



Universitat de Lleida
Registre General

Número: A001E-5291/2009
Data : 10/06/2009 Hora: 13:17:16

Registre d'entrada

UNIVERSITAT DE LLEIDA
FACULTAT DE MEDICINA
Departament de Medicina

**IMPLICACIONES DE LOS NIVELES DE ESTRADIOL Y
PROGESTERONA EN LOS TRASTORNOS VENTILATORIOS DE
PACIENTES CIRRÓTICOS**



Mariela Beatriz Martín Berra

Lleida 2009

UNIVERSITAT DE LLEIDA
Biblioteca



1600326355

INDICE

	Pág
ABREVIATURAS	2
INDICE DE TABLAS	3
INDICE DE FIGURAS	4
AGRADECIMIENTOS	5
RESUMEN	6
RESUM.....	9
SUMMARY.....	12
INTRODUCCIÓN.....	15
JUSTIFICACIÓN.....	33
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	36
MATERIAL Y MÉTODOS.....	39
RESULTADOS.....	49
DISCUSIÓN.....	76
CONCLUSIONES.....	98
BIBLIOGRAFÍA.....	100
ANEXO (hoja de recogida de datos).....	110

ABREVIATURAS

SHP	Síndrome hepatopulmonar
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
PAO ₂	Presión alveolar de oxígeno
PaCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
AaPO ₂	Gradiente alveolo-arterial de oxígeno
SatO ₂	Saturación de oxígeno
VA/Q	Relación entre ventilación y perfusión
DLCO	Factor de transferencia del monóxido de carbono pulmonar
PFR	Pruebas de función respiratoria
VEMS	Volumen máximo espirado en el primer segundo
FVC	Capacidad vital forzada
ETT-RC	Ecocardiografía transtorácica realzada con contraste
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
TOH	Trasplante ortotópico hepático
HTNPP	Hipertensión portopulmonar
DPIT	Derivación portosistémica intrahepática transyugular
RVP	Resistencia vascular pulmonar
NO	Oxido nítrico
DT	Desviación típica

INDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Clasificación de Child Pugh
- Tabla 2. Sospecha de SHP
- Tabla 3. Niveles de hormonas según Child Pugh
- Tabla 4. Valores gasométricos y DLCO en SHP
- Tabla 5. Valores del test de la marcha de 6 minutos de los pacientes con PFR normales
- Tabla 6. Valores del test de la marcha de 6 minutos de los pacientes con PFR alteradas
- Tabla 7. Valores gasométricos y DLCO según PFR
- Tabla 8. Características analíticas y puntos Child Pugh en los pacientes con arañas vasculares
- Tabla 9. Características analíticas y puntos Child Pugh en los pacientes sin arañas vasculares

INDICE DE GRAFICOS

- Gráfico 1. Distribución según etiología
- Gráfico 2. Distribución según Child Pugh
- Gráfico 3. Distribución entre sexo y número de cigarrillos
- Gráfico 4. Distribución según PaCO₂
- Gráfico 5. Relación entre PaCO₂ y Child Pugh
- Gráfico 6. Correlación entre estradiol y PaCO₂
- Gráfico 7. Correlación entre estradiol y PaCO₂ en las mujeres
- Gráfico 8. Correlación entre estradiol y PaCO₂ en los hombres
- Gráfico 9. Correlación entre progesterona y PaCO₂
- Gráfico 10. Gasometría arterial y DLCO según SHP
- Gráfico 11. Hábito tabáquico y presencia de SHP
- Gráfico 12. Gasometría arterial y DLCO en función de PFR
- Gráfico 13. Distribución según PFR y Child Pugh
- Gráfico 14. Hábito tabáquico según PFR

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Josep Maria Reñé, director de esta tesis, por su apoyo incondicional.

A los miembros de la plantilla del Servicio de Digestivo del Hospital Universitari Arnau de Vilanova, Dr. Juan Buenestado, Dra. Eva Sesé, Dra. Montse Planella y Dr. Josep Miñana por su colaboración en la recogida de pacientes.

A la Dra. Carmen Piñol por ayudarme en la realización de la estadística de los datos.

Al Dr. Manuel Vilà por ayudarme en la interpretación de los datos espirométricos.

A la Sra. Rosa Agreda por realizar las pruebas de función respiratoria y el test de la marcha a todos los pacientes del estudio.

Al Dr. Gonzalo Cao por su colaboración en los estudios hormonales.

A mi familia por su ayuda en todo momento.

RESUMEN

IMPLICACIONES DE LOS NIVELES DE ESTRADIOL Y PROGESTERONA EN LOS TRASTORNOS VENTILATORIOS DE PACIENTES CIRRÓTICOS

Introducción: La alcalosis respiratoria es común en los pacientes cirróticos. La elevación de los niveles de hormonas sexuales contribuye a la hiperventilación sin haberse podido aclarar el mecanismo. Los pacientes con cirrosis hepática e hiperventilación presentan niveles elevados de estrógenos y progesterona. La alteración gasométrica de dichos pacientes se acentúa conforme empeora la función hepática.

Es bien sabido que el estradiol y la progesterona provocan alteración del tono vascular. Uno de los factores importantes de la etiopatogenia del síndrome hepatopulmonar (SHP) es la vasodilatación pulmonar. Al transplantar el hígado a pacientes con SHP, la vasodilatación pulmonar se normaliza al igual que los niveles de hormonas sexuales.

Objetivos: Estudiar los niveles de estradiol y progesterona, la gasometría arterial y las pruebas de función respiratoria de un grupo de pacientes cirróticos consecutivos y compararlos según su grado de disfunción hepática. Identificar a los pacientes cirróticos con SHP y comparar las mismas determinaciones con los pacientes que no lo padecen.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 100 pacientes consecutivos diagnosticados de cirrosis hepática por criterios clínicos-bioquímicos-morfológicos durante dos años y medio, desde 1 de enero de 2004 hasta 30 junio 2006, a los cuales se les determinó los niveles sanguíneos de estradiol y progesterona, gasometría arterial, pruebas de función respiratoria con espirometría, test de la marcha y ecocardiografía transtorácica realizada con contraste (ETT-RC). Así mismo se reclutó un grupo control de 74 sujetos, parejo por edad y sexo, al cual también se le determinaron los niveles sanguíneos de estrógenos y progesterona.

Resultados: Los pacientes cirróticos tenían niveles de estradiol y progesterona superiores al grupo control, aunque separados por sexo, sólo los varones cirróticos mostraban diferencias significativas en las dos hormonas con el grupo control ($p=0,026$; $p=0,031$). Los cirróticos, tanto varones como mujeres, con peor función hepática tenían niveles de estradiol más elevados que los cirróticos con mejor función hepática ($p<0,001$) y sólo las mujeres tenían un nivel de progesterona significativamente más alto ($p=0,005$). Los pacientes con hiperventilación presentaron niveles de estradiol superiores a los que normoventilaban y tenían peor función hepática ($p=0,027$). Existe una correlación positiva significativa con los niveles de estradiol y la cifra de PaCO_2 arterial de manera global ($R^2=0.052$; $p=0.026$), así como con los niveles de estradiol y la PaCO_2 y las mujeres ($R^2=0.284$; $p=0.001$), sin encontrar una correlación significativa en los hombres ($R^2=0.003$; $p=0.6$).

Los pacientes con SHP no mostraban diferencias significativas en los niveles de hormonas con los pacientes sin SHP pero presentaban mayor hipoxemia y alteraciones de la DLCO con respecto a los pacientes sin SHP.

Conclusiones: Los pacientes cirróticos con hiperventilación muestran un aumento del nivel de estradiol pero no de progesterona y tienen peor función hepática. Los pacientes con SHP tienen el mismo nivel hormonal que los pacientes sin SHP pero presentan mayor hipoxemia y menor DLCO.

RESUM

IMPLICACIONS DELS NIVELLS D'ESTRADIOL I PROGESTERONA EN ELS TRASTORNS VENTILATORIS DE PACIENTS CIRRÒTICS

Introducció: L'alcalosi respiratòria és comú en els pacients cirròtics. L'elevació dels nivells d'hormones sexuals contribueixen a la hiperventilació sense haver-se esbrinat el mecanisme. Els pacients amb cirrosi hepàtica i hiperventilació presenten nivells elevats d'estrògens i progesterona. L'alteració gasomètrica d'aquests pacients s'accentua quan empitjora la funció hepàtica.

L'estradiol i la progesterona provoquen alteracions en el to vascular. Un dels factors importants de l'etiopatogènia del síndrome hepatopulmonar (SHP) és la vasodilatació pulmonar. Al transplantar el fetge a pacients amb SHP, la vasodilatació pulmonar es normalitza com els nivells d'hormones sexuals.

Objectius: Estudiar els nivells d'estradiol i progesterona, la gasometria i les proves de funció respiratòria d'un grup de pacients cirròtics consecutius i comparar-los segons la seva disfunció hepàtica. Identificar els pacients cirròtics amb SHP i comparar les mateixes determinacions amb els pacients que no ho tenen.

Pacients i mètodes: Es van incloure 100 pacients consecutius diagnosticats de cirrosi hepàtica per criteris clínics-bioquímics-morfològics durant dos anys i mig, desde l'u de gener de 2004 fins el trenta de juny de 2006. Se'ls va determinar el nivells d'estradiol i progesterona, gasometria arterial, proves de funció respiratòria amb espirometria, test de la marxa i ecocardiografia transtoràcica realtzada amb contrast. Es va reclutar un grup control de 74 persones, parelles amb edat i sexe, a les quals també se'ls va determinar els nivells d'estrògens i progesterona.

Resultats: Els pacients cirròtics tenien nivells d'estradiol i progesterona superiors al grup control, encara que al separar-los per sexe, només els homes cirròtics tenien diferències significatives en les dues

hormones amb relació al grup control ($p=0,026$; $p=0,031$). Els cirròtics, tant homes com dones, amb pitjor funció hepàtica tenien nivells d'estradiol més elevats que els cirròtics amb millor funció hepàtica ($p<0,001$) i només les dones tenien un nivell de progesterona significativament més alt ($p=0,005$). Els pacients amb hiperventilació presentaven nivells d'estradiol superiors als que normoventilaven i tenien pitjor funció hepàtica ($p=0,027$). Existeix una correlació positiva significativa amb els nivells d'estradiol i la xifra de PaCO_2 de manera global ($R^2=0.052$; $p=0.026$), així com amb els nivells d'estradiol i la PaCO_2 i les dones ($R^2=0.284$; $p=0.001$), sense trobar una correlació significativa en els homes ($R^2=0.003$; $p=0.6$).

Els pacients amb SHP no tenien diferències significatives en els nivells d'hormones amb els pacients sense SHP però presentaven més hipoxèmia i alteracions de la DLCO amb respecte als pacients amb SHP.

Conclusions: Els pacients cirròtics amb hiperventilació tenen un augment del nivell d'estradiol però no de progesterona i tenen pitjor funció hepàtica. Els pacients amb SHP no tenen diferències en els nivells hormonals que els pacients sense SHP però presenten més hipoxèmia i un descens del DLCO.

SUMMARY

IMPLICATIONS OF ESTRADIOL AND PROGESTERONE IN VENTILATORY DISTURBANCES IN CIRRHOTIC PATIENTS

Introduction: Respiratory alkalosis is common in cirrhotic patients. The increased levels of sex hormone have been associated to hyperventilation by unclear mechanisms. Cirrhotic patients with hyperventilation have high levels of estradiol and progesterone and worse liver function.

These hormones have a well known role in the regulation of vascular tone. One of the causes of hepatopulmonary syndrome (HPS) is pulmonary vasodilatation (PV). Liver transplantation in these patients is followed by a normalization of PV and sex hormone levels.

Objectives: The aims of this study were to analyze sex hormone levels, arterial blood gas and pulmonary function test in cirrhotic patients depending on their Child Pugh class. Identifying those with HPS and comparing them with non-HPS patients.

Patients and methods: In 100 consecutive patients with liver cirrhosis studied from 1st January 2004 to 30th June 2006, sex hormone levels, arterial blood gas, pulmonary function test and contrast-enhanced echocardiography were determined. Sex hormone levels were measured in seventy four subjects with similar ages to our patients.

Results: Cirrhotic patients had higher levels of estradiol and progesterone than the control group, although just cirrhotic men had significantly higher levels of both hormones than them ($p=0,026$; $p=0,031$). Cirrhotic patients with worse liver function test had higher levels of estradiol than cirrhotics with better liver function ($p<0,001$) and just women had a higher level of progesterone ($p=0,005$). Hyperventilating patients had statistically higher levels of estradiol than did patients with normal ventilation and had worse liver function ($p=0,027$) . There was a significant correlation

between PaCO₂ and estradiol globally (R²=0.052; p=0.026) and PaCO₂ and estradiol and cirrhotic women (R²=0.284; p=0.001) but not in cirrhotic men (R²=0.003; p=0.6). There was no statistical difference between sex hormone levels for HPS patients and non-HPS patients. Though HPS patients had hypoxaemia and DLCO alterations comparing with non-HPS patients.

Conclusions: Hyperventilating cirrhotic patients have higher estradiol levels and worse liver function than normal ventilation patients. HPS patients have similar sex hormone levels than non-HPS patients but have more hypoxaemia and lower DLCO.

INTRODUCCIÓN

Una tesis se define como toda disertación escrita que presenta a la universidad el aspirante al título de doctor. Existe otra aceptación para este término que es la conclusión o proposición que se mantiene con razonamientos¹. Mi objetivo es presentar una disertación coherente y razonada, desde mi posición de internista, de un tema que pone en relación el aparato digestivo y el sistema pulmonar gracias a la fisiopatología de la cirrosis hepática. Pretendo confirmar ciertas hipótesis aparecidas en los últimos años y aportar nuevas ideas sobre un tema de interés creciente como es las diferentes alteraciones pulmonares en los cirróticos.

1. CIRROSIS HEPÁTICA: DEFINICIÓN Y CLÍNICA

La cirrosis hepática es una enfermedad crónica, difusa e irreversible del hígado, que se caracteriza por la alteración de la arquitectura vascular y lobular debido a la existencia de fibrosis y nódulos de regeneración². Este proceso patológico es la vía final común de muchos tipos de lesión hepática crónica. Los síntomas clínicos derivan de las alteraciones morfológicas y suelen depender más de la gravedad de la lesión que de la etiología.

Las causas de la cirrosis son muy variadas: hepatitis viral (virus B, C y D), alcohol, enfermedades metabólicas, cirrosis biliar primaria y secundaria, obstrucción del tracto de salida venosa hepática, hepatitis autoinmune, toxinas y agentes terapéuticos, derivación yeyunoileal, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis criptogenética³.

La cirrosis conduce a dos hechos fundamentales: en primer lugar a la insuficiencia hepatocelular, lo que produce un déficit de síntesis y degradación de las sustancias dependientes del metabolismo hepático y en segundo lugar a la existencia de hipertensión portal secundaria a la dificultad de paso que producen los nódulos de regeneración al flujo venoso portal⁴.

El déficit de síntesis se manifiesta por el descenso plasmático de sustancias sintetizadas en el hígado tales como la albúmina o factores de

coagulación. El déficit de eliminación se traduce por el aumento de bilirrubina plasmática que se detecta en forma de ictericia. Dada la gran reserva hepática ambos déficits suelen hacerse significativos en fases avanzadas de la enfermedad⁵.

La hipertensión portal se manifiesta por la esplenomegalia y la pancitopenia y es responsable del desarrollo de una importante circulación colateral. Entre estas colaterales, las de mayor trascendencia clínica son las varices esofágicas, presentes en el 65% de los pacientes, las varices gástricas, las varices anorrectales que se encuentran en un 40%⁶ y la gastropatía por hipertensión portal. La hemorragia digestiva por varices es una complicación característica de la hipertensión portal, existiendo una relación directa entre el grado de hipertensión portal y el riesgo de hemorragia⁷. La encefalopatía hepática se relaciona con la existencia de shunts portosistémicos⁸. La formación de ascitis es consecuencia de la combinación de anomalías en la función renal y de la hipertensión portal⁹.

2. COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

La cirrosis puede dar lugar a una gran variedad de manifestaciones clínicas. Existen unas muy características que se conocen con el nombre de complicaciones mayores que son la ascitis, la encefalopatía hepática, la hemorragia digestiva por varices esofágicas y las infecciones bacterianas, fundamentalmente la sepsis y la peritonitis bacteriana espontánea¹⁰. La mayoría de los enfermos cirróticos presentan varias complicaciones mayores durante su evolución, pero existe un porcentaje importante de pacientes que tienen una predisposición especial a presentar la misma complicación de forma recidivante. La aparición de cualquiera de estas complicaciones mayores empeora notablemente el pronóstico de los pacientes cirróticos. Al

cabo de un año de la aparición de la primera complicación, la probabilidad de supervivencia es de aproximadamente un 60% y se reduce a un 20 % a los 5 años^{11,12}.

La ascitis es la complicación más frecuente y su presencia favorece la aparición de otras complicaciones como la insuficiencia renal funcional (síndrome hepatorenal)⁹, la peritonitis bacteriana espontánea, la rotura de varices esofágicas y la desnutrición¹³.

La encefalopatía hepática es un signo de insuficiencia hepática muy avanzada y se asocia a un grave pronóstico. La supervivencia de los pacientes cirróticos después de un primer episodio de encefalopatía es de alrededor del 20% al año^{14,15}.

La hemorragia digestiva constituye una de las principales causas de muerte del cirrótico, cercana al 50% y generalmente es una complicación de la hipertensión portal, ya sea por rotura de varices esofágicas o por sangrado gástrico de una gastropatía hipertensiva¹⁶. Los pacientes con varices esofágicas de gran tamaño tienen un mayor riesgo de presentar una hemorragia digestiva, que aquellos con varices de pequeño tamaño⁷. La probabilidad de supervivencia de los pacientes después del primer episodio hemorrágico es de alrededor del 30% al año y se observa la mayor mortalidad en las primeras semanas después de la hemorragia inicial^{17,18, 19}.

Las infecciones bacterianas constituyen una complicación frecuente de la cirrosis hepática²⁰, estimándose que entre un 33 y un 66% de los pacientes cirróticos hospitalizados presentan infecciones bacterianas en nuestro medio, incidencia superior a la descrita en pacientes hospitalizados no cirróticos que se sitúa en torno al 10%²¹. Los pacientes cirróticos presentan unas tasas de infección similar a las de los pacientes hematológicos graves con granulocitopenia²². Los pacientes con hepatopatías más graves están más predispuestos a las infecciones independientemente del origen de la hepatopatía²³. La importancia de las

complicaciones infecciosas reside en su gravedad. Si bien la mortalidad atribuible directamente a la infección por la aparición de shock séptico o coagulación intravascular diseminada se estima en un 10-13% hay que recordar que la misma infección puede desencadenar la aparición de otras complicaciones, que pueden elevar la mortalidad hasta el 25%^{24, 25}. Los factores de riesgo de los cirróticos para padecer una infección son la hipoalbuminemia, la hemorragia digestiva, el ingreso en la unidad de críticos por otras causas y el tratamiento endoscópico²⁵. Las infecciones más frecuentes en los pacientes cirróticos son la infección urinaria, la bacteriemia, la infección respiratoria, la peritonitis bacteriana espontánea y la infección cutánea^{26, 27}. Otras infecciones menos frecuentes son el empiema bacteriano espontáneo, la endocarditis y la tuberculosis.

Se consideran también complicaciones de la cirrosis la malnutrición energética proteica y la aparición de hepatocarcinoma. La malnutrición tiene relación con el déficit de síntesis y con la hipertensión portal y es una causa de morbilidad y mortalidad importante^{28, 29, 30}. El hepatocarcinoma es una complicación frecuente en la cirrosis por virus B y C, aunque la hepatopatía crónica de casi cualquier etiología constituye un factor de riesgo y predispone al desarrollo de carcinoma hepatocelular. En estudios prospectivos de cirróticos de diversa etiología la incidencia anual de carcinoma hepatocelular fue del 5%³¹. En una cohorte de cirróticos por virus B compensados la probabilidad de hepatocarcinoma fue del 6% a los 5 años³².

3. ALTERACIONES PULMONARES DE LA CIRROSIS

Los pacientes con cirrosis pueden presentar una amplia variedad de enfermedades pulmonares³³ como enfermedades comunes pulmonares, enfermedades relacionadas con ciertos tipos de cirrosis y alteraciones de la función pulmonar por complicaciones de la cirrosis³⁴.

Las enfermedades pulmonares comunes como la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) o las infecciones respiratorias³⁵ son frecuentes en los cirróticos, especialmente la EPOC entre los alcohólicos a los que se asocia un mayor consumo de tabaco. Los factores predisponentes a la aparición de infecciones respiratorias en los cirróticos son, además del alcoholismo, la disminución de la capacidad vital por la presencia de ascitis, el trastorno de consciencia por encefalopatía y el taponamiento con sondas de Sengstaken-Blakemore. La mayoría de estudios que relacionan la presencia de neumonía en la cirrosis se han realizado en poblaciones de enfermos en los que predomina la hepatopatía alcohólica.

El 40% de las neumonías bacterianas se acompañan de un derrame pleural paraneumónico que puede ser estéril o purulento, denominándose entonces empiema³⁶ siendo la causa más frecuente de empiema los gérmenes anaerobios³⁷. En cirróticos con hipertensión portal la esclerosis de varices puede provocar una fístula esófago-pleural causante de empiema³⁸. Los pacientes con hidrotórax pueden presentar una infección espontánea del líquido pleural muy similar a la infección espontánea del líquido ascítico, denominada empiema bacteriano espontáneo. Es una infección poco frecuente (<5%) pero característica del paciente con cirrosis hepática³⁹.

Ciertos tipos de cirrosis pueden estar asociadas específicamente con alteraciones pulmonares. La cirrosis biliar primaria puede asociarse a una enfermedad inflamatoria alveolar y los pacientes con déficit homocigótico de α -1-antitripsina son propensos a padecer enfisema pulmonar⁴⁰. La aparición de hepatopatía en estos últimos no guarda relación con el desarrollo de enfermedad pulmonar.

Las alteraciones del intercambio gaseoso pulmonar en la cirrosis obedecen a diversas causas, unas directamente relacionadas con la enfermedad hepática, como el síndrome hepatopulmonar (SHP)⁴¹ y otras que aunque pueden aparecer en ausencia de hepatopatía, se asocian a ella

con relativa frecuencia, como las alteraciones de la ventilación-perfusión (VA/Q)⁴², alteraciones de la difusión-perfusión⁴³ o los trastornos obstructivos y restrictivos. En la etiopatogenia de ésta última se ha involucrado la presencia de ascitis⁴⁴, derrame pleural como el hidrotórax hepático, debilidad de los músculos respiratorios, enfermedad pulmonar difusa y/o hepatomegalia masiva⁴⁵.

a. ALTERACIONES DEL INTERCAMBIO GASEOSO

Las alteraciones del intercambio gaseoso más frecuentes en los cirróticos son la alcalosis respiratoria, la hipocapnia y la hipoxemia³⁴.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la alcalosis respiratoria como el aumento de amonio³¹, la hipoalbuminemia⁴⁶, la hipoxia⁴⁷ y la elevación de los niveles plasmáticos de progesterona⁴⁸ y estradiol⁴⁹. Este último mecanismo es el que tiene más fuerza tras varios estudios realizados⁵⁰ a través de un efecto combinado de ambas hormonas.

