

VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPONATREMIA EN PACIENTES CIRRÓTICOS INTERNADOS EN UN HOSPITAL DE SEGUNDO NIVEL

SEBASTIÁN MATHURIN,* BRUNO PARADISO, NATALIA DASCANI, JORGELINA PRESTERA, YAMILE LLAHYAH, JORGE BITAR, LAURA GARCÍA LODI, ENRIQUE FONAROFF.

Servicio de Clínica Médica, Hospital Intendente Carrasco, Rosario

Resumen

Introducción: La hiponatremia es una alteración frecuente en pacientes con cirrosis, debido principalmente a un deterioro en la capacidad de eliminar agua libre. La prevalencia y el significado clínico de la hiponatremia en diferentes poblaciones de pacientes con cirrosis no han sido estudiadas extensamente.

Objetivo: Evaluar la prevalencia, factores predisponentes, asociaciones clínicas y pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos internados en un hospital de segundo nivel.

Pacientes: Fueron estudiadas en forma prospectiva 109 internaciones consecutivas de 78 pacientes (71 hombres y 7 mujeres) con cirrosis ingresados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital I. Carrasco desde marzo del 2004 a abril del 2006; la edad media (\pm DS) fue de 51,4 \pm 7,6 años. La etiología de la cirrosis fue el alcohol en 72 pacientes (92%).

Método: Los niveles de sodio sérico fueron determinados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones. Se compararon los factores predisponentes, características clínicas y mortalidad entre los pacientes con hiponatremia (<130 mEq/l) e hiponatremia severa (<125 mEq/l) con los sin hiponatremia.

Resultados: Trece pacientes (16,6%) fallecieron durante la internación, con 11,9% de mortalidad hospitalaria. El índice de Child-Pugh (CP) registró, A: 3 (3%); B: 23 (21%) y C: 83 (76%). En 48 (44%) de las internaciones se halló hiponatremia y en 18 (16,5%) hiponatremia severa con mortalidad hospitalaria de 20,8% y 38,8%. La mortalidad hospitalaria de los pacientes con natremia \geq 130 mEq/l y \geq 125 mEq/l, alcanzó 4,9% y 6,5%, respectivamente. La hiponatremia durante la internación se asoció con mortalidad, con un cociente de probabilidades (OR) de 5,088 (IC 95% 1,178-25,118; $p=0,025$), al igual que la hiponatremia severa con un OR 9,015 (IC 95% 2,194-38,290; $p=0,001$). Se encontró asociación significativa con insuficiencia renal (creatininemia >1,5 mg%), ascitis, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl), peritonitis bacteriana espontánea e índice de Child-Pugh C. No se encontró asociación con infecciones ni con hemorragia digestiva. Los pacientes con y sin hiponatremia tuvieron un índice de CP de 12,2 \pm 2,11 ($X\pm$ DS) y 10,31 \pm 1,99 respectivamente ($p<0,05$).

Conclusión: La hiponatremia en los pacientes cirróticos internados resultó un factor pronóstico negativo asociado a mayor mortalidad temprana. La hipótesis de que la hiponatremia es un marcador precoz de la disfunción circulatoria causada por la enfermedad hepática avanzada resulta avalada por su asociación con otros hallazgos clínicos.

Palabras clave: cirrosis; ascitis; hiponatremia dilucional

PROGNOSTIC VALUE OF HYPONATREMIA IN CIRRHOTIC PATIENTS ADMITTED TO A REFERRAL HOSPITAL.

Summary

Introduction: The hyponatremic state is a frequent feature in cirrhotic patients mainly due to a reduction in the capacity to eliminate free water. The prevalence and the clinical significance of hyponatremia in different populations of patients with cirrhosis have not been studied extensively.

* Correo electrónico: samathurin@yahoo.com.ar

Objective: To assess the prevalence, predisposing factors, clinical associations and prognostic impact of hyponatremia in cirrhotic patients admitted to a referral hospital.

Patients: From March 2004 to April 2006, 109 consecutive admissions of 78 cirrhotic patients to the Service of Internal Medicine, Intendente Carrasco Hospital in the city of Rosario, Argentina, have been prospectively analyzed. Patients: 71 men and 7 woman, mean age (\pm SD) 51.4 \pm 7.6 years. Alcohol represented the major cause of cirrhosis (92%).

Method: Serum sodium concentration was determined at admission and at least once a week in all hospitalizations. Predisposing factors, clinical features, and mortality in patients with hyponatremia (<130 mEq/l) and severe hyponatremia (<125 mEq/l) were compared to those observed in patients without hyponatremia.

