

Prevalencia y severidad del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática del Hospital Nacional Cayetano Heredia, entre enero y diciembre del 2015

Prevalence and severity of the hepatopulmonary syndrome in patients with liver cirrhosis attended at Cayetano Heredia Hospital, between January and December 2015

Vanessa Valenzuela Granados^{1,2,a,b}, Soledad Violeta Calle Lunarejo^{2c}, Jhosmell Walter Bautista Tiburcio^{2c}, Héctor Daniel Villa Alvarado^{2c}, Aida del Carmen Rotta Rotta^{1d}, Karla Tafur Bances^{1e}, José Luis Pinto Valdivia^{1,2,a,b}, Jorge Huerta-Mercado Tenorio^{2b}, José Rojas Vilca^{2b}

¹ Hospital Cayetano Heredia. Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

^a Gastroenterólogo, ^b Docente, ^c Estudiante de medicina, ^d Cardióloga, ^e Neumóloga

Recibido: 30/1/2017

Aprobado: 30/6/2017

RESUMEN

Introducción: El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación poco frecuente de la cirrosis hepática (CH) que disminuye considerablemente la calidad de vida de las personas que la padecen. **Objetivos:** Determinar la prevalencia y severidad del SHP en los pacientes con CH atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia (HCH) en el periodo comprendido entre enero a diciembre del 2015. **Material y métodos:** Estudio transversal, con tamaño de muestra necesario para determinar la prevalencia puntual calculado en 297 pacientes. **Resultados:** La prevalencia del SHP fue de 0,7% y los casos identificados se clasificaron como SHP leve y severo. **Conclusión:** La prevalencia del SHP es muy baja en la población de pacientes con cirrosis hepática atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Palabras clave: Síndrome hepatopulmonar; Cirrosis hepática; Calidad de vida (fuente: DeCS BIREME).

ABSTRACT

Introduction: The hepatopulmonary syndrome (HPS) is a rare complication of liver cirrhosis (LC) which significantly diminishes the quality of life for people who suffer. **Objectives:** To determine the prevalence and severity of HPS in patients with CH treated at the Cayetano Heredia (HCH) Hospital in the period from January to December 2015. **Materials and methods:** Cross-sectional study with sample size needed to determine the point prevalence calculated in 297 patients. **Results:** The prevalence of HPS in 0.7% and the identified cases were classified as mild and severe SHP. **Conclusion:** The prevalence of HPS is very low in the population of patients with liver cirrhosis treated at the Cayetano Heredia Hospital.

Keywords: Hepatopulmonary syndrome; Liver cirrhosis; Quality of life (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

El síndrome hepatopulmonar (SHP) es una complicación de la cirrosis hepática que puede comprometer la calidad de vida y la supervivencia de la persona que la padece. El SHP es la manifestación de un defecto en la oxigenación causada por el desarrollo de dilataciones vasculares intrapulmonares (DVIP) en los pacientes con enfermedad hepática avanzada, hepatitis isquémica e hipertensión portal, siendo la cirrosis hepática (CH) la condición asociada más común⁽¹⁻³⁾. Fue descrita por primera vez en 1884 por Flückiger y definida como tal por Kennedy y Knudson en 1977^(4,5). Se postula que la vasodilatación que existe a nivel pulmonar es consecuencia del incremento de la producción vascular de moléculas vasodilatadoras, como el óxido nítrico⁽¹⁾. La triada que caracteriza al

SHP está constituida por hipoxemia arterial en ausencia de enfermedad pulmonar significativa, enfermedad hepática y vasodilatación intrapulmonar. La severidad del SHP se establece de acuerdo al nivel de hipoxemia^(1,6,7). La calidad de vida⁽⁸⁾ y la supervivencia de los pacientes con cirrosis hepática y SHP es menor al compararlos con aquellos pacientes con cirrosis hepática que no presenta SHP^(9,12). El trasplante hepático ha demostrado ser la única alternativa que mejora la supervivencia; sin embargo, este beneficio puede ser menor en aquellos con SHP severo⁽¹³⁾.

