

## ***Hiponatremia como factor pronóstico de mortalidad en pacientes cirróticos internados en el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. 2003 - 2005***

Lourdes Rafael Valdivia, Jorge Ferrandiz Quiroz \*

### **RESUMEN:**

**INTRODUCCIÓN:** En la cirrosis hepática descompensada es conocido el desarrollo de complicaciones como hemorragia digestiva, encefalopatía, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea. Otra alteración importante es el desarrollo de hiponatremia dilucional como resultado de una disfunción circulatoria y renal severa y que en diferentes trabajos se ha asociado a mayor mortalidad. El presente estudio tiene como objetivo fundamental determinar si la hiponatremia es un factor pronóstico independiente de mortalidad en los cirróticos.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo de casos y controles. Se evaluó a pacientes cirróticos internados en el Hospital Guillermo Almenara Irigoyen desde enero del 2003 hasta junio del 2005; los casos fueron definidos como cirróticos fallecidos con MELD (Modelo de Enfermedad Hepática Terminal)  $\geq 10$ ; los controles fueron cirróticos vivos con MELD  $\geq 10$ ; adicionalmente se les clasificó de acuerdo a la presencia o no de hiponatremia. Para cada grupo se determinó las características clínicas, analíticas, el grado de disfunción hepática y sodio sérico. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de t de student y para determinar si la hiponatremia fue un factor pronóstico independiente de mortalidad se calculó el OR crudo y el ajustado, este último a través de un modelo de regresión logística.

**RESULTADOS:** Se contó con 40 casos y 56 controles. Se encontró hiponatremia en el 28.13% del total de cirróticos y en el 50% de los cirróticos que fallecieron. Al comparar los grupos de cirróticos vivos y fallecidos, se encontró diferencia significativa en la edad ( $p=0,013$ ), Child ( $p=0,0001$ ), MELD ( $p=0,004$ ), bilirrubina ( $p=0,009$ ), albúmina ( $p=0,0001$ ), creatinina ( $p=0,019$ ) y sodio sérico ( $p=0,002$ ). Los factores independientes de riesgo de mortalidad fueron la presencia de hiponatremia (OR ajustado: 4,83, IC - 95%: 1,42- 16,49), el SAE previo (OR ajustado: 3,42, IC - 95%: 1,13- 10,33) y la presencia de infección asociada (OR ajustado: 4,83, IC - 95%: 1,55- 15,03).

**CONCLUSIONES:** La prevalencia de hiponatremia en cirróticos internados con MELD  $\geq 10$  fue de 28,13%. La hiponatremia, la ascitis previa y la infección asociada son factores pronósticos independientes de mortalidad en cirróticos. .

**PALABRAS CLAVE:** Hiponatremia, mortalidad, cirrosis.

\* Servicio de Gastroenterología del Hospital Guillermo Almenara Irigoyen.

## SUMMARY

**Introduction:** In the decompensated hepatic cirrhosis the development of complications such as bleeding in the digestive tracts, encephalopathy, ascites and spontaneous bacterial peritonitis is well-known; another important complication is the development of dilutional hyponatremia resulting from severe circulatory and renal dysfunction and which different papers have linked to a higher mortality rate. The main purpose of the present study is to determine if hyponatremia is an independent prognosis factor in the mortality of cirrhotic patients.

**Material and Methods:** A retrospective study of cases and controls was carried out. Cirrhotic patients hospitalized in the Guillermo Almenara Irigoyen Hospital from January 2003 to June 2005 were evaluated; the patients who died with MELD $\geq$ 10 were defined as cirrhotic; the controls were living cirrhotic patients with MELD $\leq$ 10. They further were classified according to the presence or not of hyponatremia. For each group the clinical and analytical characteristics, the extent of the hepatic dysfunction and the seric levels of sodium were established. In order to compare the groups the student t test was used; to determine if hyponatremia was an independent prognosis factor of mortality the raw OR and the adjusted OR were calculated, the latter through a model of logistic regression.

**Results:** Forty (40) test patients and 56 controls were used. Hyponatremia was found in 28.13% of the total of cirrhotic patients and in 50% of the deceased cirrhotic patients. Upon comparing the groups of alive and deceased cirrhotic patients a significant difference was found in terms of the age ( $p=0.0013$ ), Child ( $p=0.000$ ), MELD ( $p=0.004$ ), bilirrubin ( $p=0.009$ ), albumin ( $p=0.000$ ), creatinine ( $p=0.019$ ) and seric sodium ( $p=0.002$ ). The independent mortality risk factors were the presence of hyponatremi (adjusted OR); 4.83, IC-95% 1.42 – 16.49), the previous SAE (adjusted OR: 3.42, IC - 95% 1.13- 10.33) and the presence of associated infection (adjusted OR: 4.83, IC - 95% 1.55- 15.03).

**Conclusions:** The prevalence of hyponatremia in hospitalized cirrhotic patients with MELD $\geq$ 10 was 28.13%. Hyponatremia, previous ascites and linked infection are independent prognosis factors for mortality of cirrhotic patients.

**KEY WORDS:** Hyponatremia, mortality, cirrhosis.

## INTRODUCCIÓN

**E**l concepto de cirrosis hepática es fundamentalmente morfológico, se la define como una alteración difusa en la arquitectura del hígado por fibrosis y nódulos de regeneración, se trata de una alteración crónica e irreversible que representa la etapa final de diversos procesos que afectan al hígado<sup>(1)</sup>. Es de evolución progresiva con desarrollo de complicaciones serias como hemorragia digestiva, encefalopatía hepática (EH), síndrome ascítico edematoso (SAE), síndrome hepatorenal (SHR), hiponatremia dilucional, peritonitis bacteriana espontánea (PBE), etc.<sup>(1)</sup>.