Results: During hospitalization 13 (16.6%) patients died—hospital mortality rate, 11.9%—. Child-Pugh (CP) score was: A: 3 (3%); B: 23 (21%) and C: 83 (76%). Hyponatremia was detected in 48 hospitalizations (44%) and severe hyponatremia, in 18 (16.5%). In-hospital mortality rate was 20.8% and 38.8%, compared to 4.9% and 6.5% among patients with sodium levels ≥ 130 mEq/l and ≥ 125 mEq/l respectively. Hyponatremia detection during hospitalization was related to mortality with an odds ratio (OR) of 5.088 (CI 95% 1.178-25.118; $p=0.025$); corresponding figures for severe hyponatremia were: OR 9.015 (CI 95% 2.194-38.290; $p=0.001$).

A relevant association with kidney failure (creatininemia >1.5 mg/dl), ascites, hepatic encephalopathy, hypoalbuminemia (<2.5 g/dl), spontaneous bacterial peritonitis and Child-Pugh score C was found. There was no association with infection or digestive hemorrhage. Patients with or without hyponatremia showed a mean CP score (\pm SD) of 12.2 \pm 2.1, 1 and 10.31 \pm 1.99 respectively ($p<0.05$).

Conclusion: The appearance of hyponatremia in hospitalized cirrhotic patients represents a negative prognostic factor, associated with an increase of early mortality. The clinical associations found in the present series support the hypothesis that hyponatremia is an early sign of circulatory dysfunction caused by the advanced hepatic illness.

Key words: cirrhosis; ascitis; dilutional hyponatremia

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática, principalmente secundaria a alcoholismo, representa una causa habitual de internación en nuestro medio con una mortalidad hospitalaria elevada debido a sus múltiples complicaciones. Nuestro hospital integra la red de salud municipal como efector de segundo nivel de atención asistiendo a un gran número de pacientes con esta patología que requieren internación.

La hiponatremia es una alteración frecuente en pacientes con cirrosis, debido principalmente a un deterioro en la capacidad de eliminar agua libre. La fisiopatología de la retención de agua es compleja y comprende varios factores. Uno de los mecanismos principales es el aumento de la hormona antidiurética por liberación no osmótica a consecuencia del volumen intravascular efectivo reducido. La reducción del aporte de sodio al túbulo distal secundaria a la disminución del filtrado glomerular y la reabsorción excesiva de sodio en el túbulo proximal también son causa de la alteración en la eliminación de agua libre de los pacientes con cirrosis y

ascitis. En otros casos la hiponatremia se desarrolla como consecuencia de una pérdida importante del líquido extracelular, ya sea por vómitos o diarrea, o a nivel renal por el uso de diuréticos.¹⁻³

La importancia de la hiponatremia para establecer el pronóstico de los pacientes con cirrosis internados en una sala general no es coincidente en todos los estudios publicados y no es utilizada habitualmente con este fin. De todas maneras aquellos marcadores de los trastornos hemodinámicos que ocurren en las etapas avanzadas de la cirrosis, como la ascitis persistente o refractaria, la reducción de la depuración de agua libre, el aumento de renina plasmática y norepinefrina, la presión arterial sistémica baja o la misma hiponatremia han sido predictores de falla hepatorenal y/o muerte en diferentes estudios.⁴⁻⁸ Por otro lado la prevalencia y el significado clínico de la hiponatremia en diferentes poblaciones de pacientes con cirrosis no han sido estudiadas extensamente.⁹ Con el propósito de evaluar la prevalencia, factores predisponentes, asociaciones clínicas y el valor pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos

internados en una sala general realizamos el presente estudio prospectivo en una población de pacientes predominantemente alcohólicos que asisten al Hospital Intendente Carrasco.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes: Estudio observacional prospectivo. Fueron estudiadas 109 internaciones consecutivas de 78 pacientes con cirrosis ingresados en el Servicio de Clínica Médica del Hospital Int. Carrasco desde marzo del 2004 a abril del 2006. El estudio consecutivo de los pacientes internados se utilizó para evitar cualquier sesgo en la selección de pacientes. Se incluyeron 71 hombres y 7 mujeres. Edad promedio (\pm DS): 51.4 \pm 7.6 años (rango 37-77 años). La etiología de la cirrosis fue el alcohol en 72 pacientes (92%). Durante el período del estudio se internaron 2, 3 y 4 veces, 13, 6 y 2 pacientes respectivamente

El diagnóstico de cirrosis se basó en criterios clínicos, de laboratorio y ecográficos o por biopsia hepática. La clasificación de Child-Pugh se utilizó para determinar la severidad de la disfunción hepática.

Se utilizaron los siguientes criterios de exclusión:

1. Infección por HIV
2. Insuficiencia cardíaca (Fracción de eyección <0,40)
3. Enfermedad neoplásica
4. Estadía hospitalaria menor de 48 horas

Criterios para el diagnóstico de infección: Se consideró infección cuando se identificó un órgano específico afectado. Se diagnosticó peritonitis bacteriana espontánea (PBE) cuando el recuento de PMN del líquido ascítico fue mayor de 250/mm³ independientemente de los resultados de los cultivos. Las neumonías fueron confirmadas con criterios clínicos, de laboratorio y radiológicos. Las infecciones urinarias (IU) se diagnosticaron con laboratorio: leucopocituria más urocultivo positivo con o sin síntomas. Las infecciones cutáneas se confirmaron de acuerdo con criterios clínicos. Otras infecciones se confirmaron con métodos específicos.

