.- Y que hayan autorizado por escrito su participación en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- 1.- Ascitis a tensión ^(11,22) .
- 2.- Sangrado activo de tubo digestivo alto o bajo.
- 3.- Encefalopatía grado II o mayor ^(11,23,24) .
- 4.- Bronquitis mucosa simple o asmátiforme.
- 5.- Enfisema pulmonar.
- 6.- Bronquitis crónica.
- 7.- Policitemia.
- 8.-Cualquier cardiopatía primaria.

CRITERIOS DE ELIMINACION:

Los pacientes que luego de haber autorizado su participación en el protocolo hayan desistido de ello o que al momento de la realización de los estudios no cooperaron.

PROCEDIMIENTO:

A todos los pacientes que ingresaron al Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva” del 3 de marzo del 2003 al 3 de junio del 2004, con diagnóstico de cirrosis o alguna de sus complicaciones de acuerdo a los criterios antes mencionados y cuya etiología y motivo de ingreso fueron diferentes, se les explicó acerca de este protocolo de estudio, de la importancia y de los beneficios directos o indirectos a los que podrían ser acreedores. Se les solicitó que leyeran (en su mayoría) el documento titulado “consentimiento informado” aprobado por el Comité de Ética e Investigación del propio Hospital y si estaban de acuerdo en ingresar como participantes firmaran como prueba de autorización dicho documento.

Los participantes fueron evaluados clínicamente y mediante estudios de laboratorio y gabinete, su estado hemodinámico, neurológico y cardiorrespiratorio durante su estancia hospitalaria o durante la consulta externa. Posteriormente:

1) Se clasificó el grado de insuficiencia hepática al momento de ingresar al Hospital de acuerdo al puntaje de Child-Pugh⁽²³⁾ y si en ese momento no estaba en

condiciones de participar, se les dio tratamiento y posteriormente se reevaluó su estado clínico para incluirlo en el estudio. Una vez seleccionado al paciente se le realizaron dos estudios:

2) Gasometría Arterial que fue tomada por un médico capacitado y ajeno al equipo de trabajo de investigación pero que cuya supervisión si estuvo a cargo de los investigadores.

3) Espirometría que fue realizada por el técnico en inhaloterapia que trabaja en el Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”. Los resultados gasométricos fueron reportados por escrito directamente del aparato de medición y evaluados por el equipo de trabajo. En el caso de la espirometría el resultado fue graficado por el aparato de medición e interpretado por escrito por el inhaloterapista y nuevamente revisado por el neumólogo del equipo de investigación. Si el paciente se encontraba con broncoespasmo, se le inició tratamiento con broncodilatador inhalado hasta que revirtiera el espasmo bronquial según lo marca la guía para el manejo de la crisis asmática intrahospitalaria ^(25,26). Posteriormente se reevaluó su estado de salud y si las condiciones lo permitían se incluía en el protocolo.

La gran mayoría de los pacientes, se incluyeron en el estudio el día de su egreso del Hospital por mejoría o el día que acudieron a la consulta externa de clínica del hígado.

VARIABLES DE ESTUDIO:

Para este estudio se utilizaron las siguientes variables:

- 1) En la **gasometría arterial** se evaluaron la presión parcial de oxígeno (PaO_2), la presión parcial de bióxido de carbono (PaCO_2) y la relación alveolo-arterial de acuerdo a la PaO_2 (AaDO_2).

- 2) En la **espirometría** se evaluó el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) y la capacidad vital forzada (CVF).

- 3) El grado de insuficiencia hepática fue clasificado de acuerdo al puntaje de Child-Pugh el cual toma 5 características principales: bilirrubinas séricas, albuminemia, ascitis, encefalopatía y el tiempo de protrombina ajustado al INR.

TIPO DE VARIABLES:

- 1) DE INTERVALO medido en mm/Hg para la presión parcial de oxígeno (PaO_2), presión parcial de bióxido de carbono (PaCO_2) y la relación alveolo/arterial de acuerdo a la PaO_2 (AaDO_2). La capacidad vital forzada (CVF) y el volumen expirado forzado en el primer segundo (VEF_1) fueron medidos en litros y reportados en porcentaje de efectividad para cada paciente.

2) DE TIPO ORDINAL para el puntaje de Child-Pugh.

UNIDADES DE MEDIDAS Y ESCALAS DE CLASIFICACION:

Las variables gasométricas fueron medidas en milímetros de mercurio (mm/Hg) tomando en cuenta como normales los siguientes valores ^(27,33): para la PaO₂ por arriba de 80, para la PaCO₂ entre 35 y 45 y para la AaDO₂ por debajo de 15. Las variables de la espirometría se midieron en litros y en porcentaje de efectividad siendo considerado como normal para ambas determinaciones cifras por arriba del 80% ⁽³⁴⁾. El puntaje de Child-Pugh se determinó de acuerdo a la clasificación ya establecida en la literatura ^(11,23). En cuanto a la espirometría, los valores predichos fueron calculados por el espirómetro de acuerdo al sexo, la edad y la altura del paciente como lo indica la norma para dicho estudio ⁽²⁸⁻³⁰⁾.

GASOMETRIA ARTERIAL:

La muestra para el estudio gasométrico fue tomada por un médico capacitado en dicho procedimiento ajeno al equipo de investigación pero que cuya supervisión si estuvo a cargo de los investigadores. Luego de hacer asepsia con solución yodada y/o alcohol, se extrajeron en promedio 2 ml de sangre arterial, de la arteria radial derecha o izquierda en una sola ocasión, con una jeringa y aguja de insulina del número 25 G, cuyas paredes estaban previamente heparinizadas. La muestra fue procesada por un equipo de gasometría modelo 1620 pH/Blood Gas Analyzer de Instrumental laboratory de manufactura italiana con número de serie 02013887.

ESPIROMETRIA:

La espirometría la hizo el técnico en inhaloterapia. Al paciente se le explicó la técnica para dicho procedimiento ⁽²⁸⁻³⁰⁾ el cual consistió primeramente en ingresar al aparato medidor (espirómetro) la altura (talla), la edad y el sexo del paciente. Luego de una inspiración forzada, se realizó una espiración forzada y rápida durante por lo menos 6 segundos a través de una boquilla conectada al espirómetro. Luego de 3 espiraciones medidas y calculadas se escogió el resultado más alto para el estudio. El aparato utilizado fue un espirómetro marca Jaeger de manufactura alemana con un software Pulmassit login hecho por el laboratorio Boehringer Ingelheim en 1988.