La prevalencia del SHP identificada en estudios internacionales y latinoamericanos realizados en Centros de Referencia para Trasplante Hepático se ha descrito entre 4% a 32%⁽¹⁴⁻¹⁹⁾, y se describe con mayor frecuencia en pacientes con Child-Turcotte-Pugh

C⁽¹⁵⁾. En nuestro país se desconoce la prevalencia del SHP, pudiendo ser diferente debido a la influencia de diversos factores propios al contexto de nuestro país y al centro hospitalario, lo que ha motivado la realización de este estudio, cuyo objetivo es establecer la prevalencia del SHP y su severidad en la población de pacientes cirróticos que acuden a su control ambulatorio en uno de los principales hospitales de referencia de la ciudad de Lima.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio de diseño transversal, con objetivo de determinar la prevalencia y la severidad del síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática, mayores de 18 años, atendidos en consultorio externo de hepatología del hospital entre enero a diciembre del 2015. Los pacientes excluidos del estudio han sido aquellos con diagnóstico de enfermedad pulmonar o cardíaca aguda o crónica reagudizada, descompensación aguda de la cirrosis hepática (hepatitis alcohólica aguda, síndrome hepatorenal, hemorragia digestiva, encefalopatía hepática aguda o crónica descompensada), evidencia de infección asociada o no a sepsis. El tamaño de muestra calculado fue de 297 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática, para una prevalencia del SHP del 25,6%, identificada en el estudio de Pascasio JM et al.⁽¹⁷⁾, utilizando un nivel de confianza del 95% y una precisión absoluta de 0,5%, mediante el programa EPIDAT versión 3.1.

Definición de las principales variables

Cirrosis hepática: Paciente con cualquiera de las siguientes características: pruebas hepáticas documentadas como anormales en un periodo de por lo menos 6 meses, estudio de imagen con signos de cirrosis, biopsia hepática compatible con cirrosis hepática o evento de diagnóstico clínico que sugiere descompensación de cirrosis hepática (sangrado por várices, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis).

Síndrome hepatopulmonar (SHP): Paciente con: a) Evidencia de cirrosis hepática con manifestaciones clínicas de hipertensión portal (ascitis, esplenomegalia, várices), b) Hipoxemia arterial evidenciada en el análisis de gases arteriales de la presión arterial de oxígeno (PaO₂) <80 mmHg o la diferencia alveolo-arterial de la PaO₂ (P[A-a]O₂) ≥15 mmHg en <65 años y PaO₂ <80 mmHg o P[A-a]O₂ ≥20 mmHg, en ≥65 años⁽¹⁾, estando el paciente en reposo y respirando aire ambiental, c) Test de burbujas positivo (Identificado mediante ecocardiografía transtorácica realizado por cardiólogo especialista donde se observa el paso de burbujas de las cámaras cardíacas derechas a izquierdas entre el 4to y 6to latido, luego de haber

inyectado 10 cc de solución salina en una vía venosa permeable en el miembro superior derecho del paciente).

Severidad del síndrome hepatopulmonar: Se clasifica de acuerdo a la presión arterial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) obtenido en el análisis de gases arteriales como: leve: PaO₂ ≥80 mmHg, moderado: PaO₂ de 60 a 79 mmHg, severo: PaO₂ de 50 a 59 mmHg y muy severo: PaO₂ ≤50 mmHg.

Ortodeoxia: Disminución de la PaO₂ ≥5% o 4 mmHg al pasar de estar sentado a posición supina.

Platipnea: Disnea que se presenta cuando el paciente se incorpora y que mejora cuando adopta la posición supina.

Severidad de la cirrosis hepática según score Child Turcotte Pugh: Las variables para el cálculo del score tuvieron un tiempo de antigüedad no mayor a 3 meses antes del día de registro de la evaluación médica, clasificándose en Grado A (5-6 pts), Grado B (7-9 pts) y Grado C (10-15pts).