La retención de agua, sodio y el desarrollo de hiponatremia, definida cuando el sodio sérico es menor de 130 mEq/l<sup>(2)</sup>, es una alteración compleja y se debe a la activación de diversos mecanismos en respuesta a cambios hemodinámicos secundarios al estado de circulación hiperdinámica propia del cirrótico, produciéndose la activación del sistema nervioso simpático (SNS), sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), secreción de la hormona antidiurética (HAD) no osmótica, con depuración de agua libre disminuida<sup>(3,4,6,7,8)</sup>. Esto se va a manifestar como ascitis, síndrome hepatorenal (SHR), e hiponatremia dilucional; esta última es una complicación frecuente en el paciente con cirrosis y ascitis; y se ha reportado una prevalencia entre el 27- 44%<sup>(2,7, 9,10)</sup> en cirróticos hospitalizados.

Existen trabajos donde se evalúan diferentes factores pronósticos de mortalidad en cirróticos<sup>(2,3,4,9,12,13,14)</sup> y algunos han demostrado asociación entre hiponatremia y mortalidad<sup>(2,3,4)</sup> e incluso se ha postulado que el sodio sérico debiera ser considerado como una variable más dentro del puntaje de calificación en las listas de espera de trasplante,<sup>(2,4,6,8)</sup> remarcando la utilidad de su determinación como marcador pronóstico. En nuestro medio no se reportan estudios previos en relación a la prevalencia, importancia o impacto de esta alteración en el cirrótico y es en este contexto que se realizó el presente trabajo que tiene como objetivo principal demostrar si la hiponatremia constituye un factor pronóstico de mortalidad independiente, además se analizarán otros factores asociados a mayor mortalidad y se comentará los aspectos clínicos y analíticos más relevantes de los cirróticos fallecidos y los cirróticos hiponatremicos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo tipo casos y controles, donde se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática con MELD  $\geq 10$ , hospitalizados en el HINGAI desde enero del 2003 hasta junio del 2005 (el diagnóstico de cirrosis se realizó de acuerdo a parámetros clínicos, analíticos, ecográficos, endoscópicos y biopsia cuando se contó con este dato). Se optó por trabajar con cirróticos con MELD  $\geq 10$  para contar con grupos más uniformes y por ello comparables; se usó el MELD ya que este sistema de calificación ofrece mayor exactitud pronóstica que el CP<sup>(3, 11)</sup>.

Se excluyó a los pacientes menores de 18 años; pacientes con enfermedades severas concomitantes como IRCT,

enfermedad pulmonar severa; neoplasias; falla cardiaca descompensada; antecedente de pérdidas digestivas severas (vómitos, diarrea); pacientes con terapia diurética (excepto si se suspenden 7 días previos a la toma de exámenes de laboratorio), falla hepática aguda y pacientes trasplantados.

Las variables estudiadas fueron: Edad, sexo, etiología de la hepatopatía, comorbilidad asociada (diabetes mellitus), episodios de SAE previos, motivo de internamiento (SAE, sangrado digestivo, EH), infección asociada, presencia y severidad de hiponatremia, puntaje de CP, puntaje MELD, niveles de bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, INR, creatinina y sodio sérico.

## TÉCNICA Y MÉTODO DE TRABAJO

Se realizó la revisión de todas las historias clínicas de cirróticos fallecidos e internados en el HINGAI desde enero del 2003 hasta Junio del 2005; se revisó las historias clínicas de un segundo grupo de cirróticos internados vivos en el mismo período de tiempo (elección que se realizó a través del método de números aleatorios) y se estableció una relación 1:2 entre cirróticos fallecidos: vivos.

De las historias revisadas se seleccionaron las que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, así se formaron 2 grupos: los pacientes cirróticos internados fallecidos con MELD  $\geq 10$  (casos) y cirróticos internados vivos con MELD  $\geq 10$  (controles). Adicionalmente se reclasificó a los pacientes de acuerdo a la presencia ó ausencia de hiponatremia por ello se formaron 2 grupos más: cirróticos con MELD  $\geq 10$  hiponatremicos y cirróticos con MELD  $\geq 10$  normonatremicos.

Para cada grupo se determinaron las variables referidas. Para el cálculo del CP y el MELD, se consideraron las variables y puntajes conocidos mundialmente<sup>(1, 3)</sup>.

## PROCESAMIENTO, ANÁLISIS DE DATOS

Se aplicó estadística descriptiva para la determinación de frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar. Para la comparación de medias de variables cuantitativas se usó la prueba de t de student; se consideró estadísticamente significativo todo valor de  $p < 0.05$ . Se determinó el Odds Ratio (OR) crudo para evaluar los diferentes factores de riesgo de mortalidad y se calculó el OR ajustado para controlar el efecto de variables confusoras, este último se obtuvo a través de un modelo de regresión logística. Se trabajó con el paquete estadístico SPSS 12.0 for Windows.

## RESULTADOS

### *Características clínicas y analíticas de cirróticos con $meld \geq 10$ . (Tabla n° 1)*

Se describen las características generales de 96 cirróticos con MELD  $\geq 10$  de los cuales 40 correspondieron a los casos y 56 a controles.

Tabla N° 1: Características clínicas y analíticas de cirróticos con MELD  $\geq$  10.

	N = 96	%
1.- Edad (años)	60,06 <sup>(1)</sup>	
2.- Sexo (femenino)	51	53,13
3.- Etiología de la cirrosis		
Viral: VHC / VHB	29(2)	30,21
Alcohol	14	14,58
Autoinmune	15	15,63
Criptogénica/ NAFLD	26	27,08
No determinado	12	12,50
4.- Comorbilidad asociada (D Mellitus)	12	12,50
5.- Complicaciones mayores previas (SAE)	49	51,04
6.- Motivo de internamiento		
Completar estudios/ tratamiento	9	9,38
Síndrome Ascítico- edematoso	19	19,79
Sangrado digestivo	16	16,67
Encefalopatía hepática	39	40,62
Otros	13	13,54
7.- Presencia de SAE en el ingreso actual	62	64,58
8.- Infección asociada	48(3)	50
9.- Child - Pugh		
A	5	5,20
B	33	34,38
C	58	60,42
10.- Niveles de sodio sérico:		
< 120 mEq/l	6	6,25
121 – 125 mEq/l	7	7,29
126 – 130 mEq/l	14	14,53
131 – 135 mEq/l	22	22,92
$\geq$ 136 mEq/l	47	48,96
11.- Hiponatremia (Sódio sérico $\leq$ 130 mEq/l)	27	28,13
11.1. Motivo de internamiento en hiponatremicos (n=27)		
Completar estudios / tratamiento	0	0
Síndrome Ascítico-edematoso.	11	40,74
Sangrado digestivo	1	3,70
Encefalopatía Hepática	14	51,85
Otros	1	3,70
11.2. Presencia de SAE en hiponatremicos (n=27)	25	92,60
11.3. Child-Pugh en hiponatremicos (n=27)		
A	0	0
B	2	7,41
C	25	92,59

