



# Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla, México

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Herrera-García CJ<sup>2</sup>, Toledo-Estrada J<sup>2</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>3</sup>, Romero-Ogawa T<sup>4</sup>

## Resumen

**ANTECEDENTES:** el síndrome hepatopulmonar es una de las manifestaciones extrahepáticas menos frecuentes de la insuficiencia hepática. Tiene incidencia de 13 a 47%, con supervivencia de 40% a 2.5 años.

**OBJETIVO:** describir la prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes mexicanos con cirrosis, así como sus características clínicas.

**MATERIAL Y MÉTODO:** estudio descriptivo, observacional, longitudinal y ambilectivo, que incluyó pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis en vigilancia clínica. Se consideró diagnóstico de síndrome hepatopulmonar en presencia de gradiente alvéolo/arterial de más de 15 mmHg y dilatación vascular evaluada mediante ecocardiografía de contraste y pruebas de función respiratoria por el Departamento de Neumología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla, en el periodo de marzo a agosto de 2014.

**RESULTADOS:** se incluyeron 94 pacientes. Se determinó síndrome hepatopulmonar en 4 de 94 pacientes. La causa asociada más prevalente fue la enfermedad hepática no alcohólica en 35%, asociada con alcohol en 24%, viral en 16% y otras causas en 25%. Los síntomas más frecuentes asociados con síndrome hepatopulmonar fueron: disnea, dolor torácico y tos crónica. Todos los pacientes con síndrome hepatopulmonar tenían hipoxemia en diferentes grados. La severidad de la enfermedad catalogada por Child-Pugh no determinó la aparición de los síntomas.

**CONCLUSIÓN:** el síndrome hepatopulmonar afecta a 4% de los pacientes con cirrosis, quienes tienen hipoxemia y elevación del gradiente alvéolo-arterial. La severidad de la enfermedad hepática no determina la aparición de la enfermedad. Su detección oportuna disminuye la mortalidad de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** síndrome hepatopulmonar, cirrosis, diagnóstico.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Neumología.

Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>3</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>4</sup> Departamento de Posgrado de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Recibido: 11 de julio 2015

Aceptado: noviembre 2015

## Correspondencia

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar Marcelino  
Departamento de Medicina Interna, ISSSTEP,  
Puebla  
Av. Venustiano Carranza 810  
72550 Puebla, México  
samsara20\_12@hotmail.com

## Este artículo debe citarse como

Salazar-Marcelino AE, Herrera-García JC, Toledo-Estrada J, Mendoza-Torres MA, Romero-Ogawa T. Prevalencia de síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis: situación clínica en un hospital de tercer nivel en Puebla. Med Int Méx. 2016 ene;32(1):3-8.

Med Int Méx. 2016 Jan;32(1):3-8.

## Prevalence of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients: clinical situation in a third level hospital in Puebla, Mexico.

Salazar-Marcelino AE<sup>1</sup>, Herrera-García CJ<sup>2</sup>, Toledo-Estrada J<sup>2</sup>, Mendoza-Torres MA<sup>3</sup>, Romero-Ogawa T<sup>4</sup>

### Abstract

**BACKGROUND:** Hepatopulmonary syndrome is one of the least frequent extrahepatic manifestations of hepatic failure. Its incidence is of 13% to 47%, with survival of 40% to 2.5 years.

**OBJECTIVE:** To describe the prevalence of hepatopulmonary syndrome in Mexican patients with cirrhosis, as well as its clinical characteristics.

**MATERIAL AND METHOD:** A descriptive, observational, longitudinal and ambilective study was done including patients from Liver Clinic, with diagnosis of cirrhosis in clinical surveillance. The diagnosis of hepatopulmonary syndrome was considered in presence of alveolar/arterial gradient > 15 mmHg and vascular dilatation assessed by contrast echocardiography and tests of respiratory function by the Neumology Department of Specialties Hospital 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla, Mexico, from March to August 2014.