Severidad de la cirrosis hepática según MELD (The Model of End-Stage Liver Disease): Las variables para el cálculo del MELD, tuvieron un tiempo de antigüedad no mayor a 3 meses antes del día de registro de la evaluación médica. Se utilizó la siguiente fórmula para el cálculo del MELD:

$$11,2 \times \log(\text{INR}) + 9,57 \times \log(\text{creatinina, mg/dl}) + 3,78 \log(\text{bilirrubina, mg/dl}) + 6,43$$

Procedimientos y técnicas

El Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Cayetano Heredia ha implementado desde enero del 2015, el Consultorio de Hígado, el cual tiene como objetivo la atención oportuna y regular de los pacientes con hepatopatía, realizando una adecuada vigilancia y monitoreo de su condición, prevención y/o manejo de posibles complicaciones, como el síndrome hepatopulmonar en pacientes con cirrosis hepática. Los datos fueron obtenidos a partir de la historia clínica registrando características demográficas y clínicas de los pacientes en una ficha de recolección. El screening del SHP se realizó utilizando la medición de saturación de oxígeno (SatO₂) por oximetría de pulso, de obtener una saturación <96% en la oximetría de pulso, se confirmó la hipoxemia con el análisis de gases arteriales, de obtener una PaO₂ <80 mmHg, se completó la evaluación por el cardiólogo y neumólogo para realizar la evaluación cardiológica, el Test de Burbuja y descartar enfermedad pulmonar asociada, respectivamente. Figura 1.

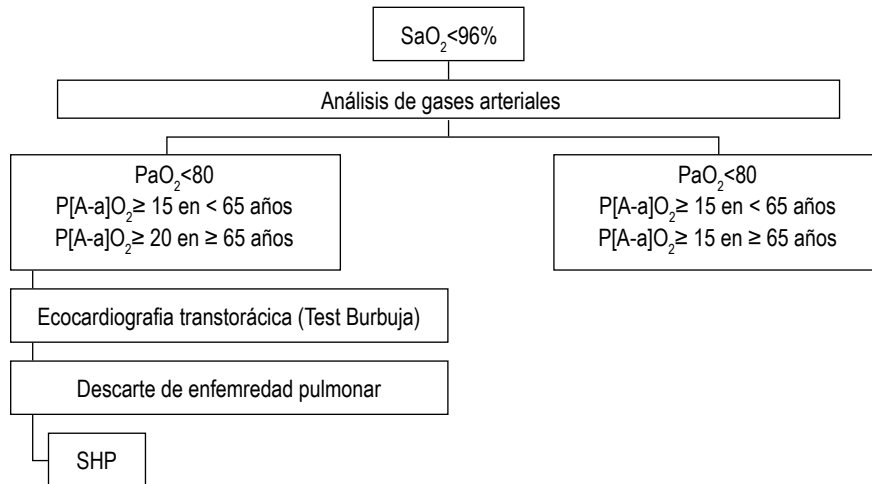


Figura 1. Fluxograma para la detección del SHP.

Plan de análisis

Se describen las variables categóricas mediante tablas de frecuencia y porcentaje y las variables cuantitativas se describen con medidas de tendencia central (media, mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar, rangos intercuartílicos) según su distribución sea normal o no. Para el análisis de los datos, se utilizó el programa STATA versión 13 y Excel 2010.

RESULTADOS

Se han registrado 331 pacientes con cirrosis hepática atendidos en el consultorio externo de Hepatología, desde el 1 de enero al 31 de diciembre del 2015. Se excluyeron 34 pacientes con enfermedades que podrían generar confusión en la valoración adecuada de la hipoxemia: 17 pacientes por infección (5 neumonía, 4 peritonitis bacteriana espontánea, 4 infección urinaria, 3 celulitis y 1 enfermedad diarreica aguda), 9 pacientes por descompensación aguda de la cirrosis (ascitis a tensión), 8 por enfermedad pulmonar y cardiaca (4 enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 2 enfermedad pulmonar intersticial difusa y 2 Insuficiencia cardiaca congestiva), como se muestra en la Figura 2.