<sup>(1)</sup>: Promedio.

<sup>(2)</sup>: 24 casos correspondieron a VHB

<sup>(3)</sup>: Origen: pulmonar - urinario - abdominal - otro: 17 (17,71%) - 18 (18,75%) - 11 (11,46%) – 2 (2,08%)

Tabla N° 2: Características clínicas, analíticas y factores de riesgo de mortalidad en cirróticos vivos y fallecidos con MELD  $\geq$  10.

	VIVOS (n= 56)		FALLECIDOS (n= 40)		OR ajustado (IC-95%)
	n	%	n	%	
1. Edad (años)	57,30	14,97 (1)	63,92	10,74(1)	1,04 (1,0- 1,09)
2. Sexo (Femenino)	28	50,00	24	57,50	0,93 (0,32-2,67)
3. Etiología de la cirrosis					
Viral: VHB / VHC	18	32,14	11	27,50	0,85 (0,26-2,83)(2)
Alcohol	6	10,71	8	20,00	
Autoinmune	7	12,50	8	20,00	
Criptogénica/ NAFLD	17	30,36	9	22,50	
No determinado	8	14,49	4	10,00	
4. Comorbilidad asociada (D Mellitus)	6	10,71	6	15,00	0,48 (0,1- 2,26)
5. Complicaciones previas (SAE)	21	37,50	28	70,00	3,42 (1,13- 10,33)
6. Motivo de internamiento					
Completar estudios/ tto	9	16,07	0	0	
Ascitis/edemas	10	17,86	9	22,50	
Sangrado digestivo	8	14,29	8	20,00	
Encefalopatía hepática	18	32,14	21	52,50	
7. Presencia de SAE actual	28	50,00	34	85,00	2,19 (0,61-7,90)
8. Infección Asociada	19	33,93	29	72,50	4,83 (1,55 - 15,03)
9. Hiponatremia (Na s $\leq$ 130)	7	12,50	20	50,00	4,83 (1,42 – 16,49)
10. Hiponatremia severa (Na s $\leq$ 126)	2	3,57	11	27,50	

<sup>(1)</sup>: Los valores corresponden al promedio, p= 0,013 (ES).

<sup>(2)</sup>- (2): OR para determinar si la etiología viral (VHB/VHC) es factor de riesgo de mortalidad.

**Tabla N° 3: Características clínicas, analíticas y factores asociados a hiponatremia en cirróticos hiponatremicos y normonatremicos con MELD  $\geq 10$ .**

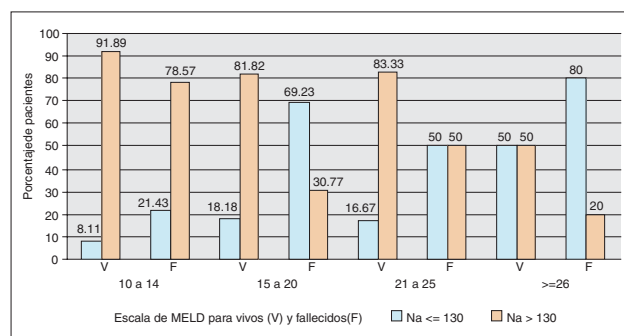
	NORMONATREMIA (n= 69)		HIPONATREMIA(n= 27)		OR crudo - (IC-95%)
	n	%	n	%	
1. Edad (años)	59,43	14,96 (1)	61,67	9,86(1)	
2. Sexo (Femenino)	34	49,27	17	62,96	0,571 (0,23-1,42)
3. Etiología de la cirrosis					
Viral: VHB / VHC	19 (2)	27,54	10(2)	37,04	1,548(3) (0,603-3,97)
Alcohol	10	14,49	4	14,81	
Autoinmune	12	17,39	3	11,11	
Criptogénica/ NAFLD	19	27,54	7	25,93	
No determinado	9	13,04	3	11,11	
4. Comorbilidad asociada (D Mellitus)	7	10,14	5	18,50	2,01 (0,58- 7,00)
5. Complicaciones previas (SAE)	31	44,93	18	66,70	2,45 (0,967-6,215)
6. Motivo de internamiento					
Completar estudios/ tto	9	13,04	0	0	
Ascitis/edemas	8	11,59	11	40,70	
Sangrado digestivo	15	21,74	1	3,70	
Encefalopatía hepática	25	36,23	14	51,90	
7. Presencia de SAE actual	37	53,62	24	92,60	10,81 (2,37-49,232)
8. Infección Asociada	30	43,48	18	66,70	2,60 (1,025- 6,596)
9. Child-Pugh:					
A	5	7,25	0	0	
B	31	44,93	2	7,40	
C	33	47,83	25	92,60	
10.- Mortalidad (fallecidos)	20	28,99	20	74,10	7,00 (2,56- 19,136)

(1) Valores corresponden al promedio y desviación estándar.  $p = 0,397$ . (NS)

(2) – (2): Número de casos que correspondieron a VHB: 17/19 (Normonatremicos) – 7/10 (hiponatremicos)

(3) OR para determinar si la etiología viral (VHB y VHC) sería un factor asociado al desarrollo de hiponatremia.

