



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA**

**FRECUENCIA DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL HOSPITAL
JUÁREZ DE MÉXICO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA**

PRESENTA

DRA. YOALI MARIBEL VELASCO SANTIAGO

ASESOR DE TESIS

DRA. SCHEREZADA MARIA ISABEL MEJIA LOZA



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DEL 2018



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.

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2018

DR. JAIME MELLADO ABREGO
JEFE DE ENSEÑANZA

DR. FELIPE ZAMARRIPA DORSEY
JEFE DEL SERVICIO DE GASTROENTEROLOGÍA

DRA. SCHEREZADA MARÍA ISABEL MEJÍA LOZA
ASESOR DE TESIS

DR. LUIS MANUEL LÓPEZ GÓMEZ
CO-INVESTIGADOR

AGRADECIMIENTOS

A *mis padres* quienes durante toda mi vida me han dejado ser libre y me han motivado a elegir mi camino, es gracias a su esfuerzo, paciencia y apoyo incondicional que hoy veo realizado este sueño. Las sólidas bases oaxaqueñas, de las cuales me siento orgullosa y que vienen desde los abuelos a quienes también dedico este logro, las llevo conmigo cerquita al alma.

A *mi hermana* a quien admiro, de quien soy su fan #1 y quien siempre me ha ayudado. Ella es ejemplo de lucha, de dedicación y quien me ha enseñado que la búsqueda de un país menos injusto y un poco más digno vale la pena. ¡Me siento orgullosa de caminar a tu lado, Spritz!

Al *Dr. Felipe Zamarripa Dorsey* quien hizo posible mi incursión en el mundo de la gastroenterología, infinitas gracias por el apoyo, las lecciones, la paciencia y el constante esfuerzo por hacer de nosotros los mejores residentes.

A *TODOS* mis maestros desde el inicio de mi formación médica, porque este camino lleva varios años, sin la ayuda y enseñanzas de cada uno de ellos esto no hubiera sido factible. Gracias Dra. Scherezada Mejía por compartir mi amor por el mundo de la hepatología y su dedicación en la elaboración de los distintos proyectos que llevamos a cabo. Gracias Dr. Eumir Juárez por transmitirme no solo el amor por la gastroenterología sino también por los sabios consejos de vida.

A *mis amigos*, ustedes son la familia que escogí, mis hermanos, gracias por compartirme su conocimiento, alegrías y tristezas, por estar siempre a mi lado apoyándome, por permitirme aprender más de la vida a su lado, por lograr que este sueño se hiciera realidad.

INDICE

	PÁGINA
RESUMEN	5
ABSTRAC	6
INTRODUCCIÓN	7
JUSTIFICACIÓN	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
OBJETIVOS	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
ANÁLISIS DE DATOS	25
ASPECTOS ÉTICOS	26
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS	39

RESUMEN

Introducción. - El Síndrome Hepatopulmonar (SHP) es causado por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP) que generan un defecto en la oxigenación arterial. En México se ha determinado una prevalencia en etapas terminales del 4 al 30%. El diagnóstico se establece con la presencia de enfermedad hepática y/o hipertensión portal, un gradiente alveolo-arterial de oxígeno (A-aO₂) ≥ 15 mmHg (>64 años ≥ 20 mmHg) más DVIP. Sin trasplante hepático la tasa de supervivencia a 5 años es de 23% (media de 24 meses). **Objetivo.** - Conocer la frecuencia del SHP en pacientes CH de cualquier etiología. **Material y métodos.** - Estudio analítico, observacional, transversal llevado a cabo de abril 2016 a abril 2018 en pacientes con CH de cualquier etiología y sin patología cardiopulmonar del servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México. Se analizó edad, género, etiología CH, se evaluó la presencia de síntomas, oximetría de pulso (SatO₂), gasometría arterial (pO₂ y A-aO₂), ecocardiograma transtorácico contrastado. Se determinó por medio de la escala MELD-Na y Child Pugh el estadio de la enfermedad. **Resultados.** - Se incluyeron 40 pacientes, 12 mujeres y 28 hombres (30 y 70% respectivamente), edad media de 57.45 años, la etiología más frecuente fue la alcohólica (22 = 55%). Se clasificaron con SHP a 3 pacientes (7.5%), 2 mujeres y 1 hombre, edad media 51.33 años, de acuerdo a su etiología 1 paciente era secundaria a alcohol, 1 autoinmune y 1 secundario a esteatohepatitis no alcohólica, ninguno refirió síntomas, todos mostraron satO₂ $<96\%$ y solo 2 hipoxemia <70 mmHg, un paciente presentó ortodeoxia (33%), todos Child Pugh B y un paciente presentó un MELD-Na ≥ 15 (33%). Se determinó la severidad del SHP y se clasificaron a 2 pacientes en un grado moderado (pO₂ ≥ 60 a <80 mmHg) y uno leve (pO₂ ≥ 80 mmHg). No se encontró asociación con el género (p=0.209), edad menor de 50 años (p=0.724), la etiología (p=0.784), la presencia de síntomas (disnea p=0.606). **Conclusiones.** - En nuestra población el SHP muestra una frecuencia del 7.5% sin asociación con el género, edad, etiología, la presencia o no de síntomas ni con la severidad de la enfermedad hepática.

Palabras clave. - Síndrome hepatopulmonar, cirrosis, diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction. - Hepatopulmonary syndrome (HPS) is caused by the presence of intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) that generate a defect in arterial oxygenation. In Mexico, a prevalence in terminal stages of 4 to 30% has been determined. The diagnosis is established with the presence of liver disease and / or portal hypertension, an alveolar arterial oxygen gradient (A-aO₂) ≥ 15 mmHg (> 64 years ≥ 20 mmHg) plus IPVD. Without liver transplantation, the 5-year survival rate is 23% (average of 24 months). **Objective.** - To know the frequency of HPS in HC patients of any etiology. **Material and methods.** - Analytical, observational, cross-sectional study carried out from April 2016 to April 2018 in patients with HC of any etiology and without cardiopulmonary pathology of the Gastroenterology service of the Hospital Juárez de México. Age, gender, HC etiology were analyzed, the presence of symptoms was evaluated, pulse oximetry to ambient air (SatO₂), arterial gasometry (pO₂ and A-aO₂), transthoracic echocardiography contrast. The stage of the disease was determined by means of the MELD-Na and Child Pugh scale. **Results.** - We included 40 patients, 12 women and 28 men (30 and 70% respectively), mean age of 57.45 years, the most frequent etiology was alcohol (22 = 55%). Three patients (7.5%), 2 women and 1 man were classified with HPS, mean age 51.33 years, according to etiology 1 patient was secondary to alcohol, 1 was autoimmune and 1 was secondary to nonalcoholic steatohepatitis, none reported symptoms, all showed satO₂ <96% and only 2 hypoxemia <70mmHg, one patient presented orthodeoxia (33%), all went Child Pugh B and one patient had a MELD-Na ≥ 15 (33%). The severity of SHP was determined and patients were classified to a moderate degree (pO₂ ≥ 60 to <80mmHg) and a mild one (pO₂ ≥ 80 mmHg). No association was found with gender (p = 0.209), age under 50 years (p = 0.724), etiology (p = 0.784), presence of symptoms (dyspnea p = 0.606). **Conclusions.** - In our population, HPS shows a frequency of 7.5% without association with gender, age, etiology, the presence or absence of symptoms or the severity of liver disease. **Key words.** - Hepatopulmonary syndrome, cirrhosis, diagnosis.

I. INTRODUCCIÓN

Se define como síndrome hepatopulmonar (SHP) al defecto en la oxigenación arterial causado por la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares en el contexto de una enfermedad hepática.^{1, 2}

Los criterios diagnósticos propuestos por la Sociedad Europea Respiratoria en el 2004 son la presencia de enfermedad hepática y/o hipertensión portal, un gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($A-aO_2$) ≥ 15 mmHg ó en pacientes >64 años ≥ 20 mmHg detectado por estudio de gasometría arterial y la demostración de derivaciones venosas intrapulmonares (DVIP) por ecocardiografía con contraste.^{1, 3, 4, 5}

El SHP se ha asociado a hipertensión portal, con o sin cirrosis, aunque su presencia también ha sido descrita en pacientes con obstrucción extrahepática, enfermedad hepática inflamatoria aguda o crónica (hepatitis A, hepatitis fulminante, hepatitis isquémica) y síndrome de Budd-Chiari, indicando que ni la disfunción en la síntesis hepática ni la hipertensión portal son necesarias para su desarrollo.^{3, 4, 6}

El reconocimiento de que un conjunto de pacientes puede desarrollar alteraciones vasculares pulmonares, sea dilatación de la microvasculatura (SHP) o vasoconstricción arteriolar (hipertensión portopulmonar), indica que la enfermedad hepática puede generar cambios únicos en la vasculatura pulmonar los cuales tienen un impacto en la calidad de vida y en la sobrevida de los pacientes.