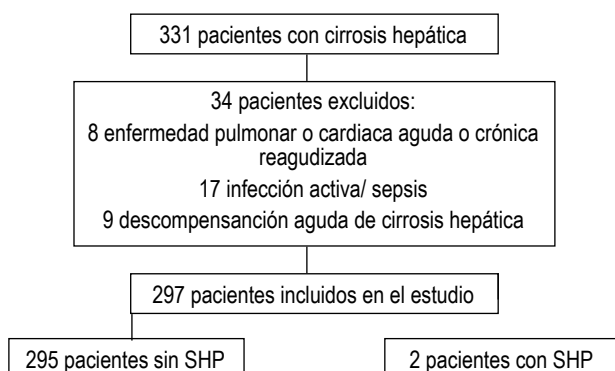


Figura 2. Diagrama de flujo del estudio.

Las características clínicas de los 297 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. El sexo predominante en la muestra es el masculino (55,6%, 165 pacientes), las edades oscilan entre los 24 años a 95 años, con una media de 61 años. Los pacientes atendidos en

Tabla 1. Características de la población de estudio.

Características	Varones n (%)	Mujeres n (%)	Total
Edad			
<65 años	112 (61,9)	69 (38,1)	181
≥65 años	53 (45,7)	63 (54,3)	116
Lugar de nacimiento			
Provincia	75 (46,9)	85 (53,1)	160
Lima	90 (65,7)	47 (34,3)	137
Lugar de procedencia			
Provincia	9 (50,0)	9 (50,0)	18
Lima	156 (55,9)	123 (44,1)	279
Diagnóstico			
Reciente	95 (59,1)	66 (40,1)	161
Anterior	70 (51,5)	66 (48,5)	136
Etiología			
Alcohol	77 (66,4)	39 (33,6)	116
Probable NASH	25 (40,9)	36 (59,1)	61
Hepatopatía autoinmune	-	19 (100)	19
VHC	6 (60,0)	4 (40,0)	10
VHB	3 (42,8)	4 (57,2)	7
No identificado	54 (64,3)	30 (35,7)	84
Clasificación Child Pugh			
A	40 (62,5)	24 (37,5)	64
B	68 (58,1)	49 (41,8)	117
C	45 (50,6)	44 (49,4)	89
No determinado	12 (44,4)	15 (55,6)	27
Puntaje MELD			
>18	34 (57,6)	25 (42,3)	59
≤18	118 (56,5)	91 (43,54)	209
No determinado	13 (44,8)	16 (55,2)	29

su mayor proporción nacieron en provincia (53,9%, 160 pacientes) pero actualmente ya residen en el Departamento de Lima en los últimos 5 (93,9%, 279 pacientes). En más de la mitad de los pacientes (54%, 161 pacientes) se identificó la cirrosis recientemente. Las tres principales etiologías de la cirrosis hepática identificada fue el consumo crónico de alcohol (39,1%, 116 pacientes), probable Nash (20,5%, 61 pacientes) y la hepatopatía autoinmune (6,4%, 19 pacientes). La obesidad y diabetes mellitus se encuentra en el 33% y 21% de los pacientes con cirrosis hepática, respectivamente. La mayor proporción de pacientes se clasifican con un Child Pugh B y el 20% (59 pacientes) tiene un MELD >18.