El aumento de amonio es un dato común en los pacientes cirróticos, pero se ha comprobado que la administración de infusiones de amonio en voluntarios no descendía la PaCO₂⁵¹.

La hipoalbuminemia se ha relacionado con la alcalosis respiratoria independientemente de la presencia de hepatopatía⁴⁵. En el estudio de Rossing y cols no quedaba claro el mecanismo responsable de la hiperventilación en la hipoalbuminemia y no han salido nuevos estudios que lo aclaren.

Los pacientes con cirrosis a menudo tienen hipoxemia de múltiples causas como la presencia de shunts intrapulmonares⁵², vasoconstricción pulmonar hipoxémica, ascitis y derrame pleural⁵³. La hipoxemia leve no parece ser la causa de la hiperventilación⁴⁷.

La progesterona y el estradiol son metabolizados en el hígado y ambos presentan niveles elevados en pacientes con cirrosis hepática por la disminución de su degradación, principalmente. El efecto sobre la respiración de estas hormonas se ha estudiado con ensayos en humanos y animales. En estos estudios se ha objetivado que el estradiol aumenta el número de receptores de progesterona a nivel del sistema nervioso central y la progesterona actúa a ese nivel para producir una hiperventilación.

La progesterona y el estradiol son hormonas esteroideas. El sustrato básico de la biosíntesis esteroidea es el colesterol, que procede de la LDL (lipoproteína circulante de baja densidad). Esta lipoproteína se une a receptores específicos de membrana de las células productoras de esteroides y penetra en ellas. En el interior de las células se une con lisosomas cuyas proteasas y esterases desdoblan las lipoproteínas y dejan en libertad colesterol no esterificado y aminoácidos. El colesterol, en las mitocondrias, es transformado en pregnenolona que se convertirá en progesterona tras la acción fundamentalmente de la 3- β deshidrogenasa. La progesterona producida puede tener dos destinos: pasar a circulación general donde será posteriormente transformada en pregnanodiol o ser transformada a 17-hidroxiprogesterona y a partir de este metabolito tener lugar la formación de andrógenos y estrógenos⁵⁴.

El progestágeno más importante producido por el ovario es la progesterona. La suprarrenal también produce progesterona y una parte de ella pasa a la circulación sanguínea. Se une a proteínas plasmáticas como la transcortina y la albúmina. La degradación de la progesterona se realiza fundamentalmente en el hígado, donde se producen una serie de metabolitos, entre ellos el pregnanodiol. Conjugado en el hígado al estado de glucuronato es eliminado por la orina. Se calcula que aproximadamente entre el 20 y el 50% de la progesterona producida se elimina por la orina en forma de pregnanodiol y que el 30% se elimina por las heces.

Las acciones de la progesterona en muchos órganos no se llevan a cabo si previamente dicho órgano no ha sido estimulado por los estrógenos. Sus acciones son estimular el tono vegetativo simpático, ejercer una acción anabólica, producir hipertermia central, aumentar la sensibilidad del centro respiratorio al dióxido de carbono, produciendo hiperventilación y provocar una retención de sodio y agua.

Los estrógenos más importantes son el estradiol, la estrona y el estriol. El estradiol (E1) es el estrógeno fisiológico más importante producido por el ovario y el que tiene más potencia. La estrona (E2) es la más sintetizada en la periferia, aunque una parte se produce en el ovario y tiene 12 veces menos potencia que el estradiol. El estriol (E3) es un metabolito periférico del estradiol y de la estrona y no una secreción del ovario y es el que tiene menor actividad biológica, unas 80 veces menos potencia que el estradiol. Los estrógenos producidos en el ovario no se almacenan en este órgano, sino que pasan rápidamente a la circulación general, donde se unen en su mayoría a proteínas transportadoras, la principal es una beta globulina denominada SHBG ("sex hormone binding globulin"). Una porción muy pequeña se une a seroalbúmina. Existe también producción periférica, en la grasa y en la piel. En el tejido adiposo se produce la aromatización de esteroides a estrógeno. A partir de la androstendiona, tanto de origen ovárico como suprarrenal, se origina estrona, que es el estrógeno fundamentalmente producido en la periferia, aunque también puede producirse estradiol a partir de la testosterona. Los estrógenos circulantes son por tanto la suma de la producción del ovario (estradiol y estrona) y los producidos periféricamente (estrona sobretodo). La degradación de los estrógenos se realiza fundamentalmente en el hígado, donde se forman una serie de metabolitos con menos actividad como el estriol. Los estrógenos se eliminan principalmente a través de la orina y de la bilis⁵⁵.

Las hormonas circulan en concentraciones muy bajas y se ha demostrado que la acción hormonal tiene lugar mediante la unión con receptores específicos situados en la membrana y en el interior de las células de las fracciones libres⁵⁶.

Las funciones de los estrógenos fuera del área genital son la vasodilatación al estimular la producción de prostaglandina E o prostaciclina dentro de las células endoteliales de la pared arterial y probablemente al estimular la síntesis de óxido nítrico; sobre el metabolismo hidromineral actúan favoreciendo la retención de agua y sodio; intervienen en el metabolismo del calcio y del fósforo, mantienen la estructura del hueso y previenen la aparición de la osteoporosis; sobre el metabolismo de los lípidos ejercen su acción fundamentalmente sobre el colesterol, disminuyendo la tasa de las lipoproteínas de baja e intermedia densidad (LDL e IDL colesterol) al incrementar la formación de receptores de LDL y aumentan las lipoproteínas de alta densidad (HDL) al degradar la lipasa hepática que destruye la HDL; aumentan la síntesis de proteínas en el hígado; actúan sobre el cuadro hemático activando la eritropoyesis; tienen una acción antibacteriana; estimulan el tono parasimpático y tienen una importante acción sobre el sistema hipotálamo-hipofisario modulando algunas de sus respuestas hormonales junto con la progesterona⁵⁷.

b. ALTERACIONES EN LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Las alteraciones en las pruebas de función respiratoria en los cirróticos son bien conocidas⁴⁵. El patrón obstructivo suele asociarse al hábito tabáquico que suele acompañar al alcoholismo, causa frecuente de cirrosis en nuestro medio⁴⁴. El patrón restrictivo es frecuente en presencia de ascitis⁵⁸, derrame pleural, debilidad muscular respiratoria, hallazgos frecuentes en el contexto de la enfermedad hepática crónica⁴⁴.

La ascitis puede afectar indirectamente a las estructuras de la caja torácica, comprometiendo la movilidad del diafragma. Esto provoca una disminución de la ventilación alveolar en las bases pulmonares⁵⁹ llevando a una alteración en la relación ventilación-perfusión pulmonar y como resultado final a una hipoxemia que puede mejorar al disminuir la ascitis⁴⁰.

El hidrotórax hepático es el derrame pleural en un paciente cirrótico y sin enfermedad cardíaca, pulmonar ni pleural en el cual el origen del líquido pleural es la cavidad abdominal⁶⁰. Su desarrollo no se asocia con ninguna causa particular de cirrosis, aunque muchos pacientes tienen cirrosis alcohólica⁶¹. En pacientes con hidrotórax hepático, un pequeño volumen de líquido pleural puede causar síntomas respiratorios, en contraste con la ascitis que suele ser bien tolerada, a pesar de que el volumen de líquido puede ser considerable. Esto se debe a las características de la cavidad torácica. El hidrotórax hepático representa el 2% de todos los derrames pleurales diagnosticados en cirróticos⁶². Su prevalencia en pacientes cirróticos oscila entre el 4 y el 10%⁶³. La etiopatogenia del hidrotórax hepático es similar a otras causas de acumulación de fluidos en el cirrótico. El aumento de la presión venosa por retención de sodio provoca un aumento de volumen del espacio extracelular y junto a una presión oncótica plasmática disminuida por hipoalbuminemia contribuyen al desarrollo del hidrotórax hepático. Además el líquido ascítico pasa directamente de la cavidad abdominal al espacio pleural a través de defectos en el diafragma. La presión negativa del espacio pleural, comparada con la cavidad peritoneal, favorece la transferencia unidireccional de fluido a través de los defectos diafragmáticos, con el consiguiente atropamiento en el espacio pleural. Esta presión negativa intratorácica también explicaría porque el desplazamiento del líquido es unidireccional, es decir del abdomen al tórax y no viceversa. Si el volumen de ascitis producido es bajo, los linfáticos torácicos pueden reabsorber el líquido antes de que se produzca derrame

pleural clínicamente significativo. Cuando el porcentaje de producción de líquido ascítico excede el porcentaje de drenaje de los linfáticos pleurales se desarrolla un derrame pleural persistente⁶⁴.

Se debe sospechar hidrotórax hepático cuando en un paciente cirrótico, especialmente con ascitis se desarrolla derrame pleural. También se debe sospechar en pacientes con derrame pleural derecho aislado con características de trasudado que se asocia a hipertensión portal⁶⁵. Para su diagnóstico se puede obtener líquido pleural con características de trasudado y muy similar a las características del líquido ascítico del paciente o se puede demostrar el paso del líquido escintográficamente desde peritoneo a pleura⁶⁶.

c. ALTERACIONES VASCULARES PULMONARES

Los trastornos vasculares pulmonares en la hepatopatía son dos: el síndrome hepatopulmonar y la hipertensión portopulmonar. Ambos constituyen los extremos de un amplio espectro de vasculopatía pulmonar que va desde la vasodilatación extrema a la vasoconstricción³³. Es tal el interés que surge ante estos dos trastornos que durante el congreso anual de la European Respiratory Society (ERS) celebrado en Florencia en agosto de 2000, se organizó un simposio sobre estas dos enfermedades y en él se creó un grupo de trabajo ERS para los trastornos vasculares pulmonares hepáticos, aprobado en 2001. Se han celebrado dos reuniones en Madrid en abril de 2002 y en Barcelona en enero de 2003⁶⁷.

El síndrome hepatopulmonar (SHP) hace referencia a la relación clínica que existe entre la enfermedad hepática y la vasodilatación pulmonar que puede originar un trastorno de la oxigenación arterial^{41, 68, 69}. El término "síndrome hepatopulmonar" fue definido en 1977 como concepto para explicar que la vasodilatación intrapulmonar causaba anomalías en el intercambio gaseoso en estos pacientes⁷⁰. El SHP constituye una tríada

clínica en la que se combinan la presencia de anomalías gasométricas arteriales de intensidad variable, que pueden abocar eventualmente hacia una hipoxemia grave, dilataciones vasculares intrapulmonares difusas y enfermedad hepática preferentemente crónica. Inicialmente se requería la ausencia de una afección cardiorrespiratoria intrínseca⁷³ como criterio diagnóstico, pero actualmente la presencia de enfermedades cardiopulmonares como una EPOC, asma bronquial o fibrosis pulmonar idiopática, no es excluyente ya que también pueden originar o agravar anomalías del intercambio de los gases arteriales^{71, 72}. Los criterios diagnósticos actuales del SHP son: la existencia de una hepatopatía, la demostración de un gradiente alveolo-arterial de PO₂ (AaPO₂) igual o superior a 15 mmHg y la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares, objetivadas por gammagrafía de perfusión con macroagregados de albúmina⁷³ o mediante ETT-RC⁷². El trastorno hepático que suele dar lugar a SHP es la cirrosis con independencia de su etiología⁷³, a pesar de que este proceso también se ha observado en otras hepatopatías crónicas e incluso agudas como en la hepatitis isquémica^{74, 75, 76}. Si el paciente presenta otras enfermedades cardiopulmonares, el diagnóstico de SHP va a ser más dificultoso⁷⁷.

Como criterios adicionales opcionales podrían contemplarse: 1) una capacidad de difusión pulmonar reducida (DLCO<80%) del valor estimado; 2) existencia de platipnea (disnea tras pasar de supino a bipedestación) y ortodesoxia (descenso de la PaO₂ en más de un 5% o en más de 4 mmHg al pasar de supino a bipedestación); 3) gasto cardíaco (volumen sistólico) aumentado, con presión arterial pulmonar reducida y 4) escasa o nula elevación de la resistencia vascular pulmonar en condiciones de hipoxia alveolar⁷⁸.

La prevalencia de la vasodilatación pulmonar en la literatura, detectada con ETT-RC, varía sensiblemente desde 5 a 47%⁷⁹ y un

diagnóstico definitivo de SHP varía entre un 4 y un 19% en pacientes cirróticos^{52, 80, 81}. El rango de hipoxemia y del gradiente alveolo-arterial de oxígeno también varía en la literatura y es por ello que la prevalencia de SHP es muy diferente según el estudio. Shenk y cols objetivaron que tomando como referencias valores de PaO₂ menores de 65 mmHg predecían la presencia de SHP con un valor predictivo positivo del 100%, ya que tenían todos una ETT-RC positiva⁸².

Desde el punto de vista anatomopatológico debe destacarse que la característica principal del SHP consiste en la presencia de una dilatación generalizada del árbol vascular pulmonar a nivel capilar y precapilar, en la zona próxima al área de intercambio gaseoso (regiones alveolares), anomalía que contrastaría con la normalidad del resto de la arquitectura pulmonar⁸³. Aunque la presencia de comunicaciones arteriovenosas pulmonares es infrecuente, en la mitad de los casos se observan arañas vasculares pleurales. Estos hechos comportan que el diámetro de los capilares pulmonares vasodilatados pueda ser de 15 a 500 μm cuando las cifras normales oscilan entre 8 y 15 μm . Ello conlleva a que los glóbulos rojos de la sangre venosa de la arteria pulmonar pasen muy rápido o directamente a la circulación sanguínea y se oxigenen defectuosamente⁸⁴. La existencia de un desequilibrio de las relaciones entre ventilación y perfusión pulmonares es totalmente compatible con la anatomía patológica del SHP, lo que permite que las unidades alveolares del pulmón dispongan de unos niveles aceptables de ventilación combinados con una perfusión sobrecargada, que comporta unos cocientes de VA/Q reducidos. Este desequilibrio es el mecanismo fundamental de alteración de las cifras de PaO₂ en el SHP⁸⁵. El hecho de que los pacientes con SHP hiperventilen continuamente y que presenten en una gran mayoría de casos valores elevados de gasto cardíaco son dos características fundamentales que explican el por qué las cifras basales de PaO₂ pueden ser normales o estar

poco alteradas a pesar de las anomalías subyacentes de los factores intrapulmonares determinantes^{85,86}. De ahí que el AaPO₂, que no es más que la PaO₂ corregida por el valor de la PaCO₂ esté siempre aumentado más de 15 mmHg en condiciones basales, respirando aire ambiente. Otra anomalía funcional destacada consiste en la reducción del factor de transferencia del monóxido de carbono pulmonar (DLCO) en menos del 80% del valor de referencia. Este hecho se correlaciona con la anatomía patológica ya que las moléculas de O₂ han de recorrer un largo camino desde el alveolo hasta ponerse en contacto con la hemoglobina de los glóbulos rojos situados en la zona más central del torrente circulatorio de unos capilares sensiblemente dilatados⁸⁵. El resultado global comporta una reducción del tiempo de contacto necesario para que el eritrocito se oxigene adecuadamente. Este mecanismo se conoce como defecto de difusión-perfusión y fue originariamente descrito por Genovesi y cols en un paciente con probable SHP y en otro paciente con telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Rendu-Osler⁸⁷.

La presencia de arañas vasculares cutáneas podría orientar hacia la existencia de un SHP, ya que es sabido que si estas malformaciones vasculares están presentes en la piel, lo están en el pulmón y la pleura⁸⁸. Según Fallon y cols la presencia de arañas vasculares en pacientes cirróticos tendría una sensibilidad de 73% y una especificidad de un 63% para la presencia de SHP, aunque se tendría que realizar más estudios para confirmar este hallazgo⁸⁹.

Los pacientes cirróticos que han de ser estudiados por un posible SHP son los candidatos a trasplante ortotópico hepático (TOH) y los que refieran disnea. Se han realizado múltiples estudios sobre el posible tratamiento farmacológico del SHP con análogos de somatostatina⁹⁰, betabloqueantes⁹¹, inhibidores de la ciclooxigenasa⁹², inhibidores de óxido nítrico (NO)⁹³, NO inhalado⁹⁴, antimicrobianos⁹⁵ y vasoconstrictores

pulmonares (almitrina)⁹⁶ sin demostrar una mejora sistemática de la oxigenación o de la vasodilatación pulmonar, puesto que fueron de un tamaño insuficiente para demostrar eficacia. Además en el SHP se ha observado un restablecimiento espontáneo excepcional⁹⁷. Deben recibir oxigenoterapia domiciliaria a largo plazo si la hipoxemia es grave (PaO_2 menor de 60 mmHg) aunque no se dispone de datos de rentabilidad de esta estrategia terapéutica. La derivación portosistémica intrahepática transyugular (DPIT) ha demostrado efectos variables a corto plazo sobre el intercambio de los gases pulmonares y son pocos los trabajos realizados⁹⁸. La cavoplastia⁹⁹ y la embolización¹⁰⁰ son métodos que se han demostrado exitosos en los pocos casos publicados. Para respaldar estas técnicas como estrategias terapéuticas en el SHP se tendrá que disponer de más estudios. En más del 80% de los casos publicados se ha observado la resolución completa del SHP después de un TOH¹⁰¹ y en la actualidad numerosos centros consideran el SHP como una indicación para el trasplante, en particular en poblaciones pediátricas¹⁰².

La hipertensión portopulmonar (HTNPP) es una complicación de la hipertensión portal asociada o no a cirrosis hepática y cuyo diagnóstico se realiza por criterios hemodinámicos¹⁰³. La asociación entre HTNPP y cirrosis fue descrita por primera vez en 1951¹⁰⁴. Su prevalencia varía desde 0.61 a un 4% según las series^{105, 106}, siendo mayor en pacientes candidatos a trasplante hepático, en los que alcanza hasta un 8.5%¹⁰⁷. Esta variabilidad puede deberse en parte, a los diferentes criterios utilizados para definir la HTPP en los distintos estudios. Los criterios diagnósticos aceptados actualmente son: 1) hepatopatía causante de hipertensión portal clínica; 2) presión media de la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg; 3) presión media de oclusión de la arteria pulmonar menor de 15 mmHg y 4) resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor de $240 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$ (los criterios clásico para una RVP normal varían hasta $240 \text{ dyn/s/cm}^{-5}$; previamente diversos centros

de trasplante hepático han utilizado un punto de corte mayor de 120 como anómalo pero en algunos pacientes cuyos valores son de 120-240 dyn/s/cm⁵ se identifica una presión media de la arteria pulmonar normal o un aumento de presión media de oclusión de la arteria pulmonar; los datos basados en la evidencia favorecen un valor mayor de 240 como punto de corte clínicamente significativo, definitivo de RVP anómala en el contexto de una hepatopatía avanzada⁸⁵).

Los pacientes que han de ser evaluados para la búsqueda de HTNPP son los que tienen hipertensión portal y que refieren disnea en reposo o durante el ejercicio. El malestar torácico y el síncope son característicos de HTNPP avanzada. El tratamiento farmacológico para la HTNPP consiste en tratamiento inespecífico como los diuréticos y tratamiento vasodilatador. Los vasodilatadores puros invierten la vasoconstricción de la enfermedad pero apenas producen efectos sobre los cambios de remodelación fibróticos y proliferativos que predominan en la HTNPP o no producen ningún efecto. Los fármacos que están siendo estudiados como vasodilatadores son los nitratos¹⁰⁸, análogos de la prostaciclina (iloprost, treprostinil, epoprostenol¹⁰⁹) y el bosentán¹¹⁰, fármacos usados en la hipertensión pulmonar primaria. Al igual que en el SHP, el paciente se puede beneficiar de la oxigenoterapia si presenta una hipoxemia basal. La DPIT no desempeña ningún papel en la HTNPP. A diferencia del SHP, la HTNPP no se considera una indicación para un TOH¹¹¹. Para pacientes con HTNPP sometidos a TOH, la supervivencia y el cambio de la hemodinámica pulmonar han sido variables. Si el paciente con HTNPP presenta una función ventricular izquierda insuficiente, unas cavidades derechas dilatadas y una gran sobrecarga de volumen, el fracaso del injerto es inmediato como consecuencia de la congestión venosa¹¹². Muchas veces este diagnóstico se produce en la misma mesa de quirófano, teniéndose que evaluar en ese momento la función cardíaca mediante una ecocardiografía transesofágica¹¹³.

JUSTIFICACIÓN

La cirrosis hepática está relacionada con un amplio abanico de alteraciones pulmonares. La alcalosis respiratoria es común en los pacientes cirróticos y se han propuesto varias causas como el aumento de amonio, la hipoalbuminemia, la hipoxia y la elevación de los niveles plasmáticos de progesterona y estradiol. Este último mecanismo es el que tiene más fuerza tras varios estudios realizados.

Aproximadamente de un 4 a un 19% de los pacientes con cirrosis hepática presentan el síndrome hepatopulmonar. La causa de la vasodilatación pulmonar que se produce en el SHP puede ser la consecuencia del desequilibrio entre la producción y el aclaramiento de sustancias vasoactivas circulantes que no pueden ser metabolizadas por un hígado alterado. Existen numerosas sustancias que pueden estar implicadas en la vasodilatación como el péptido intestinal vasoactivo, el factor natriurético atrial, las citocinas y el óxido nítrico. El óxido nítrico es la sustancia más estudiada y la que parece que desempeña un papel fundamental. Hay pocos estudios en que se haya relacionado la elevación de progesterona y estradiol con el SHP.

Esta investigación se ha realizado para estudiar la relación de las hormonas sexuales con la presencia de hiperventilación y de SHP aparte de analizar las alteraciones en las PFR de los cirróticos y la presencia de arañas vasculares.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPOTESIS

1. Los pacientes con cirrosis hepática e hiperventilación presentan niveles elevados de estradiol y progesterona.

2. La alteración gasométrica de dichos pacientes se acentúa conforme empeora la función hepática.

3. La hipocapnia podría constituir un mecanismo compensador de la hipoxemia o podría ser el resultado de la activación de los centros respiratorios centrales motivada por la elevación de los niveles de estradiol y progesterona a nivel plasmático.

4. Los niveles elevados de estradiol y progesterona podrían estar implicados en la vasodilatación pulmonar de los pacientes con cirrosis hepática y síndrome hepatopulmonar.

OBJETIVOS

1. Determinar los niveles plasmáticos de estradiol y progesterona en la población de estudio y valorar dichos niveles según el grado de disfunción hepática mediante la clasificación de Child-Pugh.

2. Analizar la correlación entre los niveles de estradiol y progesterona y la intensidad de la hipocapnia según el grado de disfunción hepática.

3. Establecer si existe relación entre los niveles de estradiol y progesterona y la presencia de SHP. Analizar las alteraciones gasométricas en los pacientes con SHP.

4. Estudiar la alteración de la ventilación pulmonar en dicha población mediante la determinación de gasometría arterial (presión

arterial de oxígeno y de dióxido de carbono, gradiente alveolo arterial de oxígeno) y la realización de pruebas funcionales respiratorias: parámetros espirométricos (VEMs, FVC), capacidad de difusión y test de la marcha.

