

# Las concentraciones séricas de alfa<sub>1</sub>-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar

## RESUMEN

**Antecedentes:** la mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada tiene alguna complicación pulmonar que empeora el pronóstico de morbilidad y mortalidad. El síndrome hepatopulmonar es una disfunción respiratoria frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica que se asocia con los cortocircuitos y con el déficit de óxido nítrico intrapulmonar, con repercusión clínica mediante hipoxemia y trastornos ventilatorios. La participación de otros mediadores en la regulación del flujo aéreo no es muy clara. Alfa<sub>1</sub>-antitripsina ( $\alpha_1$ AT) es una proteína producida por el hígado, cuya disminución en suero o la expresión de alguna variante genética se asocia con la obstrucción del flujo de aire.

**Objetivo:** evaluar la relación entre las concentraciones séricas de alfa<sub>1</sub>-antitripsina y la dinámica del flujo aéreo en pacientes con enfermedad hepática crónica, descompensada por síndrome hepatopulmonar y sus respectivos controles.

**Material y método:** estudio observacional, transversal, analítico. Se incluyó a 42 pacientes entre 18 y 70 años, con enfermedad hepática crónica alcohólica, clasificación Child-Pugh B (puntuación 7-9) y C (puntuación >10) con complicación de síndrome hepatopulmonar, o controles sin esta complicación, atendidos en unidades médicas de segundo nivel de la red de Servicios de Salud del Distrito Federal durante noviembre de 2013 a marzo de 2014. Se excluyó a los pacientes con encefalopatía hepática, exposición de riesgo de daño pulmonar, diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica o condiciones limitantes de la mecánica ventilatoria. El síndrome hepatopulmonar se diagnosticó mediante prueba de orteodoxia, aunado a síntomas sugerentes. Las concentraciones de  $\alpha_1$ AT sérica se determinaron por nefelometría, mientras que el flujo aéreo se estimó mediante evaluación espirométrica convencional.

**Resultados:** se incluyó a 28 pacientes con síndrome hepatopulmonar y 14 controles sin éste, pareados por edad. La media de edad fue 57 años, 23 de 42 pacientes eran del sexo masculino. El promedio de  $\alpha_1$ AT fue 27.3 ng/mL. Las concentraciones de  $\alpha_1$ AT mostraron una correlación general demostraron una correlación general de  $p=0.27$  (-0.04 a 0.5,  $p=0.09$ ) con los valores del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF<sub>1</sub>), mostrando significación estadística solamente en el grupo sin síndrome hepatopulmonar ( $p=0.52$  [0.12 a 0.77,  $p=0.01$ ]) en el grupo sin síndrome hepatopulmonar vs  $p=0.25$  (-0.08 a 0.53,  $p=0.13$ ) en el grupo con síndrome hepatopulmonar. El análisis de regresión

Elizabeth Rodríguez-Romero<sup>1</sup>  
Juan Antonio Suárez-Cuenca<sup>1,2</sup>  
Alberto Melchor-López<sup>1</sup>  
César Iván Elizalde-Barrera<sup>1</sup>  
David Dávila-Sosa<sup>1</sup>  
José Enrique Martínez-Hernández<sup>2</sup>  
Eduardo Gómez-Cortés<sup>1</sup>  
Rebeca Pérez-Cabeza de Vaca<sup>2</sup>  
Paul Mondragón-Terán<sup>2</sup>  
Nayeli Gabriela Jiménez-Saab<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco y Hospital General Ticomán, Secretaría de Salud del Distrito Federal.

<sup>2</sup>División de Investigación Biomédica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, México, DF.

Recibido: 21 de noviembre 2014

Aceptado: 25 de marzo 2015

**Correspondencia:** Dra. Elizabeth Rodríguez Romero  
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Xoco  
Av. México Coyoacán s/n  
03340 México, DF

## Este artículo debe citarse como

Rodríguez-Romero E, Suárez-Cuenca JA, Melchor-López A, Elizalde-Barrera CI y col. Las concentraciones séricas de alfa<sub>1</sub>-antitripsina se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar. Med Int Méx 2015;31:248-253.

logística multinomial mostró que la edad es predictor independiente de la obstrucción del flujo aéreo ( $\exp[B] 21.9$ ;  $p=0.02$ ) y una limitación en la capacidad vital forzada puede predecir obstrucción del flujo aéreo, específicamente en pacientes con síndrome hepatopulmonar ( $\exp[B]=1.38$ ;  $p=0.03$ ).