**Gráfico N° 1: RELACION HIPONATREMIA, MORTALIDAD Y VALOR DEL MELD EN PACIENTES CON MELD >10**



Los pacientes tuvieron una edad promedio de 60,06 años (+/-13,71) y se encontró un leve predominio de mujeres (53,13 %).

Las infecciones, por virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC), fueron las causas más frecuentes de cirrosis (30,21%); la infección por VHB fue más frecuente que la infección por VHC (24/29 casos).

El 90,62 % de pacientes fueron internados por hepatopatía descompensada; la EH fue la causa más frecuente de internamiento (40,62%), SAE como motivo de internamiento se encontró en el 19,79% de casos pero al considerar la presencia de SAE en el ingreso actual (hallazgo en el examen físico y/o motivo de internamiento) esto se presentó en el 64,58% de los pacientes. Nueve pacientes (9,38%), fueron internados con enfermedad compensada para realizar pro-

cedimientos diagnósticos (biopsias), terapéuticos (endoligadura) y evaluación pre quirúrgica.

Se encontró patología infecciosa asociada en el 50% de pacientes, siendo las infecciones del tracto urinario y las del sistema respiratorio las más frecuentes (18,75% y 17,71%, respectivamente); en el 11,46% se encontró como origen el aparato digestivo.

El grado de disfunción hepática se evaluó mediante el CP, encontrando un 60,42 % de cirróticos Child-Pugh C.

La prevalencia de la hiponatremia fue del 28,13% (27 /96 pacientes), de ellos, 25 pacientes fueron cirróticos Child-Pugh C y 2 pacientes Child-Pugh B, no se encontraron cirróticos Child-Pugh A con hiponatremia.

Al considerar las causas de internamiento en hiponatremicos, se observó que esta alteración se asoció con mayor frecuencia a EH y SAE en el 51,85% y 40,74%, respectivamente y al considerar la presencia de SAE (hallazgo en el examen físico y/o motivo de internamiento) esto se presentó en el 92,60% de hiponatremicos (25 /27 cirróticos hiponatremicos).

### **Características clínicas, analíticas y factores de riesgo de mortalidad en cirróticos vivos y fallecidos con MELD $\geq 10$ . (Tabla n° 2)**

En el grupo pacientes cirróticos vivos se encontró una edad promedio de 57,30 años (+/- 14,97); en el grupo de cirróticos fallecidos, el promedio fue 63,92 años (+/- 10,74),

la diferencia de edades entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p = 0,013$ ) y estuvo asociada a mayor mortalidad (OR ajustado = 1,04; IC-95%: 1-1,09).

Se evaluó la influencia del sexo, etiología (viral) y presencia de comorbilidades (diabetes mellitus) en la sobrevida del paciente, así se calculó el OR ajustado para cada una de estas variables, encontramos valores de OR de 0,93, 0,85 y 0,48, respectivamente, que no fueron estadísticamente significativos.

El ingreso al hospital por complicaciones mayores previas, específicamente SAE, estuvo presente en el 70% de los cirróticos fallecidos y en el 37,5% en el grupo de los cirróticos vivos; estando asociado a mayor mortalidad (OR ajustado: 3,42; IC-95%: 1,13 – 10,33).

Todos los pacientes fallecidos ingresaron por descompensación de enfermedad hepática siendo la EH la causa más frecuente de internamiento (52,5% vs. 32,14% en cirróticos vivos); la presencia de SAE actual (hallazgo en el examen físico y/o motivo de internamiento) se encontró en el 85% en el grupo de cirróticos fallecidos (vs. 50% en cirróticos vivos); la presencia de SAE como hallazgo clínico y /o como motivo de internamiento estuvo asociada a mayor mortalidad (OR ajustado 2,19; IC95%: 0,61-7,9) pero no fue estadísticamente significativo.

La patología infecciosa concomitante, (infecciones intra y extrahospitalarias) estuvo presente en el 72,5% de los fallecidos (vs. 33,93% de los cirróticos vivos); en los cirróticos fallecidos predominaron las infecciones del sistema respiratorio (40,0%), seguida de las infecciones del tracto urinario y las abdominales con el 15% cada una; en el grupo de cirróticos vivos, predominaron las infecciones del tracto urinario (21,43%), seguida de las infecciones de foco abdominal (8,93%). Al evaluar si la presencia de infección concomitante fue un factor de riesgo de mortalidad, se encontró un OR ajustado 4,83 (IC-95%: 1,55- 15,03), valor estadísticamente significativo.

La reserva hepática se calculó de acuerdo al CP; el grupo de cirróticos vivos estuvo constituido por pacientes Child-Pugh C en 48,21%, Child-Pugh B en 42,86%; el valor promedio de Child-Pugh fue 9,35. En caso de los fallecidos, predominaron los cirróticos Child-Pugh C con 77,5%, seguido de pacientes Child-Pugh B con 22,5%, no se encontraron pacientes Child-Pugh A; en este grupo el Child-Pugh promedio fue 11,20. El puntaje promedio de MELD fue 14,52 en el grupo de cirróticos vivos, en el grupo de los fallecidos el valor promedio fue 18,2. La diferencia en los valores promedios de Child-Pugh y MELD en los grupos señalados, fue estadísticamente significativa ( $p = 0,000$  y  $p = 0,004$  respectivamente).

La analítica mostraba en el grupo de pacientes fallecidos valores promedio de bilirrubina de 156,08 mmol/l, albúmina 2,29 gr/dl, tiempo de protrombina de 16,99 seg., INR en 1,5, encontrándose diferencia estadísticamente significativa en los valores de bilirrubina ( $p = 0,009$ ) y albúmina ( $p = 0,000$ ) al compararlos con los valores hallados en cirróticos vivos; también se encontró en el grupo de fallecidos mayor disfunción renal, los que presentaron un promedio de creati-

nina de 135 mmol/l (vs. 102,5 mmol/l en grupo de cirróticos vivos) con  $p = 0,019$ , estadísticamente significativo.