**RESULTS:** Ninety-four patients were included. It was determined hepatopulmonary syndrome in 4/94 patients. The most prevalent cause was non-alcoholic hepatic disease in 35%, alcohol-related in 24%, viral in 16% and other causes in 25%. The most frequent symptoms associated with hepatopulmonary syndrome were: dyspnea, thoracic pain and chronic cough. All patients with hepatopulmonary syndrome had hypoxemia in different degrees. Severity of disease catalogued by Child-Pugh did not determine the appearance of symptoms.

**CONCLUSIONS:** Hepatopulmonary syndrome affects 4% of cirrhotic patients, who had hypoxemia and elevation of the alveolar/arterial gradient. Severity of hepatic disease does not determine the appearance of the disease. Its opportune detection reduces mortality of patients.

**KEYWORDS:** hepatopulmonary syndrome; cirrhosis; diagnosis

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Departamento de Neumología.

Hospital de Especialidades 5 de Mayo, ISSSTEP, Puebla.

<sup>3</sup> Clínica de Hígado. UMAE Manuel Ávila Camacho, IMSS, Puebla.

<sup>4</sup> Departamento de Posgrado de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

### Correspondence

Dra. Alejandra Elizabeth Salazar

Marcelino

Departamento de Medicina Interna,

ISSSTEP, Puebla

Av. Venustiano Carranza 810

72550 Puebla, México

samsara20\_12@hotmail.com

### ANTECEDENTES

El síndrome hepatopulmonar se define como la tríada clínica de la enfermedad hepática;

es decir, cirrosis, hipertensión portal o ambas, desoxigenación arterial y dilataciones vasculares intrapulmonares.<sup>1-4</sup> Este síndrome con frecuencia se subdiagnóstica, debido a que la mayoría

de los pacientes afectados son asintomáticos o tienen síntomas insidiosos hasta padecer disnea y fatiga rápidamente progresiva. La prevalencia actualmente descrita es de 11 a 32% de los pacientes con enfermedad hepática crónica, principalmente los pacientes cirróticos.<sup>5-8</sup> Los datos clínicos relacionados con la disfunción pulmonar son: disnea, platipnea, ortodeoxia, hipocratismo digital y cianosis. La ortodeoxia y la platipnea, aunque no son patognomónicas del síndrome, se manifiestan, incluso, en 90% de los pacientes.<sup>9</sup> La ortodeoxia se define como la desaturación arterial más de 10% basal con el paciente de pie y en decúbito. La platipnea es la disnea que se manifiesta cuando el paciente se incorpora y desaparece cuando el paciente adopta la posición sedente o decúbito supino. Los pacientes manifiestan hipoxemia secundaria asociada con hipocapnia y aumento del gradiente alvéolo-arterial, que es marcador temprano de la enfermedad.<sup>10-14</sup> Además, el síndrome hepatopulmonar también se relaciona con enfermedad grave con puntuación de Child-Pugh (CP) alta y por el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD).<sup>15-18</sup> El curso natural del síndrome hepatopulmonar es progresivo<sup>19-22</sup> y se asocia con menor supervivencia en los pacientes en espera de un trasplante hepático.<sup>23,24</sup> La mortalidad en los pacientes con síndrome hepatopulmonar se debe principalmente a la enfermedad hepática asociada, más que a la escasa función pulmonar.<sup>25</sup>

El síndrome hepatopulmonar es un marcador de mal pronóstico en los pacientes con daño hepático; una vez que el paciente deja de responder al oxígeno suplementario se observa un rápido deterioro de la función pulmonar que puede llevar a un desenlace a corto plazo de dos meses.<sup>26</sup>