**Conclusiones:** las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT se relacionan con el grado de obstrucción del flujo aéreo, particularmente en pacientes con hepatopatía crónica libre de síndrome hepatopulmonar.

**Palabras clave:**  $\alpha_1$ -antitripsina, obstrucción, espirometría, hepatopatía, síndrome hepatopulmonar.

## Serum levels of $\alpha_1$ -antitrypsin are related to degree of airflow obstruction in patients with chronic hepatopathy without hepatopulmonary syndrome

### ABSTRACT

**Background:** Most patients with advanced liver disease have some lung complication, which worsens the prognosis of morbidity and mortality. The hepatopulmonary syndrome (HPS) is a common respiratory dysfunction in patients with chronic liver disease (CLD), which associates to intrapulmonary shunts and local nitric oxide deficiency, clinically manifested by hypoxemia and respiratory disorders. The participation of other mediators in regulating the airflow is not very clear.  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ AT) is a protein produced by the liver, and decreased serum levels of  $\alpha_1$ AT or the expression of genetic variants results in airflow obstruction.

**Objective:** To evaluate the relation between serum levels  $\alpha_1$ AT and the airflow dynamics in patients with CLD decompensated by HPS, as well as in their respective controls.

**Material and methods:** An observational, analytical cross sectional study included 42 patients aged 18 to 70 years old, with alcoholic CLD Child-Pugh score B (score 7-9) and C (score  $>10$ ), complicated by HPS, or controls lacking such complication. Patients were treated in second level medical units from the Federal District Health Services from November 2013 to March 2014. Patients with hepatic encephalopathy, risk exposure to lung injury, COPD diagnosis or limiting respiratory conditions were excluded. The HPS was diagnosed by testing orthodeoxia plus additional suggestive symptoms.  $\alpha_1$ AT serum levels were determined by nephelometry, while airflow was estimated by standard spirometric test.

**Results:** The study included 28 patients with HPS and 14 controls matched for age without HPS. The mean age was 57 years old, 23 of 42 patients were male. Mean serum level of  $\alpha_1$ AT was 27.3 ng/mL.  $\alpha_1$ AT levels showed an overall correlation  $r=0.27$  (-0.04 to 0.5,  $p=0.09$ ) with

FEV<sub>1</sub> values showing statistical significance only in the group without HPS ( $r=0.52$  [0.12 to 0.77],  $p=0.01$ ) vs 0.25 (-0.08 to 0.53,  $p=0.13$ ) in the group with HPS. The multinomial logistic regression analysis showed that age was an independent predictor of airflow obstruction (exp[B] 21.9,  $p=0.02$ ) and a limitation in the forced vital capacity may predict airflow obstruction, specifically in patients with HPS (exp[B] 1.38,  $p=0.03$ ).

**Conclusions:** Serum levels of  $\alpha_1$ AT are related to the degree of airflow obstruction, particularly in patients with CLD free of HPS.

**Key words:** alpha<sub>1</sub>-antitrypsin, obstruction, spirometric test, hepatopulmonary syndrome.

## ANTECEDENTES

La cirrosis hepática es un problema de salud pública en México. La mayoría de los pacientes con enfermedad hepática avanzada tienen alguna disfunción pulmonar, lo que empeora el pronóstico de morbilidad y mortalidad.<sup>1</sup> El síndrome hepatopulmonar es una disfunción pulmonar frecuente en pacientes con enfermedad hepática crónica, originada aparentemente por cortocircuitos y concentraciones disminuidas de óxido nítrico en la zona pulmonar, con expresión clínica mediante hipoxemia y atrapamiento aéreo.<sup>2,3</sup>

Se ha sugerido que el grado de insuficiencia hepática, la hipertensión portal y la neumopatía crónica pueden repercutir negativamente en la hipoxemia en pacientes con síndrome hepatopulmonar.<sup>1</sup> Sin embargo, los elementos fisiopatológicos responsables en la obstrucción del flujo aéreo aún no son claros. Alfa<sub>1</sub>-antitripsina ( $\alpha_1$ AT) es una proteína producida por el hígado, cuya disminución en el plasma o la expresión de sus variantes genéticas se asocian con obstrucción del flujo de aire.<sup>4</sup> En este estudio se evaluó la relación entre las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT y la capacidad de flujo aéreo en