La prevalencia de hiponatremia fue del 12,5% en el grupo de cirróticos vivos y 50% en el grupo de los fallecidos; el valor promedio de sodio sérico de 136 mEq/l y 130,8 mEq/l respectivamente, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,002$ ); la existencia de hiponatremia estuvo asociada a un incremento en la mortalidad (OR ajustado: 4,83; IC-95% 1,42 -16,49) estadísticamente significativo.

### **Características clínicas analíticas y factores asociados a hiponatremia en cirróticos con $\text{MELD} \geq 10$ hiponatremicos y normonatremicos (tabla 3, gráfico 1)**

Se determinaron las características clínicas, analíticas en cirróticos normonatremicos e hiponatremicos y la existencia factores de riesgo asociados al desarrollo de hiponatremia. Se trabajó con 69 pacientes cirróticos con  $\text{MELD} \geq 10$  normonatremicos y 27 cirróticos con  $\text{MELD} \geq 10$  hiponatremicos.

Los cirróticos hiponatremicos, presentaron una edad promedio de 61,67 años, hubo un leve predominio de mujeres (62,96%), y en su mayoría la causa más frecuente de cirrosis fue la infección por VHB y VHC (37,04%); el 66,70% tuvieron episodios previos de SAE. Las causas más frecuentes de internamiento fueron la EH y SAE con el 51,90% y 40,70% respectivamente. La presencia de SAE (en el examen físico y/o motivo de internamiento) se encontró en 24/27 pacientes.

Este grupo estuvo conformado predominantemente por cirróticos Child – Pugh C (92,6%) con un valor promedio de Child – Pugh de 11,81 y 19,85 de MELD. La analítica mostró un promedio de bilirrubina sérica de 151,03 mmol/l, albúmina en 2,32 gr/dl, tiempo de protrombina de 18,06 seg e INR de 1,59; al comparar estos valores con los encontrados en el grupo de cirróticos normonatremicos, se encontró diferencia estadísticamente significativa en los valores del Child - Pugh, MELD, albúmina, tiempo de protrombina y valor del INR; también se observó también niveles más elevados de creatinina 144,96 mmol /l (vs. 104,75 mmol /l en cirróticos normonatremicos),  $p = 0,036$ , diferencia estadísticamente significativa. La mortalidad en los cirróticos hiponatremicos fue proporcionalmente mayor al compararlo con el grupo de los normonatremicos (74,10 % vs. 28,99%, respectivamente).

Finalmente en el gráfico 1 se muestra la relación entre la presencia de normo o hiponatremia en cirróticos vivos y fallecidos para los distintos valores del MELD; la tendencia fue encontrar mayor frecuencia de hiponatremia en el grupo de cirróticos fallecidos a medida que aumento el valor del MELD; sin embargo no se determinó si las diferencias encontradas son estadísticamente significativas por no contar con un tamaño de muestra representativa para cada grupo.

## DISCUSIÓN

Existen trabajos donde se evalúan los diferentes factores pronósticos de mortalidad en cirróticos, y la presencia de hiponatremia es uno de los factores que más recientemente se ha tomado gran interés.

Se ha descrito que la hiponatremia en cirróticos con ascitis es usualmente dilucional, se acepta que el trastorno inicial sería el hemodinámico con vasodilatación arteriolar esplácnica secundaria a hipertensión portal con vasodilatación periférica, se produciría la activación del SNS, SRAA, secreción de ADH no osmótica con depuración de agua libre disminuida<sup>(6,7,9)</sup>; si el paciente está compensado la presión arterial se mantiene por incremento del volumen plasmático y el gasto cardíaco (circulación hiperdinámica), los sistemas hormonales activados buscarían mantener la presión arterial pero también provocarían la retención de sodio y agua dando lugar a la formación de ascitis y edemas<sup>(6,7,9,23)</sup>; Almudena y Vila<sup>(9,10)</sup> demostraron que pacientes con hiponatremia presentaban valores significativamente altos de norepinefrina, aldosterona, actividad de renina plasmática, una PAS reducida al compararlo con pacientes sin hiponatremia. La aparición de complicaciones, como infecciones bacterianas, producirían mayor deterioro de los parámetros clínicos y de la perfusión renal, se produciría un desequilibrio entre la síntesis de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras con desarrollo de isquemia y falla renal progresiva condición asociada a mortalidad<sup>(6,13)</sup>. En función a esto, en diferentes estudios<sup>(2,3,7,8)</sup> se ha postulado que la presencia de hiponatremia dilucional por ser un marcador de disfunción circulatoria y renal, sería predictor de mortalidad en el cirrótico; y es en este contexto que se evaluó, en este trabajo, si la presencia de hiponatremia, sería un factor de riesgo de mortalidad en el cirrótico

Nuestra muestra estuvo constituida por 96 pacientes de los cuales 40 fueron cirróticos fallecidos con MELD  $\geq$  10 (casos) y 56 cirróticos vivos con MELD  $\geq$  10 (controles).

La edad promedio de los pacientes fue de 60,06 años, siendo mayor en el grupo de pacientes fallecidos (63,92 años). En relación a esto, el estudio realizado por Roberts<sup>(12)</sup> sobre una población inglesa, encontró una población con edad promedio de 57,5 años y demostró, que la sobrevida a corto plazo estuvo afectada por la edad. Nuestros resultados son en parte similares a los encontrados por Roberts, se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar el promedio de edades entre los cirróticos vivos y fallecidos ( $p = 0,013$ ) y se demostró influencia de la edad en la sobrevida (OR ajustado = 1,04; IC-95%: 1-1,09); el leve predominio de mujeres en el grupo de pacientes fallecidos, no influyó en la mortalidad (OR ajustado = 0,93; IC-95%: 0,32 – 2,67).