5. Evaluar si la presencia de arañas vasculares a nivel cutáneo guarda relación con los niveles de estradiol y progesterona en los pacientes con o sin SHP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del estudio.-

Estudio clínico, prospectivo de los pacientes diagnosticados de cirrosis hepática mediante criterios clínico-analítico-morfológicos o histológicos, hospitalizados o seguidos en régimen ambulatorio en el Hospital Universitari Arnau de Vilanova, entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de junio de 2006. Los criterios de inclusión y exclusión son los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- Consentimiento informado firmado por el paciente.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con enfermedad obstructiva crónica.
- Pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca.
- Encefalopatía hepática aguda.
- Ingesta de preparados hormonales, narcóticos y benzodiacepinas.
- Mujeres premenopáusicas.
- Diabetes Mellitus descompensada.
- Insuficiencia renal crónica.
- Procesos febriles.
- Cualquier situación clínica o patología que produzca dolor y/o ansiedad.
- No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

Se tomaron estos criterios de exclusión para limitar la influencia de otros factores (enfermedad cardiopulmonar, situación hormonal según la edad de las mujeres) en los resultados de la gasometría arterial y de los niveles de hormonas a estudio.

El número de pacientes estudiados fue de 100.

Para el estudio de las características de los niveles de hormonas en los cirróticos, se tomó un grupo control de 73 personas, sin hepatopatía, con edades similares a los pacientes.

Recogida de datos.-

La ficha de recogida de datos mostraba las siguientes variables:

1. Variables demográficas:
 - Edad
 - Sexo
2. Variables clínicas:
 - Exploración física: Presencia o ausencia de arañas vasculares, ictericia, ascitis o encefalopatía
 - Clasificación de Child-Pugh: A,B,C
3. Variables analíticas:
 - Gasometría arterial: cifras de PaO₂, PaCO₂ y AaPO₂.
 - Niveles plasmáticos de estradiol y progesterona
 - Hemograma y hemostasia convencional
 - Bioquímica sanguínea convencional completa
4. Variables de función respiratoria:
 - Espirometría forzada (VEMs, FVC)

- Volúmenes pulmonares (TLC, VR, FRC, VR/TLC)
 - Capacidad de difusión CO (DLCO)
 - Test de la marcha de 6 minutos
5. Resultado de la ETT-RC.

Obtención de muestras analíticas.-

- Extracción de sangre arterial para la determinación de gases, previa infiltración anestésica con lidocaína al lado de la arteria radial derecha o izquierda.
- Extracción de sangre venosa para la determinación de niveles de progesterona y estradiol y para el hemograma, la hemostasia y la bioquímica básica con función hepática.

Método analítico.-

- Gasometría arterial basal: se determinaron la PaO₂ y la PaCO₂ mediante electrodos selectivos y con un equipo IL 16/40 pH/blood gas analyzer (Instrumentation Laboratory SpA, Milano, Italia). El límite de la normalidad se establece en 80 mmHg para la PaO₂ y entre 35-45 mmHg para la PaCO₂.
- El gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaPO₂) es un excelente indicador de la eficacia del parénquima pulmonar como intercambiador de oxígeno y dióxido de carbono. La presión arterial de oxígeno se obtiene mediante la gasometría arterial y la presión alveolar de oxígeno mediante la fórmula del gas alveolar ideal: PAO₂= [(FIO₂ x (PB-PH₂O)] - PaCO₂/R donde FIO₂ es la fracción inspiratoria de oxígeno; PB, la presión barométrica; PH₂O, la presión de vapor de agua saturada al 100%, y R, el cociente respiratorio (R=VCO₂/VO₂). Esta fórmula se simplifica si el paciente respira aire ambiente

(FIO₂=0.21), se asume una presión barométrica de 760 mmHg y que la PH₂O es de 47 mmHg y se asume una R de 0.8, quedando: PAO₂ = 150 - PaCO₂/0.8. Si a esta fórmula se le sustrae la PaO₂ se obtiene la AaPO₂ = 150 - (PaO₂ + PaCO₂ /0.8). El resultado de la AaPO₂ se corrigió según la edad porque el valor normal se eleva a medida que ésta aumenta. El valor normal para cada edad es v.n.= 10 + 0.43(edad-20)¹¹⁴.

- Los niveles de estradiol y progesterona se analizaron mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (electrochemiluminescence inmunoassay “ECLIA”) con los analizadores automáticos Roche Elecsys 2010.

Determinación de función respiratoria.-

Se determinaron los parámetros espirométricos a través de una espirometría forzada y los volúmenes pulmonares a través de una espirometría simple, realizada con un equipo MasterScreen (Jaeger, UK). La espirometría consiste en el análisis, bajo circunstancias controladas, de la magnitud absoluta de los volúmenes pulmonares y la rapidez con que éstos pueden ser movilizados (flujos aéreos). La espirometría forzada se diferencia de la simple por solicitar al enfermo la expulsión de todo el aire que contengan sus pulmones tras una inspiración máxima (hasta el volumen residual), en el menor tiempo posible¹¹⁵. La espirometría simple consiste en solicitar al enfermo que tras una inspiración máxima expulse todo el volumen de aire que sea capaz hasta alcanzar el volumen residual, usando para ello todo el tiempo que necesite. La información derivada de cada una de ambas técnicas es diferente. La espirometría forzada proporciona información de mayor relevancia clínica, mientras que la simple complementa los resultados de la primera¹¹⁶.

Los parámetros espirométricos de mayor utilidad clínica son los siguientes:

- Capacidad vital forzada (forced vital capacity o FVC). Es el volumen de aire expulsado durante la maniobra de espiración forzada, por tanto, es un indicador de capacidad pulmonar. Se expresa en litros o mililitros y/o en forma de tanto por ciento del valor de referencia. Valores mayores de 80% son considerados normales.
- Volumen máximo espirado en el primer segundo, VEMS (forced expiratory volume o FEV1). Corresponde a la porción de la FVC que es expulsada en el primer segundo de la maniobra. Así pues, es un parámetro de flujo. Se expresa en litros o mililitros expulsados durante este primer segundo y/o como tanto por ciento de referencia. Valores mayores de 80% son considerados normales.
- Porcentaje VEMS/FVC. Es la relación porcentual entre los dos parámetros anteriores, expresados en valor absoluto. Conceptualmente expresa el volumen de aire expulsado durante el primer segundo respecto al máximo volumen que puede ser expulsado durante la maniobra de espirometría forzada. Se expresa como porcentaje simple.

Los volúmenes pulmonares son los siguientes¹¹⁷:

- Volumen corriente (tidal volume o TV). Volumen de gas movilizado en cada respiración.
- Capacidad vital (vital capacity o VC). Formada por la suma del volumen corriente y el volumen de reserva inspiratoria y espiratoria.
- Capacidad pulmonar total (total lung capacity o TLC). Es la suma de la capacidad vital y el volumen residual.
- Volumen residual (residual volume o RV) que

corresponde al volumen de gas que resta en los pulmones tras una espiración máxima.

- Capacidad residual funcional (functional residual capacity, FRC) Formada por la suma del volumen de reserva espiratorio y el volumen residual.

La transferencia de CO (DLCO) se determinó mediante el método de respiración único y equipo MasterScreen (Jaeger, UK). Este test informa básicamente sobre la superficie vascular disponible para el intercambio de gases. Como en la mayoría de estudios de función pulmonar, existen unos valores de referencia obtenidos en población sana de edad, sexo y constitución antropométrica diferente. Por ello, no suele valorarse el valor absoluto de DLCO sino el porcentaje que éste representa con respecto al valor de referencia que el paciente objeto de estudio debiera tener en condiciones normales. Un valor superior al 80% del valor de referencia se considerará normal; alteración leve entre 60 y 80%, moderada entre 40 y 60% y severa menos del 40%¹¹⁸.

El test de la marcha o test de tolerancia al esfuerzo persigue dos objetivos fundamentales; determinar la capacidad de tolerancia al esfuerzo del individuo (VO_2 máxima) y si dicha capacidad es anormal y establecer su causa. La realización de cualquier ejercicio físico supone la contracción de uno o varios grupos musculares. La contracción muscular es un proceso activo que consume energía (trifosfato de adenosina, ATP). La producción de ATP requiere la presencia de oxígeno. La cantidad de oxígeno que el organismo consume por unidad de tiempo (consumo de oxígeno VO_2 ml/min) refleja el nivel metabólico del individuo. En una persona sana el VO_2 en reposo es de 250 ml/min, aproximadamente. Existen tests de esfuerzo muy simples como el test de la marcha que consiste en cuantificar la máxima

distancia que el paciente es capaz de recorrer espontáneamente (deteniéndose cuantas veces precise) en 12 minutos o 6 en su versión abreviada. Para la práctica de este test se puede monitorizar varias variables ventilatorias de intercambio gaseoso, hemodinámicas y metabólicas. En nuestro estudio monitorizamos la oximetría transcutánea que es una variable de intercambio de gases y que permite analizar continuamente el valor de saturación arterial de oxihemoglobina¹¹⁹.

Ecocardiografía.-

Se realizó una ecocardiografía realizada con contraste (ETT-RC) a todos los pacientes incluidos en el estudio. Se utilizó un aparato Hewlett Packard Sonos 2000 con sonda de 2.5MHz, manejado por un cardiólogo ecografista experimentado. La ETT-RC se obtuvo mediante la agitación manual de 10ml de suero fisiológico, lo que provocaba la aparición de microburbujas ($\leq 90 \mu\text{m}$ de diámetro), que se inyectaban en una vena de la extremidad superior. Tras la aparición de microburbujas en la aurícula derecha, la aparición inmediata en la aurícula izquierda (al cabo de tres ciclos cardíacos) es sospechoso de una comunicación intraauricular derecha a izquierda, mientras que el retraso de la aparición en las cavidades cardíacas izquierdas (en un plazo de más de tres ciclos cardíacos) sugiere la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares⁵². Se realizaron dos maniobras de inyección de suero fisiológico en cada paciente. Se consideró positivo para SHP cuando se apreciaban burbujas en la aurícula izquierda a partir del tercer latido tras la aparición en la aurícula derecha, en cualquiera de las dos maniobras.

Base informativa de base de datos.-

Las variables demográficas, clínicas, analíticas y función respiratoria se han recogido en cuadernos de recogida de datos y después se incluyeron en una base de datos informatizada elaborada en soporte Microsoft Excel.

Análisis estadístico.-

El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa SPSS 10.0.6 para Windows 1999. Para la comparación de las medias de variables cuantitativas intergrupo se utilizó el test de la “t” de Student si la muestra sugería una distribución normal. En caso contrario se utilizó el test no paramétrico de la “u” de Mann-Whitney. Para la comparación de variables cuantitativas entre más de dos grupos se aplicó, si se cumplían las condiciones, el análisis de la varianza; si no se cumplían se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis. Para el estudio de variables cualitativas se utilizaron las tablas de contingencia utilizando la prueba de chi cuadrado o en su defecto la prueba exacta de Fisher.

Aspectos éticos.-

El proyecto contó con el informe favorable del Comité Ético de Investigación clínica del Hospital Universitario Arnau de Vilanova y con el consentimiento informado de los pacientes.

Definiciones.-

Síndrome hepatopulmonar: Para nuestro estudio se sospechó la presencia de SHP cuando el paciente tenía al menos un criterio mayor (AaPO₂ mayor al valor normal para su edad y/o PaO₂<70 mmHg) y un criterio menor (DLCO<80%). Para confirmar la existencia de SHP se realizó una ETT-RC.

Clasificación de Child Pugh: Es un método pronóstico de supervivencia en muchas enfermedades hepáticas y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis. La clase A significa que la cirrosis está compensada y la C que la insuficiencia hepática es grave

Parámetros	<u>Puntuación modificada de Child-Pugh</u>		
	1	2	3
Albúmina (g/dl)	>3,5	1,8-3,5	<2,8
Tiempo de Quick	>50%	50-30%	<30%
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
Ascitis	Ausente	Leve- moderada	A tensión
Encefalopatía	Ninguna	Grados I-II	Grados III-IV

Clase A= 5-6puntos; B=7-9puntos; C=10-15 puntos¹²⁰

Tabla 1: Clasificación Child-Pugh.

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

1. DATOS DEMOGRÁFICOS

1.a- GRUPO ESTUDIO

En el Hospital Universitari Arnau de Vilanova, durante el período de enero de 2004 hasta junio de 2006, se han recogido los datos de 100 pacientes con cirrosis hepática para la realización de este estudio.

De estos pacientes, 65 eran hombres (65%) y 35 mujeres (35%). La edad media global fue de 62.27 ± 11.2 años (mínimo de 26 y máximo de 85 años), con una edad media de 59.98 ± 12.06 años para los hombres y 66.51 ± 8.07 años para las mujeres.

1.b- GRUPO CONTROL

Se han recogido las cifras de estradiol y progesterona de 74 personas que no tenían cirrosis hepática para el grupo control.

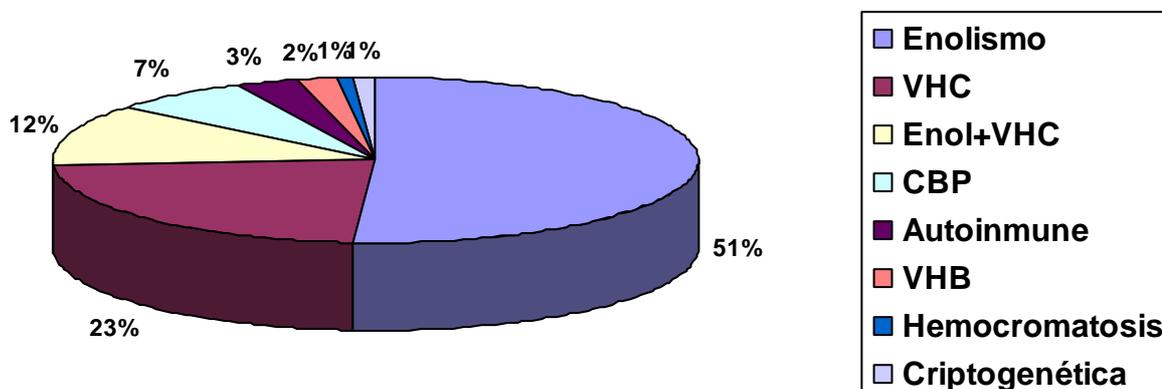
De estas personas, 45 fueron hombres (60.8%) y 29 mujeres (39.2%). La edad media global fue de 65.62 ± 13.46 años, con un mínimo de 26 y un máximo de 88 años. La distribución de la edad según el sexo fue entre los varones una edad media de 61 ± 13.62 años y entre las mujeres una edad media de 72.79 ± 9.65 años.

2. DATOS SOBRE LAS CARACTERISTICAS DE LA CIRROSIS

2.a- ETIOLOGIA

De los 100 pacientes estudiados, la etiología más común fue la enólica con un 51% de los casos, seguida de la vírica producida por el virus de la hepatitis C (VHC) con un 23% de los casos. La combinación de estas dos etiologías fue la tercera causa en frecuencia, con un 12 %, seguida de otras como la cirrosis biliar primaria (7%), hepatitis autoinmune (3%), hepatitis por virus B (VHB) (2%), hemocromatosis (1%) y criptogenética (1%).

Gráfico 1. Distribución según etiologías



La distribución etiológica según sexos fue la siguiente: en los varones la causa más común fue la enólica con un 63.1%, seguida del VHC con un 21.5%. La combinación de estas dos etiologías fue la tercera causa en frecuencia con el 12.3% y a continuación el VHB y la hemocromatosis con

un 1.5% respectivamente. Entre las mujeres la causa más común fue la enólica con un 28.6%, seguida del VHC con un 25.7% y la tercera etiología más frecuente fue la cirrosis biliar primaria con un 20%. Posteriormente la combinación de causas (enolismo y VHC) ocupó el cuarto lugar, con un 11.4% seguida de la etiología autoinmune con un 8.6% y la VHB y la criptogenética con un 2.9% cada una.

La etiología enólica fue más frecuente en los hombres que en las mujeres con una diferencia significativa ($p=0.001$). Por el contrario, la etiología autoinmune sólo la encontramos en las mujeres.

2.b- DATOS ANALÍTICOS

Los parámetros analíticos que están incluidos en la clasificación Child-Pugh son tres: el nivel de albúmina (expresada en mg/dl); la cifra de bilirrubina (expresada en mg/dl) y el tiempo de protrombina (expresada en porcentaje).

La media global de albúmina entre los pacientes fue de 3.37 ± 0.71 mg/dl con un mínimo de 2 y un máximo de 4.9 mg/dl.

La media global de bilirrubina fue de 2.17 ± 2 mg/dl con un mínimo de 0.38 y un máximo de 13.28 mg/dl.

El porcentaje de tiempo de protrombina medio entre los pacientes fue de $73.87 \pm 19\%$ con un mínimo de 30% y un máximo de 124%.

2.c- CLASIFICACIÓN CHILD-PUGH

Para la clasificación de la disfunción hepática se ha utilizado la clasificación de Child-Pugh, explicada previamente.

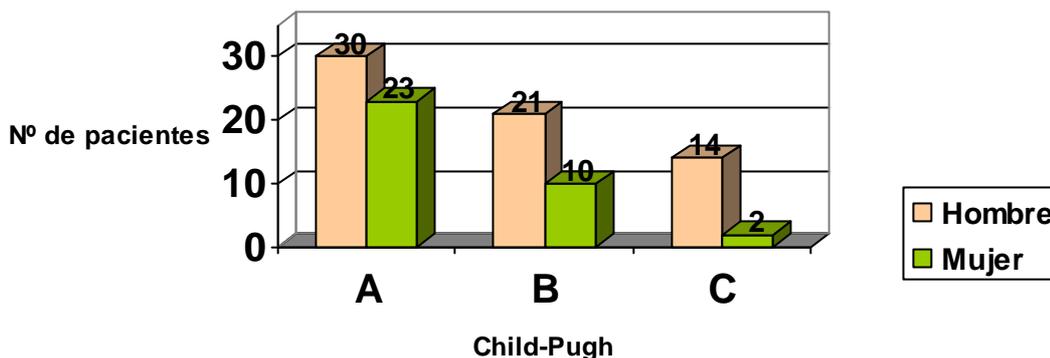
Según los puntos obtenidos se observa que los pacientes tenían una media global de 6.93 ± 2.05 puntos, con un mínimo de 5 y un máximo de 12 puntos. Según el sexo, los varones tenían una media de 7.27 ± 2.16 puntos y las mujeres 6.28 ± 1.67 puntos.

Los hombres presentaban un Pugh por puntos más alto que las mujeres con una significancia de $p=0.023$. Esto significa que los hombres en esta muestra tenían peor funcionalismo hepático.

Según la clasificación Child-Pugh se obtiene de manera global que un 53% de los pacientes eran Child-Pugh A, un 31% eran Child-Pugh B y un 16% eran Child-Pugh C, como se observa en el gráfico 2. Entre los varones obtenemos que 30 (46.15%) eran Child-Pugh A, 21 (32.3%) eran Child-Pugh B y 14 (21.55%) eran Child-Pugh C. Entre las mujeres se observa que 23 (65.7%) eran Child-Pugh A, 10 (28.6%) eran Child-Pugh B y 2 (5.7%) eran Child-Pugh C.

Los grupos de pacientes por Child-Pugh y por sexos son homogéneos ya que no hay diferencias significativas.

Gráfico 2. Distribución según Child-Pugh



2.d- SINDROME HEPATOPULMONAR

Según los criterios de sospecha de SHP definidos anteriormente se observó los siguientes resultados. El AaPO₂ mayor que la cifra normal para la edad del paciente, se obtuvo en 18 casos. La PaO₂ menor a 70 mmHg se obtuvo en 5 pacientes. Estos dos son criterios mayores del SHP. Como criterio menor tenemos la transferencia de monóxido de carbono (DLCO) inferior al 80%. Ésto se obtuvo en 44 pacientes.

Los pacientes que tenían una AapO₂ mayor a lo normal para su edad junto con un DLCO bajo eran once. Los pacientes que tenían una PaO₂ baja con un DLCO bajo eran cuatro. Los pacientes que tenían los dos criterios mayores y el criterio menor eran tres. La suma de todos ellos es 18 de los que se tenía una sospecha inicial de SHP. Las cifras se detallan en la siguiente tabla.

Criterios de sospecha de SHP	Pacientes
AaPO ₂ + DLCO	11
PaO ₂ + DLCO	4
AaPO ₂ + PaO ₂ + DLCO	3
Total	18

Tabla 2. Sospecha de SHP

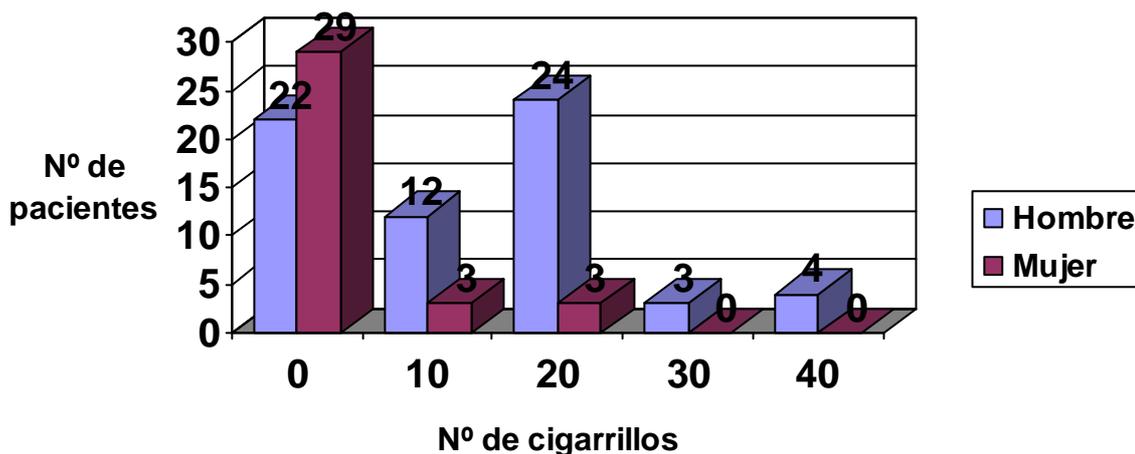
Tras la realización de una ETT-RC se obtuvo que 12 personas presentaban SHP.

3. DATOS CLÍNICOS Y ANALÍTICOS

3.a- TABAQUISMO

De los 100 pacientes del estudio, 51 pacientes no fumaban y 49 fumaban entre 10 a 40 cigarrillos al día. En el gráfico 3 están resumidas las cifras según el sexo y el número de cigarrillos consumidos al día.

Gráfico 3. Distribución entre sexo y número de cigarrillos



3.b- ESTRADIOL Y PROGESTERONA

Las cifras de estradiol y progesterona del grupo de los pacientes fueron las siguientes; la media de estradiol fue de 0.13 ± 0.06 nmol/l con un mínimo de 0.02 y un máximo de 0.28 nmol/l; la media de progesterona fue de 1.63 ± 2.02 nmol/l con un mínimo de 0.13 y un máximo de 10.81 nmol/l.