pacientes con daño hepático crónico descompensado por síndrome hepatopulmonar y sus respectivos controles.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, transversal, analítico. Se incluyó a 42 pacientes entre 18 y 70 años de edad con insuficiencia hepática crónica de causa alcohólica, clasificación Child-Pugh B (puntuación 7-9) y C (puntuación >10), diagnosticados con síndrome hepatopulmonar durante su hospitalización en unidades médicas de segundo nivel de la red de Servicios de Salud del Distrito Federal, de noviembre de 2013 a marzo de 2014. Se excluyó a los pacientes con exposición de riesgo de daño pulmonar, como combustión de biomasa o tabaquismo intenso. También se excluyó a los sujetos con diagnóstico previo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, curso clínico actual con encefalopatía hepática o condicionante de dificultad respiratoria, como ascitis, neumonía, atelectasia o asma bronquial. Durante la hospitalización se obtuvo información clínica mediante la aplicación de un cuestionario y resultados de datos de laboratorio, incluido un análisis gasométrico.

El síndrome hepatopulmonar se evaluó mediante prueba de orteodoxia, definida como disminución en la saturación de oxígeno mayor a 5% o descenso mayor a 4 mmHg en la PaO<sub>2</sub> al pasar de posición supina a erecta; además de alguno de los siguientes síntomas: disnea, cianosis o platipnea. Se incluyó un grupo control de pacientes con hepatopatía crónica sin síndrome hepatopulmonar, para comparación.

Para la determinación sérica de  $\alpha_1$ AT, a los pacientes se les extrajeron 5 mL de sangre sin anticoagulante y se separó el suero mediante centrifugación. Las muestras se mantuvieron en congelación a -20°C, con un procesamiento definitivo en un periodo menor a cuatro semanas. Las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT se determinaron mediante ensayo nefelométrico en un sistema automatizado Beckman Coulter Olympus AU680, que consiste en la combinación del suero del paciente con inmunopartículas de anticuerpo anti- $\alpha_1$ AT para formar inmunoagregados con un perfil característico de absorción de luz que permite estimar la concentración de  $\alpha_1$ AT mediante absorciometría y correlación con una curva estándar de calibración.

La capacidad del flujo aéreo se estimó mediante una prueba de espirometría. Con el paciente sentado en una silla fija con descansabrazos, con el tórax en posición erguida y la cabeza ligeramente elevada, se le colocó pinza nasal y boquilla sujeta con los dientes y sellada con los labios. Se instruyó al paciente para realizar una inhalación rápida y completa, seguida de una exhalación con esfuerzo máximo y sostenido.

El análisis estadístico se realizó mediante medidas de resumen, como mediana y cuartiles para las variables clínico-demográficas. Se realizó prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar el patrón de distribución de las variables. Para el análisis inferencial se aplicó correlación de

Pearson y análisis de riesgo de asociación para evaluar la relación entre las concentraciones plasmáticas de  $\alpha_1$ AT y las variables del perfil espirométrico. Además, se aplicó un análisis de regresión logística multinomial para identificar variables predictoras independientes de obstrucción de flujo de aire. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor de 0.05.

## RESULTADOS

La población de estudio incluyó a 42 pacientes, cuyas características se muestran en el Cuadro 1. La media de edad fue 57 años, 23 de 42 pacientes eran del sexo masculino. Se incluyó a 28 pacientes con síndrome hepatopulmonar y 14 controles sin síndrome hepatopulmonar, pareados por edad, para comparación.

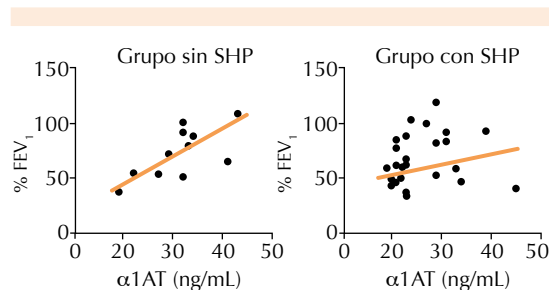
**Cuadro 1.** Características clínico-demográficas basales de la población de estudio