PUNTAJE DE CHILD-PUGH

A cada paciente al ingresar al Hospital, se le evaluó su grado de insuficiencia hepática de acuerdo al siguiente puntaje de Child-Pugh, el cual considera 5 características principales: bilirrubinemia, albuminemia, ascitis, encefalopatía y trastornos en la coagulación (INR).

FACTOR	1	2	3
Bilirrubinas séricas (mg /dl)	<2	2.1-3	>3
Albúmina sérica (gr /dl)	>3.5	3-3.4	<3
Ascitis	NINGUNA	FACIL CONTROL	DIFICIL CONTROL
Encefalopatía	NINGUNA	MINIMA	COMA
Tiempo de Protrombina (INR)	<1.7	1.6-2.3	>2.3

Donde *A* es igual a 5 a 6 puntos, *B* de 7 hasta 9 y *C* de 10 hasta 15 puntos encontrados ^(11,23).

ANALISIS ESTADISTICO:

Para el análisis de los resultados, se utilizó una estadística descriptiva, la correlación de Spearman (r_s) y como análisis de varianza utilizando la prueba de Tukey como prueba *post hoc*.

RESULTADOS:

Se estudiaron 56 pacientes con cirrosis de los cuales uno no cooperó al momento de la realización de la espirometría por lo que se excluyó del protocolo.

Algunas características demográficas se muestran en la tabla 1. Encontramos que el número de hombres fue mayor en relación a las mujeres y que para ambos grupos, el agente etiológico más frecuente fue el alcohol como se muestra en la tabla 2.

Tabla 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE PACIENTES CIRROTICOS

	HOMBRES	MUJERES
Pacientes / (%)	39 / 70.9	16 / 29.1
Edad promedio / DE	46.8 ±14.5	51.5±14.6
Tabaquismo	24	5
IT<12 / (%)	12 (50)	2 (40)
IT>12 / (%)	12 (50)	3 (60)

IT = Índice tabáquico en paquetes / año

DE = Desviación Estandar

Tabla 2. CAUSAS DE CIRROSIS

	HOMBRES	MUJERES
ALCOHOL	38	10
VIRUS DE HEPATITIS B	1	0
VIRUS DE HEPATITIS C *	1	5
CRIPTOGENICA	0	1

* Tenía alcoholismo crónico y hepatitis C

Solamente un paciente hombre tenía antecedente de etilismo crónico intenso y marcador para hepatitis C positivo.

De los 55 pacientes incluidos, 29 (52.7%) tenían el antecedente de tabaquismo de los cuales 14 (48.2%) tenían un índice tabáquico mayor de 12 paquetes/año tabla 1.

Todos los participantes fueron clasificados según el puntaje de Child-Pugh para establecer el grado de insuficiencia hepática en tres grupos A, B o C como se muestra en la tabla 3.

Tabla 3. GRADOS DE INSUFICIENCIA HEPATICA

	A	B	C
HOMBRES	7	19	13
MUJERES	3	6	7
TOTAL	10	25	20

SEGÚN EL PUNTAJE DE CHILD-PUGH

El promedio de los resultados obtenidos en la gasometría y en la espirometría se anotan en la tabla 4 y 5 donde se observa que la AaDO₂ es mayor a medida que aumenta el grado de insuficiencia hepática y en relación a la CVF y el VEF₁, los volúmenes disminuyen mientras más daño hepático se tiene. Ni la PaO₂ ni la PaCO₂ encontrados en la gasometría arterial tuvieron valor estadísticamente significativo al relacionarlo con el puntaje de Child-Pugh.

Tabla 4. PROMEDIO DE RESULTADOS DE LA GASOMETRIA ARTERIAL

	A	B	C
PaO ₂ (mm/Hg)	84.1 ± 18.	82.8 ± 20.2	76.2 ± 14.8
PaCO ₂ (mm/Hg)	25.5 ± 3.6	24.6 ± 4.6	25.1 ± 5.3
AaDO ₂ (mm/Hg)	8.2 ± 5.8	10.8 ± 8.0	20.9 ± 7.9

PaO₂ = presión parcial de oxígeno; *PaCO₂* = presión parcial de bióxido de carbono;

AaDO₂ = relación alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno.

Tabla 5. PROMEDIO DE RESULTADOS DE LA ESPIROMETRIA

	A	B	C
VEF ₁ (%)	89.5 ± 12.3	87.0 ± 17.4	62.2 ± 18.5
CVF (%)	78.2 ± 11.4	77.2 ± 14.7	59.9 ± 15.7

VEF₁ = Volumen espiratorio forzado en el primer segundo medido en litros y ajustado al porcentaje de efectividad. *CVF* = Capacidad vital forzada medida en litros y ajustada al porcentaje de efectividad.

Del total de pacientes con Child-Pugh C se observó que el 95% de ellos tenían un $AaDO_2 > 15$ mm/Hg contra 20% y 16% para los grupos A y B respectivamente y el 85% de este mismo grupo C tuvieron una CVF y un $VEF_1 < 80\%$ comparado con 60 y 64% de CVF para los grupos A y B y 10 y 32% del VEF_1 para los grupos A y B respectivamente tabla 6.

Tabla 6. Pacientes con mayores alteraciones en la gasometría y en la espirometría

	A	B	C
$AaDO_2 > 15$ (%)	2 (20)	4 (16)	19 (95)
CVF < 80% (%)	6 (60)	16 (64)	17 (85)
$VEF_1 < 80\%$ (%)	1 (10)	8 (32)	17 (85)

AaDO₂ medido en mm/Hg

El análisis de correlación, muestra significancia estadística entre el puntaje de Child-Pugh y las siguientes variables (r_s : coeficiente de correlación de Spearman, y p: significancia).

% VEF_1 ($r_s = -0.590$, $p < 0.0001$; fig. 1)

% CVF ($r_s = -0.551$, $p < 0.0001$; fig. 2)

$AaDO_2$ ($r_s = 0.619$, $p < 0.0001$; fig. 3)