En relación a la etiología de la cirrosis se acepta que esta varía según la edad, sexo, grupo étnico y lugar geográfico; en una población inglesa un estudio (12) reportó mayor prevalencia de cirrosis por alcohol; en poblaciones norteamericanas se ha reportado mayor frecuencia de cirrosis de etiología viral, siendo el VHC la causa más frecuente (68% - 55%), seguido de la cirrosis por alcohol (23% - 15%) (3,4); estudios en poblaciones asiáticas señalan a la etiología

viral como la causa más frecuente de cirrosis, en especial la secundaria a infección por VHB, así Po-Lin Tseng (15), refiere que la infección crónica por VHB es causa de más del 50% de la cirrosis; adicionalmente Lik- Yuen (16) demostró, en un porcentaje importante de pacientes (30- 32%) catalogados como criptogénicos, la presencia del VHB mediante detección de DNA del VHB por PCR en sangre o en tejido hepático (Infección oculta del VHB).

En el presente trabajo se encontró como etiología más frecuente de cirrosis, las infecciones por VHB y VHC, presentes en el 30,21% de los pacientes en general, en el 27,50% de cirróticos fallecidos y en el 37,04 % de cirróticos hiponatremicos siempre con predominio de la infección por VHB sobre el VHC; aunque en nuestro trabajo no se consignó la procedencia, ni la posible forma de adquisición del virus, asumimos que diferentes factores epidemiológicos podrían explicar el elevado porcentaje de cirrosis por VHB observado en nuestros pacientes y es que en nuestro país la prevalencia de hepatitis B varía entre 1-20%, las zonas hiperendémicas se localizan en la selva alta y zonas rurales de la selva baja, además de algunos valles en Abancay y Huanta (17) y, el VHB, como causa de cirrosis, ha sido reportado en porcentajes variables con rangos que van entre 20,2% - 8,0% y siempre mayor que VHC (18)

El conocer este perfil epidemiológico tiene relevancia en el manejo y en el pronóstico del paciente, así en algunos trabajos se ha demostrado incremento de la mortalidad en pacientes con hepatopatía viral y alcohólica descompensada a diferencia de pacientes con hepatopatías colestásicas(12,19). En cirrosis por VHB, se ha calculado una tasa de mortalidad entre 3,1 – 8% /año, una tasa de sobrevida a los 5 años entre 55- 84% después de establecida la cirrosis, la cual disminuiría hasta 14- 35% luego de la primera descompensación<sup>(15)</sup>, también influiría la replicación viral activa (presencia de DNA viral detectable en sangre o el Ag e del VHB), que estaría asociado a progresión de la enfermedad e incremento de la mortalidad<sup>(15)</sup>. En nuestro estudio no se demostró que la etiología (viral) influyera en la sobrevida (OR ajustado:0,85), aunque debemos considerar que se trabajó con un grupo pequeño de pacientes con VHB (24), además es posible que se haya subvalorado la real prevalencia de VHB pues tenemos un importante porcentaje de pacientes cirróticos en quienes no se determinó la etiología (12,5%).

Muchos de nuestros pacientes presentaron complicaciones mayores previas al último internamiento así se encontró que la existencia previa de SAE fue más frecuente en el grupo de pacientes fallecidos (70,0% vs. 37,5% en los cirróticos vivos) y en el grupo de cirróticos hiponatremicos (66,7% vs. 44,93% en los normonatremicos) se encontró que el desarrollo de SAE previo al internamiento, estuvo asociado a mayor mortalidad (OR ajustado: 3,42; IC-95%: 1,13 – 10,33).

La presencia de infección asociada, es otro factor de importancia pronóstica en el cirrótico, una revisión de sepsis en pacientes cirróticos(21) señala que la infección es responsable directa del 30-50% de las muertes y la mayor susceptibilidad de estos pacientes a las infecciones se debería a alteraciones de sistema inmunológico manifestadas por leu-

copenia, reducción de la proteína C, SRE poco activo, una producción aumentada de citoquinas y translocación bacteriana. Almudena (9) encontró complicaciones infecciosas, en el 31% de cirróticos hiponatremicos; Borzio<sup>(22)</sup> reportó infecciones en el 34% en cirróticos internados por descompensación y señaló como sistemas más afectados: el tracto urinario (41%) y el sistema digestivo (ascitis) en el 23%<sup>(22)</sup>. Nosotros encontramos esta complicación en el 50% de los pacientes internados, mayor en el grupo de los pacientes fallecidos (72,5% vs. 33,93%) así como en el grupo de cirróticos hiponatremicos (66,70 %, vs. el 43,48% en los normonatremicos); los pacientes presentaron una elevada frecuencia de infecciones concomitantes, mayor a lo reportado en otros estudios, pero debe considerarse que incluimos tanto las infecciones intra como extrahospitalarias. Al evaluar la patología infecciosa como factor de riesgo de mortalidad se encontró un valor de OR ajustado de 4,83 con IC-95%: 1,55- 15,03, concluyendo que es un factor de riesgo de mortalidad, hallazgo también reportado por Borzio<sup>(22)</sup>.

La EH y el SAE fueron las causas más frecuentes de internamiento tanto en el grupo de cirróticos fallecidos como los cirróticos hiponatremicos; el SAE como motivo de internamiento se encontró en el 19,79% de casos en general y al considerar la presencia de esta complicación (hallazgo en el examen físico y/o motivo de internamiento) se observó una prevalencia de 64,52%, que fue mayor en el grupo de cirróticos fallecidos (85%) y en el grupo de los hiponatremicos (92,6%). La presencia de SAE (hallazgo en el examen físico y/o motivo de internamiento) estuvo asociado a incremento en la mortalidad, pero no fue estadísticamente significativo (OR ajustado: 2,19; IC-95%: 0,61- 7,9); en el grupo de los hiponatremicos esta complicación si estuvo asociada a la presencia de hiponatremia (OR: 10,811; IC:2,37 – 49, 23).