ANTECEDENTES HISTORICOS

Flückinger en 1884 reportó el caso de una paciente del género femenino con cirrosis hepática (CH) avanzada con ausencia de disfunción cardiorespiratoria que presentaba cianosis y acropaquias. Berthelof en 1966 describió los hallazgos histopatológicos, documentando la dilatación generalizada de la microvasculatura pulmonar. En 1977 Timothy C. Kennedy y Ronald J. Knudson lograron caracterizar el síndrome con base en la presencia de hipoxemia agravada por el ejercicio, ortodeoxia, hipocapnia y la evidencia de una circulación hiperdinámica, con índices

pulmonares de ventilación, volumen y distribución por lo demás normales, documentando la presencia de un shunt o un mecanismo tipo shunt consistente en comunicaciones vasculares pulmonares de baja resistencia.^{6,7}

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

La mayor información acerca de la etiopatogenia del SHP ha sido obtenida con base en estudios en animales experimentales, siendo modelos de ratas con cirrosis biliar secundaria a la ligadura del conducto biliar común (CBDL) los más utilizados, algunos de los hallazgos siendo confirmados en humanos.⁶ **(Fig. 1)**

El proceso central en la patofisiología del SHP son las derivaciones arterio-venosas intrapulmonares y la vasodilatación capilar (15-100 μm), encontrándose por ecocardiografía en el 50-60% de los pacientes candidatos a trasplante hepático (TH), la mayoría con adecuado intercambio gaseoso y sin cumplir con criterios para SHP sugiriendo DVIP leves insuficientes para alterar el recambio.^{3,4}

Con el SHP existe un aumento en el gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($A-aO_2$) e hipoxemia la cual esta generada por tres mecanismos: ^{1,8} **(Fig. 2)**

1. *Alteración del gradiente de ventilación y perfusión alveolar.* La vasodilatación de los capilares alveolares lleva a una cantidad excesiva de flujo sanguíneo provocando una disminución en el cociente ventilación perfusión generando un aumento en $A-aO_2$ y/o hipoxemia arterial.
2. *Efecto shunt.* Unidades alveolares no ventiladas que son perfundidas, asociadas a la presencia de comunicaciones arteriovenosas (CAV).
3. *Alteración en la difusión de oxígeno.* Existe un aumento en la distancia entre el alveolo y el flujo central de los capilares sanguíneos lo cual no permite un correcto intercambio gaseoso y un incremento en los depósitos de colágeno en los capilares y en las vénulas alveolares, lo anterior pudiéndose correlacionar con la disminución en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) observada. La circulación hiperdinámica presente en los

pacientes con cirrosis disminuye el tiempo de tránsito de los eritrocitos a través de la unidad capilar alveolar, comprometiendo aún más la difusión de oxígeno.

Óxido nítrico y monóxido de carbono como mediadores de la vasodilatación

Existe un desbalance entre los vasodilatadores y los vasoconstrictores en favor de los vasodilatadores que juegan un rol importante en el desarrollo del SHP. El óxido nítrico (ON) es sintetizado a partir de L-arginina por la acción de la sintasa de ON (NOS) la cual existe en 3 isoformas: inducible (iNOS), endotelial (eNOS) y neuronal (nNOS). Al ser liberado desde las células endoteliales causa vasodilatación y difunde hacia el musculo liso vascular donde estimula a la guanilato ciclasa generando guanosín monofosfato cíclico (GMPc) el cual activa a la cinasa dependiente de GMPc lo que lleva a la activación de la fosfatasa de cadena ligera de miosina y así a la vasodilatación.^{6,9} La presencia de ON a la exhalación refleja un exceso en su producción en los alveolos lo cual no proviene del hígado. Fallon et al demostraron que iNOS y eNOS contribuyen al desarrollo del SHP causando vasodilatación pulmonar anormal. Sin embargo, la inhibición de ON no mejoró el intercambio gaseoso de los pacientes, demostrando que la vasodilatación pulmonar anormal no es el único mecanismo responsable para el desarrollo y mantenimiento del SHP.

El monóxido de carbono (CO) media la vasodilatación de una forma parecida al ON, estimulando la producción de GMPc en las células del musculo liso vascular. Es el producto de la degradación del grupo hemo por la hemo oxigenasa (HO) una enzima que existe en una forma inducible (HO-1) y constitutiva (HO-2), encontrándose en modelos experimentales con cirrosis una expresión aumentada de HO-1. Los niveles de carboxihemoglobina arterial también se han observado incrementados en pacientes con SHP.³

La endotelina 1 (ET-1) es liberada por las células endoteliales y puede causar vasoconstricción y vasodilatación. Ambos receptores, ET_A y ET_B, median la vasoconstricción, pero la activación de ET_B causa vasodilatación mediada por ON. La expresión de ET_B en los vasos pulmonares, pero no en la circulación sistémica, está aumentada en los pacientes con cirrosis así como en la hipertensión portal.⁶ Los niveles incrementados de ET-1 circulante activan la eNOS pulmonar mediante su unión con el receptor ET_B llevando a una vasodilatación y contribuyendo a la aglomeración de monocitos los cuales expresan iNOS y producen HO-1 ocasionando la acumulación de CO promoviendo así una mayor vasodilatación.^{3, 4}

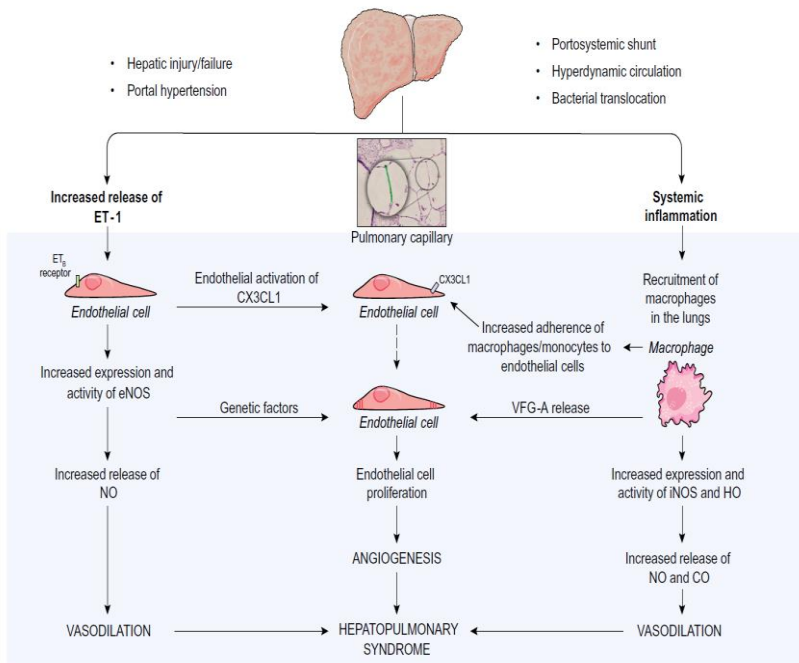
Se sabe que la traslocación bacteriana intestinal sumada a la alteración del metabolismo hepático de la endotoxina lleva a un estado de endotoxemia lo cual genera un reclutamiento y activación de los macrófagos que se encuentran en la vasculatura pulmonar liberando diferentes citocinas pro inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que desencadena la activación de iNOS favoreciendo la vasodilatación mediada por ON.^{3, 6}

Angiogénesis

Es el resultado de la acumulación anormal de monocitos y macrófagos intrapulmonares que llevan a la activación de vías de señalización del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Zhang et al estudiaron el blanco en los monocitos de la vasculatura pulmonar. Describieron un aumento en los niveles de la quimiocina ligando 1 (fractalquina, CXC3L1) y de la expresión pulmonar del receptor de quimiocina 1 CXC3CL1 (receptor de fractalquina, CX3CR1) en los monocitos y el endotelio. El CX3CL1 endotelial puede mediar directamente la adhesión de monocitos, activar al VEGF-A y la angiogénesis vía su receptor CX3CR1 en los monocitos durante la angiogénesis inflamatoria. La inhibición de CX3CR1 está asociada con una disminución en la adhesión de los monocitos, disminución de la angiogénesis y mejoría del SHP. Con esto descubrieron que las ratas CBDL con SHP están acompañadas por

angiogenesis pulmonar, activación de Akt y eNOS así como de la producción de VEGF-A en los monocitos intravasculares.¹⁰



ET, endothelin; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; HO, Heme oxygenase-1; CO, carbon monoxide; CX3CL1, fractalkine; VEGF-A, vascular endothelial growth factor A.