En el tiempo transcurrido del estudio se identificaron dos pacientes del sexo femenino que cumplían los criterios diagnósticos del síndrome hepatopulmonar. La prevalencia del SHP fue de 0,7%. Las características clínicas de los casos de SHP se resumen en la Tabla 2. Los casos identificados con el SHP tienen un Score Child Pugh B y un puntaje MELD de 13 y 14 puntos, respectivamente. La severidad de SHP de acuerdo a la PaO₂ en el caso 1 es moderado y en el caso 2 es leve. En el caso 1 se evidenció el SHP manifiesto con disnea, cianosis, acropaquia y ortodeoxia y en el caso 2 por el contrario presenta un curso subclínico.

DISCUSIÓN

La prevalencia del síndrome hepatopulmonar determinada en el curso de este estudio ha sido de 0,7%. La prevalencia identificada es inferior a la determinada en estudios internacionales y latinoamericanos realizados en centros de trasplante (4-32%)⁽¹⁴⁻¹⁹⁾. Esta diferencia podría deberse a la mayor proporción de pacientes con mayor severidad de la enfermedad hepática que acuden

Tabla 2. Características clínicas de los casos con síndrome hepatopulmonar.

Características	Caso 1	Caso 2
Edad	70 años	39 años
Sexo	Femenino	Femenino
Etiología de la cirrosis	Probable NASH	Hepatopatía autoinmune
Score CTP	B (8PTS)	B (9PTS)
MELD	13	14
SatO ₂	88%	94%
PaO ₂	59 mmHg	79 mmHg
P[A-a]O ₂	26	15
Clasificación	SHP severo	SHP leve
Test de burbuja	+	+
Cianosis	+	-
Acropaquia	+	-
Ortodeoxia	+	-
Platipnea	+	-

a los Centros de Trasplantes en comparación de los pacientes que son atendidos en el Hospital (Score Child Pugh C 61% vs 30%, respectivamente). La frecuencia de presentación del SHP se correlaciona con la mayor severidad de la cirrosis hepática⁽¹⁵⁾, aunque ellos no son estrictamente necesarios

La platipnea y ortodeoxia está presente solo en el 25% de los pacientes con SHP⁽¹⁾. La cianosis y el hipocratismo digital se observan frecuentemente en el SHP severo⁽¹⁾, como se ha identificado en el caso 1. No hay terapia médica disponible para el SHP; sin embargo, en los pacientes que presentan PaO₂ <60 mmHg en reposo (caso 1), la administración de oxígeno suplementario es una opción válida, el mantener la hipoxemia crónica puede contribuir a la mortalidad en el SHP^(9,10). El trasplante hepático es la única opción terapéutica; sin embargo, la mortalidad post trasplante en el SHP severo es mayor en comparación del SHP leve o moderado⁽¹³⁾.

Un hallazgo relevante de este estudio es la identificación de la probable esteatohepatitis no alcohólica como segunda causa de cirrosis hepática, desplazando a la hepatopatía autoinmune al tercer lugar entre las causas de cirrosis hepática de los pacientes incluidos en el estudio. Estos resultados pueden reflejar el impacto negativo que tiene la enfermedad metabólica en nuestro medio habiéndose identificado la presencia de diabetes mellitus y de obesidad en el 21 y 33% de los pacientes cirróticos incluidos en el estudio. Un estudio epidemiológico internacional realizado hace 15 años reportó que la enfermedad hepática no alcohólica representaba el 9% de todas las causas de cirrosis⁽²⁰⁾. En Perú la década pasada un estudio realizado en la Unidad de Hígado del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati determinó que la enfermedad hepática no alcohólica ocupaba el octavo lugar (12%) entre las causas de cirrosis⁽²¹⁾, probablemente secundario al aumento de las enfermedades metabólicas la proporción de esteatohepatitis no alcohólica como causa de cirrosis sea mayor en la actualidad.

Este estudio es el primero en nuestro país que permitirá conocer la prevalencia y severidad del SHP en la población de pacientes cirróticos que acuden al control regular de su enfermedad en un hospital de referencia. La recolección de datos para este estudio se realiza de forma prospectiva, evitando el sesgo selección al no registrar los pacientes de historias clínicas no encontradas, cuando la recolección se realiza de forma retrospectiva. La sistematización de la evaluación y la búsqueda de los casos con SHP ha permitido a los autores no solo la identificación acertada de los mismos sino además la generación de medidas de intervención para lograr una mejor calidad de vida en los pacientes que presentan el SHP. (Ej. Evaluación por especialista para la indicación del uso de oxígeno domiciliario).

Una limitación del estudio es el tamaño de muestra que por haber sido obtenido en un solo centro hospitalario no puede generalizar los resultados a todos los centros hospitalarios del Perú; sin embargo, esta limitación puede ser superada al incluir otros centros hospitalarios en estudios multicéntricos posteriores.

En conclusión, el síndrome hepatopulmonar es una entidad infrecuente entre los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática atendidos ambulatoriamente en el Hospital Nacional Cayetano Heredia; sin embargo, de acuerdo a su severidad puede comprometer la calidad de vida y supervivencia del paciente que la padece.

Fuente de financiamiento: Los autores no recibieron ningún tipo de financiación para la realización de este estudio.

Conflicto de intereses: Los autores no declaran ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;59(4):1627-37.
- Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology*. 2006;131(1):69-75.
- Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci*. 2003;48(3):556-60.
- Fluckiger M. Vorkommen von trommelschlägelförmigen finger-endphalengen ohne chronische veränderungen an der lungen oder am herzen. *Wien Med Wschr*. 1884;34:1457.
- Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise-aggravated hypoxemia and orthodexia in cirrhosis. *Chest*. 1997;72:305-9.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome — A liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-87.
- Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, Fallon MB; ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders (PHD) Scientific Committee. Pulmonary-Hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-80.
- Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135(4):1168-75.
- Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-52.
- Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-9.
- Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, Dierkhising RA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013;57(6):2427-35.
- Schiffer E, Majno P, Mentha G, Giostra E, Burri H, Klopfenstein CE, et al. Hepatopulmonary syndrome increases the postoperative mortality rate following liver transplantation: a prospective study in 90 patients. *Am J Transplant*. 2006;6(6):1430-7.
- Goldberg DS, Krok K, Batra S, Trotter JF, Kawut SM, Fallon MB. Impact of the hepatopulmonary syndrome MELD exception policy on outcomes of patients after liver transplantation: an analysis of the UNOS database. *Gastroenterology*. 2014;146(5):1256-65.
- Stoller JK, Lange PA, Westveer MK, Carey WD, Vogt D, Henderson JM. Prevalence and reversibility of the hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. The Cleveland Clinic experience. *West J Med*. 1995;163(2):133-8.
- Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut*. 2002;51(6):853-9.
- El Makarem MAA, Elakad A, Ali A, Abd-Elkader M, Sayed AF, Taha A, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictors in Egyptian cirrhotic patients. *Trop Gastroenterol*. 2011;32(1):25-30.
- Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation: hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.
- Parolin MB, Coelho JCU, Puccinelli V, Schulz GJ, de Souza AM, de Barros JA. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Arq Gastroenterol*. 2002;39(1):11-6.
- Ferreira PP, Camara EJM, de Paula RLP, Zollinger CC, Cavalcanti AR, Bittencourt PL. Prevalence of hepatopulmonary syndrome in patients with decompensated chronic liver disease and its impact on short-term survival. *Arq Gastroenterol*. 2008;45(1):34-7.
- Bell BP, Manos MM, Zaman A, Terrault N, Thomas A, Navarro VJ, et al. The epidemiology of newly diagnosed chronic liver disease in gastroenterology practices in the United States: results from population-based surveillance. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2727-36.
- Bustíos C, Dávalos M, Román R, Zumaeta E. Características epidemiológicas y clínicas de la cirrosis hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev Gastroenterol Peru*. 2007;27(3):238-45.

Correspondencia:

Vanessa Valenzuela Granados

E-mail: vanessavalenzuelagranados@gmail.com