El síndrome hepatopulmonar es determinante entre la enfermedad hepática y la vasodilatación pulmonar con trastorno final en la oxigenación

arterial con aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno.<sup>27</sup> Para corroborar el diagnóstico nos ayudamos del estudio de contraste por ecocardiografía, que es el método más sensible en la detección de dilataciones vasculares intrapulmonares. Se realiza mediante una inyección intravenosa de material de contraste, por lo general solución salina agitada, formando una corriente de microburbujas de 60 a 150 mm de diámetro. En condiciones normales el contraste opacifica únicamente a las cavidades derechas porque el contraste se filtra por el lecho vascular pulmonar; sin embargo, cuando esto sucede en el lado izquierdo del corazón se debe a que existe una derivación cardiaca de derecha a izquierda, generalmente aparece en el lado izquierdo a los tres latidos cardíacos tras la inyección de contraste.<sup>28</sup>

El objetivo de este estudio es describir la prevalencia de síndrome hepatopulmonar en un grupo de pacientes con cirrosis.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, observacional, longitudinal y ambilectivo. Se estudiaron todos los pacientes con cirrosis de la Clínica de Hígado en la consulta externa de Neumología del Hospital de Especialidades 5 de Mayo, Puebla, que cumplieron los criterios para diagnóstico probable de síndrome hepatopulmonar, del 3 de marzo al 29 de agosto de 2014.

*Criterios de inclusión:* pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis, independientemente de la causa y género, de 18 a 85 años de edad, que cumplieran con valoración por lo menos de una consulta en Neumología, tuvieran síntomas relacionados y firmaran el consentimiento informado.

*Criterios de exclusión:* pacientes con enfermedad hepática inestable o descompensada, sin expe-

diente clínico, con enfermedad descompensada en la unidad de terapia intensiva, que no firmaran el consentimiento informado y que no asistieran a la consulta externa de Neumología.

### Metodología

Se reunieron los pacientes de la Clínica de Hígado con diagnóstico de cirrosis que tenían síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar, como disnea, ortodeoxia, disminución de la presión parcial de oxígeno por gasometría arterial ( $\text{PaO}_2$ ) y espirometría anormal. Posteriormente se enviaron a estudio de confirmación con un ecocardiograma transtorácico con contraste.

Se determinaron edad, género, causa de la cirrosis y gravedad mediante la clasificación de Child-Pugh, hipoxemia por gasometría arterial, cálculo de gradiente alvéolo-arterial y espirometría simple. El consentimiento informado se obtuvo de los pacientes y el protocolo de estudio lo aprobó el Comité de Ética del Hospital.

### Procedimientos

*Análisis arterial de gases en sangre.* Con el paciente sentado se obtuvo una muestra de sangre por punción percutánea de la arteria radial. El pH arterial,  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  se midieron utilizando electrodos estándar (modelo Cobas B 221, Marca Roche).

El gradiente de oxígeno alveolar-arterial ( $\text{AaO}_2$ ) se determinó de acuerdo con la ecuación del gas alveolar.

La hipoxemia y el  $\text{AaO}_2$  anormales se consideraron en la presencia de  $\text{PO}_2$  de menos de 60 mmHg y  $\text{AaO}_2$  de más de 15 mmHg.

*Pruebas de función pulmonar.* Las pruebas de función pulmonar estándar se realizaron en todos los pacientes por medio de espirómetro (Easy One Spirometer TM Volks frontline GK

2013), con el fin de evaluar la capacidad vital funcional (FVC), el volumen espiratorio forzado en un segundo ( $\text{FEV}_1$ ), el flujo espiratorio máximo y el índice  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ .

*Ecocardiografía transtorácica con contraste.* La dilatación vascular pulmonar se determinó indirectamente mediante una evaluación cualitativa de derecha a izquierda de maniobras utilizando 20 mL de solución salina a 0.9% agitada, que se inyectó en una línea intravenosa periférica e identificación de 60 a 90 micras microburbujas en la izquierda; se consideró evidencia de dilataciones vasculares intrapulmonares y gammagrafía tecnecio de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina. En orden para cuantificar el grado de dilataciones vasculares intrapulmonares, todos los pacientes con EC positivo.

El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar se consideró en presencia de  $\text{AaO}_2$  anormal y con dilatación vascular evaluada con tecnecio en ecocardiografía CE.