Fig. 1 Patofisiología SHP. Tomado de: Journal of Hepatology, 2018

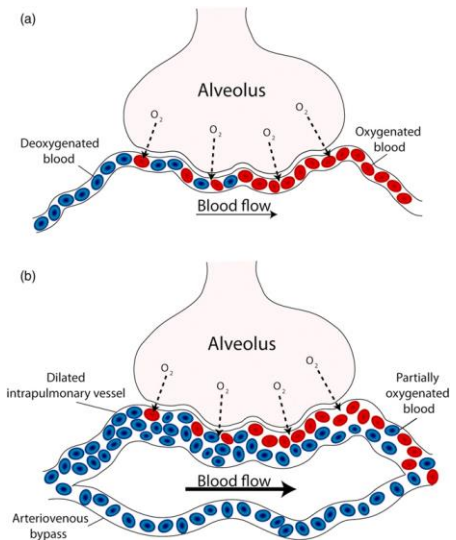


Fig. 2 Patofisiología de la alteración en el intercambio gaseoso en el SHP. a) representa un intercambio adecuado, donde el oxígeno difunde del alveolo hacia el capilar pulmonar. b) representa la unidad de intercambio en el SHP, donde la dilatación de los capilares resulta en una limitación en la difusión de O₂ desde el alveolo, resultando en una incompleta oxigenación sanguínea. Esto siendo exacerbado por el flujo sanguíneo acelerado y por la presencia del shunt debido a CAV. Tomado de: Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2013; 28: 213-219

PREVALENCIA Y SEVERIDAD

Se diagnóstica más frecuentemente en caucásicos, usualmente durante la sexta década de la vida, sin una asociación específica con el género, la etiología o la severidad de la enfermedad hepática medida por MELD o Child Pugh. Se ha reportado una prevalencia en los pacientes cirróticos de 15%, en pacientes con hepatitis viral crónica con o sin cirrosis en un 10%, en los casos de Síndrome de Budd Chiari en un 28% y en pacientes que se encuentran en lista de espera de TH en el 5-32%.^{8, 11}

En México se ha determinado una prevalencia en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática en etapas terminales del 4 al 30% siendo un margen amplio debido a que no se tiene una heterogeneidad en los criterios diagnósticos.¹²

La severidad del SHP se ha clasificado según el grado de hipoxemia en leve ($pO_2 \geq 80$ mmHg), moderada ($pO_2 < 80 - \geq 60$ mmHg), severa ($pO_2 < 60 - \geq 50$ mmHg), muy severa ($pO_2 < 50$ mmHg).¹

CUADRO CLÍNICO

La mayoría de los casos que se han reportado es en pacientes asintomáticos, los síntomas y hallazgos se han determinado principalmente en pacientes con cirrosis por lo que no se pueden extrapolar a todos los pacientes con SHP.

Los síntomas que han sido encontrados más frecuentemente son la disnea progresiva (hasta en un 95% de los pacientes)¹³ y la platipnea (aumento de la disnea con la bipedestación), esta última relacionada con la ortodeoxia (disminución de la pO_2 con el paso del decúbito a la bipedestación, establecida por una disminución $\geq 5\%$ o ≥ 4 mmHg en la pO_2 arterial) determinadas por el predominio de las DVIP y aumento de la perfusión en las bases, cuando los pacientes con SHP se encuentran de pie (**Fig. 3**), amplificando el efecto de shunt.¹

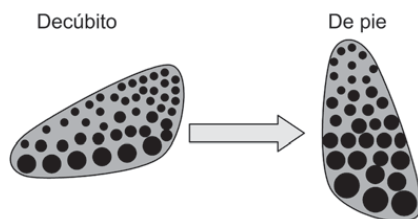


Fig 3. Representación esquemática del fenómeno de ortodeoxia y platipnea: al adoptar la posición erecta la mayor parte del flujo se dirige a las bases con un aumento de perfusión, sin un incremento proporcional de la ventilación. Tomado de: Rev Chil Enf Respir. 2008; 24: 291-303.

A la exploración física se ha encontrado acropaquias, cianosis y asterixis en menos del 20% de los pacientes, no siendo específicos del SHP. El eritema palmar, piel rojiza, frecuencia cardíaca aumentada y disminución de la presión arterial sistémica

son indicativos de alteraciones cardiovasculares secundarios a la vasodilatación indicando la presencia de una circulación hiperdinámica.¹⁴

Un embolismo paradójico puede ocurrir y debe ser considerado en cualquier paciente con SHP llevando a una elevación de la prevalencia de enfermedades cerebro vasculares (infartos) así como de abscesos cerebrales, hemorragias intracraneales, policitemia.⁸

DIAGNÓSTICO

Criterios gasométricos

El A-aO₂ se evaluará por medio de muestras obtenidas a partir de una punción de la arteria radial con el paciente en una posición cómoda, sentado y a aire ambiente.

Ecocardiografía con contraste

La ecocardiografía transtorácica con contraste es el estándar de oro para determinar la presencia de DVIP siendo un estudio no invasivo y altamente sensible ofreciendo así mismo la posibilidad de identificar anomalías estructurales, evaluar la función ventricular y descartar hipertensión pulmonar. La ecocardiografía transesofágica tiene una mayor sensibilidad para identificar shunts, Aller et al reportaron un aumento del 14% y 6% para la detección de vasodilataciones intrapulmonares y de la prevalencia de SHP¹⁵, a pesar de esto no se justifica su uso debido a su mayor costo, necesidad de sedación y una mayor probabilidad de sangrado variceal.¹⁶ Se inyecta un medio de contraste líquido con burbujas (solución salina, manitol, poligelina, prefiriéndose solución salina al 0.9%) en una vena periférica observando al líquido ingresar a la aurícula derecha apreciando si no existe un paso subsecuente a las cavidades izquierdas. En condiciones fisiológicas una vez que las burbujas (>25 µm diámetro) se visualizan en la aurícula derecha se quedan atrapadas en el lecho vascular pulmonar y por lo tanto no se visualizan en las

cavidades izquierdas, sin embargo, en el SHP esto es posible. La presencia de un shunt intracardiaco es otra condición que puede favorecer el paso de las burbujas a las cavidades izquierdas del corazón, pudiéndose descartar si estas se visualizan antes del tercer latido, si son observadas al 4-6 latido estaremos ante un probable SHP.^{1,6}

Gammagrafía de perfusión con albumina macroagregada marcada con tecnecio 99 (⁹⁹Tc-MAA)

Los macroagregados de albumina radiomarcada (>20 µm diámetro) en condiciones normales quedan atrapados en los capilares pulmonares (<8 a 15 µm diámetro), debido a la presencia de las DVIP pueden atravesar la vasculatura pulmonar y alcanzar sitios extrapulmonares (cerebro y riñón). La captación cerebral es patológica cuando se reporta ≥6% (5-7%) teniendo este valor de corte una sensibilidad 84% y una especificidad del 100% para diagnosticar SHP.⁸

Su principal ventaja es la capacidad de cuantificar las DVIP y determinar el papel de la hipoxemia en pacientes con patología orgánica respiratoria. La desventaja es su incapacidad en diferenciar las DVIP de los shunts intracardiacos y menor sensibilidad en el diagnóstico de las mismas. La sensibilidad aumenta en los casos severos y muy severos, disminuyendo en aquellos casos leves y moderados.⁴

Oximetría de pulso

Como estudio único es insuficiente debido a que puede llegar a sobreestimar el nivel de oxigenación arterial (con satO₂ 95% la PaO₂ puede diferir en >10 mmHg entre individuos con cirrosis). Se sugiere un valor de corte <97% para iniciar el tamizaje de SHP, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 88% para identificar una PaO₂ <70 mmHg.^{1, 3, 4} Una hipoxemia marcada durante el sueño se ha descrito por lo que se ha recomendado evaluar la oximetría de pulso durante la noche.⁸

Otros métodos diagnósticos

Radiografía de tórax. Puede ser normal o se puede observar aumento de la vasculatura en las bases. Se requiere para descartar otras enfermedades pulmonares.

Tomografía computada de tórax. Así mismo apoya en el diagnóstico diferencial de otras patologías pulmonares.