Método: Los niveles de sodio sérico fueron determinados al ingreso y repetidos al menos semanalmente en todas las internaciones. Los factores predisponentes, características clínicas, y mortalidad de los pacientes con hiponatremia (<130 mEq/l) e hiponatremia severa (<125 mEq/l) fueron comparados con los de los pacientes sin hiponatremia. Este valor de corte ha sido utilizado en estudios previos.¹⁰ Para el análisis estadístico se tomaron los valores más bajos de sodio durante la internación. De igual manera se analizaron los valores más bajos de hema-

tocrito, hemoglobina, plaquetas, proteinemia, albuminemia, colinesterasa y los más elevados de ASAT, ALAT, gamaglutamiltranspeptidasa (GGT), bilirrubinemia, tiempo de protrombina, uremia y creatininemia.

Como resultado final del estudio se consideró el alta o el óbito durante la internación.

Las técnicas estadísticas utilizadas fueron el test de Chi-cuadrado para estudiar asociación entre variables categóricas, estimación de porcentajes y cocientes de probabilidades con sus respectivos intervalos de confianza y la prueba *t* de Student para variables continuas. El nivel de significación considerado para el análisis estadístico fue del 5%.

RESULTADOS

Fallecieron 13 pacientes (16,6%) durante la internación con una mortalidad hospitalaria de 11,9%. Tuvieron un índice de Child-Pugh (CP), considerado por cada internación, clase A: 3 (3%); B: 23 (21%) y C: 83 (76%). Se determinó la presencia de encefalopatía hepática en 48 (44%) ingresos y de ascitis en 83 (76%). El promedio de días de internación fue de 14,6 días con un rango de 3 a 70 días. Los pacientes con hiponatremia tuvieron más días de internación con un promedio de 19,6 días (rango 3-70) que los pacientes con sodio sérico igual o mayor a 130 meq/l, los que tuvieron un promedio de 10,7 días (rango 3-24); $p=0.0002$. No hubo diferencias significativas en la distribución de la edad, en la relación hombre/mujer ni en la etiología de la cirrosis en ambos grupos.

Se detectó hiponatremia en 48 internaciones (44%) e hiponatremia severa en 18 (16,5%), con una mortalidad hospitalaria del 20,8% y 38,8%, comparado con un 4,9% y un 6,5% en pacientes con sodio igual o mayor a 130 mEq/l y mayor o igual a 125 mEq/l respectivamente (ver figuras 1 y 2). La presencia de hiponatremia durante la internación se asoció a mortalidad con OR de 5,088 (IC 95% 1,178-25,118; $p=0,025$), al igual que la hiponatremia severa con OR de 9,015 (IC 95% 2,194-38,290; $p=0,001$).

Se encontró asociación significativa con insuficiencia renal (creatininemia > 1,5 mg/dl), ascitis, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl) e índice de Child-Pugh C. La frecuencia de hiponatremia en pacientes con ascitis fue de 50,6%. No se encontró asociación con infecciones ni con hemorragia digestiva (ver tablas I y II y figuras 3 y 4). Las infecciones tuvieron una alta incidencia en la población estudiada (49,5%) y si bien no hubo diferencias significativas entre ambos grupos cuando se consideraron todas las infecciones, al analizar la

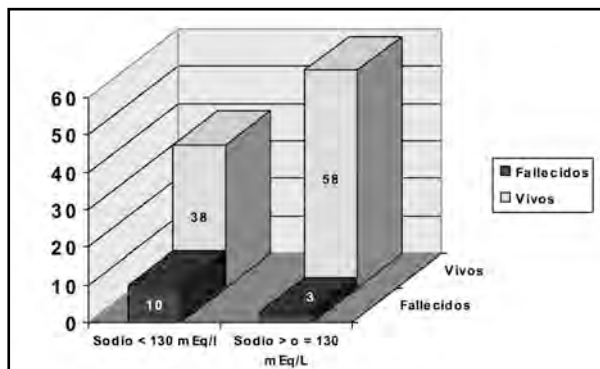


Figura 1. Mortalidad en pacientes cirróticos con hiponatremia. OR (IC95%): 5,088 (1,178-25,118) p = 0,025.