Según el sexo se obtiene que en los hombres, la media de estradiol fue de 0.15 ± 0.05 nmol/l con un mínimo de 0.04 y un máximo de 0.28 nmol/l y de progesterona fue de 1.83 ± 2.31 nmol/l con un mínimo de 0.13 y un

máximo de 10.81 nmol/l. Entre las mujeres, la media de estradiol fue de 0.09 ± 0.05 nmol/l con un mínimo de 0.02 y un máximo de 0.21 nmol/l y de progesterona fue de 1.25 ± 1.27 nmol/l con un mínimo de 0.19 y un máximo de 5.84 nmol/l.

En el grupo control se obtiene que la media de estradiol fue de 0.11 ± 0.06 nmol/l con un mínimo de 0.04 y un máximo de 0.32 nmol/l. La media de progesterona fue de 1.24 ± 0.86 nmol/l con un mínimo de 0.10 y un máximo de 4.98 nmol/l.

Separado por sexos obtenemos que entre los hombres la media de estradiol fue de 0.13 ± 0.06 nmol/l con un mínimo de 0.07 y un máximo de 0.32 nmol/l y de progesterona fue de 1.46 ± 0.95 nmol/l con un mínimo de 0.3 y un máximo de 4.98 nmol/l. Entre las mujeres, la media de estradiol fue de 0.08 ± 0.04 nmol/l con un mínimo de 0.04 y un máximo de 0.20 nmol/l. La media de progesterona fue de 0.91 ± 0.56 nmol/l con un mínimo de 0.10 y un máximo de 3 nmol/l.

De manera global, al comparar los pacientes y los controles hombres se obtiene que para el estradiol y la progesterona hay una diferencia significativa de $p=0.026$ y $p=0.031$ respectivamente. Entre las mujeres pacientes y controles no se han observado diferencias significativas aunque las medias sean superiores en las pacientes.

Los pacientes con cirrosis enólica no presentan diferencias significativas del nivel de hormonas con respecto a los pacientes con cirrosis de otras etiologías, excepto las mujeres cirróticas por enolismo que tienen un nivel de estradiol más elevada que el resto de cirróticas ($p<0.001$).

3.c- PRESENCIA DE ARAÑAS VASCULARES

De los pacientes estudiados, 60 no presentaban arañas vasculares. Los pacientes que presentaban arañas vasculares tenían como media global 12.5 telangiectasias con un mínimo de 1 y un máximo de 70. Separado por sexos, la media de arañas entre los hombres fue de 12 con un mínimo de 1 y un máximo de 70 arañas y entre las mujeres la media fue de 13.5 con un mínimo de 1 y un máximo de 60 arañas vasculares.

3.d- PRUEBAS DE FUNCIÓN RESPIRATORIA

Se les pudo realizar las pruebas de función respiratoria a 97 pacientes.

La media de la FVC fue de $85.4 \pm 19\%$ con un mínimo de 48% y un máximo de 141%. La media del VEMS fue de $89.6 \pm 20.8\%$ con un mínimo de 51% y un máximo de 148%.

Los pacientes que mostraban una FVC y un VEMS menor de 80% fueron 30 (31%), mientras que 67 (69%) presentaban cifras mayores de 80% en ambos parámetros.

La media de la DLCO fue de $81.4 \pm 19.5\%$ con un mínimo de 45.7% y un máximo de 188%.

Se les realizó el test de la marcha de 6 minutos a 78 pacientes, con una saturación de oxígeno inicial media de $97 \pm 1.49\%$ con un mínimo de 91% y un máximo de 100%. A los 6 minutos la saturación arterial de oxígeno media fue de $95.4 \pm 3.23\%$ con un mínimo de 79% y un máximo de 99%. La saturación mínima alcanzada en cualquier momento de la prueba tuvo una media de $94.55 \pm 3.41\%$, con un mínimo de 77% y un máximo de 99%. La media de los metros caminados fue de 287 ± 115 metros con un mínimo de 112 y un máximo de 640 metros.

3.e-GASOMETRIA

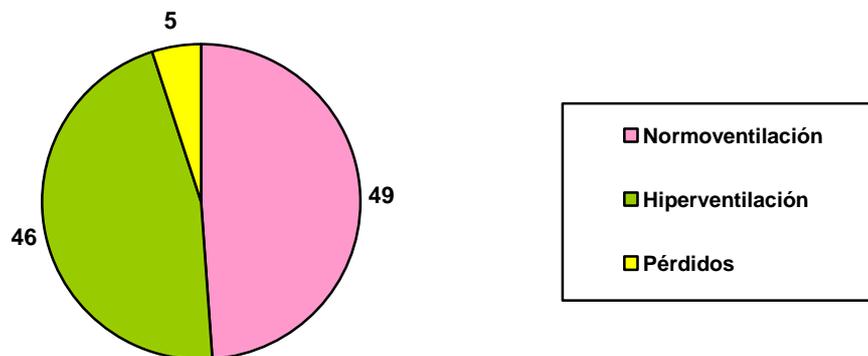
Se realizó una gasometría arterial a 95 pacientes obteniendo los siguientes resultados.

La media del pH fue de 7.45 ± 0.04 , con un mínimo de 7.39 y un máximo de 7.63.

La media de PaCO_2 fue de 35.1 ± 4.93 mmHg con un mínimo de 20.6 y un máximo de 45.5 mmHg. La media de la PaO_2 fue de 89.6 ± 14.31 mmHg con un mínimo de 55.3 y un máximo de 133.7 mmHg.

Para nuestro estudio hemos dividido los pacientes según la PaCO_2 . Si la cifra es superior a 35 mmHg se considera normoventilación. Si la cifra es igual o inferior a 35 mmHg se considera hiperventilación. De esta manera se obtiene que 49 pacientes tenían una cifra de PaCO_2 mayor a 35 mmHg y 46 pacientes tenían hiperventilación.

Gráfico 4. Distribución según PaCO_2



ESTADISTICA COMPARATIVA

1. Comparativa de los niveles de estradiol y progesterona en relación con la disfunción hepática.

Los niveles de hormonas (la media con la desviación estándar, expresados en nmol/l) en relación con los diferentes estadios de Child-Pugh se presentan en la siguiente tabla:

	Estradiol			Progesterona		
Child-Pugh	Varón	Mujer	Global	Varón	Mujer	Global
A	0.13 ± 0.06	0.07 ± 0.03	0.10 ± 0.06	1.60 ± 1.80	0.92 ± 1.11	1.30 ± 1.56
B	0.13 ± 0.03	0.11 ± 0.04	0.13 ± 0.03	1.36 ± 1.08	1.97 ± 1.49	1.56 ± 1.23
C	0.17 ± 0.04	0.19 ± 0.01	0.17 ± 0.04	3.02 ± 3.91	1.48 ± 0.68	2.83 ± 3.68

Tabla 3. Niveles de hormonas según Child- Pugh

Al realizar la estadística comparativa se observa que de manera global hay una diferencia significativa entre los grupos de Child-Pugh con respecto a los niveles de estradiol ($p < 0.001$), al igual que con los niveles de progesterona ($p = 0.025$).

Separado por sexos obtenemos que en los hombres hay una diferencia significativa con respecto a los niveles de estradiol y peor función hepática ($p = 0.013$). No se encuentra diferencia significativa en relación con los niveles de progesterona. Entre las mujeres se observa una significancia para las determinaciones de las dos hormonas al tener un estadio de Child-Pugh más alto con una $p = 0.003$ para los niveles de estradiol y una $p = 0.005$ para los niveles de progesterona.

2. Comparativa de estradiol y progesterona por grupos de hiperventilación y normoventilación.

Los pacientes con hiperventilación tenían un nivel medio de estradiol de 0.14 ± 0.05 nmol/l con un mínimo de 0.04 y un máximo de 0.28 nmol/l. Los pacientes que normoventilaban tenían un nivel de estradiol medio de 0.10 ± 0.04 nmol/l con un mínimo de 0.02 y un máximo de 0.21 nmol/l.

Los pacientes con hiperventilación mostraban un nivel medio de progesterona de 1.43 ± 1.76 nmol/l con un mínimo de 0.14 y un máximo de 10.77 nmol/l. Los pacientes con normoventilación presentaban un nivel medio de progesterona de 1.83 ± 2.33 nmol/l con un mínimo de 0.13 y un máximo de 10.81 nmol/l.

Los pacientes con hiperventilación mostraban una diferencia significativa con los que normoventilaban en relación al nivel de estradiol ($p=0.027$). No se encontró significancia entre los grupos de hiperventilación y normoventilación y el nivel de progesterona ($p=0.566$).

Tomando los pacientes varones, la media de estradiol en aquellos que presentaban hiperventilación fue de 0.16 ± 0.06 nmol/l con un mínimo de 0.04 y un máximo de 0.28 nmol/l. La media de los que presentaban normoventilación fue de 0.13 ± 0.04 nmol/l con un mínimo de 0.06 y un máximo de 0.21 nmol/l. Al comparar estos dos grupos se obtuvo una diferencia significativa ($p=0.042$). Los hombres con hiperventilación mostraban un nivel medio de progesterona de 1.51 ± 1.99 nmol/l con un mínimo de 0.14 y un máximo de 10.77 nmol/l. Los hombres con normoventilación tenían un nivel medio de progesterona de 2.18 ± 2.72 nmol/l con un mínimo de 0.13 y un máximo de 10.81 nmol/l. No se encontraron diferencias significativas entre los hombres con respecto al nivel de PaCO₂ y el nivel de progesterona ($p=0.478$).

Entre las mujeres que hiperventilaban, la media de estradiol fue de 0.12 ± 0.05 nmol/l con un mínimo de 0.06 y un máximo de 0.21 nmol/l. El

grupo de mujeres con normoventilación presentaban una media de 0.06 ± 0.03 nmol/l con un mínimo de 0.02 y un máximo de 0.14 nmol/l. Estos resultados muestran una diferencia significativa ($p=0.001$). Las mujeres con hiperventilación mostraban un nivel medio de progesterona de 1.28 ± 1.31 nmol/l, con un mínimo de 0.19 y un máximo de 4.94 nmol/l. Las que normoventilaban tenían una media de progesterona de 1.22 ± 1.27 nmol/l con un mínimo de 0.2 y un máximo de 5.84 nmol/l. No se encontraron diferencias significativas ($p=0.858$).

3. Comparativa de las características de los pacientes por grupos de hiperventilación y normoventilación.

Los pacientes con hiperventilación ($\text{PaCO}_2 \leq 35$ mmHg) fueron 46 de los cuales 29 (63%) eran hombres y 17 (37%) eran mujeres. La edad media fue de 62.23 ± 11.33 años, con un mínimo de 33 y un máximo de 80 años. Según el hábito tabáquico 25 (54.3%) de ellos no fumaban; 7 (15.2%) pacientes fumaban entre 1 a 19 cigarrillos al día y 14 (30.4%) fumaban más de 20 cigarrillos al día. Según la disfunción hepática se observó que 17 pacientes (37%) eran Child-Pugh A, 15 (33%) eran Child-Pugh B y 14 (30%) eran Child-Pugh C. La media de los puntos de Child-Pugh fue de 7.78 ± 2.27 con un mínimo de 5 y un máximo de 12 puntos. La media de la bilirrubina en estos pacientes fue de 2.92 ± 2.34 mg/dl con un mínimo de 0.38 y un máximo de 13.28 mg/dl. La media del tiempo de Quick fue de $68.3 \pm 19\%$ con un mínimo de 30% y un máximo de 121%. La media de la albúmina fue de 3.17 ± 0.69 g/dl con un mínimo de 2.1 y un máximo de 4.9 g/dl. En los parámetros gasométricos se obtuvo una media del pH de 7.47 ± 0.04 con un mínimo de 7.43 y un máximo de 7.63. La media PaO_2 fue de 94 ± 14.45 mmHg, con un mínimo de 60.5 y un máximo de 133 mmHg. La

media de PaCO₂ fue de 31.04 ± 3.22 mmHg con un mínimo de 20.6 y un máximo de 35 mmHg.

Cuarenta y nueve pacientes tenían normoventilación (PaCO₂>35 mmHg) de los cuales 31 (63%) eran hombres y 18 (37%) eran mujeres. La edad media fue de 63.08 ± 11.49 años con un mínimo de 40 y un máximo de 85 años. Según su hábito tabáquico se observó que 26 (53.1%) de los pacientes no fumaban, 6 (12.2%) fumaban de 1 a 19 cigarrillos al día y 17 (34.7%) fumaban más de 20 cigarrillos al día. En relación con el Child-Pugh se obtuvo que 33 (67%) eran A, 14 (29%) eran B y 2 pacientes (4%) eran C, con una media de 6.2 ± 1.54 puntos con un mínimo de 5 y un máximo de 11 puntos. La media de la bilirrubina era de 1.53 ± 1.43 mg/dl con un mínimo de 0.44 y un máximo de 8.84 mg/dl. La media del tiempo de Quick era de 79.16 ± 18.24% con un mínimo de 41% y un máximo de 124%. La media de la albúmina era de 3.55 ± 0.69 g/dl con un mínimo de 2 y un máximo de 4.9 g/dl. En los parámetros gasométricos se obtuvo una media de pH de 7.44 ± 0.03 con un mínimo de 7.39 y un máximo de 7.52. La media de PaO₂ fue de 85.47 ± 13 mmHg, con un mínimo de 55.3 y un máximo de 117.8 mmHg. La media de PaCO₂ fue de 38.95 ± 2.66 mmHg con un mínimo de 35.1 y un máximo de 45.5 mmHg.

No se han observado diferencias significativas con respecto a la distribución de sexos en los pacientes que hiperventilaban y los que normoventilaban al igual que con la edad. Se ha obtenido una diferencia significativa (p=0.001) en relación con el grado de disfunción hepática en estos dos grupos. Los pacientes que hiperventilaban tenían peor función hepática (Child-Pugh C) que los que normoventilaban (p<0.001) en la comparación de los puntos de Child-Pugh. Los tres parámetros analíticos que componen la escala de Child-Pugh también mostraron diferencias significativas de los pacientes con normoventilación con respecto a los que hiperventilaban. La bilirrubina tenía una significancia de p<0.001, el tiempo

de Quick tenía una significancia de 0.004 y la albúmina de 0.007. Esto significa que en los pacientes que hiperventilaban hay una cifra de bilirrubina mayor, un tiempo de Quick menor y una cifra de albúmina menor que los pacientes que normoventilaban. En los parámetros gasométricos estudiados se han obtenido diferencias significativas en el pH con un $p < 0.001$ con una mayor tendencia a la alcalosis pero no se han encontrado diferencias en la PaO_2 entre los pacientes que hiperventilaban y normoventilaban.

4. Comparativa de niveles de PaCO_2 en relación con la disfunción hepática.

Las cifras de PaCO_2 obtenidas según el Child-Pugh son las siguientes; en los pacientes con Child-Pugh A se obtuvo una media de PaCO_2 de 37.08 ± 4.45 mmHg con un mínimo de 20.6 y un máximo de 45.5 mmHg; en los pacientes con Child-Pugh B la media de PaCO_2 fue de 33.98 ± 4.51 mmHg con un mínimo de 24.6 y un máximo de 42 mmHg; la media de PaCO_2 en los pacientes con un Child-Pugh C fue de 31.04 ± 4.08 mmHg con un mínimo de 24 y un máximo de 40.9 mmHg. Estos resultados se muestran en el siguiente gráfico.

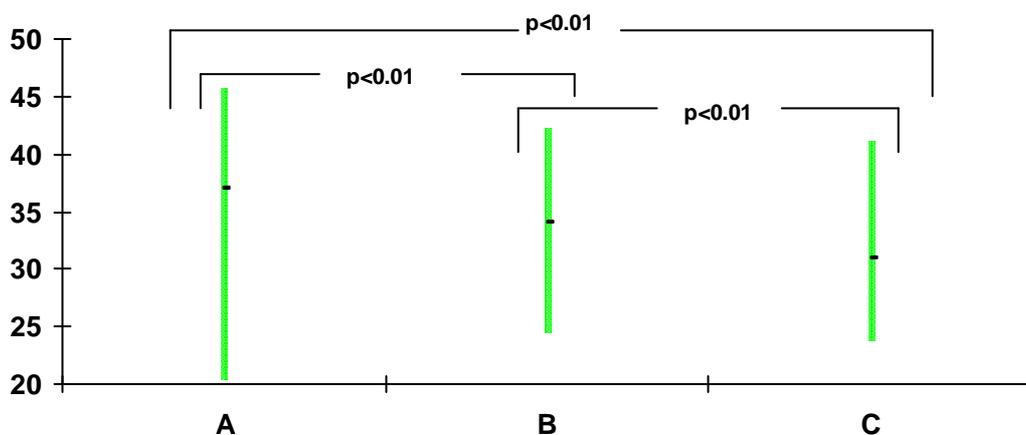


Gráfico 5. Relación entre PaCO_2 y Child-Pugh

5. Correlación entre el nivel de PaCO₂ y estradiol

Existe una correlación positiva significativa con los niveles de estradiol y la cifra de PaCO₂ de manera global ($R^2=0.052$; $p=0.026$), así como con los niveles de estradiol y la PaCO₂ y las mujeres ($R^2=0.284$; $p=0.001$), sin encontrar una correlación significativa en los hombres ($R^2=0.003$; $p=0.6$).

Gráfico 6. Correlación entre estradiol y PaCO₂

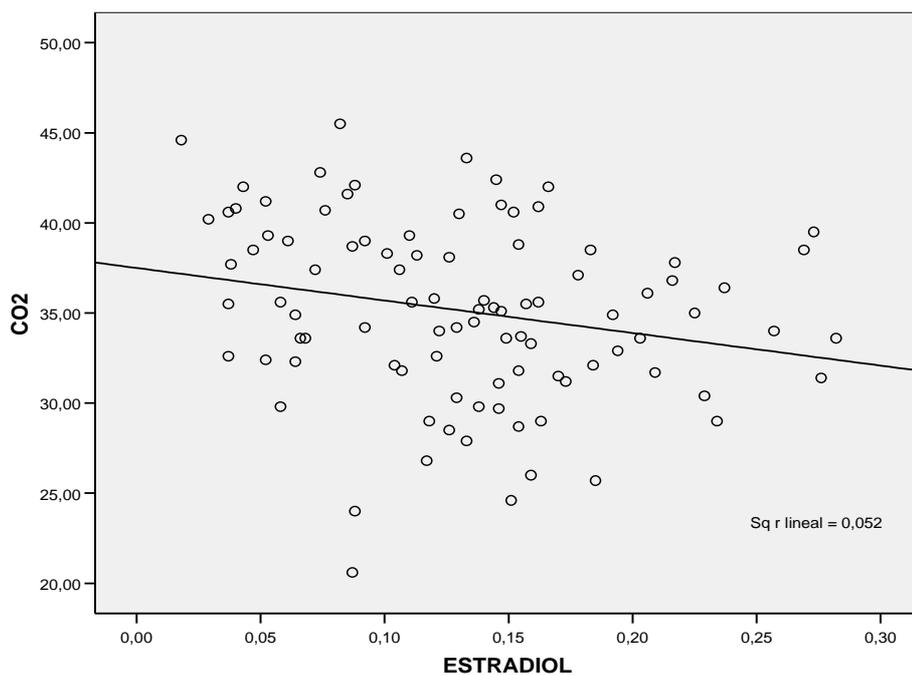


Gráfico 7. Correlación entre estradiol y PaCO₂ en las mujeres

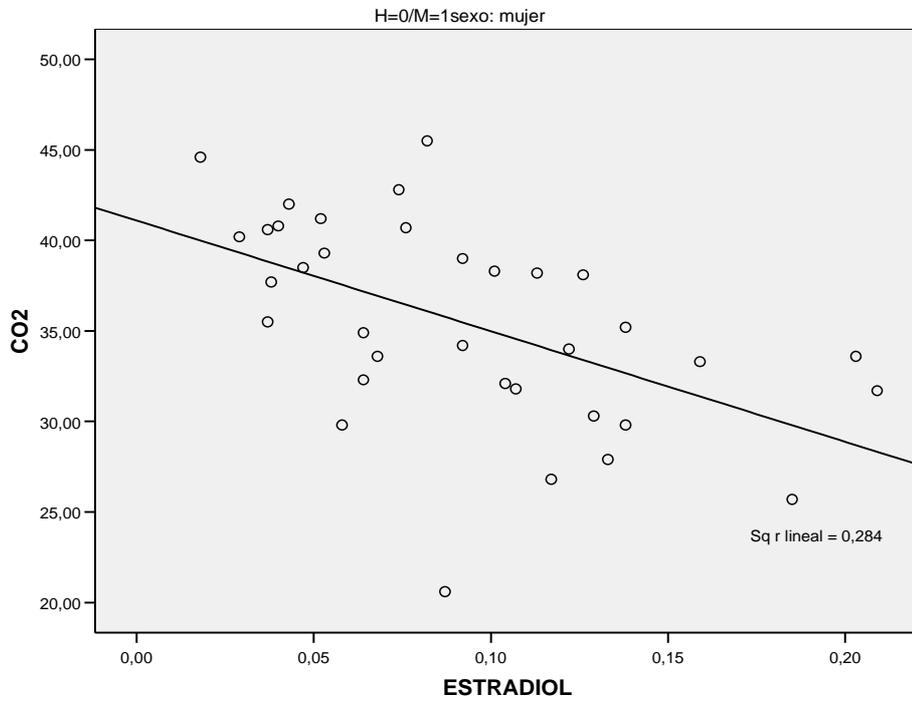
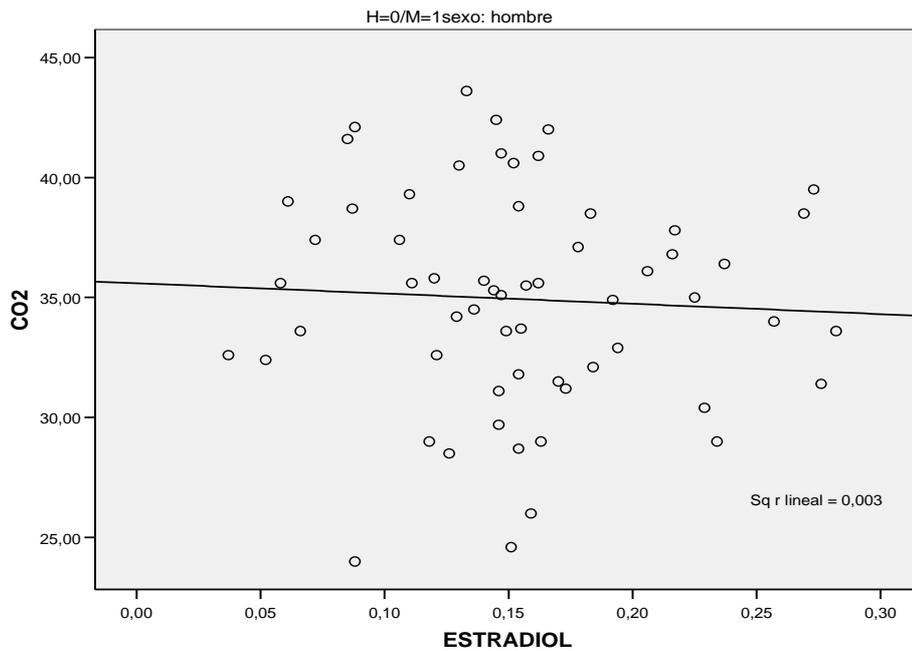


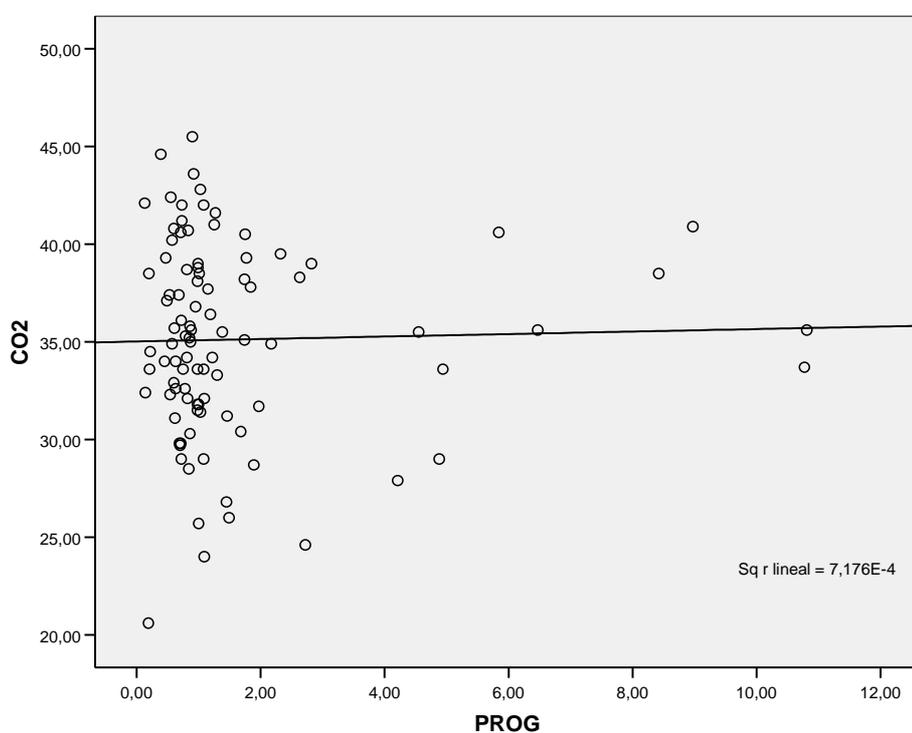
Gráfico 8. Correlación entre estradiol y PaCO₂ en los hombres



6. Correlación entre el nivel de PaCO₂ y progesterona

La PaCO₂ no presentó una correlación significativa con los niveles de progesterona.