Arteriografía pulmonar. Se ha utilizado para distinguir dos tipos de patrones vasculares pulmonares encontrados en los pacientes con SHP.^{1, 17}

- Tipo 1 o Difuso
 - o Subtipo I mínimo. - vasos dilatados mínimos o normales en forma de arañas vasculares difusas.
 - o Subtipo II avanzado. - dilataciones más evidentes con una apariencia esponjosa, difusa y moteada.
- Tipo 2 o Focal. - shunts arterio venosos similares a aquellos presentes en los pacientes con telangiectasia hemorrágica hereditaria.

Se prefiere para pacientes en quienes se sospecha de SHP tipo 2 debido a la presencia de hipoxemia severa, falta de respuesta a oxígeno suplementario al 100% y ante la posibilidad de emboloterapia. A pesar de esto no existen hasta la fecha recomendaciones fuertes suficientes para su uso.¹⁸

Test de función respiratoria. Se puede determinar una disminución moderada a severa en la DLCO y en la corregida por hemoglobina (DLCOco) así como una disminución en la capacidad vital forzada y en el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (VEF₁). Estos hallazgos son más frecuentemente observados en los casos severos y muy severos por lo que su rol en el diagnóstico del SHP es limitado.

Pruebas de laboratorio. El factor de Von Willebrand se ha encontrado aumentado en algunos estudios lo cual se ha relacionado con anomalías en la gasometría arterial, por lo que pudiera ser de utilidad en el tamizaje del SHP aunque se requieren de más estudios que confirmen estos hallazgos.^{1,3}

Diagnostico diferencial. Es necesario descartar otras enfermedades cardiopulmonares o complicaciones de la cirrosis como ascitis, hidrotórax hepático o hipertensión portopulmonar. El diagnóstico diferencial resulta complicado cuando una enfermedad pulmonar coexiste con DVIP, en este caso un diagnóstico erróneo puede ser frecuente dado que la presencia de DVIP es frecuente en pacientes con cirrosis sin SHP y las alteraciones gasométricas pueden ser secundarias a la enfermedad pulmonar coexistente. Anteriormente se hacía el diagnóstico de SHP habiendo descartado patologías cardiopulmonares, posteriormente esto se eliminó debido a que el SHP puede coexistir con otros procesos desde el punto de vista fisiopatológico.⁴ Para identificar la contribución del SHP a la hipoxemia vs hipoxemia por EPOC, enfermedad pulmonar intersticial o hidrotórax hepático puede llevarse a cabo mediante ⁹⁹Tc-MAA para cuantificar la extensión del shunt (>6% sugiere que el SHP contribuye a la hipoxemia). Los individuos con disfunción pulmonar leve a moderada sin SHP no serían excluidos del TH logrando una supervivencia a 5 años >75%. Esta estrategia aún no ha sido validada.¹⁹

HISTORIA NATURAL

Se desconoce la historia natural. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en pacientes cirróticos en quienes la presencia de SHP ha empeorado su tasa de supervivencia independientemente de la edad, género, raza, escala Child-Pugh y MELD.

TRATAMIENTO

Tratamiento Médico

Diferentes sustancias han sido estudiadas, sin embargo, la mayoría de los estudios se han llevado a cabo en animales y los realizados en humanos carecen de un diseño adecuado y de un tamaño de muestra suficiente que permita su recomendación en la práctica clínica: análogos de somatostatina, norfloxacin, ON inalado, nebulizaciones de NG-nitro-L-arginina metil ester (L-NAME, inhibidor de ON), inhibidores de la ciclooxigenasa como la aspirina e indometacina, inmunosupresores como el micofenolato de mofetilo (inhibidor de la angiogenesis y de la producción de ON), ciclofosfamida y sorafenib, beta bloqueadores, paroxetina, rosuvastatina, inhibidores de la caspasa-3, azul de metileno (inhibidor de la guanilato ciclasa), pentoxifilina y ajo.

El ajo y de pentoxifilina han sido los únicos utilizados en humanos, el primero mostrando mejoría en la oxigenación y la disnea por un mecanismo desconocido²⁰,²¹ y el segundo funcionando como un TNF α no específico, como inhibidor de la angiogenesis y de iNOS mostrando diferentes resultados con respecto en la mejoría del SHP al igual que el norfloxacin (descontaminación intestinal).³

Si bien la comprensión de los mecanismos de la vasodilatación pulmonar que subyace a esta condición sigue mejorando, esto todavía no se traduce en el desarrollo de una terapia farmacológica efectiva.

Oxígeno suplementario

Se ha recomendado su uso en los pacientes con hipoxemia severa (<60 mmHg) en reposo, pero no existen datos suficientes sobre su efectividad, tolerancia, costo-efectividad y su efecto en la tasa de supervivencia.⁴

Shunt portosistémico intrahepático transyugular

Los resultados con los que se cuenta acerca de su efectividad son basados en estudios a corto plazo y con resultados variables en relación al intercambio pulmonar de oxígeno, no pudiendo generar una recomendación para su uso.

Cirugía

Los resultados se han obtenido principalmente a partir de casos de SHP secundarios a síndrome de Budd-Chiari y en casos aislados en donde la embolización con coils se ha utilizado para tratar el SHP tipo 1 y tipo 2. En ambos casos la información obtenida no es suficiente para realizar recomendaciones sobre su uso.

Trasplante hepático

Ha sido el más estudiado y el único que ha demostrado mejoría en la tasa de sobrevida. Los pacientes con SHP en lista de espera pueden empeorar su hipoxemia, con una media de pO_2 5.2 mmHg por año. Posterior al TH, los pacientes con SHP presentan una sobrevida a 10 años del 64% y una tasa de mortalidad del 7.7 – 33%. La mejoría de los parámetros (resolución de la hipoxemia, morbilidad, necesidad de oxígeno suplementario prolongado)¹⁹ post TH han sido evaluados en estudios retrospectivos que han demostrado una reversibilidad del 52 al 100% en 6 a 12 meses, siendo crítica la adecuada selección de paciente para obtener estos resultados.

Con una PaO_2 pre trasplante menor 44 mmHg los pacientes presentan una tasa de sobrevida post trasplante mucho menor comparada con aquellos que se encuentran entre 44.1-54 mmHg lo que sugiere que el TH debería estar contraindicado cuando el corte de PaO_2 de 44 mmHg sea excedido.²² En casos severos de SHP se ha reportado un aumento de la mortalidad hasta del 50-100%. Se ha asociado una

captación cerebral $\geq 20\%$ y/o una hipoxemia ≤ 55 mmHg a una mayor mortalidad post trasplante.^{1, 18}

Existen situaciones clínicas que no son correctamente categorizadas por el MELD, bien porque las variables incluidas en la fórmula no estiman adecuadamente la mortalidad en estos casos o porque se trata de enfermedades cuyo riesgo es la progresión más allá de los límites aceptados para el trasplante, estas situaciones se han incluido a las excepciones al MELD.²³ Los pacientes con SHP avanzado son elegibles para ingresar a las excepciones al MELD y así aumentar la prioridad del trasplante. Desde el 2007 la Red Unida para Compartir Órganos (UNOS) ha recomendado asignar un puntaje de MELD de 22 puntos desde el inicio en pacientes con SHP severo con incremento del puntaje cada 3 meses para balancear los resultados pre y post TH entre los candidatos con y sin SHP.^{4, 11, 20, 24}

En la era pre MELD los pacientes mostraban una tasa de supervivencia a 5 años del 67% la cual mejoró a un 88% en la era post MELD, una tasa comparable con los pacientes cirróticos sin SHP, esto también debido a un menor tiempo de espera pre TH.^{4, 22} Una enfermedad cardiopulmonar significativa y una enfermedad renal terminal son contraindicaciones relativas para el TH en pacientes con SHP severo y muy severo debido a que estos afectan la mortalidad en una etapa temprana post TH.⁵

El donante vivo permite flexibilidad en el tiempo del trasplante y ha sido exitoso en la resolución del síndrome, eliminando la necesidad de la excepción al MELD.¹⁹ Pacientes con SHP que no son candidatos a TH o embolización con coils de los vasos pulmonares dilatados se deberá dar únicamente tratamiento paliativo.

PRONÓSTICO

Swanson et al demostraron que sin TH la tasa de sobrevida a 5 años es de 23% en pacientes con SHP (media de 24 meses) comparada con la tasa de sobrevida a 5 años de 63% (media de 87 meses) en los pacientes sin SHP.^{6, 25} La causa de mortalidad en los pacientes con SHP es secundaria a las complicaciones de la enfermedad hepática de base y no por deterioro pulmonar.³

En relación con la calidad de vida se demostró que el SHP afecta el sentido de salud general. Es posible que la hipoxemia pueda afectar la cognición y contribuir como un factor de riesgo para encefalopatía hepática. Un estudio identificó una mayor frecuencia de asterixis en pacientes con SHP vs aquellos pacientes cirróticos sin SHP. La coexistencia con encefalopatía hepática compromete su pronóstico.⁸

II. JUSTIFICACIÓN

El SHP es una complicación que tiene un impacto en la calidad de vida y sobrevida de los pacientes con enfermedad hepática. El trasplante es un método eficiente de tratamiento con resultados positivos en la sobrevida, incluso en los casos severos. Un tamizaje oportuno, su detección y seguimiento, especialmente en aquellos candidatos a trasplante, son necesarios antes de que evolucione a formas más severas e irreversibles. En México no se cuentan con estudios sobre la prevalencia de esta patología, siendo importante su reconocimiento debido al curso progresivo y de mal pronóstico que desarrollan los pacientes sin tratamiento.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Juárez de México?

IV. OBJETIVOS

⊕ GENERAL:

- Conocer la frecuencia del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología en el servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.

⊕ ESPECIFICOS:

- Establecer las características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática con y sin SHP del Hospital Juárez de México.
- Identificar con base en las escalas Child Pugh y Meld Na el grado de severidad de la cirrosis hepática con y sin SHP.
- Determinar los síntomas y signos más frecuentemente relacionados con el SHP.

- Identificar los cambios ecocardiográficos en pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica y no alcohólica, así como con y sin SHP.
- Evaluar la precisión de la oximetría de pulso en la detección de hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg) en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología.

V. METODOLOGIA

⊕ DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

- **Tipo de investigación:** Estudio prospectivo, observacional, descriptivo, transversal.
- **Límite del estudio:**
 - Universo: se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología valorados en el servicio de Gastroenterología en el periodo de abril 2016 a abril 2018.
 - Espacio: Hospital Juárez de México.

⊕ DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN

- **Criterios de inclusión**
 - Edad mayor o igual a 18 años.
 - Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de cualquier etiología
- **Criterios de exclusión**
 - Presencia de patología respiratoria o cardiovascular
 - BIOMASA >200
 - Tabaquismo

⊕ DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variables independientes

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Edad	Cuantitativa	Continua	Edad del sujeto en años cumplidos	Años
Género	Cualitativa	Nominal	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en masculino y femenino.	Masculino Femenino

Variables dependientes

Variable	Tipo		Definición operativa	Unidades/Valores
Disnea	Cualitativa	Nominal	Sensación de ahogo o de dificultad para la respiración	Si No
Platipnea	Cualitativa	Nominal	Aumento de la disnea con la bipedestación	Si No
Cianosis	Cualitativa	Nominal	Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación deficiente de la sangre	Central Periférica Ausencia
Acropaquia	Cualitativa	Nominal	Engrosamiento indoloro e insensible de las falanges distales de los dedos de las manos y los pies.	Si No
Ascitis	Cualitativa	Nominal	Acumulación de liquido seroso en la cavidad peritoneal	Si No
Várices esofágicas	Cualitativa	Nominal	Dilataciones venosas patológicas en la submucosa del esófago	Si No
CHILD PUGH score	Cuantitativa	Discreta	Sistema de Estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica.	A = 5-6 pts B = 7-9 pts C = 10-15 pts
MELD Na score	Cuantitativa	Discreta	Índice pronostico utilizado para valorara la gravedad de la cirrosis hepática	5 a 40 pts
Ortodeoxia	Cuantitativa	Continua	Desaturación de la sangre arterial con el paciente de pie y que revierte con el decúbito.	
A-aO ₂ (Gradiente alveolo – arterial)	Cuantitativa	Continua	Es la diferencia que existe en la PAO ₂ y PaO ₂ que refleja el estado de difusión.	
SaO ₂ (Saturación de O ₂)	Cuantitativa	Continua	Nivel de oxigenación de la sangre arterial (%). Normal: 95-99%.	
pO ₂ (Presión parcial de Oxígeno)	Cuantitativa	Continua	Grado de oxigenación con el que la sangre llega a los tejidos, fracción que viaja en forma disuelta. Normal: 75 a 100 mmHg a nivel del mar.	

pCO ₂ (Presión parcial de dióxido de carbono)	Cuantitativa	Continua	Expresa la eficacia de la ventilación alveolar, refleja la cantidad de ácido en la sangre (sin contar al ácido láctico). Normal: 35 a 45 mmHg a nivel del mar.	
DVIP (Derivaciones venosas intrapulmonares)	Cualitativa	Nominal	Derivaciones arterio-venosas intrapulmonares y vasodilatación capilar (15-100 µm).	Si No

⊕ **TECNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

A todos los pacientes con cirrosis hepática, independientemente de la etiología, valorados entre el período de abril 2016 a abril 2018 se les realizará una revisión de expediente y clínica en búsqueda de disnea, cianosis, acropaquia, ascitis, ortodeoxia y/o platipnea. Se obtendrá su edad, género, etiología de la cirrosis, se determinará la gravedad de la enfermedad hepática mediante CHILD-PUGH y MELD Na, se buscará la presencia de varices esofágicas mediante endoscopia o historia de hemorragia gastrointestinal alta variceal, se establecerá la saturación O₂, pO₂ y gradiente alveolo arterial mediante el análisis arterial de gases en sangre con la toma de gasometría arterial así como con oximetría de pulso, se valorará patología pulmonar coexistente con base en una radiografía de tórax y se llevará a cabo ecocardiograma transtorácico con contraste para determinar la presencia de DVIP e identificar patologías cardiacas coexistentes. Se utilizará el llenado de una hoja de datos, así como una hoja de Excel para capturar los datos obtenidos.

Análisis de gases arteriales: la muestra de sangre, previo a la firma del consentimiento informado, se obtendrá por punción percutánea de la arterial radial con el paciente sentado a aire ambiente (FiO₂ 21%).

Gradiente de oxígeno alveolo arterial: determinado de acuerdo con la ecuación del gas alveolar.

Ecocardiografía transtorácica con contraste salino endovenoso: se realiza la canalización de 20 cc solución fisiológica y la inyección manual de microburbujas intentando visualizar el septum interauricular y las cavidades cardíacas izquierdas tanto antes como después del tercer latido cardíaco para determinar la existencia de shunts intrapulmonares o intracardiacos.

Severidad: Para fines del presente estudio se clasifica según el grado de hipoxemia en leve ($pO_2 \geq 80$ mmHg), moderada ($pO_2 < 80 - \geq 60$ mmHg), severa ($pO_2 < 60 - \geq 50$ mmHg), muy severa ($pO_2 < 50$ mmHg).

Diagnóstico de SHP: se determina con base en los criterios de la Sociedad Europea Respiratoria 2004: presencia de enfermedad hepática y/o hipertensión pulmonar, un $A-aO_2 \geq 15$ mmHg o en pacientes > 64 años ≥ 20 mmHg detectado por estudio de gasometría arterial y la presencia de DVIP por ecocardiografía con contraste.

VI. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

La información recopilada según el procedimiento descrito anteriormente será en dos fases, una descriptiva y otra inferencial comparativa. En la fase descriptiva se obtendrán tablas de distribución de frecuencias, así como medidas de tendencia central y de dispersión para todas las variables incluidas en el estudio según se trate de cualitativas o cuantitativas respectivamente. En este sentido se usará la prueba X^2 de Pearson. Este análisis se realizará con 95% de confianza ($p > 0.05$). Todo el análisis estadístico será desarrollado usando el programa Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS) 18.0 para Windows (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

VII. ASPECTOS ÉTICOS

Se llevará a cabo la firma del consentimiento informado teniendo en cuenta la confidencialidad de los datos debido al riesgo del estudio secundario a la punción arterial, al ser este un procedimiento con riesgo mayor al mínimo de acuerdo a la fracción III del artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación.

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron 62 pacientes de los cuales solo 40 cumplieron con los criterios para su evaluación. **(Tabla 1)**

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

Característica	Frecuencia (n = 40)
Edad (años)	57.45 ± 11.96
Género	
Hombre	28 (70%)
Mujer	12 (30%)
Etiología	
Alcohol	22 (55%)
Virus	2 (5%)
Autoimmune	5 (12.5%)
NASH	10 (25%)
Medicamentos	1 (2.5%)
Child - Pugh	
A	21 (52.5%)
B	19 (47.5%)
C	0
Meld- Na	
≥ 15 pts	12 (30%)
< 15 pts	28 (70%)

Se valoró su oximetría de pulso en bipedestación a aire ambiente: 26 pacientes mostraron una SatO₂ <96% (M=8 (30.76%) y H=18 (69.23%)) corroborándose en 16 pacientes (61.53%) una PaO₂ <70 mmHg. De los 14 pacientes con SatO₂ ≥96%: (M=4 (28.57%) y H=10 (71.42%)), todos presentaron una PaO₂ ≥70 mmHg. El AUC de la prueba fue de 0.840 (IC 95% 0.718-0.962) con una p de la curva ROC <0.000 **(Fig. 4 y Tabla 2)**, el mejor valor para determinar una PaO₂ <70 mmHg fue una SatO₂ 93.5% con una sensibilidad 83.3% y una especificidad de 62.5% (1-0.375). **(Tabla 3)**

Tabla 2. Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Saturación por oximetría

Área	Error típ. ^a	Sig. asintótica ^b	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
,840	,062	,000	,718	,962

La variable (o variables) de resultado de contraste: Saturación por oximetría tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. Bajo el supuesto no paramétrico. b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Tabla 3. Coordenadas de la curva

Variables resultado de contraste: Saturación por oximetría

Positivo si es mayor o igual que ^a	Sensibilidad	1 - Especificidad
81,0000	1,000	1,000
86,0000	1,000	,938
91,0000	,958	,875
92,5000	,875	,500
93,5000	,833	,375
94,5000	,708	,188
95,5000	,583	,000
96,5000	,292	,000
97,5000	,125	,000
99,0000	,000	,000

La variable (o variables) de resultado de contraste: Saturación por oximetría tiene al menos un empate entre el grupo de estado real positivo y el grupo de estado real negativo.

a. El menor valor de corte es el valor de contraste observado mínimo menos 1, mientras que el mayor valor de corte es el valor de contraste observado máximo más 1. Todos los demás valores de corte son la media de dos valores de contraste observados ordenados y consecutivos.

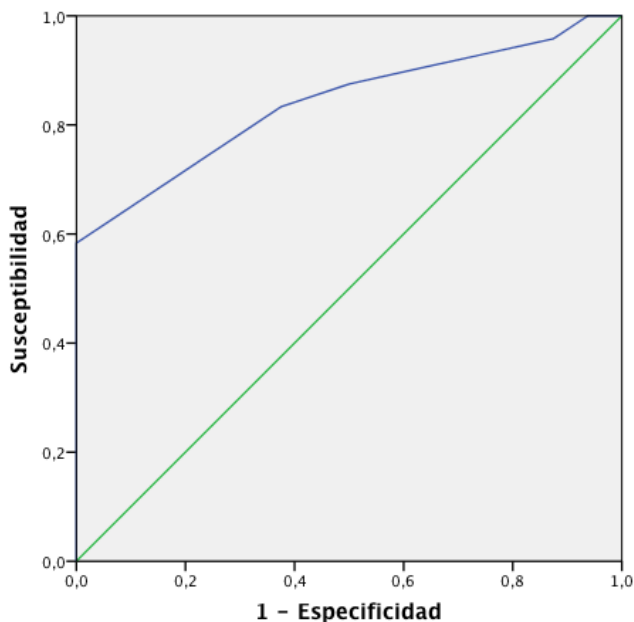


Figura 4. Curva ROC de medición de SatO₂ para la detección de PaO₂ <70 mmHg

En primera instancia se intentó descartar al alcohol como factor asociado a las alteraciones cardiacas por lo que con base en el estudio ecocardiográfico se determinó alteración ecocardiográfica a 33 pacientes (82.5%). Se dividieron en dos grupos de acuerdo al antecedente o no de consumo de alcohol (OH). Grupo A con ingesta de OH: 22 pacientes con alteraciones y 5 pacientes sin ellas. Grupo B sin ingesta de OH: 18 pacientes de los cuales 2 no presentaron alteraciones cardiacas. En ambos grupos las alteraciones más frecuentes fueron la insuficiencia tricúspidea (Grupo A=11, Grupo B=11, Total 55%) y la disfunción diastólica (Grupo A=9, Grupo B=7, Total 40%). En 5 pacientes se identificaron shunts intracardiacos (Grupo A=2 y Grupo B=3, Total 12.5%). En ambos grupos no se encontró alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en reposo. No se encontró asociación entre los grupos de acuerdo a la ingesta o no de alcohol ($p=0.297$) ni entre la presencia de alteraciones cardiacas con los estadios de Child Pugh y Meld-Na ($p=0.248$ y $p=0.569$ respectivamente). **(Tabla 4-7).**

Tabla 4. Características ecocardiográficas y su relación con la ingesta de alcohol

	Grupo A (n = 22)	Grupo B (n = 18)
Edad (años)	53.81 ± 11.35	61.88 ± 11.44
Género		
Hombre	21 (95.45%)	7 (38%)
Mujer	1 (4.54%)	11 (61%)
Child Pugh		
A	15 (68.18%)	6 (33.33%)
B	7 (31.81%)	12 (66.66%)
C	0	0
Meld-Na		
≥ 15 pts	8 (36.36%)	4 (22.22%)
< 15 pts	14 (63.63%)	14 (77.77%)
Ecocardiograma		
IT	11 (50%)	11 (61.11%)
DD	9 (40.90%)	7 (38.88%)
Shunt	2 (9.09%)	3 (16.66%)
IM	4 (18.18%)	2 (11.11%)
IAo	1 (4.54%)	2 (11.11%)
IP	2 (9.09%)	4 (22.22%)
HAP	4 (18.18%)	2 (11.11%)
AI Dilatada	1 (4.54%)	4 (22.225)
VD Dilatado	1 (4.54%)	0
Derrame pericárdico	1 (4.54%)	0
RC VI	2 (9.09%)	2 (11.11%)
Normal	5 (22.72%)	2 (11.11%)

IT: Insuficiencia tricúspidea; DD: Disfunción diastólica; IM: Insuficiencia mitral; IAo: Insuficiencia Aortica; IP: Insuficiencia Pulmonar; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; AI: Aurícula izquierda; VD: Ventrículo derecho; RC VI: Restricción concéntrica ventrículo izquierdo

Tabla 5. Pruebas de chi-cuadrado (Etiología alcohol)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,925 ^a	1	,336		
Corrección por continuidad ^b	,296	1	,587		
Razón de verosimilitudes	,958	1	,328		
Estadístico exacto de Fisher				,427	,297
Asociación lineal por lineal	,902	1	,342		
N de casos válidos	40				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,15.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 6. Pruebas de chi-cuadrado (Escala Child-Pugh)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,219 ^a	1	,270		
Corrección por continuidad ^b	,473	1	,492		
Razón de verosimilitudes	1,259	1	,262		
Estadístico exacto de Fisher				,412	,248
Asociación lineal por lineal	1,189	1	,276		
N de casos válidos	40				

a. 2 casillas (50,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,33.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 7. Pruebas de chi-cuadrado (Escala Meld – Na)

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,173 ^a	1	,677		
Corrección por continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,185	1	,667		
Estadístico exacto de Fisher				1,000	,569
Asociación lineal por lineal	,169	1	,681		
N de casos válidos	40				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 1,40.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

De acuerdo a la gasometría arterial se determino a 13 pacientes con un A-aO₂ alterado (32.5%). Con lo anterior y con base a los criterios establecidos por la Sociedad Europea Respiratoria se clasificaron con SHP a 3 pacientes (7.5%), 2 mujeres y 1 hombre, edad media 51.33 años, de acuerdo a su etiología 1 paciente era secundaria a alcohol, 1 de causa autoinmune y 1 secundario a esteatohepatitis no alcohólica, ninguno refirió disnea, solo un paciente presentó ortodeoxia (33%), todos se clasificaron con un Child Pugh B y solo un paciente presentó un MELD-Na ≥ 15 (33%). Se determinó la severidad del SHP y se clasificaron a 2 pacientes en un grado moderado ($pO_2 \geq 60$ a < 80 mmHg) y uno leve ($pO_2 \geq 80$ mmHg). (**Tabla 8**)

Tabla 8. Comparación de pacientes con y sin Síndrome Hepatopulmonar

Características	Sin SHP (n = 37)	Con SHP (n = 3)	
Edad (años)	57.94 ± 12.13	51.33 ± 9.07	p = 0.724
Género			p = 0.209
Hombre	27 (72.97%)	1 (33.33%)	
Mujer	10 (27.02%)	2 (66.66%)	
Etiología			p = 0.784
Alcohol	21 (56.75%)	1 (33.33%)	
Virus	2 (5.40%)	0	
Autoinmune	4 (10.81%)	1 (33.33%)	
NASH	9 (24.32%)	1 (33.33%)	
Medicamentos	1 (2.70%)	0	
pO ₂ < 70 mmHg	14 (37.83%)	2 (66.66%)	
A-aO ₂ ≥15mmHg	10 (27.02%)	3 (100%)	
SatO ₂ <96%	0	3 (100%)	p = 0.263
Disnea	6 (16.21%)	0	p = 0.606
Platipnea	1 (2.70%)	0	p = 0.925
Cianosis	0	0	
Hipocratismo	0	0	
Ascitis	8 (21.62%)	1 (33.33%)	
Varices esofágicas	37 (100%)	3 (100%)	
Ortodeoxia	0	1 (33.33%)	
Ecocardiograma			
IT	21 (56.75%)	1 (33.33%)	
DD	14 (37.83%)	2 (66.66%)	
Shunt	2 (5.40%)	3 (100%)	
IM	6 (16.21%)	0	
IAo	3 (8.10%)	0	
IP	6 (16.21%)	0	
HAP	6 (16.21%)	0	
AI Dilatada	5 (13.51%)	0	
VD Dilatado	1 (2.70%)	0	
Derrame pericárdico	1 (2.70%)	0	
RC VI	4 (10.81%)	0	
Normal	7 (18.91%)	0	
Child – Pugh			
A	21 (56.75%)	0	
B	16 (43.24%)	3 (100%)	
C	0	0	
Meld – Na			
≥ 15 pts	11 (29.72%)	1 (33.33%)	
< 15 pts	26 (70.27%)	2 (66.66%)	

IT: Insuficiencia tricúspidea; DD: Disfunción diastólica; IM: Insuficiencia mitral; IAo: Insuficiencia Aortica; IP: Insuficiencia Pulmonar; HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar; AI: Aurícula izquierda; VD: Ventrículo derecho; RC VI: Restricción concéntrica ventrículo izquierdo

IX. DISCUSIÓN

La CH es un problema de salud pública que constituye la cuarta causa de muerte en la población mexicana, por lo que el manejo adecuado y la prevención de sus complicaciones son prioritarios. Se estima que para el año 2020 habrá alrededor de dos millones de pacientes con enfermedad hepática crónica.¹² En nuestro estudio se observó más frecuentemente en hombres (70%) y secundaria a la ingesta crónica de alcohol (55%) lo cual concuerda con lo ampliamente reportado por la literatura.

El SHP es la causa más común de insuficiencia respiratoria en pacientes con enfermedad hepática crónica. Su diagnóstico se determina cuando un paciente con enfermedad hepática desarrolla dilatación de la microvasculatura pulmonar e hipoxemia. Para establecer su presencia se debe de demostrar un gradiente oxígeno alveolo-arterial elevado y evidenciar la presencia de “burbujas” por ecocardiograma con contraste o test de perfusión con radionucleocidos. Por su alta prevalencia la CH es la patología más frecuentemente asociada, sin embargo, cualquiera que sea la patología de base, la hipertensión portal invariablemente se encuentra presente aunque esta no sea un prerrequisito debido a que se ha reportado la presencia de SHP en pacientes con hepatitis crónica no cirrótica e hipertensión portal no cirrótica.²⁶ La presencia de varices esofágicas como punto para determinar la presencia de hipertensión portal estuvo presente en el 100% de nuestra población con SHP y solo un paciente presentaba ascitis.

En términos de prevalencia, el SHP se ha reportado en el 10% de los pacientes con hepatitis viral crónica, en pacientes con cirrosis del 15-23%, en pacientes con síndrome de Budd-Chiari en el 28% y en pacientes en protocolo de trasplante hepático es del 5-32%.²⁷ En México se ha reportado un prevalencia en pacientes con cirrosis y enfermedad hepática en fase terminal variable del 4-30%, la cual es debida a la heterogeneidad de los criterios, de los métodos y de la población utilizada.¹² En nuestra población se observó una menor frecuencia de lo reportado a nivel mundial pero que es equiparable a la nacional siendo del 7.5%.

La edad media de los pacientes fue de 51.33 habiendo diferencia estadísticamente significativa con los pacientes que no presentaron SHP y con referencia al género se observó un ligero predominio en las mujeres (66%) esto no resultando con una diferencia estadísticamente significativa, lo cual coincide con los diferentes estudios realizados sobre esta patología.^{8,12}

Se sabe que un deterioro severo de la función hepática y una etiología específica de la enfermedad hepática no son necesarios para el desarrollo del SHP.^{8,27} Dadas las características de nuestro estudio todos nuestros pacientes contaban con el diagnóstico de cirrosis hepática pero no hubo diferencias entre las distintas etiologías de la misma, los pacientes que presentaron SHP todos correspondieron a un estadio Child-Pugh B y la mayoría con puntaje de Meld-Na menor a 15 pts. Debido a la falta de pacientes en estadio terminal de la enfermedad no se puede descartar su relación con la severidad de la función hepática, sugerimos la búsqueda de esta patología en etapas tardías que es donde se ha reportado un aumento en su prevalencia.

En la mayoría de los pacientes se ha observado la presencia de disnea e hipoxemia y a la exploración física en etapas tardías se puede demostrar cianosis, acropaquías y telangiectasias difusas. La ortopnea y la ortodeoxia se encuentran en un 25% de los pacientes con SHP.²⁸ El total de pacientes con SHP en nuestro estudio al momento del diagnóstico se encontraron asintomáticos y sin datos a la exploración física característicos, solo un paciente presentó ortodeoxia (33%).

El costo/beneficio de las pruebas de escrutinio dependen de la prevalencia y severidad de una patología específica. La hipoxemia arterial ocurre con una frecuencia variable (11% - 69%) en los pacientes con cirrosis hepática avanzada. Recientemente se ha establecido a la oximetría de pulso como un adecuado método de escrutinio para el SHP debido a su bajo costo y alta disponibilidad ya que puede identificar a todos los pacientes con $pO_2 < 70$ mmHg usando un valor de corte $< 96\%$.

²⁹ Por lo anterior se evaluó a la oximetría de pulso como herramienta diagnóstica

para identificar hipoxemia arterial demostrándose su capacidad en predecir hipoxemia <70 mmHg con una sensibilidad del 83.3% y una especificidad de 62.5% con un valor de $\text{SatO}_2 <94\%$, resultando la oximetría de pulso una medición útil para discriminar entre la PaO_2 mayor o menor a 70 mmHg con un AUC de 0.84. En nuestro estudio, la hipoxemia fue un hallazgo frecuente diagnosticándose en el 42.5%, los 3 pacientes con SHP demostraron una SatO_2 menor a 96% y dos una pO_2 menor a 70 mmHg, es de anotar que debido a la muestra no es posible demostrar su utilidad como prueba de escrutinio. Se determino la severidad del SHP de acuerdo al nivel de pO_2 , 2 pacientes en grado moderado y uno en leve.

La ocurrencia de anomalías del patrón hemodinámico en la CH conduce a un síndrome circulatorio hiperdinámico y con ello a alteraciones cardiacas que antes se atribuían a los efectos cardiotóxicos del alcohol, sin embargo, se ha demostrado que pueden ocurrir en pacientes con cirrosis hepática no alcohólica. Las DVIP se han podido detectar por medio de ecocardiografía en el 50% - 60% de los pacientes con cirrosis en protocolo de trasplante. En nuestro estudio se confirma la alta frecuencia de alteraciones cardiacas en pacientes con CH (82.5%) independientemente de la etiología y el estadio de la enfermedad, y una frecuencia de DVIP del 12.5%. La insuficiencia tricúspide y la disfunción diastólica fueron los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes. Ningún paciente mostró disfunción sistólica lo cual pudiera ser debido al estado compensatorio secundario a los cambios hemodinámicos que se generan, al haberse llevado a cabo la ecocardiografía en reposo se requiere de estudios bajo estrés para determinar la certeza de la misma.

X. CONCLUSIONES

El SHP está caracterizado por una anomalía en el intercambio gaseoso el cual es causado por la presencia de DVIP en pacientes con enfermedad hepática. En nuestra población ocurre en el 7.5% de los pacientes con CH asociado a la presencia de hipertensión portal independiente del género, edad, etiología o grado de severidad de la enfermedad. La forma asintomática, así como la ausencia de hallazgos a la exploración física, fue el perfil encontrado en nuestra población. En el contexto de una enfermedad hepática, una $\text{SatO}_2 < 94\%$ por oximetría de pulso resulta una buena herramienta para discriminar entre la pO_2 mayor o menor a 70 mmHg por lo que, debido a su sencillez y fácil acceso en la práctica clínica, aunado a la alta frecuencia de hipoxemia arterial observada en los pacientes con CH, su utilidad como medida de escrutinio deberá ser evaluada en nuestra población.

Se confirma la alta frecuencia de alteraciones cardíacas en pacientes con CH independientemente de la etiología y el estadio de la enfermedad, siendo la insuficiencia tricúspide y la disfunción diastólica las más frecuentes, observándose la presencia de DVIP en etapas menos severas de la enfermedad y en ausencia de SHP, lo cual deberá ser tomado en cuenta debido al mayor riesgo de complicaciones en estados de estrés que pueden presentarse en esta patología.

Se sabe que la identificación temprana del SHP disminuye la mortalidad de los pacientes por lo mismo un tamizaje oportuno, su detección y seguimiento, son necesarios antes de que evolucione a formas más severas e irreversibles.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. Grilo I, Pascasio JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol*. 2016; 22 (25): 5728-41.
2. Younis I, Sarwar S, Butt Z et al. Clinical characteristics, predictors, and survival among patients with hepatopulmonary syndrome. *Annals of Hepatology*. 2015; 14 (3): 354-60.
3. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015; 35: 1646-60.
4. Machicao M, Balakrishnan M, Fallon Michael. Pulmonary Complications in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2014; 59: 1627-37.
5. Tanikella R, Fallon M. Hepatopulmonary Syndrome and Liver Transplantation: Who, When, and Where? *Hepatology*. 2013; 57 (6): 2097-99.
6. Grace J, Angus P. Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013; 28: 213-219.
7. Kennedy T, Knudson R. Exercise-Aggravated Hypoxemia and Orthodeoxia in Cirrhosis. *Chest*. 1977; 72 (3): 305-309.
8. Porres M, Altamirano J, Torre A et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev*. 2012; 21 (125): 223-233.
9. Shah V. Molecular mechanisms in the pathogenesis of cirrhotic portal hypertension: focus on nitric oxide. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004; 19: S145-S149.
10. Zhang J, Yang W et al. The Role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis an intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *Am J Pathol*. 2014; 184: 1706-14.
11. Iyer V, Swanson K, Cartin R et al. Hepatopulmonary Syndrome: Favorable Outcomes in the MELD Exception Era. *Hepatology*. 2013; 57 (6): 2427-35.

12. Salazar A, Herrera J, Toledo J et al. Síndrome hepatopulmonar: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México. *Neumol Cir Torax*. 2016; 75 (1): 18-24.
13. Fallon M, Abrams G. Pulmonary Dysfunction in Chronic Liver Disease. *Hepatology*. 2000; 32 (4): 859-65.
14. Moller S, Henriksen J. Cardiovascular complications of cirrhosis. *Gut*. 2008; 57: 268-78.
15. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002; 51: 853-59.
16. Zagolín M, Medel JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir*. 2008; 24: 291-303.
17. Kamath P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2002; 17: S253-S255.
18. Krowka M. Hepatopulmonary syndromes. *Gut*. 2000; 46: 1-4.
19. Krowka M, Wiesner R, Heimbach J. Pulmonary contraindications, indications and MELD exceptions for liver transplantation: A contemporary view and look forward. *Journal of Hepatology*. 2013; 59: 367-74.
20. Abrams GA, Fallon MB. Treatment of hepatopulmonary syndrome with *Allium sativum* I (garlic): a pilot trial. *J Clin Gastroenterol*. 1998; 27: 232-35.
21. Sani MN, Kianifar HR, Kianee A et al. Effect of oral garlic on arterial oxygen pressure in children with HPS. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 2427-31.
22. Goldberg D, Krok K, Batra S et al. Impact of the Hepatopulmonary Syndrome MELD Exception Policy on Outcomes of Patients After Liver Transplantation: An Analysis of the UNOS Database. *Gastroenterology*. 2014; 146: 1256-65.
23. Ladó L, Bustamante J. IV Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al Model for End-stage Liver Disease en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37 (2): 83-91.
24. Freeman R, Gish R, Harper A et al. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) Exception Guidelines: Results and Recommendations From the MELD Exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the Approval of Patients Who Need

- Liver Transplantation With Diseases Not Considered by the Standard MELD Formula. *Liver Transplantation*. 2006; 12 (12): S128-S136.
25. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005; 41: 1122-29.
 26. Gupta D, Vijaya D.R, Gupta R, et al. Prevalence of Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhosis and Extrahepatic Portal Venous Obstruction. *AJG*. 2001; 96 (12): 3395-99
 27. The European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018; 69: 406-60.
 28. Iqbal S, Smith K.A, Khungar V. Syndrome and Portopulmonary Hipertension, implications for Liver Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017; 38: 785-95.
 29. Fuhrmann V, Krowka M. Hepatopulmonary Syndrome. *J Hepatol*. 2018, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.002>

XII. ANEXOS

ANEXO I. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS SINDROME HEPATOPULMONAR

1. Nombre:
2. Edad:
3. Sexo: FEM MASC
4. Cama:
5. Expediente:
6. Fecha de nacimiento:
7. Antecedentes:
 - a. Enfermedades pulmonares y cardiovasculares:
 - b. BIOMASA: IC _____
 - c. HTDA:
 - d. Tabaquismo: IT _____
 - e. Etiología Cirrosis:
8. Síntomas y signos:
 - a. Disnea: si no
 - b. Platipnea: si no
 - c. Cianosis: si no
 - d. Hipocratismo: si no
 - e. Ascitis: si no
9. CHILD-PUGH: _____
10. MELD Na: _____
11. Saturación por oximetría de pulso:
 - a. Decúbito: _____ Bipedestación: _____
12. Gasometría:

pH:		
pO ₂ :		mmHg
pCO ₂ :		mmHg
sO ₂ :		%
HCO ₃ :		mmol/L
Lac:		mmol/L
P _{A-a} O ₂ :		mmHg

13. Radiografía de tórax:
14. Eco cardiograma:

PSAP	
HAP	
CAVIDADES	
FEVI	
SHUNT	

ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Título del protocolo:
FRECUENCIA DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

**Investigador principal: Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza

**Teléfono 55 39063317 **Dirección Av. Instituto Politécnico Nacional No. 5160 Col. Magdalena de las Salinas, Ciudad de México.

**Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México (Gastroenterología)

**Nombre del paciente:

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

****1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

Identificar, detectar y dar seguimiento oportunamente a los pacientes con síndrome hepatopulmonar, especialmente aquellos candidatos a trasplante, lo cual es necesario antes de que evolucione a formas más severas e irreversibles.

****2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

- Conocer la frecuencia del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología en el servicio de Gastroenterología del Hospital Juárez de México.
- Identificar las características sociodemográficas de los pacientes con cirrosis hepática con y sin SHP del Hospital Juárez de México.
- Determinar los síntomas y signos más frecuentemente relacionados con esta patología.
- Identificar los cambios ecocardiográficos en pacientes con cirrosis hepática sin SHP y con SHP.

****3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En México no se cuentan con estudios sobre la prevalencia de esta patología. Con este estudio conocerá de manera clara la prevalencia de esta patología, siendo importante su reconocimiento debido al curso progresivo y de mal pronóstico que desarrollan los pacientes sin tratamiento. Este estudio permitirá que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido.

****4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre usted, sus hábitos y sus antecedentes médicos, y un análisis de gases arteriales obteniendo la muestra de sangre por punción percutánea de la arterial radial con el paciente sentado a aire ambiente (FiO₂ 21%).

****5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la toma de sangre arterial de la arterial radial.

Posterior al procedimiento se puede presentar dolor, equimosis, sangrado mínimo.

Puede haber efectos secundarios por la punción que nosotros desconozcamos.

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

****6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o el M. en C. Reynaldo Sánchez Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio

de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

****Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

****Testigo 1 Fecha (parentesco)**

****Testigo 2 Fecha (parentesco)**

****Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):**

He explicado al Sr(a). _____ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador Fecha

****7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo: FRECUENCIA DEL SÍNDROME HEPATOPULMONAR EN PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

Investigador principal: Dra. Scherezada María Isabel Mejía Loza

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre del participante:

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.

Firma del participante o del padre o tutor Fecha

Testigo Fecha

Testigo Fecha

**ANEXO III. AVISO DE PRIVACIDAD
PARTICIPANTES EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SIMPLIFICADO**

El Investigador principal del protocolo de Investigación es el responsable del tratamiento de los datos personales y datos personales sensibles que usted proporcione con motivo de la participación en un protocolo de Investigación, mismos que serán tratados estadísticamente en materia de salud sin que se vulnere su identidad mediante el proceso de disociación, para proteger la identificación de los mismos, de conformidad con los artículos 1, 2, 3, 8, 16, 17, 18, fracción VII del 22, 26, 27 y demás relativos de la Ley General de Protección de Datos Personales en Posesión de Sujetos Obligados, mismo que podrá consultar en el Portal Institucional: <http://www.hospitaljuarez.salud.gob.mx>.