En la literatura se señala que las complicaciones mayores de la cirrosis hepática como el sangrado digestivo, el SAE, la EH, estarían asociados a mayor mortalidad<sup>(1)</sup>, complicaciones que fueron más frecuentes en el grupo de cirróticos fallecidos y cirróticos hiponatremicos. En relación a la EH, se conocen varias teorías que explicarían su génesis, Restuccia (20) estudió la relación entre hiponatremia y encefalopatía e investigó los efectos de la hiponatremia dilucional en los osmolitos orgánicos cerebrales y demostró que la hiponatremia por si misma estaría asociada a la disminución de los osmolitos orgánicos cerebrales (siendo el principal el mioinositol (MI)), incluso sería el único predictor independiente de bajos niveles de MI intracelular; cambio que contribuye a la disfunción astrocitaria y la encefalopatía.

La presencia de complicaciones mayores como EH y SAE, están asociadas a un grado avanzado de disfunción hepatocelular como es el caso de los pacientes evaluados, lo que se determinó en forma más objetiva a través del Child-Pugh, MELD y la analítica; así se observó en el grupo de pacientes fallecidos y cirróticos hiponatremicos mayor proporción de cirróticos Child-Pugh C (77,5% y 92,6% respectivamente); en los cirróticos fallecidos el promedio del CP fue 11,20, con un promedio de MELD de 18,20; una tendencia muy similar se vio en el grupo de cirróticos hiponatremicos que tuvieron un promedio de CP de 11,81 y MELD de 19,85. En la analítica se encontró diferencia estadísticamente signifi-

ficativa para los valores de bilirrubina, albúmina y creatinina al comparar los grupos de cirróticos vivos y los fallecidos (en caso de los cirróticos normo e hiponatremicos, se encontró diferencia estadísticamente significativa además en el tiempo de protrombina y el INR). Otra alteración importante fue la mayor frecuencia de disfunción renal en los cirróticos fallecidos y cirróticos hiponatremicos; en relación a esto, diferentes investigadores han demostrado que la falla renal (evidenciada por aumento de la urea y/o creatinina), es un predictor independiente de sobrevida cuando se presenta durante la evolución natural de la enfermedad y cuando se presenta en descompensaciones agudas<sup>(2,9,11,14,15)</sup>; el valor pronóstico de esta variable es importante e incluso se señala que la ventaja del MELD sobre el Child-Pugh, radicaría en la inclusión de esta variable<sup>(11)</sup>. Estos resultados muestran que los cirróticos hiponatremicos constituyen un grupo especialmente vulnerable, tal como lo refiere la literatura<sup>(2,3,4,7,9,13)</sup> presentan un estado avanzado de disfunción hepática (presencia de ascitis al momento de internamiento, hipoalbuminemia, trastorno de la coagulación, CP y MELD altos), mayor disfunción renal y alta prevalencia de infecciones asociadas.

En relación a la hiponatremia dilucional, se ha reportado que su prevalencia se encuentra entre el 30 - 35%, de cirróticos internados<sup>(7,8,10)</sup>, Borroni (5) reportó esta complicación en el 29,8% de casos, mientras que Almudena<sup>(9)</sup> en el 34,8% en cirróticos con ascitis. En el presente estudio se encontró una prevalencia de hiponatremia de 28,13% (27/ 96 pacientes), presentándose hasta en el 50% de cirróticos fallecidos (20/40 pacientes), hiponatremia severa en el 27,50 % (vs. 3,57% en los cirróticos vivos) y se demostró que la presencia de hiponatremia y la severidad de la misma si estuvieron asociadas a mayor mortalidad en los cirróticos con MELD  $\geq 10$  (OR ajustado: 4,83; y OR crudo: 10,24 respectivamente); además, se encontró mayor mortalidad en el grupo de cirróticos hiponatremicos, 74,07% (vs. 28,99% en los normonatremicos). Hiponatremia también estuvo asociada a valores de CP y MELD altos, y a mayor frecuencia a SAE y EH.

En la literatura mundial se han señalado varios factores pronósticos de mortalidad en el cirrótico, Heumann (4) señala que el MELD, la ascitis persistente y la hiponatremia (< 135meq/l) serían predictores independientes de mortalidad temprana y como factores predictores de rápido deterioro clínico describe la ascitis persistente o refractaria, la presencia de hiponatremia, la reducción del clearance de agua libre, el incremento de la renina y norepinefrina plasmática, hipotensión arterial, el síndrome hepatorenal. Po- Ling Tseng (15) señaló, como factores pronósticos de mortalidad temprana en cirrosis descompensada por VHB, un valor de bilirrubina  $\geq 320$  UI/L, prolongación del tiempo de protrombina > 7 seg, encefalopatía hepática grado III, Child-Pugh  $\geq 10$  y MELD  $\geq 25$ ; Borroni (5) señaló como predictores de mortalidad temprana elevados valores de bilirrubina y urea, además encontró que hiponatremia se asoció a mayor mortalidad. Longheval<sup>(13)</sup> al realizar un estudio de modelos predictivos de sobrevida a corto y largo plazo en cirróticos, encontró que las variables que influyeron en la sobrevida a corto plazo fueron la bilirrubina, la creatinina y el INR y en relación al pronóstico a largo plazo, se incluyó a la albúmina. Northup (14), encontró otros factores pronósticos de mortalidad



como la falla renal, cardíaca y el sangrado digestivo variceal. La hiponatremia ya se señalaba como factor pronóstico de mortalidad tal como lo encontrado en nuestro estudio.

En el presente trabajo queremos hacer énfasis en la utilidad de la determinación de sodio sérico en el cirrótico, pues la hiponatremia es resultante de disfunción circulatoria renal severa y su presencia esta asociada a menor sobrevida; es una variable objetiva y la información ofrecida es de mucha ayuda en la evaluación pronóstica del paciente.