|                                             | Mediana | Cuartiles<br>25-75 |
|---------------------------------------------|---------|--------------------|
| Edad (años)                                 | 52      | 44-57              |
| Clasificación Child-Pugh                    | 9       | 7-11               |
| Bilirrubina total (mg/dL)                   | 3.6     | 2.1-10.8           |
| Albúmina (g/dL)                             | 2.3     | 1.7-2.7            |
| Aspartato aminotransferasa (U/L)            | 88      | 51-132             |
| Alanino aminotransferasa (U/L)              | 39      | 28-53              |
| Gamma glutamiltranspeptidasa (U/L)          | 120     | 71-311             |
| Tiempo de protrombina (segundos)            | 15      | 12.4-19.5          |
| Tiempo parcial de tromboplastina (segundos) | 33      | 27.8-38.4          |
| Índice estandarizado internacional          | 1.5     | 1.34-1.96          |
| FEV <sub>1</sub> (%)                        | 64      | 52-90              |
| FEV <sub>1</sub> /FVC                       | 74      | 79-80              |
| $\alpha_1$ AT (ng/mL)                       | 24      | 22-32              |

Se muestran la mediana y dispersión de cuartiles 25 y 75 de las variables correspondientes a características basales de la población estudiada, así como el índice estandarizado internacional; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado del primer segundo; FEV<sub>1</sub>/FVC: índice del volumen espiratorio forzado del primer segundo sobre la capacidad vital forzada;  $\alpha_1$ AT: alfa<sub>1</sub>-antitripsina.

El promedio de  $\alpha_1$ AT fue 27.3 ng/mL, con intervalo de 19 a 45 ng/mL. Las concentraciones de  $\alpha_1$ AT mostraron una correlación general de  $p=0.27$  (-0.04 a 0.5,  $p=0.09$ ) con los valores del volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF<sub>1</sub>). Esta correlación resultó estadísticamente significativa sólo en el grupo sin síndrome hepatopulmonar ( $p=0.52$  [0.12 a 0.77,  $p=0.01$ ], en el grupo sin síndrome hepatopulmonar vs 0.25 [-0.08 a 0.53,  $p=0.13$ ] en el grupo con síndrome hepatopulmonar), como se observa en la Figura 1.

Para el análisis de asociación se tomó como punto de corte a la mediana de las concentraciones de  $\alpha_1$ AT, en el grupo con síndrome hepatopulmonar (mediana 23 ng/mL, intervalo 19-45 ng/mL) y en los controles sin síndrome hepatopulmonar (32 ng/mL, intervalo 19-34 ng/mL). De acuerdo con este valor de discriminación, una concentración baja de  $\alpha_1$ AT se asoció con la obstrucción de flujo de aire del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV<sub>1</sub> <64) con RR=1.3, IC95% 0.5-3.5,  $p=0.43$  en el grupo con síndrome hepatopulmonar, y con RR=1.6, IC95% 0.1-20,  $p=0.64$  en el grupo control.



**Figura 1.** Relación de las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT entre los grupos de comparación de síndrome hepatopulmonar. Se muestra la distribución de las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT en relación con los valores de porcentaje del volumen de espiración forzada del primer segundo (FEV<sub>1</sub>), tanto en los grupos sin y con síndrome hepatopulmonar.

SHP: síndrome hepatopulmonar;  $\alpha_1$ AT: alfa<sub>1</sub>-antitripsina.

El análisis de regresión logística multinominal evidenció que la edad mayor a 52 años es un predictor independiente de la obstrucción del flujo aéreo (exp[B] 21.9;  $p=0.02$ ), capaz de modificar el riesgo asociado con las concentraciones bajas de  $\alpha_1$ AT; mientras que la capacidad vital forzada (FVC) menor a 65% mostró capacidad de predecir obstrucción del flujo aéreo (exp[B]=1.38; 0.03), específicamente en pacientes con síndrome hepatopulmonar.

## DISCUSIÓN

El síndrome hepatopulmonar es una complicación frecuente que aparece en etapas avanzadas de daño hepático crónico.<sup>5,6</sup> Varios factores se asocian con la aparición de esta complicación. Los cortocircuitos portosistémicos, la disminución de la capacidad fagocítica en las poblaciones celulares del hígado y la traslocación bacteriana en la zona intestinal permiten que diferentes citocinas proinflamatorias (factor de necrosis tumoral, IL-1 e IL-8) y angiogénicas, bacterias y endotoxinas alcancen la circulación pulmonar y favorezcan el daño endotelial y reclutamiento de macrófagos en la zona pulmonar.<sup>7</sup>

A pesar de que la  $\alpha_1$ AT es una proteína sintetizada en el hígado y que sus deficiencias o variantes genéticas se asocian con el deterioro de la función pulmonar, su participación en la aparición del síndrome hepatopulmonar en el contexto de hepatopatía crónica se ha explorado poco.