Gráfico 9. Correlación entre progesterona y PaCO₂



7. Comparativa de los niveles de estradiol y progesterona y la presencia o ausencia del síndrome hepatopulmonar.

El nivel de estradiol medio entre los pacientes con SHP fue de 0.14 ± 0.34 nmol/l, con un mínimo de 0.09 y un máximo de 0.20 nmol/l. La cifra de progesterona media entre los pacientes con SHP fue de 2.28 ± 2.91 nmol/l, con un mínimo de 0.6 y un máximo de de 10.77 nmol/l.

Entre los pacientes sin SHP el nivel medio de estradiol fue de 0.13 ± 0.06 nmol/l con un mínimo de 0.02 y un máximo de 0.28 nmol/l y la media de progesterona fue de 1.54 ± 1.87 nmol/l con un mínimo de 0.13 y un máximo de 10.81 nmol/l.

No se han encontrado diferencias significativas entre los niveles de estradiol y progesterona en relación a la presencia o ausencia de SHP.

8. Comparativa de las características generales entre los pacientes con SHP y sin SHP.

Los pacientes con SHP eran doce. Todos realizaron la espirometría y el test de la marcha. Los resultados de las PFR son los siguientes. La FVC media fue de $80.45 \pm 18.88\%$ con un mínimo de 56.1 y un máximo de 116%. La VEMS media fue de $77.6 \pm 17\%$ con un mínimo de 53 y un máximo de 111%. Los metros totales caminados en el test de la marcha son 333 ± 139 m con un mínimo de 150 y un máximo de 560 m. La saturación inicial de oxígeno fue de $97.3 \pm 1.25\%$ con un mínimo de 95 y un máximo de 99%. La saturación de oxígeno a los 6 minutos fue de $95 \pm 1.8\%$ con un mínimo de 93 y un máximo de 98%. La saturación de oxígeno mínima alcanzada fue de $93.7 \pm 2.5\%$, con un mínimo de 90 y un máximo de 98%. El descenso de la saturación tuvo una media de 3.6 ± 1.95 con un mínimo de 1 y un máximo de 7.

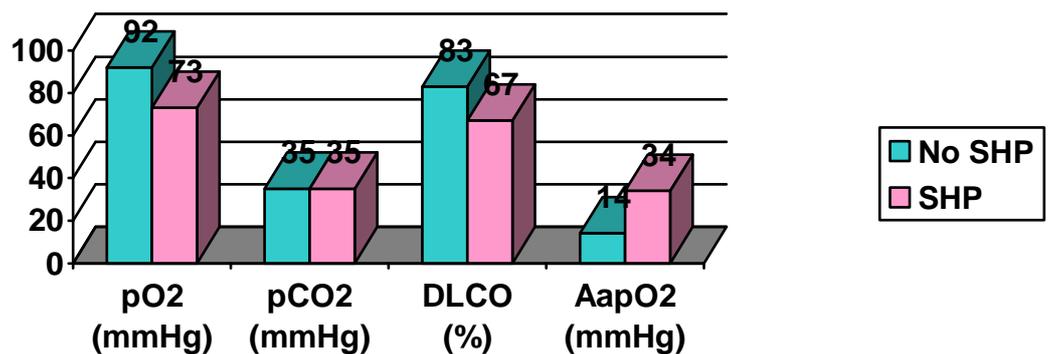
Los pacientes que no presentaron SHP eran 88. De ellos, 85 realizaron la espirometría y el test de la marcha. La FVC media fue de $86.18 \pm 19\%$ con un mínimo de 48 y un máximo de 141 %. La VEMS media fue de $91 \pm 21\%$ con un mínimo de 51 y un máximo de 148 %. Los metros totales alcanzados en el test de la marcha fueron 281 ± 111 m. con un mínimo de 112 y un máximo de 640 m. La saturación inicial de oxígeno fue de $97 \pm 1.53\%$ con un mínimo de 91 y un máximo de 100%. La saturación de

oxígeno a los 6 minutos fue de $95 \pm 3.4\%$ con un mínimo de 79 y un máximo de 99%. La saturación de oxígeno mínima alcanzada fue de $94.6 \pm 3.5\%$, con un mínimo de 77 y un máximo de 99%. El descenso de la saturación tuvo una media de 2.4 ± 3.2 con un mínimo de 0 y un máximo de 20.

Los pacientes con SHP presentan una VEMS menor que los pacientes sin SHP con una significancia de 0.028. El descenso de la saturación es mayor en los pacientes con SHP que los que no lo tienen con una $p=0.015$. En el resto de características no se han encontrado diferencias significativas.

El siguiente gráfico muestra la relación de la gasometría arterial y la DLCO entre los pacientes con SHP y sin SHP.

Gráfico 10. Gasometría arterial y DLCO según SHP



Los porcentajes de los datos anteriores se presentan en la siguiente tabla.

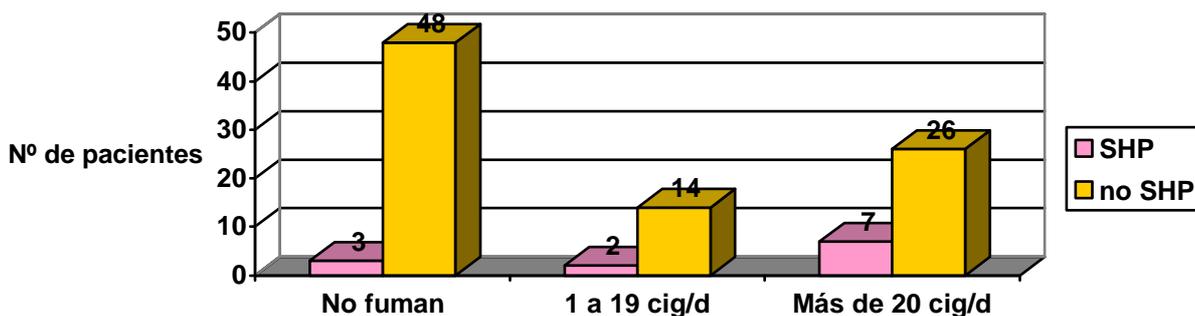
Parámetros		No SHP	SHP
PaCO ₂	≤ 35 mmHg	48%	50%
	> 35 mmHg	52%	50%
PaO ₂	< 70 mmHg	1%	33%
	≥ 70 mmHg	99%	67%
DLCO	< 80%	38%	100%
	≥ 80%	62%	0%
AaPO ₂	Normal	51%	0%
	> 15	49%	100%
	Normal	92%	8%
	> valor por edad	8%	92%

Tabla 4. Valores gasométricos y DLCO según SHP

Los pacientes con SHP presentaron con respecto a los pacientes sin SHP, diferencias significativas en todos los parámetros excepto en el nivel de PaCO₂. La comparación entre los pacientes con SHP y sin SHP mostraba una p<0.001 tanto en la PaO₂ como en la AaPO₂; la significancia con respecto a la DLCO fue de 0.002.

Según el tabaquismo entre los pacientes con SHP y los que no lo tienen se obtienen los resultados mostrados en el siguiente gráfico.

Gráfico 11. Hábito tabáquico y presencia de SHP



No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con SHP y los que no lo tenían.

9. Comparativa de las características generales entre los pacientes con pruebas de función respiratoria alteradas y normales.

El número de pacientes con las PFR alteradas (VEMS y FVC<80%) fue de 30 (31%) y 67 pacientes (69%) tenían las PFR normales.

Separado por sexos se obtiene que entre los pacientes con PFR alteradas hay 22 hombres y 8 mujeres y entre los pacientes con PFR normales, 40 hombres y 27 mujeres.

Las cifras de VEMS y FVC en los pacientes con PFR alteradas fueron las siguientes. La FVC tuvo una media de 65.75 ± 7.85 % con un mínimo de 48 y un máximo de 79%. El VEMS tuvo una media de $67.75\% \pm 8.96\%$ con un mínimo de 51 y un máximo de 79%. Para la prueba del test de la marcha de 6 minutos los valores de saturación de oxígeno alcanzados fueron los

que se muestran en la tabla 5. La media de los metros caminados fue de 250 \pm 128 m. con un mínimo de 112 y un máximo de 560 m.

	Media	DT	Mínimo	Máximo
SatO₂ inicial %	97	1.55	91	100
SatO₂ a los 6 min %	95.94	2.7	81	99
SatO₂ mínima %	95	2.9	80	99
Descenso de SatO₂	2.07	2.52	0	18

Tabla 5. Valores del test de la marcha de 6 minutos en los pacientes con PFR normales

La media de FVC entre los pacientes con PFR normales fue de 94.31 \pm 15.61% con un mínimo de 66.4 y un máximo de 141%. El VEMS tuvo una media de 99.41 \pm 16.76% con un mínimo de 61.9 y un máximo de 148%. En la prueba del test de la marcha de 6 minutos la longitud media alcanzada fue de 300 \pm 109 m. con un mínimo de 130 y un máximo de 640 metros. En la tabla siguiente se muestran los valores de saturación de oxígeno.

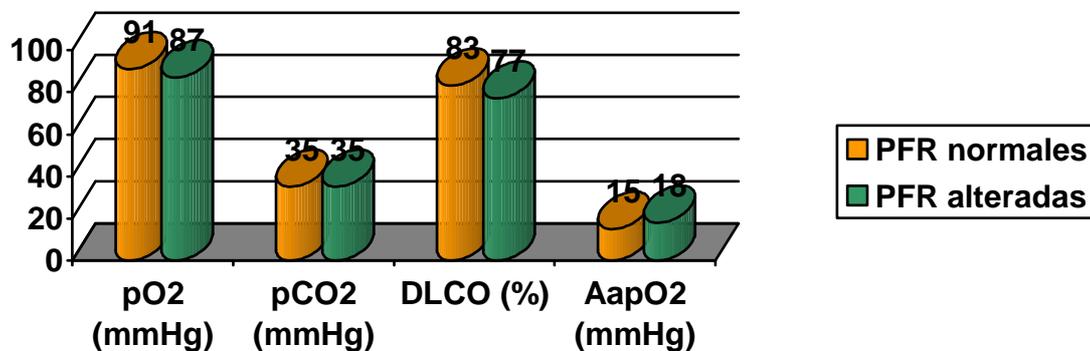
	Media	DT	Mínimo	Máximo
SatO₂ inicial %	97	1.34	93	99
SatO₂ a los 6 min %	94.22	4.11	79	98
SatO₂ mínima %	93.18	4.23	77	97
Descenso de SatO₂	3.81	4	0	20

Tabla 6. Valores del test de la marcha de 6 minutos en los pacientes con PFR alteradas

Los pacientes con PFR normales caminan más metros que los pacientes con PFR alteradas con una significancia de 0.047. A pesar de no encontrar diferencias significativas en la saturación de O₂ inicial, se encuentran diferencias en la saturación a los 6 minutos con una significancia de 0.028. La saturación mínima encontrada también es menor en los pacientes con PFR alteradas con una p=0.016. El descenso de la saturación es mayor en los pacientes con PFR alteradas con una significancia de 0.003.

El siguiente gráfico muestra la relación de la gasometría arterial y la DLCO entre los pacientes con PFR alteradas y normales.

Gráfico 12. Gasometría arterial y DLCO en función de PFR



Los pacientes con PFR alteradas presentaron con respecto a los pacientes con PFR normales, un valor de DLCO significativamente menor ($77 \pm 26\%$ vs $83 \pm 16\%$; $p= 0.01$), sin hallar diferencias significativas en la PaO₂ (87 ± 13 vs 91 ± 14 mmHg), PaCO₂ (35 ± 5 vs 35 ± 5 mmHg) y la AaPO₂ (18 ± 14.8 vs 15 ± 14).

Los porcentajes de los datos anteriores se presentan en la siguiente tabla.

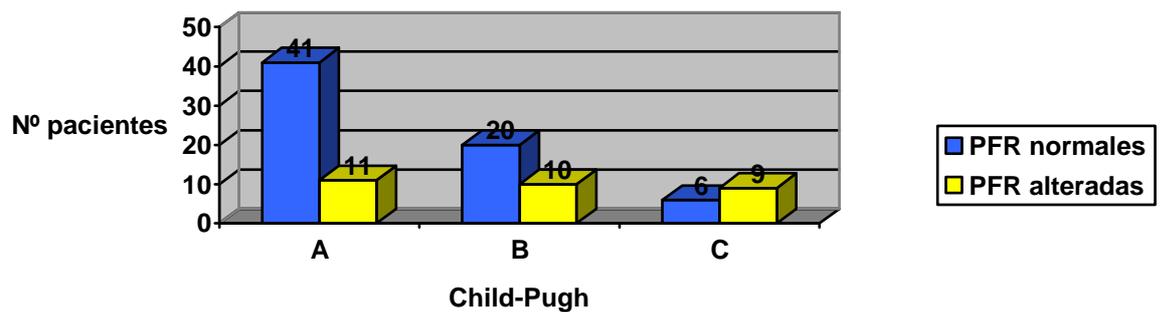
	Parámetros	PFR alteradas	PFR normales
PaCO₂	≤ 35 mmHg	44%	51%
	> 35 mmHg	56%	49%
PaO₂	< 70 mmHg	10%	3%
	≥ 70 mmHg	90%	97%
DLCO	< 80%	60%	39%
	≥ 80%	40%	61%
AaPO₂	Normal	42%	54%
	> 15	58%	46%
	Normal	77%	74%
	> valor por edad	23%	26%

Tabla 7. Valores gasométricos y DLCO según PFR

De estos resultados se obtiene que no hay diferencias significativas entre los pacientes con PFR alteradas y normales en relación a los valores cualitativos descritos anteriormente, excepto en la DLCO. Los pacientes con PFR alteradas mostraron una alteración más frecuente de la DLCO que los pacientes con PFR normales con una significancia de 0.043.

La relación entre las alteraciones de las PFR y la disfunción hepatocelular se representa en el siguiente gráfico.

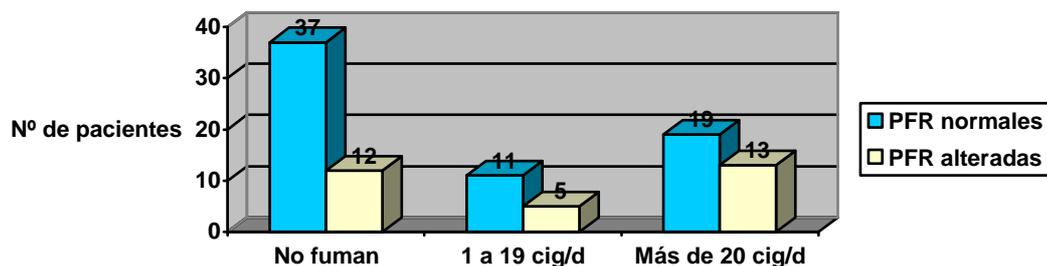
Gráfica 13. Distribución según PFR y Child Pugh



Los pacientes con PFR alteradas tenían peor función hepática que los pacientes con PFR normales con una significancia de 0.015.

El hábito tabáquico entre los pacientes con PFR normales y alteradas se muestra en el siguiente gráfico.

Gráfico 14. Hábito tabáquico según PFR



No hay diferencias significativas entre los pacientes con PFR normales y alteradas según su hábito tabáquico.

10. Relación entre la presencia de arañas vasculares y varias características.

Del total de pacientes, los que presentaron arañas vasculares en diferentes cantidades (oscilaron entre 1 y más de 20) sólo fueron cuarenta. La media de edad fue de 61.8 ± 10.7 años, un mínimo de 41 y un máximo de 85 años.

En la siguiente tabla se muestran las características estudiadas.

	mín	máx	media	DT
Bilirrubina (mg/dl)	0.6	13.28	3.12	2.35
Albúmina (g/dl)	2	4.9	3.04	0.63
T. Quick (%)	30	96	67	17
Puntos Child-Pugh	5	12	8.07	2.16
Estradiol (nmol/l)	0.07	0.28	0.15	0.04
Progesterona (nmol/l)	0.13	4.94	1.24	0.76

Tabla 8. Características analíticas y puntos Child-Pugh, en los pacientes con arañas vasculares

Los pacientes que no presentaron arañas vasculares fueron sesenta. La edad media fue de 62.56 ± 11.66 años, con un mínimo de 33 y un máximo de 79 años.

Las características estudiadas se muestran en la siguiente tabla.

	mín	máx	Media	DT
Bilirrubina (mg/dl)	0.38	8.84	1.54	1.43
Albúmina (g/dl)	2.2	4.9	3.6	0.67
T. Quick (%)	34	124	78	19
Puntos Child-Pugh	5	12	6.16	1.57
Estradiol (nmol/l)	0.02	0.28	0.11	0.06
Progesterona (nmol/l)	0.14	10.81	1.88	2.51

Tabla 9. Características analíticas y puntos Child-Pugh, en los pacientes sin arañas vasculares

Al comparar los pacientes con arañas vasculares y los pacientes sin arañas vasculares se obtuvo que no había diferencia significativa según la edad. Los pacientes con arañas vasculares tenían más cifra de bilirrubina ($p < 0.001$), menos nivel de albúmina ($p < 0.001$) y peor tiempo de Quick ($p = 0.004$), traduciéndose todos estos parámetros en más puntos de Child-Pugh ($p < 0.001$).

Con respecto a los niveles hormonales los pacientes con arañas vasculares presentaban mayor nivel de estradiol ($p = 0.001$) que los que no tenían arañas vasculares pero no había diferencia con respecto a la progesterona ($p = 0.222$).

Además se obtuvo que los pacientes con arañas vasculares tenían con mayor frecuencia una etiología enólica que los pacientes sin arañas vasculares con una significancia de 0.042.

Con los valores que mostraron significancia en el análisis univariante se realizó un estudio de regresión logística el cual mostró que las variables albúmina y estradiol mostraron un valor predictivo independiente con $p=0.02$; $\text{Exp(B)}= 0.340$, (IC 95%: 0.93-1.99) y $p=0.04$; $\text{Exp(B)} 0.367$, (IC 95%:0.16-1.92) respectivamente.

Al comparar las cifras de estradiol y progesterona y el hecho de tener o no tener arañas vasculares con la prueba de χ^2 , no se observaron diferencias significativas.

Tampoco se observó diferencias entre el hecho de tener arañas vasculares y presentar una alteración en las pruebas de función respiratoria.

Los pacientes con SHP tenían más arañas vasculares que los pacientes sin SHP, con una $p=0.002$.

DISCUSIÓN

Los pacientes con cirrosis hepática presentan con frecuencia cambios en los niveles de las hormonas sexuales. Un porcentaje alto de varones cirróticos tiene signos de hipogonadismo (atrofia testicular, disminución de la fertilidad, impotencia) y signos de feminización (ginecomastia, empeorada si el paciente toma espironolactona, pérdida de vello corporal y facial¹²¹). Las mujeres cirróticas no muestran signos externos de la alteración hormonal pero tienen un aumento en la frecuencia de irregularidades menstruales, alteraciones en la fertilidad y una menopausia más temprana que las mujeres sanas¹²². Las alteraciones hormonales observadas en la cirrosis se deben principalmente a una disminución de su aclaramiento hepático. El incremento de la aromatización periférica de testosterona a estrógenos contribuye a la elevación del estradiol. La progesterona tiene un aumento de su acción biológica por elevación del número de sus receptores periféricos producido por la presencia de estradiol.

En nuestro estudio se observa que los varones cirróticos tienen niveles de estradiol y progesterona superiores a la población control pero las mujeres cirróticas postmenopáusicas, aún teniendo cifras superiores no tienen diferencias significativas con respecto a las mujeres del grupo control. En la literatura hay varios trabajos de niveles hormonales en varones cirróticos con respecto a controles. Aller y cols encontraron que los niveles de estradiol y progesterona en varones cirróticos eran más elevados que el grupo control al igual que nuestros resultados¹²³. Hay dos estudios en los que se confirma la elevación sólo de estradiol en los varones cirróticos con respecto a un grupo control sin haber sido estudiado el nivel de progesterona^{124, 125}. Farthing y cols objetivaron la elevación de progesterona en los varones cirróticos con respecto a controles pero sin analizar el nivel de estradiol¹²⁶. Estos artículos apoyan nuestros resultados con respecto a los varones cirróticos.