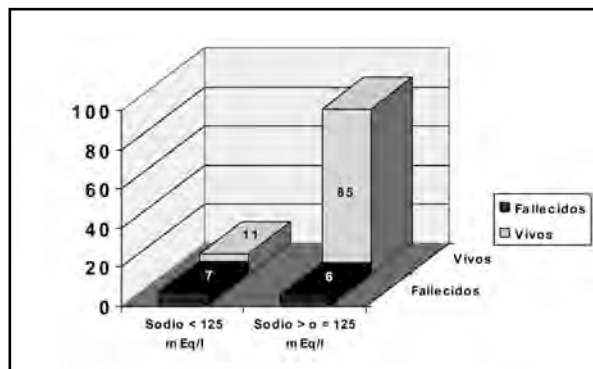


Figura 2. Mortalidad en pacientes cirróticos con hiponatremia severa. OR (IC95%): 9,015 (2,194-38,290). p = 0,001

PBE por separado se encontró una mayor frecuencia de esta complicación en los pacientes con hiponatremia. La frecuencia de hemorragia gastrointestinal fue baja en esta población (10%) dado que se incluyeron pacientes internados en sala general de un hospital de segundo nivel, siendo similar en los dos grupos, lo que indica una falta de asociación entre el valor del sodio sérico y esta complicación severa de la hipertensión portal.

Los pacientes con y sin hiponatremia tuvieron un índice de CP promedio (\pm DS) $12,2 \pm 2,11$ y $10,31 \pm 1,99$ respectivamente ($p < 0,05$). Los 18 pacientes con sodio menor de 125 mEq/l tuvieron un índice de CP C.

En relación con las enzimas hepáticas se observó un aumento de ASAT en relación con ALAT, con un aumento de la GGT en ambos grupos con y sin hiponatremia lo que permite inferir el consumo activo de alcohol y una alta frecuencia de hepatitis alcohólica agregada a la hepatopatía crónica en la población estu-

diada. El grupo con hiponatremia tuvo un mayor aumento en promedio de ASAT que el grupo sin hiponatremia (ver tabla II).

Con respecto a la causa y al momento de presentación de la hiponatremia ($n=48$), 29 casos (60,4%) tuvieron hiponatremia desde el ingreso, de los cuales 21 (43,7%) no estaban en tratamiento con diuréticos, 18 (37,5%) tenían ascitis y 11 (22,9%) ingresaron sin infección ni hemorragia digestiva. En estos 11 casos puede considerarse el diagnóstico de hiponatremia espontánea asociada a ascitis como causa principal. De los 19 casos (39,6%) que desarrollaron hiponatremia durante la internación, 17 tenían ascitis y recibieron tratamiento diurético; de ellos 8 presentaron infecciones (2 al ingreso y 6 intrahospitalarias) con múltiples causas de hiponatremia, no siendo posible determinar el mecanismo principal. De los 13 pacientes que fallecieron, 10 tuvieron hiponatremia; en 8 de estos pacientes

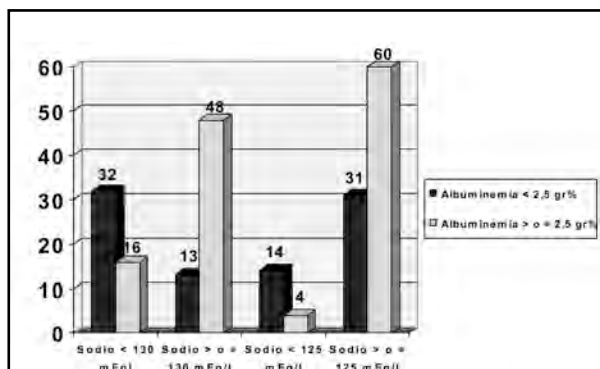


Figura 3. Albuminemia en pacientes cirróticos con hiponatremia. Sodio <130 mEq/l: OR (IC95%): 7,385 (2,895-19,232), p = 0,0001. Sodio < 125 mEq/l: OR (IC95%): 6,774 (1,858-26,883), p = 0,002.

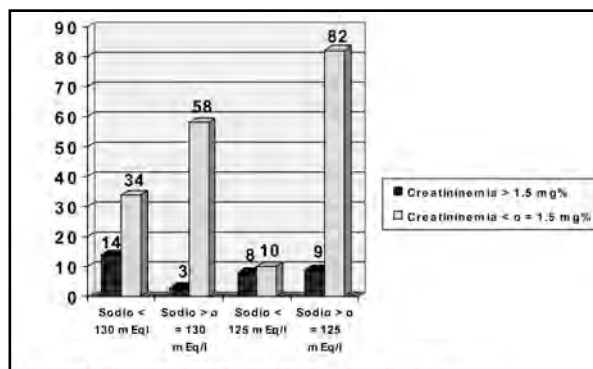


Figura 4. Insuficiencia renal en pacientes cirróticos con hiponatremia. Sodio <130 mEq/l: OR (IC95%): 7,961 (1,937-37,854) p = 0,002. Sodio < 125 mEq/l: OR (IC95%): 7,289 (1,996-27,239) p = 0,001

Tabla I: Características epidemiológicas y clínicas en pacientes cirróticos con y sin hiponatremia (sodio < 130 mEq/l).

Características epidemiológicas y clínicas	Sodio < 130 mEq/l (n = 48) n (%)	Sodio >= 130 mEq/l (n = 61) n (%)	Valor p OR (IC95%)
Hombres	41 (85,4)	50 (81,9)	NS
Edad*	52 (8,24)	51 (7,18)	NS
Edad mediana (rango)	50 (37-71)	51 (39-77)	NS
Días de internación*	19,6 (16,8)	10,7 (5,5)	0,0002
Causa Alcohol	46 (95,8)	57 (93,4)	NS
Child-Pugh C	42 (87,5)	41 (67,2)	0,025 3,4(1,1-10,6)
Child-Pugh*	12,2 (2,11)	10,31 (1,99)	0,000005
Ascitis	42 (87,5)	41 (67,2)	0,025 3,4(1,1-10,6)
Encefalopatía hepática	29 (60,4)	19 (31,1)	0,005 3,3(1,4-8)
Infecciones	25 (52)	29 (47,5)	NS
PBE**	11 (22,9)	3 (4,9)	0,013 5,7(1,3-28)
Hemorragia digestiva	6 (12,5)	5 (8,1)	NS

* Los datos se expresan como media (DS)

** Peritonitis bacteriana espontánea

Tabla II: Valores de laboratorio de acuerdo con la presencia o ausencia de hiponatremia (sodio < 130 mEq/l).

Laboratorio	Sodio < 130 mEq/l (n= 48)	Sodio >= 130 mEq/l (n=61)	Valor p
Hematocrito (%)*	27,31 (5,76)	29,9 (6,01)	0,02
Hemoglobina (g/dl)*	8,98 (2,03)	9,9 (1,99)	0,01
Plaquetas (por mm ³)*	137.416 (53.720)	162.951 (78.417)	0,04
Uremia (mg/dl)*	67,77 (45,09)	33,81 (23,84)	0,00001
Creatininemia (mg/dl)*	1,45 (1,09)	0,83 (0,28)	0,00004
Bilirrubinemia total (mg/dl)*	10,53 (8,89)	6,23 (8,47)	0,01
Tpo. de protrombina (seg)*	20,84 (6,7)	17,72 (5,11)	0,007
AST** (U/l)*	140,89 (136,56)	96,01 (59,71)	0,02
ALT** (U/l)*	51,43 (50,76)	39,77 (30,82)	0,14
Fosfatasa alcalina (U/l)*	560,31(732,14)	435,32(332,81)	0,23
Ggt** (U/l)*	240,33(248,61)	351,11(544,8)	0,19
Colinesterasa (U/l)*	2051,93 (966,19)	2638,21(1111,55)	0,004
Albuminemia (g/dl)*	2,4 (0,38)	2,66 (0,38)	0,0007
Proteinemia (g/dl)*	6,19 (0,93)	6,58 (0,89)	0,02

* Los datos se expresan como media (DS).

** AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanino aminotransferasa; Ggt: gamma-glutamil transpeptidasa.

el sodio sérico menor de 130 mEq/l fue detectado en el ingreso. Solamente 6 pacientes tuvieron hiponatremia sin ascitis, 3 de los cuales tenían neumonía. En un solo caso la natremia fue menor de 125 mEq/l.

DISCUSIÓN

En pacientes con cirrosis avanzada frecuentemente se produce un trastorno en la capacidad renal para regular el balance de agua.^{2,11} La hiponatremia dilucional (sodio sérico < 130 mEq/l) es la principal consecuencia clínica de esta alteración, que ocurre a pesar de la gran retención de sodio que tienen estos pacientes, dado que el agua se reabsorbe en exceso al sodio debido principalmente a una disminución de la depuración de agua libre por secreción no osmótica de la hormona antidiurética,

secundaria a la disfunción circulatoria y la hipovolemia efectiva.³ La prevalencia reportada de hiponatremia en pacientes con cirrosis y ascitis es de aproximadamente 27-44%.^{2,4-6,10,12} Más de dos tercios de los cirróticos internados tienen un manejo inadecuado del agua a nivel renal evidenciado por una incapacidad para eliminar una sobrecarga de agua. La retención de agua usualmente ocurre en etapas tardías de la enfermedad, sigue a la retención de sodio y se considera un indicador pronóstico negativo mostrando una adecuada correlación con la sobrevida.^{2,5} También se ha demostrado su utilidad como marcador de la disfunción circulatoria que produce la paracentesis evacuadora de gran volumen.^{13,14}

Hasta hace poco tiempo, los resultados respecto a la utilidad de la hiponatremia como marcador pronóstico independiente en pacientes con cirrosis y ascitis eran conflictivos, siendo subestimada en la evaluación del riesgo de muerte, siendo utilizada por ejemplo para priorizar pacientes en lista de espera para trasplante hepático. En el estudio de Porcel y col. la hiponatremia de presentación espontánea se asocia con menor sobrevida y mayor incidencia de síndrome hepatorenal y mortalidad comparada con la secundaria a factores precipitantes (hemorragias e infecciones), aunque sólo fueron factores predictores independientes de mortalidad la uremia, el índice de Child-Pugh y el hepatocarcinoma. Estos autores concluyen que si bien existe asociación entre bajo sodio plasmático y mortalidad, no constituye un valor pronóstico independiente. Una posible explicación puede ser el escaso número de pacientes incluidos, comparado con otros estudios.¹⁰ Por otro lado el valor pronóstico de la hiponatremia ha sido demostrado tanto en estudios observacionales⁴ como en estudios randomizados y controlados de paracentesis terapéutica o de *shunt* portosistémico intrahepático transyugular.^{13,15}

Recientemente se ha estudiado el valor pronóstico de la hiponatremia en pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático.¹⁶⁻¹⁹ Teniendo en cuenta el gran número de pacientes que necesitan trasplante hepático y las dificultades para su realización es de fundamental importancia contar con parámetros confiables que permitan predecir la probabilidad de muerte en breve plazo para su ubicación prioritaria en la lista de espera. Con este fin surgió el MELD que fue revalidado en diferentes estudios de centros donde se realizan dichas intervenciones. Este *score* contempla fundamentalmente el tiempo de protrombina con RIN, bilirrubina y creatinina en plasma. Es así como los pacientes con alto puntaje tienen una alta mortalidad a corto plazo y son priorizados en las listas. Sin embargo se ha visto que por

debajo de cierto puntaje y pese al menor riesgo de acuerdo al *score* hay un subgrupo que desarrolla complicaciones y mueren tempranamente sin llegar al trasplante. Se sabe que la evaluación de la disfunción circulatoria y renal tiene mejor valor pronóstico que la función hepática en pacientes con cirrosis; a su vez la aparición de hiponatremia es más precoz respecto al aumento de la creatinina sérica, cuya medición en pacientes cirróticos puede infravalorar el deterioro circulatorio.⁵ Varios estudios en los que se agregó al MELD el sodio sérico como marcador pronóstico, demostraron que la hiponatremia es un indicador de mal pronóstico independiente y que cuando se agrega al MELD es superior a éste, principalmente en los pacientes que tienen un puntaje menor a 21 según el estudio de Heuman y col., ya que con valores mayores de 21 sólo el *score* MELD fue predictor independiente de mortalidad. El riesgo varió en forma continua con la disminución del sodio.¹⁶ En nuestro país un estudio confirmó la relación entre hiponatremia (sodio \leq 130 mEq/l) y mortalidad en pacientes en espera de trasplante hepático y la mejoría del valor predictivo de mortalidad del *score* MELD con el agregado del sodio sérico en esta población, siendo la hiponatremia un marcador más sensible y temprano que la creatinemia para detectar las alteraciones renales y/o las disfunciones circulatorias de los pacientes con cirrosis avanzada.¹⁷

Borroni y col. reportan una prevalencia de hiponatremia de 29,8% en pacientes internados (57 de 191). La misma se asoció con infecciones, ascitis y tratamiento crónico con diuréticos pero no con hemorragia digestiva ni con insuficiencia renal. Sólo 3 casos fueron definidos como espontáneos. La mortalidad hospitalaria fue mayor en los pacientes con hiponatremia (26,3% *versus* 8,9% en los pacientes sin hiponatremia). Un 13% tuvo hiponatremia severa (<125 mEq/l) durante la internación, con 48% de mortalidad; la mayoría se hallaban infectados.⁴ En nuestro estudio encontramos mayor prevalencia de hiponatremia e hiponatremia severa asociada con menor mortalidad no encontrando asociación con infecciones generales pero sí con peritonitis bacteriana espontánea.

En el estudio de Follo y col.,²⁰ el sodio sérico antes del inicio de una peritonitis bacteriana espontánea fue un predictor independiente de la disfunción renal que desencadena esta complicación infecciosa. Estos datos sugieren que la hiponatremia dilucional debe ser tenida en cuenta como un marcador pronóstico temprano de mala evolución, prediciendo el desarrollo de complicaciones más graves. Recientemente se ha publicado el

mayor estudio epidemiológico prospectivo en pacientes con ascitis por cirrosis y la prevalencia de hiponatremia y sus complicaciones incluyéndose 983 pacientes ambulatorios e internados en 28 centros de diferentes regiones del mundo. No se estudió la mortalidad.

En pacientes internados la frecuencia de un sodio sérico menor o igual a 130 mEq/l fue del 28%, siendo menor en los pacientes ambulatorios (13,8%). Se refiere una menor frecuencia de hiponatremia en Sudamérica en comparación con Europa aunque sólo se incluyeron dos centros de Brasil que ingresaron 74 casos. La presencia de hiponatremia se asoció fuertemente con la severidad de la cirrosis medida por la clase de CP, la severidad de la ascitis, la insuficiencia renal y la frecuencia de encefalopatía hepática, PBE y el síndrome hepatorenal pero no con hemorragia digestiva, coincidentes con los hallazgos de nuestro trabajo.⁹

Nuestro estudio prospectivo observacional cuenta con un número de pacientes significativo, la gran mayoría cirróticos de sexo masculino y alcohólicos. Se sabe que la causa de la hepatopatía no es una variable que modifique mortalidad. Sin embargo la predominancia en nuestra casuística del alcoholismo como causa refleja una problemática social profunda, donde el estado nutricional deficiente, en algunos casos con grados severos de desnutrición, genera un escenario particular respecto a otras causas de cirrosis hepática. El fin que nos planteamos fue valorar la importancia de la hiponatremia como factor pronóstico de los pacientes que se internan habitualmente en nuestro servicio, y las asociaciones clínicas de este marcador de disfunción circulatoria con otras condiciones relacionadas a la hepatopatía crónica durante la internación. En nuestro estudio la prevalencia de hiponatremia fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron durante la internación (20,8%) que en aquellos que sobrevivieron a la misma (4,9%); ver figura 1. De igual manera los pacientes con hiponatremia tuvieron una mayor falla hepática que aquéllos con sodio normal o levemente disminuido (Tabla I y II). No sorprende observar una fuerte correlación entre la hiponatremia e hipoalbuminemia, ascitis y encefalopatía hepática ni que la totalidad de los pacientes con hiponatremia menor a 125 mEq/l eran clase C en la clasificación de Child-Pugh. En el estudio de Herman y col., la hiponatremia sólo confirmó su valor como marcador pronóstico en pacientes con un MELD inferior a 21, probablemente porque los pacientes con un puntaje mayor se encuentran en un estadio más avanzado de su hepatopatía y por lo tanto aquí la hiponatremia raramente estaría

ausente. Sin embargo en el estudio de Ruf y col., la adición de la natremia al *score* MELD fue superior para los diferentes puntajes obtenidos incluso en pacientes con valores más elevados para predecir mortalidad.¹⁷ La asociación encontrada con insuficiencia renal en nuestro estudio no es coincidente con algunos reportes previos.^{4,7} Una posible explicación es que al considerar el valor más elevado de creatininemia durante la internación se incluyan casos que en el transcurso de la misma agravan la disfunción circulatoria preanunciada por la hiponatremia.

La asociación encontrada con ascitis era previsible; también se ha reportado la relación entre hiponatremia y la severidad de la ascitis y dificultad para el tratamiento encontrando una mayor frecuencia de ascitis refractaria, menor respuesta en términos de cambios en el peso corporal, mayores requerimientos de paracentesis de gran volumen como parte del tratamiento y un menor intervalo entre las paracentesis.⁹ Estas variables no fueron analizadas en el presente estudio. Con respecto a la asociación con encefalopatía hepática, que puede ser explicada sólo por la mayor falla hepática de los pacientes con sodio sérico menor de 130 mEq/l, se ha propuesto que podría existir una relación fisiopatológica entre ambas, dado que la hiponatremia se asocia a una reducción de la concentración de osmoles orgánicos cerebrales como mecanismo compensatorio contra el edema celular secundario a los niveles elevados de glutamina intracelular y la reducción del sodio extracelular.^{21,22}

Una limitación de nuestro trabajo es que no hemos discriminado la persistencia de la hiponatremia así como tampoco la influencia de los diuréticos sobre dicha alteración. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes incluidos se encuentran habitualmente bajo tratamiento con diuréticos durante la internación y la mayoría de los fallecidos (8/10) en el grupo con hiponatremia presentaron ésta desde el ingreso.

Un dato llamativo es que si bien hubo clara diferencia en cuanto a mortalidad no se evidenció mayor frecuencia de infecciones y sangrado por várices siendo estas las principales causas de muerte en estos pacientes. La falta de asociación entre hiponatremia y hemorragia digestiva ha sido reportada en otros estudios.^{4,9,10} Con respecto a las infecciones se reporta una clara relación con la PBE, que probablemente refleje la disfunción circulatoria que ocurre en estos pacientes; esta asociación fue confirmada en nuestro estudio.^{9,20,30} Una explicación para la falta de diferencia en la frecuencia de infecciones podría ser que se incluyeron procesos no relacionados

directamente con la hepatopatía, como las celulitis, ya que en el caso de las PBE sí se observó diferencia (mayor en pacientes hiponatrémicos). Sin embargo se ha reportado una mayor frecuencia de hiponatremia en el contexto de sepsis bacteriana no relacionada a PBE, lo que sugiere que debe realizarse un monitoreo estricto de la creatininemia y el sodio sérico en pacientes con cirrosis e infecciones bacterianas en general y no solo con la PBE.²⁴ Estos hallazgos no fueron confirmados en nuestro trabajo, por lo que deberían continuarse los estudios con respecto a la repercusión sistémica de la PBE y el resto de las infecciones bacterianas en pacientes con cirrosis. Otra explicación tentativa es que los episodios infecciosos, al presentarse sobre un escenario más desfavorable, como asumimos que ocurre en pacientes cirróticos con ascitis e hiponatremia, fueran de más gravedad pero no más frecuentes que en cirróticos sin hiponatremia. De igual manera estos resultados pueden sugerir que los pacientes con hiponatremia constituyen un grupo de alto riesgo para el desarrollo de PBE en la cirrosis.