La gravedad del síndrome hepatopulmonar se determinó con base en la oxigenación: leve (mayor de 60 mmHg), moderado (menor de 60 y mayor o igual a 50 mmHg) y grave (menor de 50 mmHg).

### Análisis estadístico

Se compararon las diferencias entre grupos de pacientes utilizando la prueba de Kruskal-Wallis, la prueba de  $\chi^2$  o la prueba de Fisher de probabilidad exacta, según fuera apropiado. Un valor de  $p<0.05$  se consideró significativo. Se realizaron todos los análisis estadísticos con el programa NOPANDEV.

## RESULTADOS

Se estudiaron 94 pacientes en un periodo de seis meses (42 varones y 52 mujeres) con diagnóstico

de cirrosis. La causa fue: alcohólica (24.5%, n=23), viral (16%, n=15), esteatohepatitis no alcohólica (35%, n=33), cirrosis biliar primaria (9.5%, n=9), causa mixta (4.5%, n=4), criptogénica (8.5%, n=8) y asociada con medicamentos (2.1%, n=2). Con base en la clasificación de Child-Pugh, 39.5% (n=37) pertenecían a la A, 26.5% (n=25) a la B y 34% (n=32) a la C ( $p=0.298$ , no estadísticamente significativa). Cuadro 1

En relación con las comorbilidades, 22.5% (n=21) tenía diabetes mellitus tipo 2, 6.5% (n=6) hipertensión arterial sistémica, 19% (n=18) ambas y 52% (n=49) no tenía comorbilidades (Cuadro 2)

De todos los pacientes, tras dos revisiones por la Clínica de Neumología se determinó que 18% (17 pacientes) tenía síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar. De acuerdo con ello, se determinaron las siguientes variables: 29.5%

**Cuadro 1.** Severidad de la cirrosis

	Ecocardiograma contrastado	Sin eco contrastado	Total	
Child A	6	31	37	
Child B	7	18	25	
Child C	4	28	32	
	17	77	94	
				$p=0.298$

**Cuadro 2.** Relación de comorbilidades

Comorbilidad	Ecocardiograma contrastado	Sin eco contrastado	Total	
Diabetes mellitus 2	3	18	21	
Hipertensión arterial	3	3	6	
Ambas	5	13	18	
Ninguno	6	43	49	
	17	77	94	
				$p=0.046$

(n=5) eran del género masculino, con promedio de edad de 64 años, y 70.5% (n=12) eran del género femenino con promedio de edad de 62.5 años,  $p=0.371$ .

De los 17 pacientes con síntomas sugerentes de síndrome hepatopulmonar, en 23.5% (n=4) se documentó el síndrome hepatopulmonar por ecocardiografía transtorácica con contraste, mientras que 76.5% (n=13) tuvieron ecocardiograma negativo. El 41% (n=7) tuvo disnea, 12% (n=2) tuvo platipnea y 6% (n=1) manifestó ortodeoxia. Los hallazgos radiológicos fueron: normal en 41% (n=7), patrón reticular en 29.5% (n=5) y aumento de la vasculatura pulmonar en 29.5% (n=5). Los resultados de las pruebas pulmonares fueron: espirometría normal en 59% (n=10), patrón restrictivo en 17% (n=3), patrón obstructivo en 17% (n=3) y patrón mixto en 7% (n=1). La hipoxemia se observó en 23% (n=4, dos pacientes con grado leve, un paciente con grado moderado y un paciente con grado grave); todos los pacientes con hipoxemia tuvieron elevación del gradiente alvéolo-arterial (Cuadro 2). Ningún paciente se sometió a trasplante de hígado durante la hospitalización debido a las políticas de asignación del Instituto.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de síndrome hepatopulmonar es de 4% en la población con cirrosis y representa 23.5% entre los pacientes con síntomas sugerentes del síndrome, pero con ecocardiograma de contraste negativo. Los pacientes no mostraron diferencia significativa por clasificación de Child-Pugh, por lo que la gravedad de la enfermedad no determina el síndrome en el paciente. La causa de la cirrosis aún es esteatohepatitis no alcohólica y por consumo de alcohol. La hipoxemia y la elevación del gradiente alvéolo-arterial se documentaron en todos los pacientes con síndrome hepatopulmonar. El patrón radiológico y las pruebas de función pulmonar no determinan el síndrome.