## CONCLUSIONES

1. Se encontró una prevalencia de hiponatremia de 28,13% en cirróticos internados con MELD  $\geq 10$ .
2. La presencia de hiponatremia fue factor pronóstico independiente de mortalidad en cirróticos internados con MELD  $\geq 10$  (OR: 4,83 IC-95%:1,42- 16,49).
3. El antecedente de ascitis y la infección asociada fueron los factores de riesgo independientes de mortalidad en los cirróticos internados con MELD  $\geq 10$ .
4. Los cirróticos hiponatremicos presentaron mayor deterioro de la función hepática, disfunción renal y mayor mortalidad que los cirróticos normonatremicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. BERENQUER J, BERENQUER M, PONCE J, PRIETO M, SALA T. Gastroenterología y Hepatología. 3era edición. España: Ediciones Harcourt; 2002
2. RUF A.E., KREMERS W.K, CHAVEZ L, DESCALZI V.I, VILLAMIL F.G, Podesta L.G. Addition of serum sodium into the MELD Score predicts waiting List Mortality better than MELD alone. Liver Transplantation. 2005; 3: 336- 343.
3. BIGGINS S. W , RODRIGUEZ H. J, BACCHETTI P, BASS N, ROBERTS J. and Terrault N. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. Hepatology 2005; 41:32- 39.
4. HEUMAN D.M, ABOU-ASSI S.G, HABIB A, WILLIAMS L. M, STRAVITZ R.T , et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. Hepatology. 2004; 4: 802-810.
5. BORRONI G, MAGGI A, SANGIOVANNI A, CAZZANIGA M, SALERNO F. et al. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. Dig. Liver Dis 2000; 32: 605-610
6. ORTEGA F, CAMPISTOL J.M Y RODES J. VIII Simposio internacional del Instituto "Reina Sofía" de Investigación Nefrológica, 15-16 de noviembre del 2001. Barcelona: Aula Médica Ediciones. Vol XXII, suplemento 5; 2002.
7. GUEVARA M, GINES P. Problemas en el manejo del paciente con cirrosis. Hiponatremia Dilucional en la cirrosis. Curso de Post-grado de Hepatología. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2005; 35: 18-22
8. GINES P, BERL T, BERNARDI M, BICHET D, HAMON G, JIMENEZ W, LIARD J.F et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. Hepatology. 1998; 3: 815-864
9. PORCEL A, DIAZ F, RENDON P, MACIAS M, MARTIN-HERRERA L, GONZALES J. Dilutional Hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. Arch. Intern. Med. 2002; 162: 323- 328.
10. VILA M.C, COLL S, SOLA R, ANDREU M, GANA J AND MARQUEZ J. Total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites and dilutional hyponatremia. The American Journal of Gastroenterology. 1999; 8: 2219- 2223.
11. GIANNINI E, BOTTA F, FUMAGALLI A, MALFATTI F, TESTA E, CHIARBONELLO B et al. Clinical studies: Can inclusion of serum creatinine values improve the Child- Turcotte- Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end- stage-liver disease score in the short -term prognostic assessment of cirrhotic patients. Liver international. 2004: 24: 465- 470
12. ROBERTS S.E, GOLDACRE M AND YEATES D. Trends in mortality after hospital admission for liver cirrhosis in an English population from 1968- 1999. GUT. 2005; 54: 1615-1621.
13. LONGHEVAL G, VEREERSTRAETEN P, THIRY P, DELHAYE M, LE MOINE O, et al. Predictive Models of Short - and Long-Term Survival in patients with non biliary Cirrhosis. Liver Transplantation. 2003;3:260- 267.
14. NORTHUP P.G, WANAMAKER R.C, LEEV, ADAMS R.D and Berg C. Model for End- Stage Liver Disease (MELD) Predicts Nontransplant Surgical Mortality in patients with cirrhosis. Annals of Surgery. 2005; 2: 244- 251.
15. TSENG P-L, LU S-N, TUNG H-D, WANG J-H, CHANGCHI C-S. Determinants of early mortality and benefits of lamivudine therapy in patients with Hepatitis B virus- related decompensated liver cirrhosis. Journal of Viral Hepatitis. 2005; 12: 386- 392.
16. LIK-YUEN CHAN H, WOON-CHOI TSANG S, WAI-YEE LEUNG N, CHI-HANG TSE, YUI HUI, SIU-LUN TAM J, et al. Occult HBV Infection in Cryptogenic Liver cirrhosis in an Area with High prevalence of HBV Infection. The American Journal of Gastroenterology. 2002; 5: 1211- 1215
17. BUSTIOS SANCHEZ C. TEMA DE REVISIÓN: Prevención de la Hepatitis Viral B. Enfermedades del Aparato Digestivo. Revista de la Asociación de Médicos gastroenterólogos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. 2003; 2: 14-18.
18. DAVALOS MOSCOL M. Tema de revisión: Epidemiología de la cirrosis Hepática en el Perú. Enfermedades del Aparato Digestivo. Revista de la Asociación de Médicos gastroenterólogos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. 2003; 2: 26-28.

- 
19. TSAIA M-H, PENG Y-S, LIEN J-M, WENG H-H, HOA Y-P et al. Multiple Organ system failure in critically ill cirrhotic Patients. A comparison of two multiple organ dysfunction / failure scoring systems. *Digestion*. 2004; 69: 190- 200.
  20. RESTUCCIA T, GOMEZ B, GUEVARA M, ALESSANDRIA C, TORRES A, GINES P. Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2004; 6: 1613- 1621.
  21. WONG F, BERNARDI M, BALK R, CHRISTMAN B, MOREAU R, GARCIA-TASO G, et al. Behalf of the International Ascites Club. Sepsis in cirrhosis: Report on the 7 th meeting on the international Ascites Club. *Gut*. 2005; 54: 718- 725
  22. BORZIO M, SALERNO F, PIANTONI L, CAZZANIGA M, ANGELI P, BISSOLI F et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis*. 2001; 33:9-12.
  23. BLENDIS L, WONG F. The natural History and management of hepatorenal disorders: from pre-ascites to hepatorenal syndrome. *Clinical Medicine*. 2003; 2: 154-159.