La ventaja de contar con un marcador pronóstico como la hiponatremia radica en su fácil y menos costosa determinación con respecto a otras mediciones, como actividad de la renina, aldosterona, norepinefrina y vasopresina, estas últimas sólo aptas para fines de investigación. Una prueba útil y de bajo costo es el test del *clearance* de agua libre, el cual permite –aun en pacientes sin alteraciones en el nivel de sodio– definir los que tienen una incapacidad para diluir la orina, lo cual se asocia a disfunción circulatoria.^{15,6}

En conclusión, los resultados de este estudio observacional indican que la presencia de hiponatremia en pacientes cirróticos internados fue un factor pronóstico negativo asociado con un aumento de la mortalidad temprana. La existencia de una concentración de sodio sérico menor de 130 mEq/l se asoció en forma significativa con insuficiencia renal (creatininemia > 1,5 mg/dl), ascitis, encefalopatía hepática, hipoalbuminemia (<2,5 g/dl), PBE e índice de Child-Pugh C. No se encontró asociación con infecciones ni con hemorragia digestiva. Estos hallazgos avalan la hipótesis de que la hiponatremia es un marcador precoz de la disfunción circulatoria causada por la enfermedad hepática avanzada.

(Recibido: agosto de 2007. Aceptado: septiembre de 2007)

REFERENCIAS

1. Akriviadis EA, Ervin MG, Cominelli F, y col. *Hyponatremia of cirrhosis: role of vasopressin and decreased 'effective' plasma volume.* Scand J Gastroenterol 32: 829-34, 1997.
2. Cárdenas A, Arroyo V. *Mechanisms of water and sodium retention in cirrhosis and the pathogenesis of ascites.* Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 17: 607-22, 2003.
3. Gines P, Berl T, Bernardi M, y col. *Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment.* Hepatology 28: 851-64, 1998.
4. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, y col. *Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients.* Dig Liver Dis 32: 605-10, 2000.
5. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginés P, y col. *A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites.* J Hepatol 34: 46-52, 2001.
6. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, y col. *Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites.* Gastroenterology 105: 229-36, 1993.
7. Arroyo V, Bosch J, Gaya-Beltrán J, y col. *Plasma rennin activity and urinary sodium excretion as prognostic indicators in nonazotemic cirrhosis with ascites.* Ann Intern Med 94: 198-201, 1981.
8. Llach J, Ginés P, Arroyo V, y col. *Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites.* Gastroenterology 94: 482-7, 1988.
9. Angeli P, Wong F, Watson H, y col. *Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey.* Hepatology 44: 1535-42, 2006.
10. Porcel A, Díaz F, Rendon P, y col. *Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites.* Arch Intern Med 162: 323-8, 2002.
11. Arroyo V, Clària J, Saló J, y col. *Antidiuretic hormona and the pathogenesis of water retention in cirrhosis with ascites.* Semin Liver Dis 14: 44-58, 1994.
12. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, y col. *Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites.* Am J Dig Dis 21: 249-56, 1976.
13. Ginés A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, y col. *Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis.* Gastroenterology 11: 1002-10, 1996.
14. Ruiz del Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, y col. *Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis.* Gastroenterology 113: 579-86, 1997.
15. Schepke M, Roth F, Koch I, y col. *Prognostic impact of renal impairment and sodium imbalance in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting for the prevention of variceal rebleeding.* Digestion 67: 146-53, 2003.
16. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, y col. *Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death.* Hepatology 40: 802-10, 2004.
17. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, y col. *Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone.* Liver Transpl 11: 336-43, 2005.
18. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, y col. *Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation.* Hepatology 41: 32-9, 2005.
19. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, y col. *Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD.* Gastroenterology 130: 1652-60, 2006.
20. Follo A, Llovet JM, Navasa M, y col. *Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidente, clinical course, predictive factors and prognosis.* Hepatology 20: 1495-501, 1994.
21. Restuccia T, Gómez-Anson B, Guevara M, y col. *Effects of dilutional hyponatremia on brain organic osmolytes and water content in patients with cirrhosis.* Hepatology 39: 1613-22, 2004.
22. Häussinger D. *Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis.* Hepatology 43: 1187-90, 2006.
23. Ruiz del Arbol L, Urman J, Fernández J, y col. *Systemic, renal and hepatic haemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis.* Hepatology 38: 1210-8, 2003.
24. Terra C, Guevara M, Torre A, y col. *Renal failure in cirrhosis and sepsis unrelated to spontaneous bacterial peritonitis. Value of MELD score.* Gastroenterology 129: 1944-53, 2006.