Este estudio incluyó una población de pacientes con daño hepático crónico de origen alcohólico, con distribución heterogénea respecto al sexo, con mediana de edad más joven y grado de obstrucción de flujo aéreo ligeramente mayor respecto a las características de los pacientes descritas en estudios similares.<sup>8</sup>

Con el análisis de los datos se evidenció una relación negativa entre las concentraciones de  $\alpha_1$ AT y el grado de obstrucción del flujo aéreo,

determinada mediante el marcador del volumen espiratorio forzado del primer segundo (FEV<sub>1</sub>). De manera inesperada, esta relación resultó particularmente significativa en el grupo control sin síndrome hepatopulmonar, mientras que la edad se comportó como predictor independiente y de interacción positiva de obstrucción del flujo aéreo. La interpretación de estos resultados debe ser cuidadosa debido a los efectos potenciales por la heterogeneidad de la población, el tamaño de muestra y el diagnóstico de síndrome hepatopulmonar mediante determinaciones no invasivas.

Nuestros resultados sugieren la participación de  $\alpha_1$ AT como parte de los mecanismos que regulan el flujo aéreo en los pacientes con daño hepático crónico; mientras que su baja correlación en pacientes complicados con síndrome hepatopulmonar sugiere un escenario fisiopatológico distinto para esta subpoblación, en la que la restricción pulmonar (capacidad vital forzada disminuida) se comportó como predictor independiente de obstrucción del flujo aéreo. Otros estudios también sugieren mecanismos específicos asociados con la población de pacientes cirróticos complicados con síndrome hepatopulmonar, como concentraciones séricas más elevadas de endotelina-1,<sup>9</sup> lo que podría asociarse con la restricción pulmonar observada en esta subpoblación de pacientes.

La relevancia de que las concentraciones séricas de  $\alpha_1$ AT estén relacionadas con la obstrucción de flujo aéreo, al menos en una subpoblación de pacientes, radica en la posibilidad de su identificación temprana y su reversión potencial. Se ha observado que padecimientos pulmonares, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, son frecuentes en pacientes con daño hepático crónico y repercuten de manera negativa en la morbilidad y mortalidad. La determinación de  $\alpha_1$ AT podría identificar de manera temprana a los pacientes con hepatopatía crónica no complicada que tengan mayor riesgo de obstrucción del flujo aéreo y permitir establecer medidas

preventivas tempranas, como la administración de broncodilatadores. Esta hipótesis tendrá que someterse a prueba en estudios subsecuentes.

## CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio sugieren que las concentraciones séricas de alfa-1-antitripsina están relacionadas con el grado de obstrucción del flujo aéreo en pacientes con hepatopatía crónica libre de complicaciones ventilatorias, como el síndrome hepatopulmonar.

## Agradecimientos

Los autores reconocen y agradecen el apoyo técnico de los laboratorios Microtec, así como el apoyo del Programa E015-Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE.

## REFERENCIAS

1. Nevzorova VA, Pestrikova TL, Kochetkova EA, Osvald M, et al. Hepatopulmonary syndrome characteristics in hepatic cirrhosis associated with COPD. *Ter Arkh* 2009;81:15-19.
2. Halank M, Ewert R, Seyfarth HJ, Hoeffken G. Portopulmonary hypertension. *J Gastroenterol* 2006;41:837-847.
3. Cheng TO. Mechanisms of platypnea-orthodeoxia: What causes water to flow uphill? *Circulation* 2002;105:47.
4. Lara B. EPOC y déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2010;46:2-8.
5. Moller S, Henriksen JH. Cardiopulmonary complications in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:526-538.
6. Martinez-Palli G, Vidal JB, Beltran J, Taura P. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: two different entities affecting pulmonary vasculature in liver disease. *Crit Care Med* 2005;33:269.
7. Herve P, Le Pavec J, Sztrymf B, Decante B, et al. Pulmonary vascular abnormalities in cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:141-159.
8. Minakata Y, Ueda H, Akamatsu K, Kanda M, et al. High COPD prevalence in patients with liver disease. *Intern Med* 2010;49:2687-2691.
9. Khoshbaten M, Rostami Nejad M, Ansarin K, Fatemi R, et al. The association between clinical symptoms, laboratory findings and serum endothelin 1 concentrations, in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2012;5:13-19.