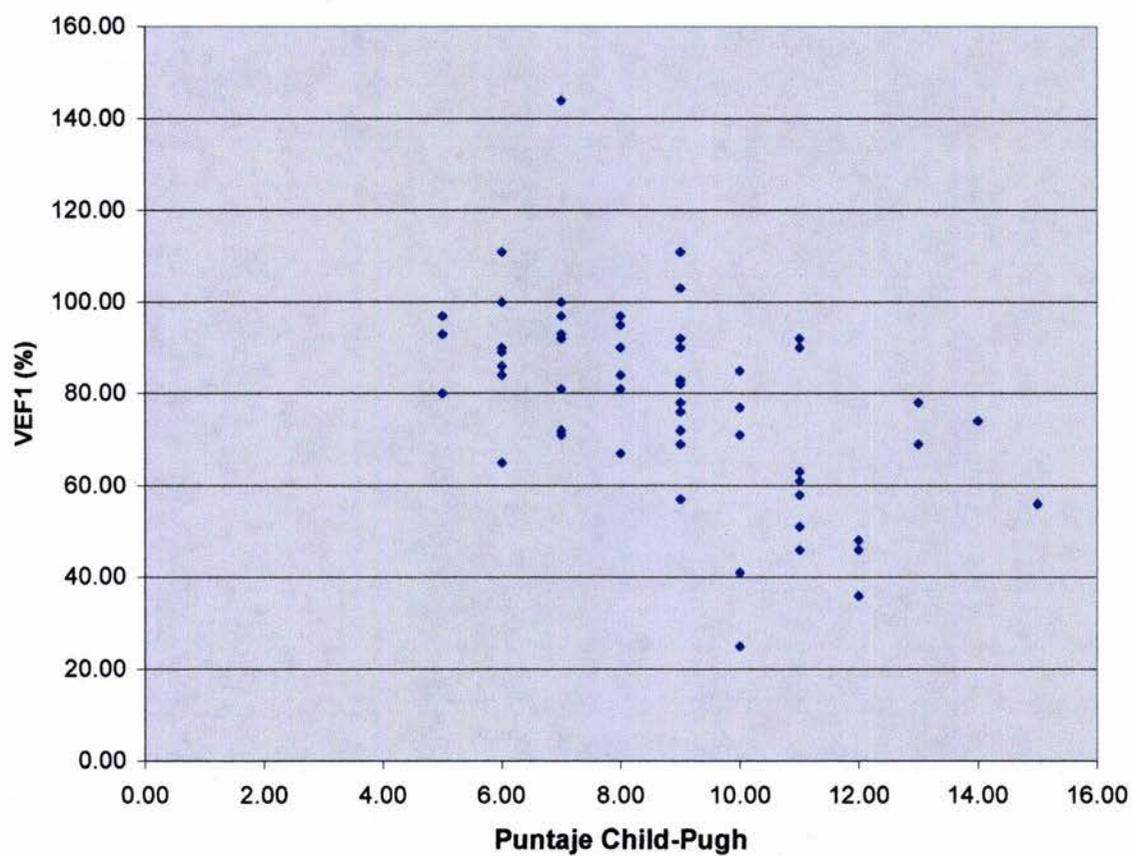


Figura 1. Diagrama de dispersión del puntaje de Child-Pugh contra el % volumen expirado forzado en el primer segundo (VEF1). Se encuentra una correlación estadísticamente significativa ($r_s = -0.590$, $p < 0.0001$)

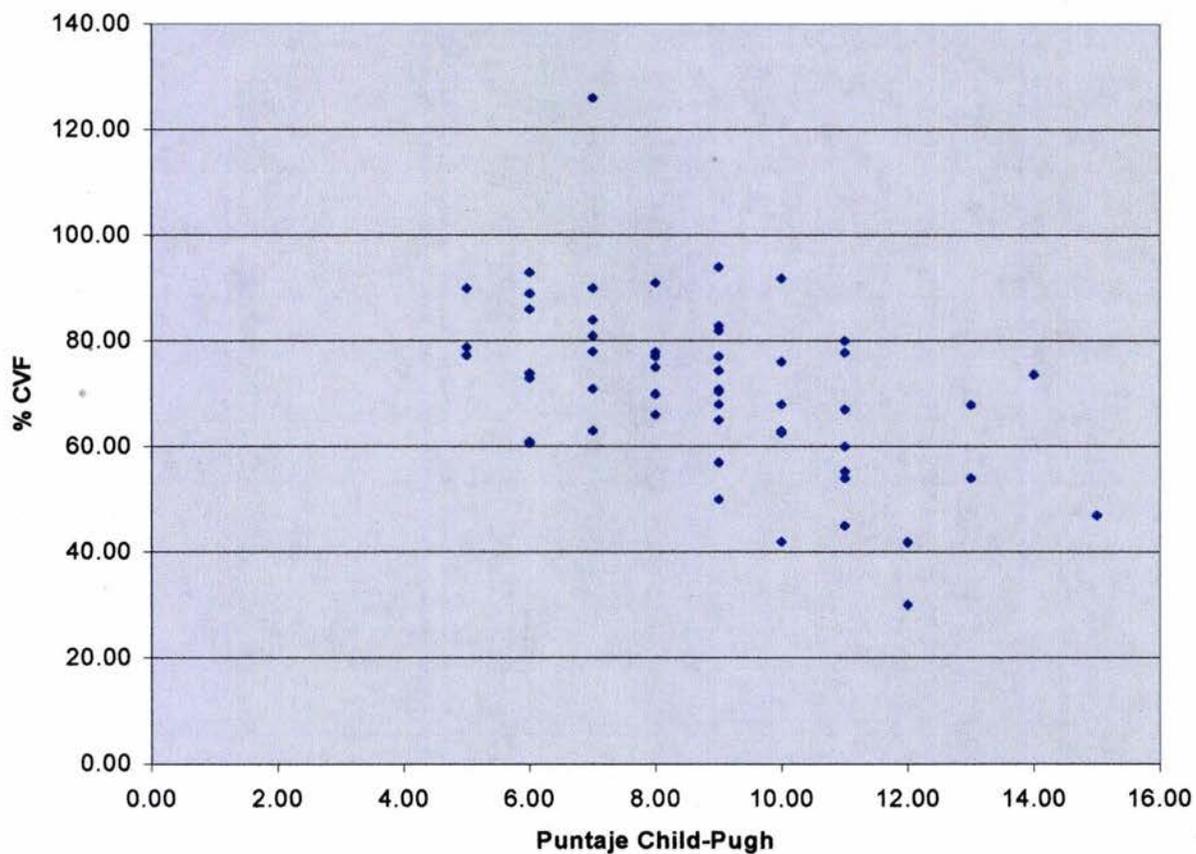


Figura 2. Diagrama de dispersión del puntaje de Child-Pugh contra el % capacidad vital forzada (CVF). Se encuentra una correlación estadísticamente significativa ($r_s = -0.590$, $p < 0.0001$)