Hay pocos trabajos que comparen las cifras de hormonas sexuales en

mujeres cirróticas con un grupo control sano. Jasonni y cols observaron un nivel elevado de estradiol en mujeres cirróticas postmenopáusicas de cualquier etiología comparado con un grupo control¹²⁷. Becker y cols mostraron que el nivel de estradiol está aumentado en mujeres postmenopáusicas con cirrosis enólica pero no en cirróticas de otras etiologías, comparado con mujeres sanas¹²⁰. Sólo en una publicación encontraron una elevación tanto de estradiol como progesterona de manera significativa en mujeres cirróticas comparado con mujeres sanas postmenopáusicas¹²⁸. Nuestros resultados no muestran diferencias significativas de los niveles de hormonas en las cirróticas y en el grupo control pero sí una tendencia a presentar mayores cifras de hormonas. A pesar de que el número de pacientes es similar a los trabajos publicados (Becker 21 pacientes cirróticas y 46 sanas y en nuestro estudio, 35 cirróticas y 29 sanas), tal vez con la inclusión de más mujeres en el grupo control se podría haber encontrado diferencias significativas. Lustik y cols recogieron datos de 50 pacientes cirróticos tanto varones como mujeres postmenopáusicas y encontraron diferencias significativas al compararlos con pacientes control⁵⁰. El hecho de no separar por sexo a los pacientes y a los controles aunque las mujeres sean postmenopáusicas y las variaciones del efecto del ciclo menstrual estén minimizados, puede llevar a errores de interpretación y probablemente sea más correcto estudiarlos por separado.

Nuestro trabajo muestra que los varones cirróticos tienen niveles más altos de estradiol al empeorar la función hepática (Child-Pugh B y C). No se encuentra esta relación con los niveles de progesterona. Las mujeres con cirrosis presentan elevación tanto de estradiol como de progesterona al tener una cirrosis más descompensada (Child-Pugh B y C). Hay varios artículos publicados en los que los varones cirróticos tienen más elevado el nivel de estradiol al presentar peor Child-Pugh^{122, 124, 129}. De Besi y cols no encontraron diferencias del nivel de estradiol cuanto peor era la función

hepática con 50 pacientes cirróticos, pero son los únicos que no lo demuestran¹³⁰. Aller y cols relacionaron el nivel de progesterona con el grado de disfunción hepática en varones encontrando diferencias significativas⁴⁹. Dado que tan solo este último artículo ha descrito la relación entre progesterona y varones con peor Child-Pugh y que es diferente a nuestro resultado, serán necesarios más estudios para aclarar este punto. Las mujeres cirróticas postmenopáusicas presentan elevación de ambas hormonas con Child-Pugh B y C, según lo publicado por Gavaler y cols¹²⁷ al igual que nuestro resultado.

El consumo crónico de alcohol puede inducir a una temprana reducción de los niveles de testosterona¹³¹ en varones junto con una sobreproducción de esteroides andrógenos débiles que son transformados en estrógenos en los tejidos periféricos. Además provoca una estimulación adrenal de la producción de esteroides tanto en hombres como en mujeres. El hipogonadismo inducido por el alcohol precede a la feminización por alteración de la homeostasis hepática de las hormonas sexuales independientemente de la presencia de disfunción hepática.

Nuestro estudio no encuentra diferencias significativas en los niveles hormonales de los varones cirróticos por enolismo con respecto a otras etiologías. En varios artículos tampoco encontraron diferencias con respecto al estradiol^{123, 124} y a la progesterona¹²⁵ sugiriendo que la cirrosis por sí misma es causa de hipogonadismo y feminización y que el grado es mayor cuanto peor es la función hepática. Esta afirmación es cierta pero la influencia del alcohol en el eje hormonal reproductivo en pacientes sin patología hepática ha sido demostrada en varios trabajos. La cirrosis por enolismo tiene una mayor alteración hormonal con un mayor grado de feminización en los varones. Son varias las publicaciones donde se describen una elevación de estradiol y progesterona en los pacientes cirróticos alcohólicos con respecto a cirróticos de otras etiologías^{122, 132, 133}.

Las mujeres cirróticas por enolismo presentan en nuestro estudio un nivel más elevado de estradiol que el resto de cirróticas pero no de progesterona. Becker y cols observaron un aumento mayor de estradiol y de las proteínas transportadores de hormonas sexuales (SHBG) en mujeres con cirrosis enólica que las pacientes cirróticas por otra etiología. En este trabajo se analizaban varias hormonas como estradiol, androstendiona, testosterona, FSH y LH, SHBG pero no se analizó el nivel de progesterona. La conclusión fue que las mujeres cirróticas de cualquier etiología tenían una menopausia precoz por la alteración hormonal (descenso de andrógenos, elevación de estradiol) debido sobretodo a la disfunción hepática y que el efecto del alcohol no podía ser excluído.

Las hormonas sexuales femeninas pueden producir una estimulación de la ventilación. La progesterona produce hiperventilación en embarazadas, las cuales presentan una correlación entre las cifras de PaCO₂ y los niveles séricos de progesterona. El efecto estimulador de la ventilación de la progesterona ha sido confirmado en varios trabajos con humanos y animales, que han señalado que el incremento de la ventilación se debe a una estimulación de receptores de progesterona a nivel del sistema nervioso central. En un estudio con gatos, con el seno carotídeo y el nervio vago seccionados, la progesterona administrada de manera endovenosa activaba al nervio frénico y se obtenía movimientos respiratorios pero no así con estradiol. Además si se trataba previamente con el bloqueador del receptor de progesterona RU486 no se obtenía respuesta con la administración de la progesterona lo que indica que la acción de la progesterona sobre la respiración está mediada por receptores. Se especuló que el efecto del estradiol sobre la respuesta a la progesterona podría ser por la inducción de receptores de progesterona en ciertas regiones del sistema nervioso central¹³⁴. Este hecho se estudió en un ensayo con ratas, donde el estradiol

aumentaba la concentración del receptor de la progesterona ocho veces más de lo normal en el útero y la pituitaria¹³⁵. Si un efecto similar ocurre en el cerebro humano, los pacientes tendrían que ser más sensibles a los efectos estimuladores de la progesterona. Dado las razones éticas en investigación, no tenemos estudios sobre receptores de progesterona cerebrales en humanos.

El efecto del estradiol en la hiperventilación se investigó con los siguientes trabajos con animales. En un ensayo con ratas se observó que la administración de estradiol más medroxiprogesterona producía hiperventilación, con una hipocapnia mayor que la producida sólo con medroxiprogesterona¹³⁶. En otro artículo se observó que la PaCO₂ en cobayas a las que se les había administrado estrógeno y progesterona y a las que se les había administrado sólo progesterona, eran diferentes, con mayor hipocapnia en las primeras¹³⁷. En un estudio realizado a mujeres postmenopáusicas sanas se les daba tratamiento hormonal sustitutorio con estradiol o progesterona o un compuesto con las dos hormonas. El resultado fue que las mujeres que habían recibido las dos hormonas presentaban una hipocapnia más marcada que en las mujeres que sólo tomaron progesterona. En cambio las que tomaron estradiol no presentaron alteración en el nivel de PaCO₂¹³⁸.

Un dato curioso es que los niveles de progesterona en los cirróticos con hiperventilación importante son dos veces menores que los niveles de las embarazadas en la última parte de la gestación¹³⁹. No se sabe con certeza por qué los pacientes cirróticos tienen este incremento de la sensibilidad a la progesterona. El efecto añadido del estradiol no explica estas diferencias porque en la gestación el estradiol también se encuentra elevado. Una hipótesis es que los cirróticos tienen una disminución de la producción de proteínas transportadoras de las hormonas sexuales (SHBG) y por ello se incrementa el nivel de hormonas libres y activas. Otra

explicación podría ser por el aumento de permeabilidad de la barrera hematoencefálica cerebral que es el mecanismo también propuesto para explicar el aumento de la sensibilidad a las benzodiazepinas en estos pacientes. No hay trabajos que muestren el nivel de progesterona en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de cirróticos probablemente porque en algunos casos la realización de una punción lumbar está contraindicada por alteración de la coagulación o por la presencia de plaquetopenia. Sin embargo se ha observado que la concentración de progesterona en el LCR en comparación con la progesterona plasmática es bajo, <3% en embarazadas y 12-17% en personas sanas^{140, 141}. En estudios con animales a los que se les inducía un daño hepático, se observaba un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. Las causas podrían ser por un incremento de las vesículas transportadoras o la abertura de algunos canales^{142,143}.

Nuestros resultados muestran que los pacientes con hiperventilación tanto hombres como mujeres tienen un nivel de estradiol superior que los pacientes con normoventilación pero no así de progesterona. Se encontró una correlación significativa entre PaCO₂ y estradiol de manera global y en las mujeres pero no se cumplía en los hombres. No se encontró correlación entre PaCO₂ y progesterona.

Lustik objetivó que los pacientes que padecían una hiperventilación extrema (PaCO₂ ≤ 30 mmHg) tenían niveles de estradiol y progesterona significativamente más altos que los pacientes con hiperventilación moderada (35 mmHg ≥ PaCO₂ > 30 mmHg) y normoventilación (PaCO₂ > 35 mmHg), sin distinguir entre sexos⁵⁰. Además encontró una correlación significativa entre la PaCO₂ y estradiol y PaCO₂ y progesterona. El hecho de no encontrar asociación entre hiperventilación moderada y los niveles de hormonas y sólo encontrarlo en hiperventilación importante lo basa en la variabilidad interpaciente con respecto a la permeabilidad hematoencefálica

que puede alterar la relación entre los niveles de hormonas en plasma y los niveles de hormonas en el LCR. Whitmore y cols describieron en varones cirróticos por enolismo que los que hiperventilaban no presentaban niveles de progesterona mayores que los que normoventilaban, aunque en este trabajo los pacientes con un exceso de base positivo los clasificaba en el grupo de normoventiladores sin tener en cuenta el nivel de PaCO₂ lo que descartaba a los pacientes con alcalosis metabólica primaria que además tenían una alcalosis respiratoria primaria⁴⁸. En el estudio de Aller y cols de 45 pacientes cirróticos, los cirróticos varones que presentaban hipocapnia (PaCO₂ ≤ 35mmHg) tenían un nivel de progesterona más alto que los que normoventilaban pero no encontraban diferencias significativas con respecto al estradiol¹²².

A raíz del artículo de Lustik se abrió una línea de investigación de las hormonas sexuales como causantes de la hiperventilación en los pacientes cirróticos. Con nuestro trabajo que es el que mayor número de pacientes tiene y el de Aller¹²² no se puede corroborar todo lo encontrado por Lustik⁵⁰. Así que la diferencia de resultados nos lleva a pensar que tal vez las hormonas sexuales sí que tengan un papel en la hiperventilación pero no son la causa principal.

Los pacientes de nuestro estudio que hiperventilaban presentan una tendencia mayor a la alcalosis. Esto se confirma con un trabajo donde los pacientes cirróticos con hipocapnia tienen un pH más alto¹⁴⁴. Lustik y cols no encontraron diferencias de pH en los pacientes con hiperventilación moderada y severa y en los que normoventilaban⁵⁰.

Las otras causas posibles de la alcalosis respiratoria en los cirróticos que se han propuesto en la literatura son la hipoalbuminemia⁴⁶ y la hipoxemia. Los pacientes con hipocapnia presentan en nuestro trabajo una hipoalbuminemia más marcada así como mayores niveles de bilirrubina y peor tiempo de protrombina con respecto a los pacientes que normoventilan.

En el interesante artículo de Rossing se observaba que pacientes cirróticos y no cirróticos con hipoproteinemia tenían una mayor hiperventilación cuanto menor era el nivel de albúmina. El mecanismo por el cual los pacientes con hipoproteinemia tenían hiperventilación no quedaba claro. Ha habido otra publicación que ha objetivado la misma relación¹⁴². Lustik no encontró relación entre la hipoalbuminemia y la hiperventilación⁵⁰. Si tenemos en cuenta que la hipocapnia es común en pacientes con peor función hepática significa que tendrán más hipoalbuminemia, peor tiempo de protrombina y mayor nivel de bilirrubina sin que éstas sean la causa de la hiperventilación. Pero el mecanismo por el cual los pacientes no cirróticos con hipoalbuminemia tienen hiperventilación no queda claro y se necesitarán más trabajos para responder a esta cuestión.

La hiperventilación no está relacionada con una mayor hipoxemia según nuestros resultados. Tampoco encuentran relación entre la hiperventilación y la hipoxemia en varios artículos publicados^{46, 47, 50 122, 145}. Se confirma que la hiperventilación no es un mecanismo compensador de la hipoxemia o lo que es lo mismo, que la hipoxemia no es la causa de la hipocapnia.

Los pacientes con hiperventilación tienen una peor función hepática con respecto a los pacientes con normoventilación en nuestro estudio. Aller también encontró que los pacientes con hiperventilación tenían un Child-Pugh B o C¹²² al igual que en otro estudio en que los pacientes cirróticos Child-Pugh C presentaban una hipocapnia más marcada¹⁴⁶. Moreau también halló que los pacientes con peor función hepática hiperventilaban¹⁴³. Un dato curioso de este artículo es que los pacientes cirróticos Child-Pugh A con menos puntos de la clasificación tenían una tendencia a la hipocapnia en la gasometría venosa (donde la PaCO₂ es mayor que en la gasometría arterial) con una diferencia significativa con respecto a pacientes control. En el trabajo de Lustik no se encuentran diferencias entre los pacientes que

hiperventilaban y normoventilaban con respecto a la disfunción hepática⁵⁰.

En los últimos 15 años se han incrementado el número de estudios de las anomalías en la circulación pulmonar de los cirróticos lo que está llevando a su reconocimiento como entidades clínicas importantes que influyen en la supervivencia de los pacientes con hepatopatías. Entre las entidades más importantes está el síndrome hepatopulmonar (SHP) que es una alteración de la oxigenación debido a una vasodilatación pulmonar en el contexto de una enfermedad hepática preferentemente crónica. Alrededor de un 15 a un 20% de los pacientes estudiados para entrar en la lista de trasplante hepática tienen este síndrome⁷⁷.

La presencia de SHP eleva la mortalidad por aumento de la frecuencia y la severidad de las complicaciones de la hipertensión portal. Establecer el diagnóstico de SHP en pacientes con hepatopatía y sobretodo en estadios precoces es difícil ya que clínicamente no presenta un espectro de signos y síntomas florido. En la práctica clínica diaria resulta muy frecuente que el SHP quede infradiagnosticado. Es importante su diagnóstico porque el único tratamiento eficaz hasta la fecha es el trasplante ortotópico hepático (TOH), que ha demostrado su utilidad en varias series^{147, 148}. La mortalidad tras el TOH está incrementada en los pacientes con hipoxemia intensa e importante shunt intrapulmonar, o sea con un SHP grave. El diagnóstico y graduación de la gravedad del SHP nos permitirá determinar el riesgo de mortalidad postoperatoria en estos pacientes.

La mayor parte de los casos de SHP se han descrito en el contexto de una cirrosis hepática y una hipertensión portal a pesar de que suscita controversia si la frecuencia y gravedad del SHP se correlaciona con el grado de disfunción hepática. Hay pocos casos de SHP en pacientes sin cirrosis pero todos tienen hipertensión portal como en la trombosis portal o el síndrome de Budd Chiari. Se ha descrito la presencia de SHP en pacientes

con patologías agudas como fallo hepático fulminante, encontrando en la necropsia una vasodilatación pulmonar importante¹⁴⁹ y en pacientes con hepatitis isquémicas⁷⁶.

En el árbol vascular pulmonar de los pacientes con SHP se han documentado diversas anomalías patológicas que incluyen la dilatación difusa o localizada de los vasos precapilares y poscapilares alveolares, arañas vasculares pleurales, comunicaciones anatómicas arterias a venas pleurales (superficiales) y pulmonares y anastomosis venosas portopulmonares. La dilatación de los vasos capilares en las regiones alveolares es un requisito esencial y el principal distintivo fisiopatológico de la desoxigenación arterial en el SHP tanto humano como animal. Además en el único modelo experimental de SHP, la rata con la ligadura crónica del colédoco (LCC), se ha puesto de relieve la acumulación intravascular de macrófagos en la microcirculación pulmonar y un mayor número de capilares pulmonares, indicativo de una respuesta vasculogénica.

Las alteraciones moleculares que se han observado en este modelo experimental son múltiples e implican a varias sustancias. Clásicamente se acepta que existe un desequilibrio entre la producción o eliminación de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras y entre factores hepáticos que inhiben o estimulan la proliferación vascular.

El óxido nítrico (NO), potente vasodilatador endógeno, contribuye al estado de vasodilatación sistémica propio de la hepatopatía crónica. En las múltiples investigaciones, tanto de tipo clínico como experimental, que se han centrado en el papel de esta molécula como mediadora de la patogénesis del SHP, sugieren que es necesaria la combinación de la lesión hepática y la presencia de hipertensión portal para aumentar la producción de NO y así la aparición de las vasodilataciones intrapulmonares e implican a la endotelina (clásicamente conocida como vasoconstrictor) como mediadora en la aparición de vasodilataciones intrapulmonares. En un

individuo sano, la endotelina 1, producida por las células endoteliales de los vasos sanguíneos, actúa como regulador del tono vascular, dando lugar a vasoconstricción al unirse a los receptores A de la endotelina (ET_A) de las células de músculo liso y en menor cantidad, vasodilatación al estimular la NO sintasa tras unirse a los receptores B (ET_B) de las células endoteliales. En el modelo de rata LCC, la producción de endotelina 1 se encuentra aumentada y se ha sugerido que alcanzaría la circulación pulmonar desde el hígado y se uniría preferentemente a los ET_B estimulando de este modo la producción de NO y por tanto la vasodilatación. Además de este mecanismo, se ha observado un aumento de la expresión y la actividad de la NO sintasa endotelial vascular pulmonar (eNOS) e inducible (iNOS; en macrófagos) que también puede explicar el aumento de la producción pulmonar de NO. Al progresar el SHP en el modelo experimental animal, se observa una acumulación intravascular de macrófagos, como se ha dicho anteriormente. Al administrarles norfloxacinó disminuyó la acumulación de macrófagos y normalizó la iNOS pero no los niveles de eNOS, lo que respalda un papel de la translocación bacteriana en la acumulación de macrófagos pulmonares y su contribución a la vasodilatación pulmonar. Un inhibidor de la producción de TNF- α , la pentoxifilina, también previno el SHP en el modelo de rata, lo que confirma el papel patogénico de esta molécula en la acumulación de macrófagos y en la elevación de iNOS en ellos. Más recientemente los hallazgos de una mayor expresión de la hemoxigenasa 1 y de la producción de monóxido de carbono en la LCC respaldan su papel en la progresión de la vasodilatación pulmonar⁶⁷. No se ha resuelto aún si en humanos acontecen cambios similares y si son importantes desde un punto de vista patogénico.

En los estudios clínicos sobre el papel del NO en el SHP se ha observado un aumento de los niveles de NO espirado en pacientes con SHP que se normaliza tras el TOH a medida que se resuelve o se reduce a un

mínimo el SHP¹⁵⁰. La administración de L-NAME (metil éster de N^G-nitro-L-arginina) o azul de metileno, mejora de manera temporal el SHP por inhibición de la producción de NO¹⁵¹.

Los estrógenos tienen una actividad vasodilatadora probablemente mediada por receptores de estas hormonas en la pared del endotelio. De esta manera activan la síntesis de ciertas prostaglandinas y seguramente estimulan la producción de NO.

En nuestro trabajo el SHP representa un 12% cifra que concuerda con las series publicadas. El estudio de la relación del SHP con los niveles de estradiol y progesterona no ha demostrado asociación entre ellos. En cambio en el único artículo publicado sobre esto, Aller sí establece una relación entre la presencia de SHP y la elevación de los niveles de estas hormonas sexuales previamente al trasplante hepático en pacientes varones⁴⁹. Tras el TOH, los pacientes de su estudio, presentaban una normalización de la vasodilatación pulmonar, una mejoría del estado hiperdinámico circulatorio y una normalización de los niveles de estradiol y progesterona por lo que concluye que la vasodilatación pulmonar y sistémica del cirrótico con SHP pueden compartir mecanismos patogénicos como el nivel elevado de hormonas. En la publicación de Fuhrmann se describe la aparición de un SHP agudo en 18 de 39 pacientes con hepatitis isquémica ingresados en una unidad de vigilancia intensiva. Tras la recuperación de la función hepática, la vasodilatación pulmonar de los pacientes con SHP se normalizó⁷⁶. Los pacientes con SHP agudo no tenían peor pronóstico vital que los pacientes que no habían desarrollado un SHP al contrario que sucede con los cirróticos con SHP que presentan peor pronóstico que los que no lo padecen. En este artículo no se estudiaron los mecanismos que contribuyeron a la aparición del SHP agudo.

El peso de la elevación de las hormonas sexuales en la patogénesis del SHP está por dilucidar pero puede ser que contribuya en menor medida

que los factores antes comentados como el incremento de NO en la vasodilatación. La patogénesis del SHP está siendo estudiada con más profundidad en los últimos años y probablemente se vayan aclarando los puntos de controversia.

Las pruebas de función respiratoria en el SHP se encuentran habitualmente dentro de la normalidad en ausencia de comorbilidades cardiopulmonares⁷⁷ excepto una disminución moderada a grave de la DLCO. En la literatura se ha observado que los pacientes con SHP tienen alguna patología cardiorrespiratoria asociada en un 30%¹⁵². La presencia de una DLCO disminuida con una espirometría normal se puede observar además de en el SHP, en pacientes con una enfermedad pulmonar intersticial inicial o una anemia profunda.

Nuestro trabajo muestra que los pacientes con SHP presentaban un VEMS menor que los pacientes sin SHP al igual que un menor DLCO. En el resto de pruebas espirométricas no se hallaron diferencias significativas excepto en el test de la marcha en el que se encontraba una mayor desaturación en los pacientes con SHP.

En una publicación reciente observaban que los pacientes con SHP tenían un VEMS menor que los pacientes sin SHP¹⁵³ pero es el único estudio que lo encuentra ya que en el resto de trabajos anteriores los resultados de las PFR están dentro de la normalidad¹⁵⁴. Aunque en nuestros pacientes no se encontraron diferencias significativas con respecto al hábito tabáquico entre los que tenían SHP y los que no lo tenían, lo cierto es que 9 de los 12 pacientes con SHP eran fumadores y aunque no había constancia de que tuvieran una EPOC, era la primera vez que se les realizaba una espirometría. Esto podría explicar el hallazgo de una VEMS disminuida en estos pacientes y probablemente no guarde relación directa con la presencia de SHP.

La DLCO disminuida es la alteración más común de las PFR en los pacientes con SHP. Aller y cols observaron que el 56% de los pacientes con SHP tenían una DLCO < 80%⁴⁵. El hecho de que exista una limitación de la DLCO es debido a que las moléculas de O₂ deben recorrer un largo camino desde el alveolo hasta ponerse en contacto con la hemoglobina de los glóbulos rojos situados en la zona más central del torrente circulatorio de unos capilares sensiblemente dilatados. Además, la circulación hipercinética hace que el tiempo de tránsito del hematíe en el capilar pulmonar esté acortado. El resultado global comporta una reducción del tiempo de contacto necesario para que el eritrocito se oxigene adecuadamente⁷⁸. La DLCO es el único parámetro de PFR que no revierte tras el TOH. Se ha postulado que este fenómeno puede ser debido al depósito de colágeno en las paredes de los capilares y vénulas pulmonares, lo que se ha observado en algunos estudios post mortem⁷⁶.