## CONCLUSIÓN

Los pacientes con cirrosis e hipoxemia son altamente sospechosos de padecer síndrome hepatopulmonar asociado con síntomas cardinales de la enfermedad, quienes posteriormente muestran deterioro progresivo y desenlace a corto plazo. El diagnóstico de síndrome hepatopulmonar es complejo y requiere revisiones sistemáticas de los pacientes con deterioro de su calidad de vida o descompensaciones. La gravedad según la clasificación de Child-Pugh no es determinante de la aparición del síndrome.

## REFERENCIAS

1. Hemprich U, et al. Respiratory failure and hypoxemia in the cirrhotic patient including hepatopulmonary syndrome. *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23:133-138.
2. Martínez. Síndrome hepatopulmonar. *An Med (Mex)* 2006;51:124-133.
3. Zagolín M, Medel JN, Valera J. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Revista Chilena de Enfermedades Respiratorias* 2008;24:291-303.
4. Shijo M, Sasaki H, Sakata H, Kusuvara H, et al. Reversibility of hepatopulmonary syndrome evidenced by serial pulmonary perfusion scan. *Gastroenterol Jpn* 1993;2S:126-131.
5. Zagolín B. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar: Dos entidades a diferenciar. *Rev Chil Enf Respir* 2008;24:291-303.
6. World Gastroenterology Organisation, 2012.
7. Buey. Cirrosis hepática. *Medicine* 2012;11:625-633.
8. Swanson K, Wiesner R, Krowka M. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-1129.
9. Zhang Z, Qing Ch. Progress in investigating the pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* August 2010;9:355-360.
10. Zhang. Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:539-549.
11. Carrillo. Síndrome hepatopulmonar. *Rev Fac Med UNAM* 2001;44.
12. Rodríguez A. Liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-2387.
13. Monsel A, Mal H, Brisson H, Luo R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to liver transplantation for acute respiratory distress syndrome induced lifethreatening hypoxaemia aggravated by hepatopulmonary syndrome. *Critical Care* 2011;15:1-6.
14. Muñoz S, Bardi A, Sapunar J, Antolini M. Síndrome hepatopulmonar. *Revista HCUCH* 2006;17:229-237.
15. Shijo H, Nakayama K, Sasaki H, Ueki T, et al. Reversibility of pulmonary telangiectasia in liver cirrhosis evidenced by serial dynamic pulmonary perfusion imaging. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 909-911.
16. Herve P, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-159.
17. Schenk P, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-859.
18. Rodríguez-Roisin R y col. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-880.
19. Varghese J, et al. Hepatopulmonary syndrome-past to present. *Ann Hepatol* 2007;6:135-142.
20. Uribe M, et al. Epidemiología, fisiopatología y diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el cirrótico. *Gac Méd Méx* 2012;148:153-161.
21. Fallon MB, et al. The lung in liver disease: old problem, new concepts. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2013;124:250-262.
22. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology* 2008;135:1168-1175.
23. Shafiq M, Khan AA, Alam A, Butt AK, et al. Frequency of hepatopulmonary syndrome in cirrhotic patients. *J Coll Physicians Surg Pak* 2008;18:278-281.
24. Porres-Aguilar M. Complicaciones pulmonares vasculares en hipertensión portal y enfermedad hepática: una revisión concisa. *Rev Gastroenterol Méx* 2013;78:35-44.
25. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003;125:1042-1052.
26. El Makarem EA, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictors in Egyptian cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol* 2011;32:25-30.
27. Zhang J, Luo B, Tang L, et al. Pulmonary angiogenesis in a rat model of hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 2009;136:1070-1080.
28. Roberts DN, Arguedas MR, Fallon MB. Cost-effectiveness of screening for hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2007;13:206-214.