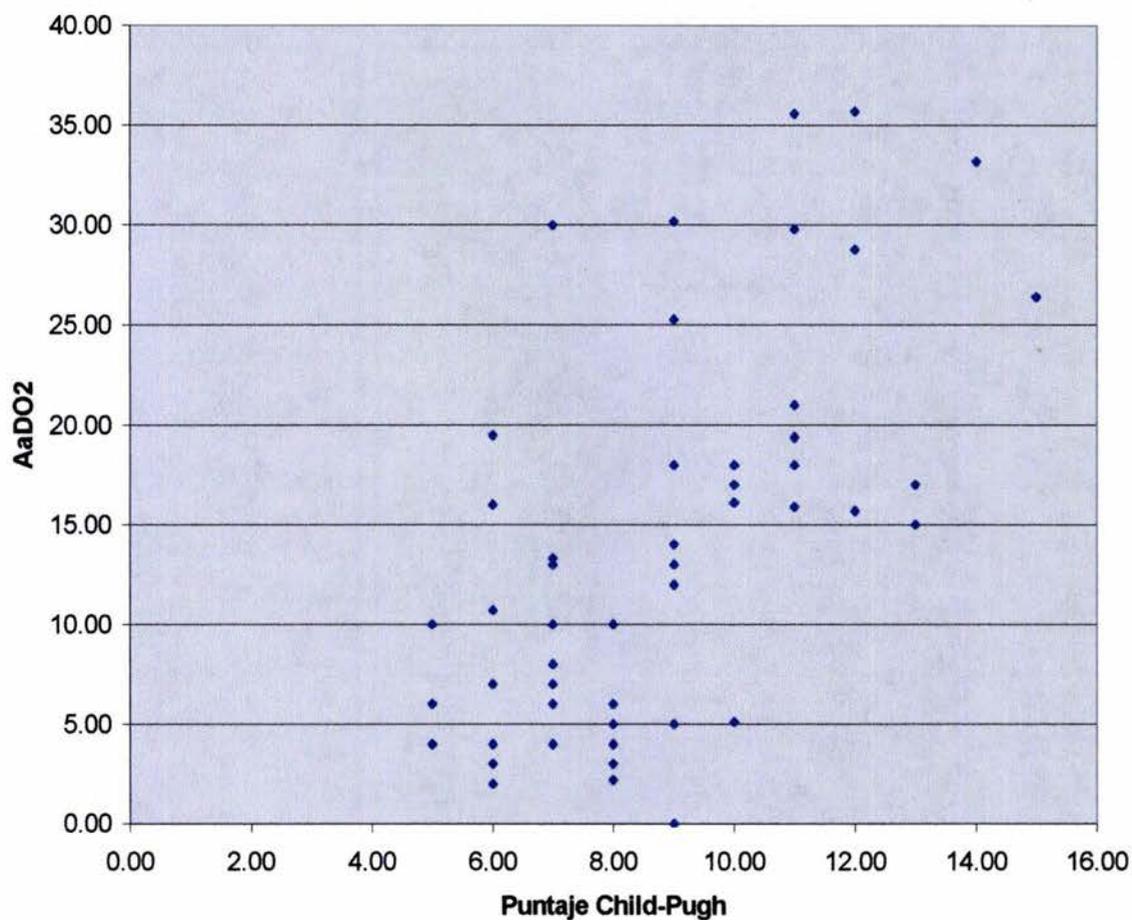


Figura 3. Diagrama de dispersión del puntaje de Child-Pugh contra la relación alveolo/arterial de acuerdo a la PaO_2 ($AaDO_2$). Se encuentra una correlación estadísticamente significativa ($r_s = 0.590$, $p < 0.0001$)

Las correlaciones anotadas se mantienen aún después de clasificar a los pacientes en 3 grados de insuficiencia hepática (A, B, C), de acuerdo al puntaje de Child-Pugh obtenido:

% VEF1 ($r_s = -0.575$, $p < 0.0001$; fig. 4)

% CVF ($r_s = -0.479$, $p < 0.0001$; fig. 5)

$AaDO_2$ ($r_s = 0.594$, $p < 0.0001$; fig. 6)

Relación entre VEF1 (%) y Grado de Insuficiencia Hepática

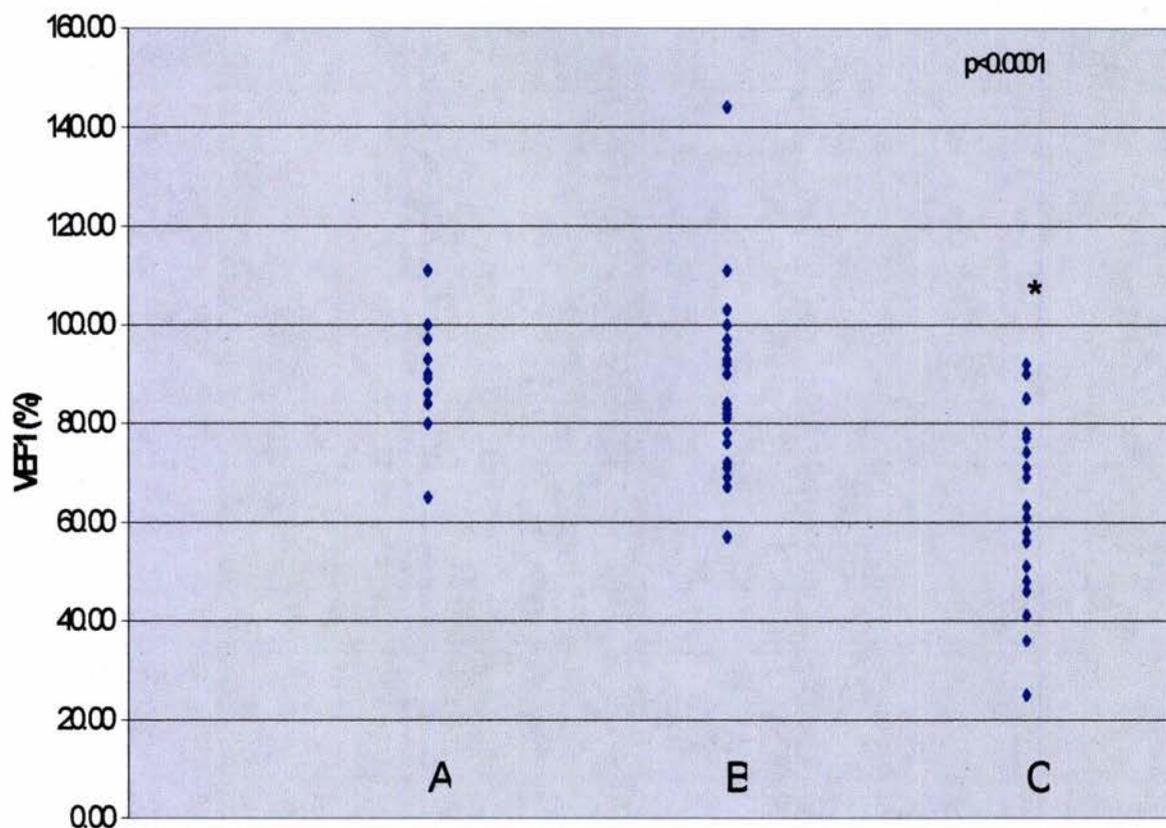


Figura 4. Muestra la relación entre el grado de Insuficiencia hepática, clasificado en tres grupos y el Volumen espirado forzado en el primer segundo.

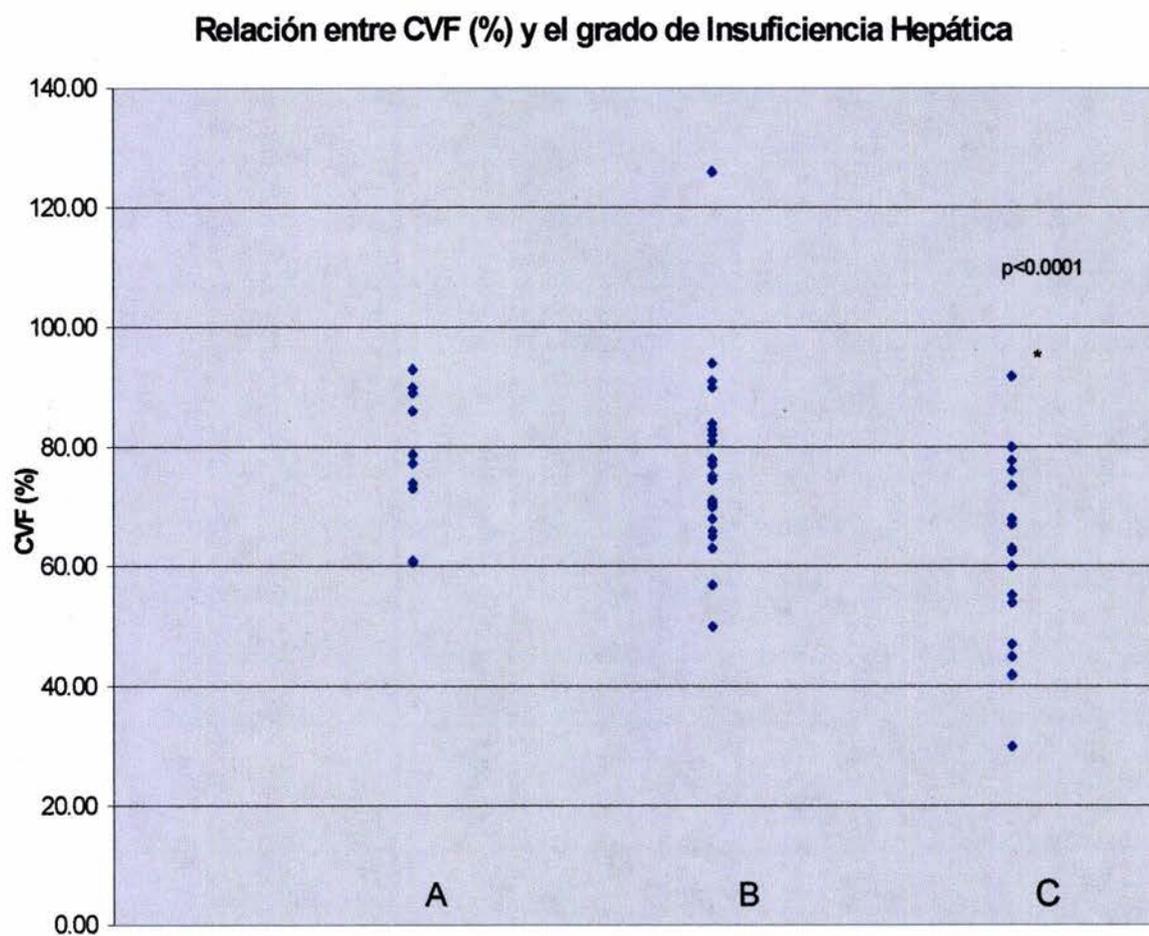


Figura 5. Muestra la relación entre el grado de Insuficiencia hepática, clasificado en tres grupos y la Capacidad Vital Forzada.

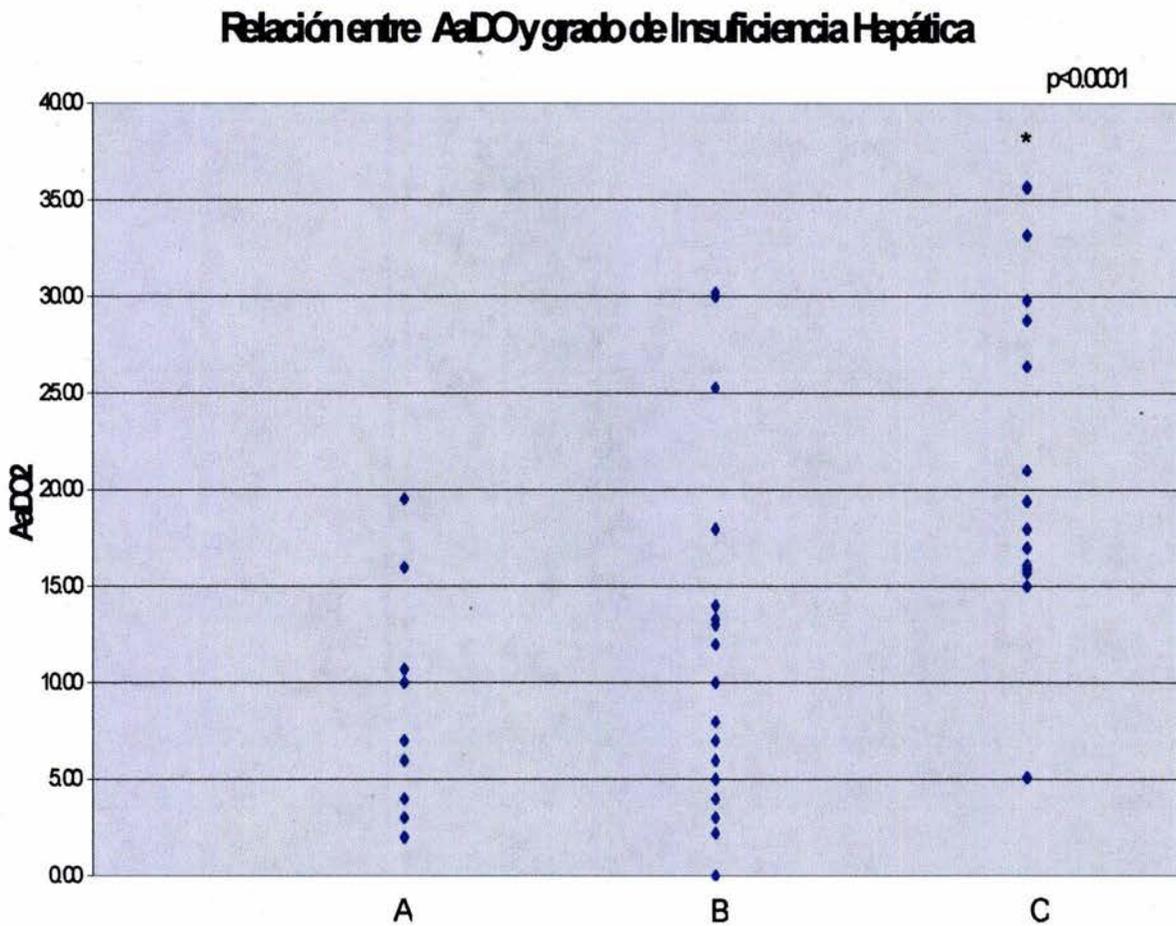


Figura 6. Muestra la relación entre el grado de Insuficiencia hepática, clasificado en tres grupos y la relación alveolo/arterial de acuerdo a la PaO₂ (AaDO₂).

Adicionalmente, con los datos contenidos en las figuras 4, 5 y 6, se realizó un análisis de varianza para encontrar diferencias entre los grados de insuficiencia hepática. Para las tres variables correlacionadas (VEF1, CVF y AaO2) se obtiene que el grupo C es estadísticamente diferente a los grupos A y B) tabla 7.

Tabla 7. Análisis de varianza entre grados de insuficiencia hepática (A, B, C) para las variables %VEF1, %CVF y AaDO2 (promedio \pm desviación estándar).

	% VEF1	% CVF	AaDO2
A (n=10)	89.50 \pm 12.36	78.26 \pm 11.48	08.22 \pm 5.82
B (n=25)	87.08 \pm 17.41	77.25 \pm 14.72	10.80 \pm 8.06
C (n=20)	62.20 \pm 18.58 *	59.94 \pm 15.78 **	20.99 \pm 7.97 *

* : $p < .0001$, en comparación con A y B (prueba post-hoc de Tuckey)

** : $p < .0001$, en comparación con B y $p < .006$ en comparación con A (prueba post-hoc de Tuckey)

Buscamos entre los 55 pacientes cirróticos, los que cumplían con las tres variables más significativas estadísticamente sin importar el grado de insuficiencia hepática y encontramos que fueron en total 18 pacientes que corresponden al 32.7% y de estos la mayoría correspondieron al grupo C de Child-Pugh tabla 8.

Tabla 8.

	A	B	C	TOTAL
VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS	1	2	15	18
% de n				32.7

VARIABLES ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS = AaDO₂ > 15 mm/Hg, CVF y VEF₁ < 80%

Se correlacionó mediante la rho de spearman el índice tabáquico con todas las variables y el grado de daño hepático y no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Tampoco se encontró significancia estadística entre el puntaje de Child-Pugh con la presión parcial de oxígeno y la presión parcial de bióxido de carbono.

PaO₂ ($r_s = -0.195$, $p=0.154$) y

PaCO₂ ($r_s = -0.024$, $p=0.859$)

DISCUSION:

El estudio de las alteraciones pulmonares en pacientes cirróticos es aún pobre a nivel mundial a pesar de que las bases fisiopatológicas han sido establecidas ya hace algunas décadas⁽²⁻⁹⁾.

En nuestro país existen contadas publicaciones al respecto y por lo tanto se desconocen muchos aspectos básicos como la frecuencia con la que esta asociación se presenta. En el Hospital no existe ningún dato estadístico sobre pacientes con trastornos pulmonares por lo que los resultados de este trabajo podrían representar un buen inicio para el estudio de los pacientes con cirrosis.

Al término de este estudio se demostró que la cirrosis afecta no solamente la función respiratoria como ya se ha descrito en varias publicaciones si no que también se ve alterada la mecánica ventilatoria, con trastornos gasométricos sobre la relación alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno y en la espirometría con descenso de la capacidad vital forzada y el volumen espiratorio forzado del primer segundo.

El primer hallazgo encontrado en la gasometría pudiera tener su explicación sobre la base de que la vasodilatación ^(1,7,8) y la presencia de cortos circuitos intrapulmonares encontrados en los cirróticos ^(1,5,6,8), inducen a un menor número de capilares debidamente perfundidos con un aumento del cociente alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno. Sabemos que normalmente existe cortos circuitos fisiológicos debido a que se vierte sangre venosa al ventrículo izquierdo proveniente de la circulación coronaria (venas de Tabecio) y por los diferentes desequilibrios de los cocientes de ventilación/perfusión causados por el efecto de la gravedad ⁽²⁷⁾, sin embargo este valor normal oscila entre 5 y 15 mm/Hg y valores por arriba señalan trastornos en la perfusión denominados como cortos circuitos patológicos ⁽³³⁾.

Es de llamar la atención que en los resultados obtenidos en el estudio, no se encontró una relación estadísticamente significativa con la presión parcial de oxígeno ⁽⁶⁾ como se describe en la mayoría de la literatura ^(1,4,8).

Es de señalar que al diseñar este estudio de investigación, excluimos a todos los pacientes que presentaran algún trastorno respiratorio agudo o crónico el cual pudiera alterar las pruebas de función pulmonar. Debido a esto, no encontramos una explicación clara desde el punto de vista fisiopatológico, para los cambios presentados en la espirometría los cuales tradujeron un patrón obstructivo con descenso de la CVF y el VEF₁ menor al 80%. Sin embargo, podemos inferir que la atrofia muscular generalizada (incluyendo los músculos respiratorios) existente en estos pacientes juega un papel trascendente. Desgraciadamente durante nuestra revisión, no encontramos en la literatura alguna referencia donde se haya estudiado la relación existente entre los trastornos en la mecánica ventilatoria y la

cirrosis, por lo que podemos considerar una aportación nueva y que cuya causa podrá ser motivo de otro protocolo de estudio.

Vemos también que estas alteraciones pulmonares aumentan en forma proporcional al grado de daño hepático crónico siendo los más afectados los que tiene un grado C de Child-Pugh.

A pesar de que los contextos clínicos son diferentes (síndrome hepatopulmonar y alteraciones pulmonares), la frecuencia con la que encontramos los trastornos respiratorios en pacientes con cirrosis en nuestra población, es muy similar a la encontrada en otros estudios bajo la entidad de síndrome hepatopulmonar donde se utilizan para llegar al diagnóstico, métodos e instrumentos más costosos y sofisticados^(10,14,17,31).

El índice tabáquico como factor de riesgo *per se* para neumopatía, no se relacionó con ninguna de las variables ni con el grado de insuficiencia hepática desde el punto de vista estadístico por lo que concluimos que no juega un papel trascendente en las alteraciones pulmonares de los cirróticos de nuestro grupo. Esta falta de correlación podría estar dada por dos aspectos importantes: primero, sabemos que solo del 10 al 15% de los fumadores con índice tabáquico mayor de 12 paquetes año llegan a padecer de EPOC y segundo porque la edad del paciente cirrótico es más joven que la del paciente con neumopatía crónica por tabaquismo crónico.

Para la elaboración de este estudio utilizamos instrumentos de medición diferentes a los utilizados en otros estudios, sin embargo nuevamente considerando

las diferencias existentes entre las dos entidades clínicas, los resultados fueron muy similares a los reportados en la literatura mundial de 13 al 47%^(8,14,31) contra 32.7% encontrados en nuestros pacientes, por lo que podemos concluir que los instrumentos de medición con los que contamos son de gran utilidad para descubrir alteraciones pulmonares tanto funcionales como en la mecánica ventilatoria.

Los criterios para diagnosticar alteraciones pulmonares en pacientes cirróticos en nuestro medio podrían ser un $AaDO_2$ mayor de 15 mm/Hg, y cambios en la espirometría con una CVF < del 80% y un VEF_1 < de 80% de efectividad en relación a lo calculado como normal según sexo, edad y talla.

Creemos que el presente trabajo de investigación es de grana utilidad para los pacientes cirróticos que se tratan en este medio ya que en primer lugar, logramos determinar la frecuencia con la que se presentan las alteraciones pulmonares asociadas a daño hepático crónico, la cual es muy similar a los datos publicados a nivel internacional, en segundo lugar porque nos permite ampliar el estudio de este grupo de pacientes con pruebas de función pulmonar para establecer una estrategia multidisciplinaria donde no solo participe el gastroenterólogo o el médico internista si no también el neumólogo y el inhaloterapista, con el fin de mejorar la calidad de vida y establecer un pronóstico, y tercero porque descubrimos que no solamente se ve alterada la función respiratoria si no también la mecánica ventilatoria, hecho por primera vez evidenciado en un estudio de investigación. Otro aspecto relevante es que logramos determinar las variables en la gasometría arterial y en la espirometría que resultan de mayor utilidad para la búsqueda de esta asociación, siendo definitivamente más disponibles y baratos con resultados similares.

CONCLUSIONES

- 1. La frecuencia con la que se presentan las alteraciones pulmonares en los pacientes cirróticos que acuden al Hospital General de Morelia “Dr. Miguel Silva”, es de 32.7%.**
- 2. Al finalizar el estudio, el porcentaje de pacientes cirróticos que presentaron alteraciones pulmonares medidos mediante gasometría arterial y espirometría, fue similar a lo publicado en otras series con el término de Síndrome Hepatopulmonar y con otros métodos diagnósticos.**
- 3. Fue evidente que las alteraciones en la gasometría arterial y en la espirometría, tuvieron una relación directa con el grado de insuficiencia hepática siendo por lo tanto el grado C de Child-Pugh el más afectado.**

- 4. Los indicadores de alteración pulmonar en pacientes cirróticos fueron: la relación alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno (AaDO₂) mayor de 15 mm/Hg, el descenso de la capacidad vital forzada (CVF) por debajo del 80% y el descenso del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF₁) también por debajo del 80% de efectividad.**

- 5. Con lo anterior inferimos que los instrumentos de medición con los que contamos son de gran utilidad para detectar las alteraciones pulmonares en pacientes con cirrosis con resultados muy similares a los ya descritos.**

RECOMENDACIONES

Hasta el momento no hay un criterio uniforme para el diagnóstico de Síndrome Hepatopulmonar y por lo tanto se han intentado muchas estrategias clínicas, paraclínicas y anatomopatológicas para demostrar las alteraciones pulmonares en enfermos con cirrosis con un gran consumo de recursos para el paciente y para el Hospital, por lo que sugerimos luego de comparar los resultados de nuestro estudio con lo publicado en la literatura internacional, que unos buenos indicadores de daño pulmonar secundario a cirrosis podría ser:

- 1) Una relación alveolo-arterial de la presión parcial de oxígeno ($AaDO_2$) por arriba de 15 mm/Hg en sangre arterial.
- 2) Una capacidad vital forzada (CVF) menor del 80% de lo predicho y
- 3) Un volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF_1) por debajo del 80% de lo predicho.

Si estos valores se toman como referencia para identificar alteraciones pulmonares asociadas con daño hepático en pacientes con Child-Pugh C se tendrá una alta probabilidad de demostrar algún tipo de trastorno respiratorio y probablemente establecer un pronóstico, sin olvidar, que el paciente cirrótico puede cursar con múltiples alteraciones agudas que pueden interferir con las pruebas de función pulmonar y establecer diagnósticos erróneos.

Por otro lado deben considerarse los resultados obtenidos en la espirometría para la elaboración de otro protocolo de estudio que lleve al esclarecimiento de las causas más precisas de los trastornos en la mecánica ventilatoria de los pacientes con cirrosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) Mario Castro, MD and Michael J. Krowka, MD. The lung in liver disease/ Hepatopulmonary Syndrome). CLINICS IN CHEST MEDICINE, Vol. 17, No.1, March 1996, Pag 35-48.
- 2) Rydell R., Hoffbauer FW. Multiple pulmonary arteriovenous fistulas in juvenile cirrosis. AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE, 21: 1956, pag 450-460.
- 3) Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise aggravated hypoxia and orthodeoxia in cirrhosis. CHEST 72: 1977, Pag 305-309.
- 4) Michael J. Krowka, M.D., Denis A. Cortese, M.D. Pulmonary Aspects of Chronic Liver Disease and Liver Transplantation. MAYO CLIN PROC, Vol. 60, 1985, Pag 407-418.
- 5) P. Berthelot, M.D., J. G. Walker, M.B. and cols. Arterial Changes in the Lungs in Cirrhosis of the Liver-Lung Spider Nevi. THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE. Feb 10, 1966, Vol. 247, No. 6, Pag 291-297.
- 6) William E. Hopkins, MD and Alan D. Waggoner. Frecuency and significance of intrapulmonary Right-to-left shunting in end-stage hepatic disease. AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY 1992; Vol. 70, Aug 15, Pag 516-519.
- 7) Patrick Vallance, Salvador Moncada. Hyperdynamic circulation in cirrosis: a rol for nitric oxide?. LANCET, 1991; 337: Pag 776-778.
- 8) Victor L. Scott M.D., S. Forrest Dodson M.D. and Yoogoo Kang, M.D. Liver Transplantation: Current Management. The Hepatopulmonary Syndrome. SURGICAL CLINICS OF NORTH AMERICA. Feb 1999, Vol. 79, No. 1, Pag 23-41.
- 9) Raúl Carrillo Esper, Jorge Alberto González Salazar y Aurora Serralde Zúñiga. Síndrome Hepatopulmonar (Monografía)
- 10) Izquierdo Muro, D. Gómez Durán, E. Macías Fernández, R. Ciurana Escuer y cols. Síndrome Hepatopulmonar y gammagrafía de perfusión pulmonar. REVISTA ESPAÑOLA DE MEDICINA NUCLEAR, 1998, Feb 1, Vol. 17, No. 2, Pag 116-119.
- 11) Braunwald, Fauci, Kasper and cols. HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE. TEXT BOOK. 15 TH Edition, 2002, Mc Graw Hill EDITORIAL, Vol. 2, Pag 1707-1711, 1762-1765.
- 12) Tulafi C; Perisic M; Rebi P. Disorder of Pulmonary gas difusión in liver cirrhosis. SRP ARH CELOK LEK, 2002, Mar 1, Vol. 130 (3-4), Pag 68-72.
- 13) Rohit Budhiraja, MD and Paul M. Hassound, MD. Portopulmonary hypertension. Review. CHEST, Feb 2003, Vol. 123, No. 2.
- 14) Schenk, V. Fuhrmann, C. Madl y cols. Hepatopulmonary Syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. GUT, 2002, December 1, Vol. 51, No 6, Pag 853-859.
- 15) Lee KN; Lee HJ; Shin WW; Webb WR. Hypoxemia and liver cirrhosis (hepatopulmonary syndrome) in eight patients: comparison of the central and peripheral pulmonary vasculature. RADIOLOGY 1999, May 1; Vol. 211, No 2, Pag 549-453.

- 16) Pierre Andrivet, MD; Jacques Cadranet and Bruno Housset. Mechanism of impaired arterial oxygenation in patients with liver cirrhosis and severe respiratory insufficiency. CHEST, 1993; Feb, Vol. 103, No. 2; Pag 500-507.
- 17) Miguel R. Arguedas, Gary A. Abrams y cols. Prospective Evaluation of Outcomes and Predictors of Mortality in Patients with Hepatopulmonary Syndrome Undergoing liver transplantation. HEPATOLOGY, 2003, Jan 1, Vol.37 (1), Pag 192-197.
- 18) Ghittoni G; Valentín G; Spada C; Rossi Z and Gasbarrini G. Hepatopulmonary Syndrome. A review of the literature. PANMINERVA MED. 2003, Jun 1; Vol. 45, No 2, Pag 95-98.
- 19) Gautier-Brun V; Beurton-Chataigner I; y cols. The Hepatopulmonary Syndrome. PRESSE MED, 2002, Feb 16. Vol. 31, No.6, Pag 271-80.
- 20) S. Díaz, I. Garutti, P Cruz, A. Galán, J.R. Fuentes y L. Fernández-Quero. Mejoría de la hipoxemia, en un síndrome hepatopulmonar tras trasplante hepático mediante la utilización de oxido nítrico inhalado. REVISTA ESPAÑOLA DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION, 2001, 48, Pag 340-343.
- 21) Vedrinne JM, Duperret S., Bizollon T. Comparison of transesophageal and transthoracic contrast echocardiography for detection of an intrapulmonary shunt in liver disease. CHEST 1997, 111, Pag 1236-1240.
- 22) Sleisenger and Fordtran. GASTROINTESTINAL DISEASE. PATHOPHYSIOLOGY/ DIAGNOSIS/ MANAGEMENT. TEXT BOOK. Editorial W.B. Saunders Company. 5ta edición 1993, Vol. 2, Pag 1977-1980.
- 23) Kunio Okuda, Donald G. Mitchell y cols. HEPATOBILIARY DISEASES. PATHOPHYSIOLOGY AND IMAGING. TEXT BOOK. Editorial Blackwell Science. 1ra. Ed. 2001. Caps Acute Hepatitis and Acute Hepatic Failure, Pag 93-97 y Portal Hipertensión pag 277-285.
- 24) Fraser CL, Arieff AI. Hepatic Encephalopathy. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, 1985, Oct 3, Vol. 313, No 14, Pag 865-71.
- 25) Claude Lenfant, M.D.; Nikolai Khaltaev, M.D. ESTRATEGIA GLOBAL PARA EL MANEJO Y PREVENCION DEL ASMA. TALLER NHLBI/WHO. 1998.
- 26) Sitesh R. Roy, M.D. and Henry Milgrom, M.D. Management of the Acute Exacerbation of Asthma. Review Article. JOURNAL OF ASTHMA, 2003, Vol. 40, No 6, Pag 593-604.
- 27) Shapiro, Peruzzi, Templin. MANEJO CLINICO DE LOS GASES SANGUINEOS, 5ta edición, Editorial Panamericana, 2002. Pag 49-58 (capítulo 5).
- 28) Thomas L. Petti, MD. Simple Office Spirometry. CLINICS IN CHEST MEDICINE, 2001, December, Vol. 22, No. 4, Pag 845-859.
- 29) John B. West. FISILOGIA RESPIRATORIA. 2da edición. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1983; Williams and Wilkins. Cap 1 Ventilación. Pag 11-24.
- 30) John B. West. FISIOPATOLOGIA PULMONAR – The essentials. 4ta edición. Editorial Médica Panamericana. 1990; Williams and Wilkins. Cap 7 Mecánica de la Respiración. Pag 77-99.
- 31) Peter Schenk, Maximilian Schöniger-Hekele, Valentin Fuhrmann y cols. Prognostic Significance of the Hepatopulmonary Syndrome in Patients with cirrhosis. GASTROENTEROLOGY, 2003, Oct, No. 125; Pag 1042-1052.

-
- 32) Lima BL; Franca AV; Pazin-Filho A and cols. Frequency, Clinical characteristics, and Respiratory Parameters of Hepatopulmonary Síndrome. MAYO CLIN PROC, 2004, January 1ro., No. 79, Vol. 1; Pag 42-48.
 - 33) Farreras Rozman MEDICINA INTERNA TEXT BOOK, Edición en CD-Rom, decimotercera edición sección 5 de Neumología.
 - 34) Dr. Pérez Padilla. PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA. Departamento de Fisiología Respiratoria del INER.