El test de la marcha sirve para evaluar la tolerancia al esfuerzo de un individuo y si dicha capacidad es anormal, además de analizar la respuesta a tratamientos médicos y rehabilitadores en pacientes con problemas tanto cardiacos como pulmonares¹⁵⁵. Es una prueba que permite estudiar varias variables como frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno y disnea según una escala cualitativa en varios momentos del transcurso del test. Normalmente se utilizan los metros andados para valorar la capacidad funcional. En estudios realizados en sujetos sanos mayores de 50 años se ha obtenido un rango de normalidad de 383-820 m, teniendo en cuenta que el peso, la talla, el sexo y la edad son factores modificadores al igual que las condiciones donde se realice el test (un pasillo largo y sin obstáculos sería lo más apropiado)¹⁵⁶.

En nuestro estudio, el test de la marcha muestra una mayor desaturación en los pacientes con SHP que los que no lo tienen sin encontrar diferencias en la distancia recorrida. No hay ningún artículo

publicado en que se realice este test a pacientes con SHP pero se han realizado otros tests de resistencia que demuestran lo mismo. Epstein y cols compararon los resultados de la realización de una ergometría a cirróticos con SHP y sin SHP, observando que los pacientes con SHP presentaban una reducción importante de su capacidad aeróbica con una hipoxemia más marcada y un aumento del espacio muerto en el punto de estrés máximo. Esto sugiere que la circulación pulmonar anómala contribuye a una limitación todavía mayor del ejercicio en el SHP¹⁵⁷.

Una característica de los pacientes con SHP es la ortodesoxia que consiste en la disminución de la $PaO_2 \geq 5\%$ o $\geq 4\text{mmHg}$ desde una posición de decúbito supino hasta bipedestación. No es patognomónico del SHP pero se suele observar en estos pacientes. Deibert y cols realizaron un estudio en el que se evaluaba a los pacientes cirróticos con una pulsioximetría para identificar a los que presentaban ortodesoxia y que por ello podrían tener un SHP. A los pacientes con una $SatO_2 \leq 92\%$ en posición supina y que presentaban un descenso de $\geq 4\%$ tras cambiar de decúbito supino a bipedestación se les realizaba una ETT-RC y una gammagrafía de perfusión pulmonar¹⁵⁸. Había una fuerte correlación entre el volumen de shunt intrapulmonar y la mayor desaturación, proponiendo la pulsioximetría para estudio de ortodesoxia como un método no invasivo de cribaje de pacientes con SHP. Hubiera sido interesante que realizaran una ETT-RC a todos los pacientes cirróticos del estudio para saber cuántos tenían dilataciones vasculares intrapulmonares. De este modo se podría haber averiguado la verdadera sensibilidad de la prueba. Actualmente el cribado de SHP se les realiza a los candidatos a TOH y a los pacientes con hepatopatía que refieren disnea y se les extrae una gasometría arterial y si existe hipoxemia y/o $AaPO_2 \geq 15\text{mmHg}$, se les realiza una ETT-RC⁶⁷.

En las fases iniciales del SHP se observa un incremento en el $AaPO_2$ con normoxemia y en fases avanzadas se manifiesta con una insuficiencia

respiratoria con hipoxemia, resistente al tratamiento. El trasplante hepático suele causar una normalización progresiva del intercambio gaseoso⁴⁹.

En nuestro estudio los pacientes con SHP presentan mayor hipoxemia y mayor alteración en la AaPO₂ sin diferencias en el nivel de PaCO₂ con respecto a los cirróticos sin SHP.

El grado de hipoxemia es lo que marcará el estadio del SHP en leve (PaO₂ ≥ 80mmHg), moderado (PaO₂ < 80 - ≥ 60 mmHg), grave (PaO₂ < 60- ≥50 mmHg) y muy grave (PaO₂ < 50 mmHg)⁶⁷. La mayoría de nuestros pacientes tienen un SHP moderado. La hipoxemia en el SHP se objetiva en múltiples publicaciones apoyando nuestros resultados^{49, 123}. Schenk y cols realizaron un trabajo estudiando a 127 cirróticos con ETT-RC, gasometría y PFR. Describieron varios puntos de corte de PaO₂ para diagnosticar SHP. Una PaO₂ < 65mmHg predecía la presencia de SHP en un 100% y una PaO₂ < 70mmHg y/o una AaPO₂ más alta de lo que correspondería a la edad del sujeto tenía una sensibilidad del 90%⁸². La gasometría arterial es actualmente el primer paso de cribado de SHP como hemos dicho anteriormente, pero precisa de la ETT-RC para confirmar la existencia de dilataciones vasculares intrapulmonares. En otro estudio se han encontrado que un 10% de un grupo de pacientes cirróticos Child-Pugh A y B, normoxémicos y con AaPO₂ normal, presentaban dilataciones vasculares pulmonares tras realizarles una ETT-RC y que todos ellos presentaban una disminución de la DLCO. Esto demuestra que pacientes en los estadios más tempranos de la cirrosis pueden tener dilataciones vasculares intrapulmonares sin tener clínica ni afectación en la oxigenación y sólo afectación en la DLCO¹⁵⁹. A este hecho se le llama SHP subclínico y en la literatura ronda el 15%⁸⁹.

El AaPO₂, en cuyo cálculo interviene tanto la PaO₂ como la PaCO₂, es el parámetro que mejor refleja las alteraciones de la oxigenación en los pacientes con SHP y es una de las estrategias más sensibles para detectar

una desoxigenación arterial precoz. Se encuentra elevado en un porcentaje muy alto de pacientes con SHP. En nuestro estudio, los pacientes con SHP tenían todos un AaPO₂ mayor al que les correspondería por edad. Varios artículos confirman que en el SHP, el AaPO₂ es más alto que en los pacientes cirróticos sin SHP^{49, 153}.

La PaCO₂ en los pacientes con SHP es similar a los pacientes sin SHP en nuestro estudio. En otros trabajos llegaron a la misma conclusión^{49, 146, 153} aunque cabría esperar que dado que suelen ser pacientes con hepatopatía avanzada presentaran hiperventilación con hipocapnia y alcalosis respiratoria. Tal vez éste sea el razonamiento lógico pero no hay aún trabajos publicados que los describan.

Los pacientes de nuestro estudio con SHP fumaban en su mayoría pero no había diferencias con respecto a los pacientes sin SHP al igual que en el estudio de Schenk¹⁵³. En un artículo curioso se afirma que fumar acelera la resolución del SHP tras un TOH. El tabaco inhibe la producción de NO al reducir el iNOS de las células epiteliales. Tras el TOH, el nivel de NO disminuye y el tabaco provoca que este descenso sea más rápido. El autor comenta que se tendría que hacer un estudio con parches transdérmicos de nicotina para ver su efecto en pacientes con SHP¹⁶⁰.

El SHP es una entidad frecuente en pacientes en lista de espera para trasplante hepático y no se relaciona con el grado de disfunción hepática. El problema del diagnóstico del SHP reside en que los métodos para su detección no están suficientemente estandarizados. La ETT-RC adolece de la falta de validación de los contrastes utilizados aunque, en general, el suero salino agitado es el más usado, pero se desconoce el tamaño de las burbujas formadas y el significado de observar contraste en la aurícula izquierda más allá del séptimo u octavo latido. Por otra parte la ETT-RC depende del observador y las condiciones de la pared torácica. La gammagrafía de perfusión pulmonar con macroagregados de albúmina tiene

incapacidad para diferenciar entre las comunicaciones intracardiacas y la dilataciones vasculares intrapulmonares y su sensibilidad es menor que la ETT-RC. La ecografía transesofágica con realce de contraste es la técnica más sensible para detectar dilataciones vasculares intrapulmonares pero es de mayor coste, requiere sedación y entraña un riesgo teórico para los pacientes con varices esofágicas⁸¹. En general, el diagnóstico del SHP es costoso en tiempo y en términos económicos, por lo que sería bienvenido un método diagnóstico más sencillo. Tal vez en un futuro próximo podamos disponer de angiorresonancia pulmonar para el diagnóstico más directo del SHP¹⁶¹.

La patogenia de las alteraciones de las PFR en los cirróticos es bien conocida. El patrón obstructivo suele asociarse al hábito tabáquico que suele acompañar al alcoholismo, causa frecuente de cirrosis en nuestro medio y el restrictivo es frecuente en pacientes con ascitis, derrame pleural y debilidad de la musculatura respiratoria, hallazgos esperables en el contexto de la enfermedad hepática crónica. Dado que la mayoría de estas alteraciones pulmonares son consecuencias de la alteración hepática es de esperar que se normalicen tras un TOH.

En nuestro estudio un 31% de los pacientes tenían alteraciones de las PFR (VEMS y FVC <80%) similar al estudio de Aller⁴⁵ con un 36% pero si asumimos como PFR alteradas (VEMs y/o FVC <80%) el porcentaje sube a 46% similar al 50% hallado por Honram¹⁶². Los pocos estudios que hay sobre la función pulmonar en el cirrótico hacen referencia al efecto de la paracentesis evacuadora en ella¹⁶³ y de la ascitis como causa de patrón restrictivo.

Los pacientes con PFR alteradas sólo mostraban diferencias en la DLCO con respecto a los pacientes con PFR normales, igual a lo encontrado por Aller⁴⁵.

No se encontraron alteraciones gasométricas entre estos grupos de pacientes según nuestros resultados. En cambio Aller describe que tanto la PaO_2 y el $AaPO_2$ fueron significativamente diferentes en los pacientes con PFR alteradas⁴⁵ con tendencia a la hipoxemia y a presentar una $AaPO_2 >15\text{mmHg}$. En este trabajo explican que tanto la alteración de las PFR como la presencia de vasodilatación pulmonar son causa de hipoxemia leve pero que la principal causa de hipoxemia es la alteración de las PFR. Además la elevación de $AaPO_2$ que observan tanto en pacientes con PFR alteradas y en los que presentan vasodilatación pulmonar concuerdan con otros estudios en el que el $AaPO_2$ estaba alto en cirróticos pero independientemente de los resultados de las PFR.

Los pacientes con PFR alteradas tenían un Child-Pugh peor que los pacientes con PFR normales. Aller también encontró que los pacientes con alteración de las PFR tenían diferencias significativas con las pacientes con PFR normales entre los estadios A y B pero no en el C que no encontró diferencias significativas⁴⁵.

El test de la marcha en nuestros pacientes muestra que los que tienen unas PFR normales caminan más metros que los que las tienen alteradas. Además la desaturación durante el ejercicio en estos últimos pacientes es mayor que los cirróticos con PFR normales. Todos estos resultados traducen la menor resistencia de los que tienen PFR alteradas debido a ello. El hecho de tener una saturación de oxígeno inicial similar (tampoco se encuentran diferencias en la PaO_2 de la gasometría arterial) y que en el ejercicio presenten mayor desaturación, demuestra que estas alteraciones espirométricas comprometen su capacidad de resistencia. No hay publicaciones con las que contrastar este hecho.

Nuestros pacientes cirróticos con PFR alteradas tenían el mismo hábito tabáquico que los que presentaban PFR normales. No hay ningún artículo que haya estudiado esta relación.

La presencia de arañas vasculares (de una arteriola central salen numerosos vasos pequeños imitando a las patas de una araña) es un signo común en los pacientes con hepatopatía crónica. El enolismo se asocia a la aparición de arañas vasculares cutáneas por hiperestrogenismo. En las embarazadas se ha observado la presencia de arañas vasculares en el endometrio atribuido también al hiperestrogenismo lo que podría explicar la patogénesis de las telangiectasias cutáneas¹⁶⁴.

Las arañas vasculares son un indicador frecuente de que el paciente tiene una vasodilatación sistémica y pulmonar, alteraciones del intercambio gaseoso y una disminución de la capacidad del lecho vascular pulmonar de responder con vasoconstricción a la hipoxemia⁸⁶. Las arañas vasculares podrían ser un marcador cutáneo de la existencia de dilataciones vasculares intrapulmonares⁶⁹.

La presencia de arañas vasculares en nuestros pacientes fue de un 40%. En la literatura varía el porcentaje desde un 33%¹⁶⁴ a un 66%¹⁴⁶.

Los pacientes con arañas vasculares presentan peor función hepática que los que no las tienen según nuestro estudio. En la literatura todos los trabajos publicados sobre este tema apoyan este resultado y cuanto más puntos de Child-Pugh tienen los cirróticos, la presencia de arañas vasculares es más frecuente^{68, 163, 165}.

El enolismo era la etiología que contaba con más pacientes con arañas vasculares en nuestro estudio al igual que lo encontrado en la literatura. En el artículo de Li y cols el alcoholismo era un predictor de la presencia de arañas vasculares en los pacientes cirróticos¹⁶³.

Los pacientes de nuestro trabajo con telangiectasias tenían un nivel más alto de estradiol que aquellos que no tenían arañas vasculares, sin encontrar relación con el nivel de progesterona. Li y cols no encontraron

relación con el estradiol y la presencia de telangiectasias¹⁶³.

Los pacientes con SHP presentaban más arañas vasculares que los pacientes sin SHP en nuestro estudio. La mayoría de artículos sobre el tema apoyan nuestros resultados^{82, 89}. Fallon encontró que la presencia de telangiectasias era muy frecuente en los pacientes con SHP con un 73% pero que no era útil como marcador clínico de SHP⁸⁹. Deibert y cols no encontraron diferencias en la presencia de telangiectasias en pacientes con y sin SHP¹⁵⁷.

El alcoholismo y la disfunción hepática inducen a la aparición de arañas vasculares pero el mecanismo por el cuál lo hacen no queda totalmente claro. El hiperestrogenismo es una de las causas de su aparición según nuestros resultados apoyando varios estudios publicados.

La cirrosis es una enfermedad con un abanico de alteraciones pulmonares importantes y que llevan a alteraciones en el intercambio gaseoso. Las hormonas sexuales contribuyen en cierta medida a la hiperventilación de los cirróticos pero no se han relacionado con la presencia del SHP. Las investigaciones futuras sobre el SHP se están centrando en el polimorfismo genético asociado a él, en las sustancias circulantes no metabolizadas en el hígado cirrótico que afecte al tono vascular pulmonar, como el polipéptido vasoactivo intestinal y a factores angiogénicos como la endotelina-1 o el factor de crecimiento vascular endotelial¹⁶⁶.

El único tratamiento efectivo para el SHP es el trasplante hepático pero dado que no es accesible a todos los pacientes, se ha de buscar con la investigación de la etiopatogenia, nuevas estrategias terapéuticas para al menos aliviar los síntomas de nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio permiten obtener las siguientes conclusiones:

1. Los cirróticos varones tienen mayor nivel de estradiol y progesterona que la población sana. Las mujeres cirróticas, a pesar de tener niveles altos de estas hormonas, no tienen diferencias significativas con la población sana.
2. El nivel de estradiol está aumentado al empeorar la función hepática tanto en hombres como en mujeres cirróticas. El nivel de progesterona está aumentado al empeorar la función hepática en las mujeres cirróticas pero no en los varones.
3. Los cirróticos con hiperventilación tienen peor función hepática que los que normoventilan.
4. Los cirróticos con hiperventilación presentan un nivel de estradiol superior que los que normoventilan pero no hay diferencias con el nivel de progesterona. Existe una correlación positiva entre el grado de hiperventilación y el nivel de estradiol de manera global y en las mujeres. El nivel de estradiol es más alto cuando mayor es el grado de hiperventilación.
5. Los pacientes con SHP no tienen diferencias en los niveles de hormonas sexuales con los cirróticos sin SHP. Las hormonas sexuales no parecen jugar un papel determinante en la vasodilatación del SHP.
6. La presencia de mayor número de arañas vasculares está relacionado con un peor Child-Pugh, con la etiología enólica, con la presencia de SHP y con un mayor nivel de estradiol pero no de progesterona.

-
- ¹ Diccionario de la Real Academia Española. Vigésima segunda edición. 2001.
- ² Leevy CM, Sherlock S, Tygstrup N, Zetterman R, eds: Diseases of the liver and biliary tract. Standardization of nomenclature, diagnostic criteria and prognosis. New York: Raven Press, 1994.
- ³ Sherlock S. Disorders of the liver and the biliary system. Oxford: 11th ed. Blackwell Scientific; 2002.
- ⁴ Galambos JT. Alcoholic liver disease: fatty liver, hepatitis and cirrhosis. In Berk JE et al, eds. Bockus gastroenterology 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1985: 2985-3048.
- ⁵ Conn HO, Atterbury CE. Cirrhosis. In Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver, 6th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1987: 725-864.
- ⁶ Hosking SW, Smart HL, Jonson Ag, Triger DR. Anorectal varices hemorrhoids and portal hypertension. Lancet 1989; 1; 349-352.
- ⁷ Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP. Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. Gastroenterology 1980; 79: 1139-1144.
- ⁸ Fraser CL, Arieff Ai. Hepatic encephalopathy. N Engl J Med 1985; 313: 865-873.
- ⁹ Arroyo V, Bernardi B, Epstein M, Herniksen JH, Schrier RW, Rodes J. Pathophysiology of ascites and functional renal failure in cirrhosis. J Hepatol 1998; 6:239-257.
- ¹⁰ Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. Hepatology 1996; 23: 719-723.
- ¹¹ Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A et al. Compensated cirrhosis: Natural history and prognostic factors. Hepatology 1987; 7: 122-128.
- ¹² D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci 1986; 31: 468-475.
- ¹³ Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. Hepatology 1996; 23: 164-176.
- ¹⁴ Saunders JB, Walters JRF, Dabis P, Paton A. A 20 year prospective study of cirrhosis. Br Med J 1981; 282: 263-266.
- ¹⁵ Sherlock S. Chronic portal-systemic encephalopathy: update 1987. Gut 1987; 28: 1043-1048.
- ¹⁶ Castells A, Saló J, Planas R, Quer JC, Gines A, Boix J et al. Impact of shunt surgery for variceal bleeding in the natural history of ascites in cirrhosis: a retrospective study. Hepatology 1994; 20: 584-591.
- ¹⁷ Christensen E, Fauerholdt L, Schlichting P, Juhl E, Poulsen H, Tygstrup N. Aspects of the natural history of gastrointestinal bleeding in cirrhosis and the effect of prednisone. Gastroenterology 1981; 81: 944-952.

-
- ¹⁸ Graham DY, Smith JL. Variceal hemorrhage. A critical evaluation of survival analysis. *Gastroenterology* 1982; 82: 968-973.
- ¹⁹ Graham DY, Smith JL. The course of patients after variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 1981; 80: 800-809.
- ²⁰ Rimola A, Bory F, Planas R, Xaubet A, Brugué M, Rodes J. Infecciones bacterianas agudas en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1981; 4: 453-458.
- ²¹ Palazon JM, García A, Gómez A. Infecciones hospitalarias en pacientes con cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 7: 120-122.
- ²² Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993; 18; 11: 359-367.
- ²³ Graudal N, Milman N, Kirkegaard E, Korner B, Thomsen AC. Bacteriemia in cirrhosis of the liver. *Liver* 1986; 6: 297-301.
- ²⁴ Wyke RJ. Problems of bacterial infection in patients with liver disease. *Gut* 1987; 28: 623-641.
- ²⁵ Brann OS. Infectious complications of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2001 Aug; 3 (4): 285-292.
- ²⁶ Pons F, Echevarria S. Infecciones bacterianas en el cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1998; 11: 359-367.
- ²⁷ Levi D, Tero R, Podesta A, Abecasis R, De Gle G, Rafaelli C. Infecciones bacterianas en el paciente cirrótico. *Gastroenterol Hepatol* 1989; 12: 384-388.
- ²⁸ Mezey E. Liver disease and nutrition. *Gastroenterology* 1978; 74: 770-783.
- ²⁹ O'Keefe SJ, El-Zayadi AR, Carear TE, Davis M, Williams R. Malnutrition and immuno-competance in patients with liver disease. *Lancet* 1980; 2: 615-617.
- ³⁰ Sherlock S. Nutrition and the alcoholic. *Lancet* 1984; 1:436-438.
- ³¹ Imberti D, Fornari F, Sbolli G, Buscarini E, Squassante L, Buscarini L. Hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 540-544.
- ³² Fattovich G, Giustina G, Schalm S, Hadziyannis S, Sanchez Tapies J, Almasio P et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western european patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21:77-82.
- ³³ Acosta F, García C, Sansano T, Falcón L, Doménech P, Parrilla P. Síndrome hepatopulmonar e hipertensión portopulmonar. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(Supl 4): 15-20.
- ³⁴ Eriksson LS, Soderman C, Ericzon BG, Eleborg L, Wahren J, Hadenstierna G. Normalization of ventilation/perfusion relationships after liver transplantation in patients with decompensated cirrhosis: evidences for a hepatopulmonary syndrome. *Hepatol* 1990; 12: 1350-1357.
- ³⁵ Rodríguez Roisin R, Agustí AGN, Roca J. Pulmonary function and liver disease. *Current Opinion Gastroenterol* 1988; 4: 609-614.
- ³⁶ Sahn SA. The pleura. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 184-234.

-
- ³⁷ Bartlett JG, Gorbach SL, Thadepalli H, Finegold SM. Bacteriology of empyema. *Lancet* 1974; 1: 338-340.
- ³⁸ Barsoum MS, Mooro H, Bolous FI, Ramzy AF, Rizk-Allak MA, Mahmoud FI. The complications of injection sclerotherapy of bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1982; 69: 79-81.
- ³⁹ Xiol X, Castellote J, Caliellas C, Ariza J, Gimenez A, Guardiola J, Casais L. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: Analysis of eleven cases. *Hepatology* 1990; 11: 365-370.
- ⁴⁰ Agustí AGN, Roca J, Bosch J, Rodríguez Roisin R. The lung in patients with cirrhosis. Review. *J Hepatol*, 1990; 10: 251-257.
- ⁴¹ Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: current concepts in diagnosis and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-1537.
- ⁴² Lebrec D, Capron JP, Dhumeaux D, Benhaumou JP. Pulmonary hypertension complicating portal hypertension. *Am Rev Dis* 1979; 120: 849-56.
- ⁴³ Hourani JM, Bellami PE, Tashkin DP, Batra P, Simmons MS. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusing capacity. *Am J Med* 1991; 90:693-700.
- ⁴⁴ Ordiales JJ, Fernandez A, Linare A, Colubi L, Nistal de Paz F, Allende A et al. Estudio de la gasometría arterial en cirrosis hepática con y sin ascitis. *Rev Esp Enferm Dig* 1996; Mar; 88 (3): 197-201.
- ⁴⁵ Aller R, Moya JL, Moreira V, Boixeda D, Picher J, García-Rull S et al. Etiología y frecuencia de las alteraciones del intercambio gaseoso pulmonar en la cirrosis. *Rev Esp Enferm Dig* 1999; 91 (8): 559-563.
- ⁴⁶ Rossing TH, Boixeda D, Maffeo N, Fencel V. Hyperventilation with hypoproteinemia. *J Lab Clin Med* 1988; 112:553-9.
- ⁴⁷ Heinmann HO, Emirgil C, Mijnsen JP. Hyperventilation and arterial hypoxemia in cirrhosis of the liver. *Am J Med* 1960; 28: 239-245.
- ⁴⁸ Whitmore S, Chiodi H. Progesterone, pulmonary hyperventilation and cirrhosis. (carta) *Ann Intern Med* 1972; 77: 326-327.
- ⁴⁹ Aller R, de Luis DA, Moreira V, Boixeda D, Moya JL, Fernández CM et al. The effect of liver transplantation on circulating levels of estradiol and progesterone in male patients: parallelism with hepatopulmonary syndrome and systemic hyperdynamic circulation improvement. *J Endocrinol Invest* 2001 Jul-Aug; 24 (7): 503-9.
- ⁵⁰ Lustik SJ, Chhibber AK, Kolano JW, Hilmi IA, Henson LC, Morris MC et al. The hyperventilation of cirrhosis: progesterone and estradiol effects. *Hepatology* 1997;25: 55-58.
- ⁵¹ Wilson WP, Malcom PT. Electroencephalographic observations during experimental hyperammonemia. *Neurology*. 1958; 2: 913-6.
- ⁵² Krowka MJ, Tajik J, Dickson ER, Wiesner RH, Cortese DA. Intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) in liver transplant candidates. *Chest* 1990; 97:1165-1170.
- ⁵³ Furukawa T, Hara N, Yasumoto K, Inokuchi K. Arterial hypoxemia in patients with hepatic cirrhosis. *Am J Med Sci* 1984; 287:10-13.

-
- ⁵⁴ Dewhurst J, De Swiet M, Chamberlain GVP. Basic science in obstetrics and gynaecology. Churchill Livingstone, Edimburgo, 1986.
- ⁵⁵ Gonzalez-Merlo J, Del Sol JR. Obstetricia. Ediciones Científicas y Técnicas, Barcelona 1992.
- ⁵⁶ Paech K, Webb P, Kuiper GG et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β at AP1 sites. *Science* 1997; 277: 1508-1510.
- ⁵⁷ Allan GF, Leng XH, Tsai SY et al. Hormone and antihormone induce distinct conformational changes which are central to steroid receptor activation. *J Biol Chem* 1992; 267: 19513-19520.
- ⁵⁸ Yao EH, Kong B, Hsu G, Zhou A, Wang H. Pulmonary function changes in cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1987; 81: 352-354.
- ⁵⁹ Berkowitz RA, Butensky MS, Smith R. Pulmonary function changes after large volume paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 905-907.
- ⁶⁰ Robert M, Strauss MD, Thomas D, Boyer MD. Hepatic hydrothorax. *Sem Liver Dis* 1997; 17: 227-232.
- ⁶¹ Konstantinos N. Lazaridies, MD, Jeffrey W, Frank MD, Krowka MJ. Hepatic hydrothorax: Pathogenesis, diagnosis and management. *Am J Med* 1999; 107: 262-267.
- ⁶² Kinasewitz GT, Keddissi JI. Hepatic hydrothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9(4): 261-265.
- ⁶³ Huffmyer JL, Mergut EC. Respiratory dysfunction and pulmonary disease in cirrhosis and other hepatic disorders. *Respir Care* 2007; 52 (8): 1030-1036.
- ⁶⁴ Chen A, Ho YS, Tu YC, Tang HS, Cheng TC. Diaphragmatic defect as a cause of massive hydrothorax in cirrhosis of the liver. *J Clin Gastro* 1988; 10: 663-666.
- ⁶⁵ Mirouze D, Juttner HU, Reynolds TB. Left pleural effusion in patients with choric liver disease and ascites. *Dig Dis Sci* 1981; 26: 984-988.
- ⁶⁶ Shuster DM, Mukudan S Jr, Small W, Fajman WA, Bascom PB. Hepatic hydrothorax in the absence of ascites scan to facilitate the decisions for hepatic hydrothorax. *Clin Nucl Med* 1998; 23: 16-18.
- ⁶⁷ Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé Ph, Fallon MB. Trastornos vasculares pulmonares-hepáticos. *Eur Respir J* 2005; 6:19-39.
- ⁶⁸ Rodríguez Roisin R, Agustí AGN, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax* 1992; 47: 897-902.
- ⁶⁹ Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Int Med* 1995; 122: 521-529.
- ⁷⁰ Kennedy TC, Knudson RJ. Exercise aggregated hypoxemia and orthodeoxia in cirrhosis. *Chest* 1977; 72:305.
- ⁷¹ Martínez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30: 882-889.

-
- ⁷² Abrams G, Nanad N, Dubovsky E, Krowka M, Fallon M. Use of macroaggregates albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology* 1998; 114:305-310.
- ⁷³ Izquierdo Muro V, Gomez Duran D, Macías Fernández E, Siurana Escuer R, Pujol del Pozo A, Martínez deVirgala C et al. Síndrome hepatopulmonar y gammagrafía de perfusión pulmonar. *Rev Esp Med Nuclear* 1998; 1; 2 (116-119)
- ⁷⁴ Babbs C, Warnes TW, Habouni NY. Non-cirrhotic portal hypertension with hypoxaemia. *Gut* 1988; 29: 129-131.
- ⁷⁵ Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J intern Med* 2002; 13:311-318.
- ⁷⁶ Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Ulrike H, Kitzberger R, Funk GC et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. *Gastroenterology* 2006; 131:69-75.
- ⁷⁷ Palma DT, Fallon MB. The hepatopulmonary syndrome. *J hepatol* 45 (2006) 617-625.
- ⁷⁸ Rodríguez Roisin R. Síndrome hepatopulmonar: un nuevo concepto. ¿Un tratamiento nuevo? *Med Clin* 1995; 105: 269-274.
- ⁷⁹ Hopkins WE, Waggoner AD, Barzilali B. Frequency and significance of intrapulmonary right-to-left shunting in endstage hepatic disease. *Am J Cardiol* 1992; 70: 516-519.
- ⁸⁰ Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-1288.
- ⁸¹ Aller R, Moya JL, Moreira V et al. Diagnosis of hepatopulmonary syndrome with contrast transesophageal echocardiography. Advantages over contrast transthoracic echocardiography. *Di Dis Sci* 1999; 44: 1243-1248.
- ⁸² Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Leer S. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002; 51(6): 853-9.
- ⁸³ Berthelot P, Walker JG, Sherlock S, Reid L. Arterial changes in the lungs in cirrosis of the liver-lung spider nevi. *N Engl J Med* 1966;274:291-298.
- ⁸⁴ Krowka MJ, Cortese DA: Pulmonary aspects of chronic liver disease and liver transplantation. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 164-173.
- ⁸⁵ Agustí AGN, Roca J, Rodríguez Roisin R, Mastai R, Wagner PD, Bosh J. Pulmonary hemodynamics and gas exchange during exercises in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989;139: 485-491.
- ⁸⁶ Rodríguez Roisin R, Roca J, Agustí AGN, Mastai R, Wagner PD, Bosh J. Gas exchange and pulmonary vascular reactivity in patients with liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1085-1092.
- ⁸⁷ Genovesi MG, Tierney DF, Taplin GV, Eisenberg H. An intravenous radionuclide method to evaluate hypoxemia caused by abnormal alveolar vessels. *Am Rev Respir Dis*

1976; 114: 59-65.

⁸⁸ Robin ED, Horn B, Goris ML, Theodore J, Van Kessel A, Maoub J et al. Detection, quantitation and pathophysiology of lung spiders. *Trans Assoc Am Physicians* 1975; 88: 202-215.

⁸⁹ Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology* 2000; 32 (4): 859-865.

⁹⁰ Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome. Clinical observations and lack of therapeutic response to somatostatin analogue. *Chest* 1993; 104: 515-521.

⁹¹ Agustí AGN, Roca J, Bosh J, Gacia-Pagan JC, Wagner PD, Rodríguez-Roisin R. Effects of propranolol on arterial oxygenation and oxygen transport to tissues in patients with cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 306-310

⁹² Shijo H, Sasaki H, Yuh K, Okumura M. Effects of indomethacin on hepatogenic pulmonary angiodyplasia. *Chest* 1991; 99: 1027-1029.

⁹³ Boker KHW, Koper M, Lehman M, Fabel H, Manns MP. Effect of nitric oxide synthase inhibitor L-NAME on vascular resistance and arterial oxygenation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 1994; 20 Suppl. 1, 333A (abstract)

⁹⁴ Maniscalco M, Sofia M, Higenbottam T. Effects of an NO synthase inhibitor L-NMMA in the hepatopulmonary syndrome. *Respiration* 2001; 65: 437-439.

⁹⁵ Anel RM, Sheagren JN. Novel presentation and approach to management of hepatopulmonary syndrome with use of antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 131-136.

⁹⁶ Nakos G, Evrenoglou D, Vassilakis N, Lampropoulos S. Haemodynamics and gas exchange in liver cirrhosis; the effect of orally administered almitrine bismesylate. *Respir Med* 1993; 87: 93-98.

⁹⁷ Saunders KB, Fernando SSD, Dalton HR, Joseph A. Spontaneous improvement in a patient with the hepatopulmonary syndrome assessed by serial exercise tests. *Thorax* 1994; 49: 725-727.

⁹⁸ Riegler JL, Lang KA, Jonson SP, Esterman JH. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt improves oxygenation in hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 978-983.

⁹⁹ De BK, Sen S, Biswas PK. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology* 2002; 122: 897-903.

¹⁰⁰ Poterucha JJ, Krowka MJ, Dickson ER, Cortese DA, Stanson AW, Krom RAF. Failure of hepatopulmonary syndrome to resolve after liver transplantation and successful treatment with embolotherapy. *Hepatology* 1995; 21: 96-100.

¹⁰¹ Collisson EA, Nourmand H, Friman MH. Retrospective analysis of the results of liver transplantation for adults with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2002; 8:925-931.

¹⁰² Van Obbergh L, Carlier M, De Clety SC. Liver transplantation and pulmonary gas exchanges in hypoxemic children. *Am Rev Respir Dis* 1993;148: 1408-1410.

-
- ¹⁰³ De la Cruz G, Núñez O, Rodríguez MV, Clemente G. Hipertensión portopulmonar: prevalencia, diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterología práctica*. Septiembre-Octubre 2004. Volumen 13 (6): 31-34.
- ¹⁰⁴ Mantz F, Craige E. Portal axis thrombosis with spontaneous portocaval shunt and resultant cor pulmonale. *Arch Pathol*. 1951; 52: 91-97.
- ¹⁰⁵ McDonnell PJ, Towe PA, Hutchins GM. Primary pulmonary hypertension and cirrhosis: are they related? *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127: 437-441.
- ¹⁰⁶ Castro M, Krowka MJ, Schoroder DR, Beck KC, Plevak DJ et al. Frequency and clinical implications of increase pulmonary artery pressures in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc*. 1996; 71: 543-551.
- ¹⁰⁷ Kuo PC, Schroeder RA, Vagelos RH, Valintine H, Garcia G, Alfrey EJ et al. Volume mediated pulmonary responses in liver transplant candidates. *Clin Transplant*. 1996; 10: 521-527.
- ¹⁰⁸ Ribas J, Angrill J, Barberá JA. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999; 13: 210-212.
- ¹⁰⁹ Gaine S. Pulmonary hypertension. *JAMA* 2000; 284: 3160-3168.
- ¹¹⁰ Sitbon O, Badesch DB, Cahnnik RN. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary artery hypertension. *Chest* 2003; 124:247-254.
- ¹¹¹ Kuo PC, Plotkin JS, Gaine S. Portopulmonary hypertension liver transplant candidate. *Transplantation* 1999; 67: 1087-1093.
- ¹¹² Ramsy MAE, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidtes. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 494-500.
- ¹¹³ Ramsay MAE. Perioperative mortality in pacientes with portopumony hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl* 200; 6: 451-452.
- ¹¹⁴ Agustí AGN. *Función pulmonar aplicada, puntos clave*. Barcelona, Mosby/Doyma Libros 1995.
- ¹¹⁵ Clausen JL. Examen funcional pulmonar. En: Bordow RA, Moser KM, eds. *Problemas clínicos en neumología*. Barcelona, Salvat Edit 1989.
- ¹¹⁶ Normativa para la espirometría forzada. Recomendaciones SEPAR. Ediciones Doyma, S.A. 1985.
- ¹¹⁷ Roca J, Ballester E, Ussetti P. Bases anatómicas y exploración de la función pulmonar. En: Agustí Vidal A, ed. *Neumología Básica* (cap. 1). Barcelona, Idepsa 1982.
- ¹¹⁸ Samsel R, Schumacker PT. Oxygen transport to tissues. *Eur Respir J* 1991; 13: 1-27.
- ¹¹⁹ Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, MacIntyre NR, McKay RT et al. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minut Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 111-117.

-
- ¹²⁰ De Pugh RNH, Murria-Lyon IM, Dawson JL et al; Transection of oesophagus for bleeding of oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-649.
- ¹²¹ Yoshitsugu M, Ihoir M. Endocrine disturbances in liver cirrhosis focused on sex hormones. *Nippon Rinsho*. 1997 Nov; 55 (11): 3002-6.
- ¹²² Becker U, Glud C, Farholt S, Bennet P, Mici Snezan, Svenstrup B. Menopausal age and sex hormones in postmenopausal women with alcoholic and non alcoholic liver disease. *J Hepat* 1991; 13: 25-32.
- ¹²³ Aller R, Moya JL, Avila S, Villa J, Moreira V, Bárcena R et al. Implications of estradiol and progesterone in pulmonary vasodilatation in cirrhotic patients. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 4-10
- ¹²⁴ Wang YJ, Wu JC, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ. Gonadal dysfunction and changes in sex hormones in postnecrotic cirrhotic men: a matched study with alcoholic cirrhotic men. *Hepatogastroenterology* 1991; Dec; 38 (6): 531-4.
- ¹²⁵ Kaymakoglu S, Okten A, Cakaloglu Y, Boztas G, Besisik F, Tascioglu C et al. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol*, 1995 Dec; 30 (6): 745-50.
- ¹²⁶ Farthing MJ, Green JR, Edwards CR, Dawson AM. Progesterone, prolactin and gynaecomastia in men with liver disease. *Gut* 1982; 23; 276-279.
- ¹²⁷ Jasonni VM, Bulletti C, Bolelli GF et al. Estrone sulfate, estrone and estradiol concentrations in normal and cirrhotic postmenopausal women. *Steroids* 1983; 41: 569-73.
- ¹²⁸ Gavaler JS, Van Thiel DH. Hormonal status of postmenopausal women with alcohol-induced cirrhosis: further findings and a review of the literature. *Hepatology* 1992; 16: 312-319.
- ¹²⁹ Pignata S, Daniele B, Galato MG, Esposito G, Vallote P, Fiore F et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9(3): 283-286.
- ¹³⁰ De Besi L, Zucchetta P, Zotti S, Mastrogiacono I. Sex hormones and sex hormone binding globulin in males with compensated and decompensated cirrosis of the liver. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989 Mar; 120 (3): 271-6.
- ¹³¹ Tadv S, Elm S, Subbotin V, Eagon P. Hypogonadismo precedes liver feminization in chronic alcohol-fed male rats. *Hepatology* 2000 May; 1135-40.
- ¹³² Gordon GG, Olivo J, Fereidon F, Southren AL. Conversion of androgens to estrogens in cirrhosis of the liver. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975, 40: 1018-1026.
- ¹³³ Van Thiel DH, Gavaler JS, Sanghvi A. Recovery of sexual function in abstinent alcoholic men. *Gastroenterology* 1982; 84:677-682.
- ¹³⁴ Bayliss DA, Millhorn DE, Gallman EA et al. Progesterone stimulates respiration through a central nervous system steroid receptor-mediated mechanism in cat. *Prod Natl Acad Sci USA* 1987; 84:7788-7792.
- ¹³⁵ MacLusky NJ, McEwen BS. Oestrogen modulates progesterin receptor concentrations in some rat brain regions but not in others. *Nature* 1978; 274: 276-278.
- ¹³⁶ Brodeur P, Mockus M, McCullough R, Moore LG. Progesterone receptors and ventilatory stimulation by progesterin. *J Appl Physiol* 1986; 60: 590-595.

-
- ¹³⁷ Hosenpud JD, Hart MV, Morton MJ, Hohimer AR, Resko JA. Progesterone-induced hyperventilation in the guinea pig. *Respir Physiol* 1983; 52:259-264.
- ¹³⁸ Orr-Walker B, Horne A, Evans M, Grey A, Murray M, McNeil A et al. *Endocrinol Metab* 1999; 84: 1997-2001.
- ¹³⁹ Machida H. Influence of progesterone on arterial blood and CSF acid-base balance in women. *J Appl Phys Res Env Exc Physiol* 1981; 51:1433-6
- ¹⁴⁰ Datta S, Hurley RJ, Naulty S et al. Plasma and cerebrospinal fluid progesterone concentrations in pregnant and nonpregnant women. *Anesth Analg* 1986; 65: 950-4.
- ¹⁴¹ Schwartz S, Pohl P. Steroid hormones and steroid hormone binding globulins in cerebrospinal fluid studied in individuals with intact and with disturbed blood-cerebrospinal fluid barrier. *Neuroendocrinology* 1992; 55: 174-182.
- ¹⁴² Sumner BE. A quantitative study of vascular permeability to horseradish peroxidase and the subsequent fate of the tracer, in rat brains after portocaval anastomosis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1982;8:117-133.
- ¹⁴³ Horowitz ME, Schafer DF, Molnar P, Jones EA, Merola AJ, Mrray R et al. Increased blood-brain transfer in a rabbit model of acute liver failure. *Gastroenterology* 1983; 84:1003-1011.
- ¹⁴⁴ Moreau R, Hadengue A, Soupison T, Mamzer M, Kirstetter P, Saraux JL et al. Arterial and mixed venous acid-base status in patients with cirrhosis. Influence of liver failure. *Liver* 1993;13: 20-24.
- ¹⁴⁵ Melot C, Naeije R, Dechamps P, Halleman R, Lejeune P. Pulmonary and extrapulmonary contributors to hypoxemia in liver cirrhosis. *Am Rev Respir Dis* 1989: 139: 632-640.
- ¹⁴⁶ Lorenzo-Zuñiga V, Alvarez MA, Planas R, Morillas R, Doménech E, Cabré E y cols. Alteraciones gasométricas en pacientes cirróticos hospitalizados. *An Med Interna*, 2005; Vol. 22, N°5, 209-212.
- ¹⁴⁷ Aller R, Moreira V, Boixeda D, De Luis DA, Barcena R, Moya JL et al. Reversibilidad del síndrome hepatopulmonar tras el trasplante hepático. *Rev Esp Enf Dig* 2000; 92 (Supl 1): 42.
- ¹⁴⁸ Arguedas MR, Abrahms GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrom undergoing liver transplantation. *Hepatology* 2003; 37: 192-7
- ¹⁴⁹ Williams A, Trewby P, Williams R, Reid L. Structural alterations to the pulmonary circulation in fulminant hepatic failure. *Thorax* 1979; 34; 447-453.
- ¹⁵⁰ Rolla G, Brussino L, Colangrande P et al. Exhaled nitric oxide and impaired oxygenation in cirrhotic pacientes before and alter liver transplantation. *Ann Intern. Med* 1998; 129: 375-378.
- ¹⁵¹ Schenk P, Madl C, Rezale Majd S, Lehr S, Muller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Int Med* 2000; 133: 701-706.
- ¹⁵² Martínez G, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodríguez RoisinR. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol* 1999; 30;882-9.

-
- ¹⁵³ Márquez E, Jara L, Ortega F, Grilo I, López-Campos JL, Cejudo P y cols. Síndrome hepatopulmonar en pacientes con hepatopatía avanzada: estudio de 24 casos. *Med Clin (Barc)*. 2008; 130 (3): 98-102.
- ¹⁵⁴ Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2003; 125: 1042-1052
- ¹⁵⁵ Crapo R, Casaburi R, Coates A, Enright P, MacIntyre N, McKay R et al. ATS statement: Guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Care Med*. 2002. Vol 166: 111-117.
- ¹⁵⁶ Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14: 270-274.
- ¹⁵⁷ Epstein SK, Zilberberg MA, Jacoby C, Ciubotuaru RL, Kaplan LM. Response to symptom-limited exercise in patients with the hepatopulmonary syndrome. *Chest* 1998; 114: 736-741.
- ¹⁵⁸ Deibert P, Allgaier HP, Loesh S, Muller C, Olschewski M, Hamm H et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with chronic liver disease: role of pulse oximetry. *BMC Gastroenterology* 2006, 6: 15.
- ¹⁵⁹ Mimidis KP, Karatza C, Spiropoulos KV, Toulgaridis T, Charokopos NA, Thomopoulos KC et al. Prevalence of intrapulmonary vascular dilatations in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 988-992.
- ¹⁶⁰ Rolla G, Brussino L, Dutto L, Ottobelli A, Bucca C. Smoking and hypoxemia caused by hepatopulmonary syndrome before and after liver transplantation. *Hepatology* 2001; Vol 34, 430-1.
- ¹⁶¹ Alonso JL, Zozaya JM, García JL, Olaz-Preciado F, Estébanez C, Berjón-Reyero J. Síndrome hepatopulmonar: relación con el grado de disfunción hepática y el trastorno hemodinámico de la cirrosis hepática. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (19): 721-5.
- ¹⁶² Honram J, Bellamy P, Tashkin D, Simmons M. Pulmonary dysfunction in advanced liver disease: frequent occurrence of an abnormal diffusion capacity. *Am J Med* 1991; 90:693-700.
- ¹⁶³ Angueira CE, Kadakia SC. Effects of large volume paracentesis on pulmonary function in patients with tense cirrhotic ascites. *Hepatology* 1991; 13: 1095-100.
- ¹⁶⁴ Li CP, Lee FY, Hwang SJ, Chang FY, Lin HC, Lu RH et al. Spider angiomas in patients with liver cirrhosis: role of alcoholism and impaired liver function. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34:520-23.
- ¹⁶⁵ Nagata T, Matsumoto A, Uehara Y, Tanaka G, Oonuma H, Hara K et al. Oxygenation abnormalities in normoxemic patients with mild liver cirrhosis. *Ann Intern Med* 2002; Vol 41, N°6: 435-440.
- ¹⁶⁶ Rodríguez Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome-a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008; 358:2378-87.

ANEXO.- HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

NH (número de historia)

Iniciales del paciente

Sexo: H M Edad

Etiología: Etilica Virus B Virus C Criptogenética CBP

Clasificación Child Pugh: A B C Puntos:

Exploración física:

Número de arañas vasculares

Presencia de ascitis: Sí No

¿Es refractaria al tratamiento? Sí No

Presencia de encefalopatía: Sí No

Grado de encefalopatía

Analítica sanguínea:

Bilirrubina (mg/dl) Progesterona (nmol/l)

T.Protrombina (%) Estradiol (nmol/l)

Albúmina (g/dl)

Gasometría: pH paO_2 $paCO_2$ HCO_3

$AaPO_2 \text{ vn} = 10 + 0.43(\text{edad} - 20) =$

$AaPO_2 = 150 - (paO_2 + pCO_2 / 0.8) =$

Espirometría

FVC

VEMS

DLCO.....

Test de la marcha (6 minutos)

Saturación de oxígeno inicial:

Saturación de oxígeno final:

Saturación de oxígeno mínimo durante el esfuerzo: