



UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD DE MEDICINA

COMPLICACIONES ASOCIADAS AL NIVEL DE SODIO SÉRICO EN
PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA EN EL HOSPITAL TEODORO
MALDONADO CARBO DE JUNIO A OCTUBRE DEL 2015

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE SE PRESENTA COMO
REQUISITO PARA EL TÍTULO DE MÉDICO

ALUMNO:
JUAN JOSÉ SILVA CAMPOS

TUTORES:
LCDO. GEOVANNY ALVARADO VILLA
DR. EDUARDO MARRIOTT DIAZ

SAMBORONDÓN, DICIEMBRE, 2015

APROBACIÓN DEL TUTOR:

Guayaquil 22 de Enero del 2016

Yo Geovanny Alvarado Villa, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “Complicaciones Asociadas al Nivel de Sodio Sérico en Pacientes con Cirrosis Hepática en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Junio a Octubre del 2015” presentado por el alumno Juan José Silva Campos egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de la Facultad “Enrique Ortega Moreira “ de Medicina, de la Universidad Espíritu Santo.

Lcdo. Geovanny Alvarado Villa

APROBACIÓN DEL TUTOR:

Guayaquil 22 de Enero del 2016

Yo, Dr. Eduardo Marriott Diaz, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema “Complicaciones Asociadas al Nivel de Sodio Sérico en Pacientes con Cirrosis Hepática en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Junio a Octubre del 2015” presentado por el alumno Juan José Silva Campos egresado de la carrera de Medicina.

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el Consejo de la Facultad “Enrique Ortega Moreira “ de Medicina, de la Universidad Espíritu Santo.

Dr. Eduardo Marriott Diaz

DEDICATORIA:

Quisiera agradecerle a mi familia, en especial a mis padres, Carlos y Rocío, y a mis tias Marcela y Cecilia, por el apoyo incondicional que siempre han demostrado.

Un agradecimiento especial para mis compañeros de la carrera de medicina, que han hecho tolerable esta carrera, considerada como la mas difícil, y me han inspirado con su entusiasmo a pesar de los largos días y las duras experiencias.

Quiero agradecer a mis profesores por apoyarme e incentivar me en los momentos duros, por demostrar excelente profesionalismo tanto como doctores, como seres humanos y amigos, y por motivarme a ser un mejor estudiante y persona. En especial al Dr. Bolivar Zurita, Dr. Miguel Flor, Dr. John Barone, Dr. Nino Cassanello, Dr. Jeronimo Cassanello, Dr. Luis Chantong, Dra. Kissy Moreno y Dr. Roberth Mayorga.

RECONOCIMIENTO:

Quiero agradecer al Lcdo. Geovanny Alvarado y Dr. Eduardo Marriott por su desempeño sobresaliente como tutores de tesis, tanto en el aspecto médico como el aspecto estadístico.

Quisiera reconocer al servicio de gastroenterología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en especial los residentes, que me ayudaron con la recolección de datos de los pacientes.

ÍNDICE GENERAL:

Aprobación del Tutor.....	ii
Dedicatoria.....	iv
Reconocimiento.....	v
Indice General.....	vi
Indice de Tablas.....	viii
Indice de Gráficos.....	ix
Indice de Figuras.....	x
Resumen.....	xi
Introducción.....	2
Capítulo 1.....	3
1.1. Antecedentes.....	3
1.2. Planteamiento del problema.....	6
1.3. Alcance y delimitación del objeto.....	7
1.4. Preguntas de investigación.....	7
1.5. Objetivos de la investigación.....	8
1.6. Justificación de la investigación.....	8
1.7. Formulación de hipótesis.....	9
Capítulo 2.....	10
2.1. Marco referencial.....	10
2.1.1. Marco teórico.....	10
2.1.2. Marco Conceptual.....	42

2.1.3. Marco Legal.....	44
Capítulo 3.....	45
3.1. Diseño de la investigación.....	45
3.2. Población y muestra.....	45
3.3. Descripción de los instrumentos y herramientas.....	46
3.4. Procedimientos de la investigación.....	46
Capítulo 4.....	48
4.1. Resultados.....	48
4.1.1. Características de los pacientes y función hepática.....	48
4.1.2. Complicaciones de cirrosis asociadas a hiponatremia.....	59
4.2. Discusión.....	61
Capítulo 5.....	68
5.1. Propuesta de mejoramiento de la situación práctica.....	68
5.1.1. Conclusiones.....	68
5.1.2. Recomendaciones.....	69
Referencias Bibliográficas.....	70
Anexos.....	78

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1.- Tendencia central y dispersión de la edad.....	48
Tabla 2.- Tendencia central y dispersión del puntaje Child-Pugh.....	49
Tabla 3.- Tendencia Central y dispersión del sodio sérico.....	50
Tabla 4.- frecuencia y porcentaje de complicaciones de cirrosis presentes en la población.....	52
Tabla 5.- Frecuencia y porcentaje del número de complicaciones presentes en la población.....	52
Tabla 6.- Tendencia central y dispersión de bilirrubina total.....	56
Tabla 7.- Tendencia central y dispersión de bilirrubina indirecta.....	57
Tabla 8.- Tendencia central y dispersión de bilirrubina directa.....	57
Tabla 9.- Tendencia central y dispersión de tiempo parcial de tromboplastina.....	58
Tabla 10.- Tendencia central y dispersión de amonio en sangre.....	60

ÍNDICE DE GRÁFICOS:

Gráfico 1.- Evaluación de la Hiponatremia.....	34
Gráfico 2.- Porcentajes de la población según su clase Child-Pugh.....	49
Gráfico 3.- Frecuencia y porcentaje de pacientes con hiponatremia.....	50
Gráfico 4.- Porcentaje de pacientes con hiponatremia de acuerdo a su severidad.....	51
Gráfico 5.- Correlación entre el puntaje de Child-Pugh y el número de complicaciones.....	53
Gráfico 6.- Correlación entre el nivel de sodio sérico y el número de complicaciones	54
Gráfico 7.- Correlación entre el nivel de sodio sérico y el puntaje Child-Pugh.....	55
Gráfico 8.- Análisis entre niveles de bilirrubina y anomalías de sodio	58

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1.- Corte histológico del hígado cirrótico.....	11
Figura 2.- Hígado cirrótico.....	13
Figura 3.- Circulación colateral en el paciente cirrótico.....	18
Figura 4.- Várices esofágicas evidenciadas por videoendoscopia.....	19
Figura 5.- Ascitis en el paciente cirrótico.....	20

RESUMEN

Antecedentes: La hiponatremia presentada por pacientes con cirrosis hepática, es causada por alteraciones en la eliminación de agua libre, resultado de trastornos vasculares causados por hipertensión portal. Existen varios estudios que demuestran la relación entre los niveles de sodio y la severidad de cirrosis. Sin embargo pocos estudios evalúan la relación entre los niveles de sodio y las complicaciones de cirrosis. Esta investigación busca analizar la asociación entre los niveles de sodio y las complicaciones de cirrosis.

Métodos: Se recolectó pacientes hospitalizados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo por complicaciones de cirrosis, se adquirieron datos relacionados a las complicaciones que presentaron y se obtuvo el nivel de sodio sérico de manera transversal. Se analizó los niveles de sodio y complicaciones de 108 pacientes.

Resultados: La prevalencia de hiponatremia (sodio sérico < 135 mmol/L) fue de 40.7%. Adicionalmente, la prevalencia de hiponatremia leve e hiponatremia severa fue de 21.3% y 19.4% respectivamente. Se encontró una correlación entre los niveles de sodio sérico y la severidad de cirrosis, obtenida por medio de la escala Child-Pugh ($p=0.001$). Al analizar los niveles de sodio y las complicaciones de cirrosis, existió una asociación entre hiponatremia y ascitis (OR, 3.62, 95% CI=1.53–8.54, $p=0.002$). Pacientes con hiponatremia severa mostraron relación con síndrome hepatorenal (OR, 3.57; 95% CI=1.01–12.68, $p=0.05$).

Conclusiones: La presencia de ascitis se encuentra asociada a la hiponatremia en pacientes cirróticos. El síndrome hepatorenal tiene relación con hiponatremia severa.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es un hallazgo común en pacientes con cirrosis hepática. Esta anormalidad en los niveles de sodio, es producida por una alteración en la capacidad del riñon para eliminar agua libre, resultado de anormalidades hormonales y vasculares, secundarias a hipertensión portal. Estudios recientes validan el nivel de sodio como un factor pronóstico en pacientes con cirrosis, sin embargo existen pocos estudios que buscan asociar los niveles de sodio sérico con complicaciones de cirrosis. Puesto que existe la necesidad de mas estudios para validar esta asociación, se realizó esta investigación con el propósito de determinar las complicaciones mas comunes de cirrosis y relacionarlas con el nivel de sodio sérico.

En esta investigación, se piensa recolectar pacientes hospitalizados en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en la ciudad de Guayaquil, a causa de complicaciones atribuibles a cirrosis hepática. Posteriormente se piensa adquirir datos relevantes al nivel de sodio sérico, cirrosis, y sus complicaciones, para luego ser analizados. Una vez analizada la informacion se podra determinar conclusiones relevantes.

Se espera que, al realizar un analisis del sodio y complicaciones de cirrosis, se logrará asociar exitosamente las dos variables. Este hallazgo tendrá influencia significativa sobre la práctica clínica de médicos, quienes diariamente lidian con el problema de salud pública que representa la cirrosis hepática y sus complicaciones.

CAPÍTULO 1

1.1 ANTECEDENTES

La cirrosis hepática fue inicialmente descrita en el siglo 19 (Laennec, 1819) y, desde entonces, ha demostrado ser una fuente importante de morbilidad y mortalidad en el en todo el mundo. A medida que fue delineada la cirrosis hepática, la necesidad de factores pronósticos para la misma empezó a surgir. Un artículo publicado en 1970 afirma que el factor pronóstico mas importante en el comportamiento clínico de la cirrosis es el consumo continuo de alcohol (Rankin, Wilkinson, & Santamaria, 1970). En éste estudio fueron analizados grupos de pacientes que limitaron su ingesta de alcohol al momento de su diagnostico, y pacientes que continuaron con el hábito. El grupo de pacientes que limitó la ingesta de alcohol tuvo una evolución favorable, en comparación a la del grupo que continuó la ingesta. Adicionalmente se determinó, que los pacientes de menor clase socioeconómica presentaron mayor morbilidad y mortalidad (Rankin, Wilkinson, & Santamaria, 1970). La información ilustrada en estos estudios demostró ser simple pero elemental en el manejo de cirrosis.

Los factores de riesgo para cada complicación de cirrosis son diversos, y cada patología se discute de manera separada. Entre los factores de riesgo para desarrollar encefalopatía hepática, se encuentra la hiponatremia, la elevación de bilirrubina y la elevación de creatinina en sangre (Guevara, et al., 2010). La peritonitis bacteriana espontanea es mas común en pacientes con niveles sanguíneos elevados de bilirrubina y protrombina, y concentración disminuida de proteínas en liquido ascítico

(Tito, Rimola, Gines, Llach, Arroyo, & Rodes, 2005). Los factores de riesgo para sangrado de varices esofágicas son la localización, tamaño, apariencia y presión de las varices (North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices, 1988). Pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal si presentan hiponatremia o actividad de renina aumentada (Gines, et al., 1993). Finalmente el factor de riesgo mas importante para generar ascitis es la elevación de la presión portal por arriba de 12 mmHg (Gines, Fernandez-Esparrach, Arroyo, & Rodes, 1997).

Dada la creciente importancia epidemiológica de la cirrosis, incrementó la necesidad de factores pronósticos específicos. Varias publicaciones mencionan la influencia del sodio sérico en cirrosis de manera diversa. En 1976, es publicado uno de los primeros estudios que mencionó el valor pronóstico de la hiponatremia y de la función renal en el paciente cirrótico, donde se determinó que los pacientes que presentan hiponatremia con deterioro de la función renal, tienen peor pronóstico en relación a su enfermedad (Arroyo, Rodes, Gutierrez-Lizarraga, & Revert, 1976). Otros estudios encontraron relación entre la presencia de hiponatremia y la causa de hospitalización de pacientes cirróticos. En el año 2000, se publicó un estudio en "Digestive and Liver Disease", donde fue descrita una mayor prevalencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados por ascitis, infecciones bacterianas y terapia crónica con diuréticos, pero no en hemorragia digestiva e insuficiencia renal (Borroni, Maggi, Sangiovanni, Cazzaniga, & Salerno, 2000). Adicionalmente se detalló un aumento de la mortalidad en pacientes hospitalizados que presentan hiponatremia (Borroni, Maggi, Sangiovanni, Cazzaniga, & Salerno, 2000). A pesar de estos hallazgos, los estudios que vinculan la hiponatremia con el pronóstico de pacientes cirróticos son escasos. En años recientes éste parámetro genera atención, dado que un estudio demostró que la hiponatremia es un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático en los

Estados Unidos, especialmente los que fueron catalogados como pacientes de bajo riesgo según las escalas estándar (Kim, et al., 2008). Los estudios recientes que mencionan la hiponatremia como factor pronóstico, son realizados en pacientes terminales con indicación para ser trasplantados y pacientes en unidades de cuidados intensivos, sin embargo, pocos estudios se refieren a pacientes ambulatorios, o en salas de hospitalización.

En los sesentas, fue creada la primera escala para determinar el pronóstico de la cirrosis hepática: El Child Score, que luego fue modificado para formar el Child-Pugh Score. Esta escala es basada en los parámetros clásicos de función hepática y es utilizada hasta ahora para pronosticar el riesgo de mortalidad de estos pacientes (Albens, Hartmann, Bircher, & Creutzfeld, 1989). El MELD Score (Model for End-Stage Liver Disease) ha demostrado ser superior al Child-Pugh Score para determinar el pronóstico, sin embargo, por el momento no esta recomendado el completo abandono de la escala Child-Pugh (Durand & Valla, 2005), ya que existen estudios que indican que la hiponatremia y el Child-Pugh Score son superiores que el MELD para predecir mortalidad en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria (Serste, et al., 2012). En otro estudio reciente, se demostró que la hiponatremia es un factor de riesgo independiente para predecir mortalidad en pacientes en lista de espera para trasplante hepático que han sido considerados de bajo riesgo por el MELD Score (Kim, et al., 2008), razón por la cual se ha propuesto que el sodio sérico sea incorporado al MELD Score para crear el MELD-Na Score. El debate sobre cual Score es el mas acertado se encuentra inconcluso, y requiere mayor numero de estudios y discusión.

A pesar del gran progreso relacionado a la cirrosis hepática, esta continua como una de las causas mas importantes de morbilidad y mortalidad. La presente investigación pretende aportar al conocimiento

establecido de la cirrosis y, de esta forma, contribuir al control de la misma.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cirrosis hepática constituye una de las mayores causas de muerte en el mundo. En Estados Unidos, es la doceava causa de muerte y representa una gran carga económica, llegando a ser ésta entre \$14 millones y \$2 billones para tratamientos en el año 2008 (Neff, Duncan, & Schiff, 2011). Los estudios epidemiológicos sobre cirrosis en Ecuador son escasos, ambiguos y no logran demostrar la prevalencia e incidencia de la enfermedad. Un estudio realizado en el Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, describe la cirrosis como una enfermedad prevalente, una causa importante de discapacidad y representa la novena causa de muerte (Abarca, Peñaherrera, Garces, Cordoba, Carrillo, & Saenz, 2006), sin embargo, no ilustran datos sobre su prevalencia o incidencia. A partir del año 2011, la cirrosis hepática es la octava causa de muerte en el Ecuador (Instituto Nacional de Estadística y Censos, 2011).

A Pesar que existe escasa información sobre la epidemiología de la cirrosis, ésta es tomada en cuenta de manera empírica por los médicos generales y especialistas como una enfermedad prevalente y una importante causa de hospitalización, discapacidad y mortalidad en el medio. Puesto que la cirrosis tiene un impacto importante sobre la salud en Ecuador, es necesario tener un mejor entendimiento de su comportamiento.

En las etapas avanzadas de cirrosis es común observar alteraciones de la homeostasis del agua y electrolitos, entre ellas la hiponatremia, causada por retención renal de agua libre y uso de diuréticos. Ésta es una entidad prevalente en cirróticos y se encuentra presente hasta en un 50% de pacientes hospitalizados (Angeli, Wong,

Watson, & Gines, 2006). Recientemente, la hiponatremia ha demostrado ser efectiva para pronosticar la mortalidad de pacientes que no fueron catalogados exitosamente por el MELD (Heuman, et al., 2004), lo cual ha llevado a expertos a sugerir que el sodio sérico se incorpore al MELD para formar el MELD-Na Score (Kim, et al., 2007). Esto abre la incógnita de que la hiponatremia no solo es útil para pronosticar mortalidad en pacientes complicados, sino que puede ser tomada en cuenta como un factor de riesgo para desarrollar complicaciones en pacientes estables. Existen reportes de la hiponatremia como factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes cirróticos (Guevara, et al., 2009), sin embargo, no existen estudios para asociar hiponatremia con otras de complicaciones de cirrosis. La presente investigación busca demostrar tal asociación. Una vez establecida la hiponatremia como indicador de posibles complicaciones, es posible realizar recomendaciones para un mejor control de este factor de morbilidad en pacientes cirróticos.

1.3 ALCANCE Y DELIMITACIÓN DEL OBJETO

La determinación de un factor de riesgo proporciona al médico una herramienta predictiva para un evento específico. Al asociar las alteraciones del sodio sérico con complicaciones de cirrosis, el médico deberá buscar neutralizar dicho factor de riesgo para prevenir morbilidades.

1.4 PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

- ¿Esta el nivel de sodio sérico asociado a las complicaciones de cirrosis que causan la hospitalización de los pacientes, y cuales de estas complicaciones son implicadas?

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

Objetivo General:

Analizar la asociación entre las complicaciones de cirrosis hepática y los niveles de sodio sérico en pacientes hospitalizados en las áreas de gastroenterología, observación A, observación B, observación C y observación D del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Objetivos Específicos:

- Determinar las complicaciones presentes en la población de estudio.
- Asociar los niveles de sodio sérico con las complicaciones de cirrosis en pacientes hospitalizados por las mismas.
- Validar los resultados obtenidos con estudios previos.

1.6 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

A partir de que el estado, a través del Ministerio de Salud Pública, considera a la cirrosis como una prioridad investigativa, para el periodo 2013-2017, es de suma importancia el desarrollo de nuevos conocimientos, dirigidos a mejorar la eficiencia y coordinar los esfuerzos de todos los miembros del sistema de salud para el control de esta enfermedad (Ministerio de Salud Pública del Ecuador, 2013).

La necesidad de conocer el valor predictivo de la hiponatremia, surge del entendimiento de la fisiopatología de la cirrosis hepática, del potencial uso de novedosas medidas terapéuticas como medida correctiva de la hiponatremia (Gerbes, et al., 2003), y de mejorar la evolución de pacientes ambulatorios de alto riesgo que presentan alteraciones del sodio sérico. Al asociar a la hiponatremia como un factor predictivo de las complicaciones de cirrosis, se busca, por medio del control de este factor, reducir la incidencia de estas complicaciones y, de

la misma forma, reducir la morbilidad asociada a la hospitalización de este grupo de pacientes.

El tema a investigar se basa en múltiples estudios, realizados en hospitales de todo el mundo, que relacionan la hiponatremia con una mayor morbilidad y un mal pronóstico en pacientes que padecen de cirrosis hepática.

El propósito de este trabajo de titulación es analizar la asociación entre la alteración de niveles de sodio sérico y las complicaciones de cirrosis hepática que lleven al paciente a un ingreso hospitalario. Con la información adquirida se puede recomendar, de manera concreta, medidas para el control de la hiponatremia y, de ésta forma, reducir la morbilidad en pacientes cirróticos.

1.7 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Existe asociación entre los valores de sodio sérico y las complicaciones de cirrosis encontradas en el estudio.

CAPÍTULO 2

2.1 MARCO REFERENCIAL

2.1.1 MARCO TEÓRICO

CIRROSIS HEPÁTICA

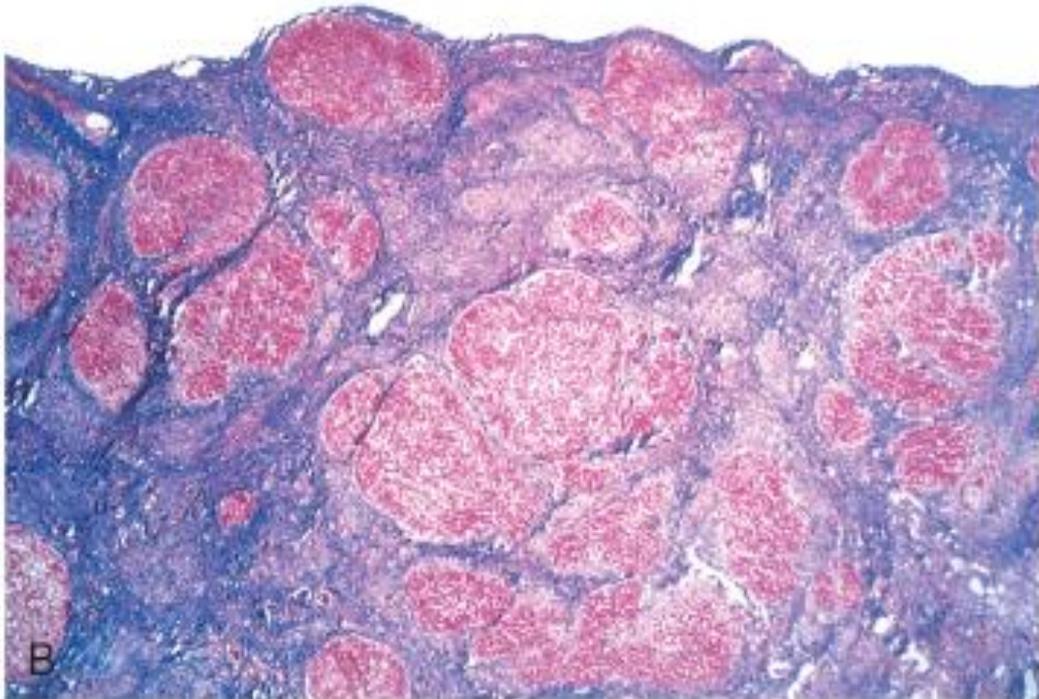
ASPECTOS GENERALES

La cirrosis hepática es una de las causas de muerte mas comunes en el mundo, siendo esta la doceava causa de muerte en Estados Unidos (Neff, Duncan, & Schiff, 2011) y la novena causa de muerte en Ecuador (Abarca, Peñaherrera, Garces, Cordoba, Carrillo, & Saenz, 2006). Es el resultado de injuria hepatocelular a repetición, que da lugar a fibrosis con nódulos de regeneración que previenen el funcionamiento adecuado del hígado, provocando múltiples trastornos hemodinámicos y metabólicos. Entre sus causas, se encuentra el consumo crónico de alcohol, hepatitis viral crónica, toxicidad por drogas, enfermedades autoinmunes, enfermedades metabólicas, etc.

Histológicamente la cirrosis se puede dividir en micronodular, macronodular y mixta. Estos son términos descriptivos que representan a la misma enfermedad en distintas etapas de su evolución. En la cirrosis micronodular, los nódulos regenerativos son de aproximadamente 1 milímetro de diámetro o menos, lo cual es característico en cirrosis secundaria a enfermedad hepática alcohólica. La cirrosis macronodular es caracterizada por nódulos de mayor tamaño, que llegan a medir muchos centímetros de diámetro y pueden tener una vena central. Esta forma

corresponde a cirrosis postnecrótica, causada por hepatitis viral o toxica. Clínicamente la cirrosis puede considerarse como compensada, compensada con varices esofágicas y descompensada por ascitis, varices esofágicas, encefalopatía o ictericia. (McPhee & Papadakis, 2014).

Figura 1: Corte histológico del hígado cirrótico. Se observan nódulos regenerativos rodeados de bandas de fibrosis.



Fuente: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 2010.

Las causas mas comunes de cirrosis son el consumo crónico de alcohol y la hepatitis C. Esteatohepatitis no alcohólica e infecciones crónicas por hepatitis B también son causas comunes. Pacientes con insuficiencia cardiaca pueden originar fibrosis y cirrosis cardiaca. La cirrosis biliar primaria es una enfermedad autoinmune que causa la oclusión progresiva de los conductos biliares y cirrosis del hígado. Una obstrucción crónica debido a un calculo o tumor puede causar cirrosis biliar secundaria. La hepatitis autoinmune puede producir fibrosis hepática si no es tratada. Existen múltiples causas de origen genético, entre ellas la mas común es la hemocromatosis. Otras causas incluyen enfermedad

de Wilson y deficiencia de alfa-1-antitripsina. Existen muchos casos de cirrosis sin antecedente previo, denominadas criptogénicas, cuya causa es desconocida (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

Los signos y síntomas observados en cirrosis son consecuencia de la disfunción hepática, shunts portosistémicos e hipertensión portal. Los pacientes son poco demostrativos al inicio, presentando síntomas inespecíficos como debilidad, fatiga, alteraciones del sueño y pérdida de peso. En estadios avanzados, la hematemesis es la causa de presentación en un 25% de los casos. Puede presentarse dolor abdominal, y éste es a causa de ascitis o de un aumento del volumen hepático con distensión de la capsula de Glisson. Adicionalmente es posible encontrar amenorrea, disfunción eréctil, pérdida de la libido, esterilidad y ginecomastia, puesto que la disfunción hepática impide la inactivación de estrógenos a nivel periférico. Es común encontrar deficiencias de vitaminas en forma de glositis y queilosis. Deficiencia de vitamina D se observa hasta en un 90% de pacientes cirróticos. Existe dilatación de las venas abdominales y torácicas, las cuales presentan un llenado de abajo hacia arriba al ser comprimidas.

Entre las manifestaciones cutáneas de la cirrosis, existen angiomas en la región pectoral y deltóidea, eritema palmar y contracturas de Dupuytren. Ictericia se encuentra presente en un 25% de los casos y su severidad es progresiva en relación al estadio de la enfermedad.

El hígado se encuentra agrandado y duro, con bordes marcados. Esplenomegalia se encuentra presente en un 50% de los casos y se encuentra asociado a un aumento del riesgo para complicaciones de hipertensión portal. Ascitis, derrame pleural, edema periférico y equimosis son hallazgos tardíos.

Fiebre puede ser el síntoma de presentación en un 30% de los casos y este puede ser debido a hepatitis alcohólica, peritonitis bacteriana espontánea u otras infecciones.

La encefalopatía hepática está caracterizada por asterixis, temblor, disartria, delirium, somnolencia y coma. Ésta puede ser precipitada por un episodio de sangrado digestivo o injuria del hígado por múltiples causas (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

Figura 2: Hígado cirrótico. Adicionalmente se observa un crecimiento que corresponde a un carcinoma hepatocelular.



Fuente: Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. 2010.

Las anomalías de laboratorio se correlacionan con la severidad de la enfermedad. Se observa anemia por múltiples causas fisiopatológicas, entre ellas la supresión de eritropoyesis en pacientes alcohólicos, deficiencia de ácido fólico, hemólisis por hiperesplenismo y pérdidas gastrointestinales de sangre. Otro mecanismo por el cual se

desarrolla anemia, es el estado inflamatorio crónico de estos pacientes, que promueve la liberación de hepcidina, un reactante de fase aguda que secuestra hierro en macrófagos y hepatocitos, consecuentemente inhibiendo la eritropoyesis. El conteo de leucocitos se puede encontrar disminuido. La trombocitopenia es la citopenia mas frecuente y se debe a supresión de la medula ósea por alcohol, deficiencia de acido fólico, sepsis o hiperesplenismo. El tiempo de protrombina se puede encontrar prolongado debido al déficit de factores de coagulación, sin embargo esto tiene poca correlación con el riesgo de sangrado en estos pacientes.

Pruebas de necrosis hepática se encuentran alteradas, con elevación de la Aspartato amino transferasa (AST), alanina amino transferasa (ALT), fosfatasa alcalina y bilirrubina. A medida que evoluciona la enfermedad, la bilirrubina disminuye progresivamente. Hiponatremia puede estar presente y ha demostrado tener valor pronostico en poblaciones especificas (Gines, et al., 2003).

La función cardíaca se encuentra alterada en pacientes cirróticos. Las respuestas inotrópicas y cronotrópicas en relación al ejercicio, estrés y estimulación por drogas se encuentran alteradas, y la función sistólica y diastólica del corazón se encuentran disminuidas, esto se denomina “Cardiopatía Cirrótica” (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

La histopatología puede revelar fibrosis con nódulos regenerativos con o sin características específicas que sugieran una causa. Existen posibles alternativas a la biopsia hepática para el diagnóstico de cirrosis, entre ellas una combinación de exámenes de laboratorio que determinen la función hepática (tiempos de coagulación, proteínas, bilirrubinas, amonio, etc.) o fibrosis hepática (acido hialurónico, inhibidor tisular de metaloproteinasa 1, etc.).

La ultrasonografía es útil para detectar líquido libre en cavidad, para la confirmación de ascitis y para la detección de nódulos hepáticos que podrían representar un carcinoma hepatocelular. Los nódulos hepáticos son analizados con imágenes contrastadas de tomografía computada (CT) o resonancia magnética (MRI). Si los nódulos son sospechosos para malignidad se debe realizar una biopsia de los mismos. La ultrasonografía doppler puede medir la presión de la vena porta, y ha demostrado ser de valor pronóstico para la evolución de la enfermedad. La elastografía por ultrasonido es una técnica no invasiva para determinar la consistencia del tejido hepático, la cual es de utilidad para determinar cirrosis e hipertensión portal, sin embargo su disponibilidad es escasa. Procedimientos invasivos como la esofagogastroduodenoscopia, cumplen funciones diagnósticas y terapéuticas en pacientes con varices y hemorragia digestiva (Goldman & Schafer, 2012).

El tratamiento general de la cirrosis consiste principalmente en la abstinencia de alcohol. Se debe someter al paciente a una dieta con un nivel de calorías adecuado. Si existe retención de líquidos se debe limitar la ingesta de sodio. En caso de encefalopatía hepática se recomienda una dieta hipoproteica. Suplementos vitamínicos son deseables. El paciente debe recibir vacunas para hepatitis A, hepatitis B y neumococos.

El trasplante hepático es la única terapia curativa para la cirrosis. Este es indicado en enfermedad hepática irreversible y progresiva. Esta absolutamente contraindicado cuando existe una malignidad, enfermedad cardiopulmonar avanzada o sepsis. Contraindicaciones relativas incluye edad >70 años, obesidad mórbida, trombosis portal o mesentérica, alcoholismo, drogadicción, desnutrición y falta de entendimiento por parte del paciente.

El mayor problema en el sistema de trasplante hepático es la ausencia de donantes, sin embargo es posible realizar trasplantes de

donadores adultos vivos con tasas de supervivencia reportadas hasta en un 80% a los 5 años.

La inmunosupresión se realiza con esquemas que incluyen ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, corticoides, azatioprina y micofenolato mofetil (McPhee & Papadakis, 2014).

COMPLICACIONES

La cirrosis puede producir múltiples complicaciones que no están relacionadas a la causa de la misma. Entre ellas hipertensión portal, hemorragia digestiva por varices gastroesofágicas, esplenomegalia con citopenias, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal y carcinoma hepatocelular.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La hipertensión portal es definida como un aumento de la presión en la vena porta mayor a 5 mmhg. Esta es producida por la resistencia causada por fibrosis hepática, la cual impide el flujo de sangre a través del hígado. Otro mecanismo por el cual ocurre hipertensión portal es el aumento de flujo esplácnico causado por vasodilatación de estos vasos.

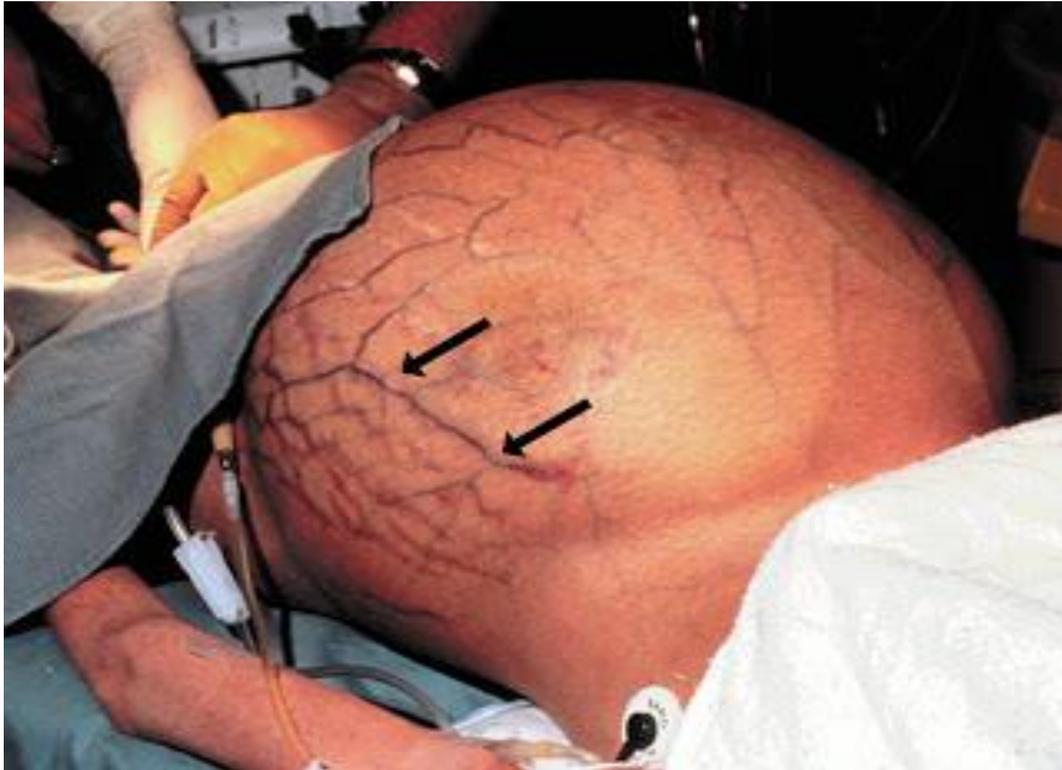
La hipertensión portal tiene como consecuencia hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas, hiperesplenismo y ascitis. Es por esto que los pacientes se pueden presentar con hemorragia digestiva alta provocada por varices esofágicas o gástricas, con ascitis acompañada de edema de miembros inferiores y con esplenomegalia asociada a trombocitopenia, leucopenia o anemia. Usualmente el primer signo de que un paciente tiene hipertensión portal es trombocitopenia detectada en exámenes de laboratorio rutinarios, sin embargo signos mas graves pueden revelarla, como ascitis, hemorragia digestiva o

encefalopatía. En caso de presentarse cualquiera de estos signos en un paciente que no ha sido diagnosticado, se debe realizar una evaluación para determinar hipertensión portal o enfermedad hepática (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

VÁRICES ESOFÁGICAS

Hematemesis es la causa de presentación en un 25% de los casos y tiene una mortalidad asociada del 30% por cada episodio. En cirróticos es comúnmente secundaria a varices esofágicas, las cuales son resultado de circulación colateral creada por el organismo para liberar el aumento de presión en el sistema portal. Estas varices se encuentran en el 30% de pacientes con cirrosis confirmada, de los cuales un tercio desarrollan sangrados. Se recomienda hacer un screening endoscópico en todos los pacientes. En caso de encontrar varices en pacientes ambulatorios, se debe iniciar tratamiento profiláctico primario con beta bloqueantes no selectivos (Propanolol) o con ligadura de la varice. Los beta bloqueantes han demostrado reducir la incidencia de sangrado por varices esofágicas y la mortalidad asociada a episodios aislados de sangrado (Hayes, Bouchier, Davis, & Lewis, 1990). En casos agudos se debe realizar una ligadura de la varice por vía endoscópica para controlar el sangrado y utilizar fluidos intravenosos y derivados hemáticos de ser necesario para mantener la volemia del paciente. Adicionalmente existe terapia farmacológica para el manejo de sangrado variceal agudo, la cual consiste en agentes vasoconstrictores como octreótide. Si la endoscopia de emergencia no se encuentra disponible, se puede utilizar un taponamiento con balón, usando un tubo de Sengstaken-Blakemore para estabilizar al paciente hasta que el procedimiento endoscópico se encuentre disponible (Teres, Cecilia, Bordas, Rimola, Bru, & Rodes, 1978).

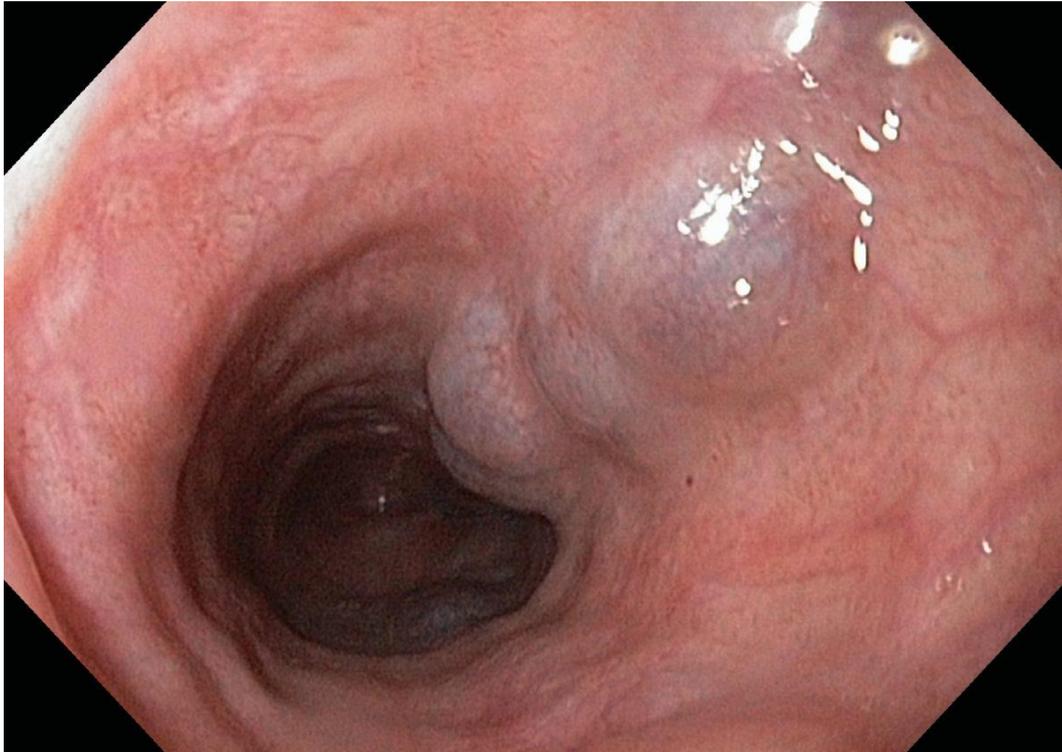
Figura 3: circulación colateral en el paciente cirrótico.



Fuente: http://eastafriannurses.blogspot.com/2009_04_01_archive.html
(Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010)

Cuando las varices esofágicas progresan al área cardial del estomago se debe considerar TIPS (transjugular intrahepatic portosistemic shunt). Este procedimiento consiste en implantar stents metálicos en las venas hepáticas por vía percutánea para crear una desviación portosistémica del flujo sanguíneo. El resultado es una reducción en la presión portal con disminución de la presión en la circulación colateral que produce las varices. Dado que la circulación portal contiene altos niveles de amonio, al crear un shunt portosistémico el paciente es expuesto a sufrir encefalopatía hepática. Se reporta que hasta un 23% de pacientes que son sujetos a TIPS sufren de encefalopatía hepática (Somberg, et al., 1995).

Figura 4: várices esofágicas evidenciada por videoendoscopía.



Fuente: <http://www.kolumbus.fi/hans/gastrolab/e023.htm>.

Una vez que los pacientes con sangrado agudo por varices esofágicas han sido controlados se debe prevenir casos subsecuentes con ligaduras ambulatorias a repetición hasta que la varice desaparezca. Adicionalmente el uso de beta-bloqueantes no selectivos (propranolol) disminuye el riesgo de sangrado (Hayes, Bouchier, Davis, & Lewis, 1990).

ASCITIS

La ascitis es definida como la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. La mayoría de casos se encuentra relacionada a la cirrosis hepática, sin embargo existen otras causas menos comunes como cáncer o infecciones. Se produce por una sobreproducción de linfa causada por alteraciones hemodinámicas secundarias a cirrosis. Inicialmente la fibrosis del hígado produce un aumento de la resistencia en la vasculatura

intrahepática, lo cual conlleva a hipertensión portal. Adicionalmente existe vasodilatación esplácnica, lo cual aumenta el flujo portal.

Figura 5: Ascitis en el paciente cirrótico.



Fuente: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/liverascites.html>

La disminución del volumen sanguíneo sistémico se traduce a una reducción en el flujo renal, que activa el eje renina-angiotensina-aldosterona que, junto con vasopresina, favorecen la acumulación de líquido que crean ascitis y edema periférico. Estos mecanismos adicionalmente favorecen la aparición de hiponatremia. La disfunción hepática que caracteriza a la cirrosis es acompañada de una disminución en la producción de albumina, la cual favorece el escape de fluidos del espacio vascular e impide su regreso, así contribuyendo a la ascitis (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

La ascitis es diagnosticada clínicamente y confirmada por estudios de imagen. Los pacientes se presentan con un aumento del perímetro abdominal con matidez a la percusión, acompañado de edema en extremidades inferiores y aumento de peso. La acumulación masiva de líquido en la cavidad peritoneal puede dificultar la mecánica ventilatoria, y los pacientes pueden presentar quejas de dificultad para respirar. Adicionalmente pueden manifestar debilidad y fatiga. Se puede observar líquido en peritoneo en ultrasonido o tomografías. Los flancos abdominales se presentan globulosos y existe matidez migratoria a la percusión, esto es confirmado realizando el examen físico con el paciente en posición decúbito lateral izquierdo y luego en decúbito lateral derecho, observando el movimiento de la matidez. El líquido ascítico puede desbordarse hacia la cavidad torácica, creando hidrotórax hepático.

El estudio del líquido ascítico es útil para determinar el origen del mismo. Este se obtiene por medio de una paracentesis. Los parámetros evaluados en el líquido son el contenido de proteínas totales y albumina, recuento de células sanguíneas y cultivos. En pacientes cirróticos, el líquido ascítico es un trasudado, con un contenido bajo en proteínas establecido como menor a 1 g/dL. El gradiente de albumina sérica-albumina ascítica es útil para determinar el posible origen del fluido, si este gradiente es >1.1 g/dL el origen es probablemente por aumento de presión hidrostática por hipertensión portal, y si el gradiente es <1.1 g/dL se deben considerar causas infecciosas o malignas. Líquido hemático puede deberse a una lesión traumática o a un tumor hemorrágico. Si la concentración de neutrófilos supera los 250 por microlitro, se sospecha una infección (Goldman & Schafer, 2012).

Los pacientes con ascitis leve pueden ser manejados con una dieta hiposódica sin necesidad de intervenciones adicionales. La cantidad de sodio recomendada en este grupo es de < 2 g/día. Pacientes con ascitis moderada requieren terapia con diuréticos además de la dieta hiposódica.

Se utiliza espironolactona que puede ser combinado con furosemda. El uso de diuréticos mas dieta hiposódica contribuye al desarrollo de hiponatremia. Si la ascitis persiste a pesar de la terapia con diuréticos y dieta hiposódica, esta se denomina Ascitis Refractaria, la cual requiere tratamiento adicional al previamente descrito. Entre las opciones terapéuticas se puede realizar paracentesis de alto volumen a repetición y TIPS. Adicionalmente se debe considerar un trasplante hepático.

Los pacientes con cirrosis y ascitis tienen un mal pronostico y se estima que menos del 50% sobreviven a los 2 años de presentar ascitis.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La peritonitis bacteriana espontanea es una complicación severa de ascitis. Puede ocurrir en hasta el 30% de cirróticos y tiene una mortalidad de hasta el 30% durante la hospitalización. Se produce por una invasión de las bacterias del tracto digestivo hacia los nódulos linfáticos, y luego pasan hacia la cavidad peritoneal junto con el liquido ascítico. Los organismos mas comúnmente aislados son *Escherichia coli* y *Streptococcus pneumoniae*, sin embargo también se puede encontrar *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, entre otros.

El paciente se presenta clínicamente con dolor abdominal, ascitis en aumento, fiebre y encefalopatía. La paracentesis revela leucocitos hasta 500 células por microlitro con neutrofilia mayor a 250 por microlitro, concentración de proteínas de 1 g/dL o menos. Se pueden utilizar pruebas "dipstick" para determinar la presencia de esterasa leucocitaria en liquido ascítico, sin embargo tiene una sensibilidad muy baja. Los cultivos de liquido ascítico tienen el mejor rendimiento para diagnosticar peritonitis espontanea, con un 90% de efectividad (McPhee & Papadakis, 2014).

Ante la sospecha de peritonitis bacteriana espontánea en un paciente cirrótico, se debe hospitalizar al paciente para que reciba antibióticos intravenosos. Se administra cefotaxime 2g cada 12 horas mínimo por 5 días. Se puede utilizar ceftriaxona o amoxicilina-clavulonato como alternativas. En pacientes que se presentan con hemorragia digestiva alta se debe administrar antibióticos para prevenir peritonitis bacteriana, ya que este grupo de pacientes tiene mayor riesgo. Con este propósito se puede utilizar ofloxacina o ciprofloxacina (McPhee & Papadakis, 2014).

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía hepática es un estado de alteración del sistema nervioso central creado por disfunción hepatocelular en la cual toxinas comúnmente purificadas por el hígado entran a la circulación sistémica por el desvío venoso secundario a hipertensión portal. Entre estas toxinas están descritas el amonio, falsos neurotransmisores y mercaptanos. Adicional a las toxinas, ocurre edema cerebral leve que se acompaña de un consumo cerebral de oxígeno reducido que aumenta la producción de radicales libres que alteran la maquinaria neuronal. Otros factores que afectan la función cerebral son la hiponatremia, benzodiazepinas endógenas y citoquinas (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

La presentación es de severidad variable y esta puede ser leve, apareciendo como una simple alteración del ritmo circadiano o severa, con el paciente en coma. Los estadios clínicos de la encefalopatía hepática son 1) confusión, 2) somnolencia, 3) estupor y 4) coma. Entre los factores precipitantes se encuentra la hemorragia digestiva alta, ya que esta aumenta el contenido de proteínas en el tubo digestivo, así aumentando el contenido de toxinas en la circulación portal. Otros

factores incluye estreñimiento, alcalosis, hipokalemia secundaria a diuréticos, , infecciones, hipovolemia secundaria a paracentesis, y TIPS.

Una vez establecido el diagnóstico de encefalopatía hepática se debe restringir las proteínas en la dieta. El uso de lactulosa oral acidifica el interior del colon, esto favorece la conversión de amonio en amoniaco, el cual no es absorbible. La flora intestinal también puede ser controlada con antibióticos como rifaximina o metronidazol. Se puede utilizar benzodiazepinas que no se metabolizan en el hígado para controlar el estado del paciente. Adicionalmente flumazenil, un antagonista de benzodiazepinas, es efectivo un 30% de casos. En pacientes que ingresan con hemorragia digestiva se debe purgar la sangre del tracto gastrointestinal con citrato de magnesio oral hasta que las heces no presenten sangre (Goldman & Schafer, 2012).

SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorenal (SHR) consiste en insuficiencia renal (creatinina >1.5 mg/dL), en ausencia de enfermedad del riñón, en pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. La causa fisiopatológica del SHR no está del todo clara, y las hipótesis más aceptadas incluyen vasoconstricción renal intensa debido a la disminución en la producción de vasodilatadores locales (prostaglandinas) con una reducción del flujo sanguíneo renal. Esta complicación se presenta en un 10% de pacientes y existen dos variedades de la misma: SHR tipo 1 que se presenta como una disminución en la función renal con una reducción del clearance de creatinina en una o dos semanas de presentación. SHR tipo 2 tiene mejor pronóstico y se caracteriza por la reducción de la tasa de filtración glomerular, con una elevación del nivel de creatinina sérica. Esta forma es de presentación más estable y crónica. El diagnóstico se hace en pacientes con ascitis severa que presentan un incremento progresivo de creatinina sérica con exclusión de otras causas renales. Es

común observar oliguria, hiponatremia y una reducción en la concentración de sodio urinario (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

La terapéutica del SHR se basa en discontinuar diuréticos que reciba el paciente. El uso de albumina intravenosa junto con un régimen vasoconstrictor que puede incluir midodrine oral o un alfa-adrenérgico mas octreótide, terlipresina o norepinefrina por 7-14 días ha demostrado mejorar la supervivencia y el cuadro clínico en pacientes con SHR (McPhee & Papadakis, 2014). El uso de MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System), un método modificado de diálisis selectivo para sustancias unidas a albumina, esta asociado a mayor supervivencia. El uso de TIPS puede mejorar el cuadro clínico. El tratamiento curativo para el SHR es el trasplante hepático, sin embargo la mayoría de pacientes no sobreviven la espera por un donador (Goldman & Schafer, 2012).

SÍNDROME HEPATOPULMONAR

El síndrome hepatopulmonar (SHP) se presenta como una restricción pulmonar causada por ascitis severa. El diagnostico es sospechado en pacientes cirróticos en los que se observa disnea y una oximetría de pulso <96%. La triada de enfermedad hepática crónica, incremento del gradiente alveolar-arterial y vasodilatación o comunicaciones arteriovenosas intrapulmonares que resultan en un shunt de derecha-izquierda, se presenta en un 30% de pacientes. Es común observar platípnea y ortodeoxia.

La ecocardiografía contrastada es sensible para detectar vasos pulmonares dilatados y se usa como método de screening de ser necesario, mientras que un scan de perfusión pulmonar con albumina macroagregada es especifico para confirmar el diagnostico. Tomografía

computada de alta resolución también es útil para detectar vasodilatación pulmonar (McPhee & Papadakis, 2014).

La terapéutica actual para SHP no ha demostrado ser útil en el tratamiento. Se recomienda terapia con oxígeno a largo plazo en pacientes hipoxémicos. El trasplante hepático puede revertir el síndrome. Experimentalmente se ha utilizado azul de metileno, polvo de ajo oral, norfloxacin y pentoxifilina con malos resultados (Dutta, K De, Pal, Gangopadhyay, Das Baksi, & Pani, 2010) (Schenk, Madl, Rezaie-Majd, Lehr, & Muller, 2000).

PRONÓSTICO

El factor más importante para determinar el pronóstico del paciente es su habilidad para detener la ingesta de alcohol. Existen escalas que son eficaces para predecir el tiempo de supervivencia en pacientes cirróticos como el Child-Pugh score y el MELD score. El MELD score, inicialmente desarrollado para predecir mortalidad en pacientes cirróticos sometidos a TIPS, ha mostrado ser una buena herramienta para determinar la mortalidad a corto plazo en otras situaciones. El MELD se ha convertido en el método estándar para distribuir pacientes en listas de espera para donantes de hígado de acuerdo a su riesgo de muerte. El MELD resulta particularmente atractivo como escala de severidad por la objetividad de sus variables (creatinina, bilirrubina e INR), que limita el posible sesgo que se puede presentar en el examinador. A pesar que el riesgo de muerte incrementa a medida que el puntaje del MELD aumenta, existen grandes proporciones de mortalidad que ocurren en puntajes MELD bajos. Un estudio prospectivo de 507 pacientes, demostró que la ascitis persistente y los niveles de sodio sérico identifican pacientes con cirrosis y puntajes MELD bajos que se encuentran en alto riesgo de mortalidad (Heuman, et al., 2004). Empezó a surgir creciente evidencia que favorece el uso del sodio sérico como factor pronóstico en cirrosis, lo

cual llevo a la incorporación del sodio a la escala MELD para formar la escala MELD-Na, la cual se encuentra bajo consideración.

Tan solo el 50% de pacientes con insuficiencia hepática severa, ascitis, encefalopatía, caquexia y hemorragia digestiva alta sobreviven a los 6 meses. En pacientes obesos y diabéticos existe mayor riesgo de deterioro clínico y muerte. Los cirróticos son propensos al desarrollo de carcinoma hepatocelular (McPhee & Papadakis, 2014).

HIPONATREMIA

ASPECTOS GENERALES

La hiponatremia es definida como una concentración de sodio menor a 135 mmol/L, y es la alteración electrolítica mas común en pacientes hospitalizados. Es importante entender esta patología, puesto que su manejo inadecuado es causa de complicaciones neurológicas importantes, de hecho las complicaciones iatrogénicas causadas por la terapia agresiva o inapropiada de la hiponatremia son a menudo mas graves que la propia hiponatremia (Papadakis, 1990).

Una falacia común es que la concentración de sodio es un reflejo del sodio corporal total o del agua corporal total. En realidad, el agua corporal total y el sodio pueden encontrarse bajos, normales o altos en hiponatremia, puesto que el riñón puede regular agua y sodio de manera independiente. En la mayor parte de los casos de hiponatremia se evidencia un manejo anormal de agua, no de sodio, de manera que el rol principal de la ADH es central a la fisiopatología de la hiponatremia (McPhee & Papadakis, 2014).

Los pacientes con hiponatremia pueden presentarse como hipertónicos, isotónicos e hipotónicos:

HIPONATREMIA ISOTÓNICA E HIPERTÓNICA

La hiponatremia isotónica e hipertónica pueden ser identificadas por una historia clínica cuidadosa o por exámenes de laboratorio, además esta sospecha puede ser confirmada por el calculo de osmolaridad del suero.

La hiponatremia isotónica se observa en hiperproteinemia e hiperlipidemia severas. Los lípidos y proteínas interfieren con la medición de sodio sérico, causando pseudohiponatremia. La osmolaridad sérica es isotónica porque los lípidos y las proteínas no afectan la medición de la osmolaridad. Nuevos métodos de análisis de sodio, utilizando electrodos específicos para el ion, eliminan la sospecha de pseudohiponatremia automáticamente (McPhee & Papadakis, 2014).

Hiponatremia hipertónica ocurre con hiperglicemia y administración de manitol para hipertensión endocraneana. El manitol y la glucosa crean un gradiente osmótico que atrae agua intracelular hacia el espacio extracelular. El movimiento del agua reduce la concentración de sodio. La hiponatremia por translocación de agua no es pseudohiponatremia o un artefacto de la medición de sodio. La concentración de sodio cae 2 mmol/L por cada aumento de 100 mg/dL de glucosa cuando los niveles de glucosa se encuentran entre 200 y 400 mg/dL. Si la concentración de glucosa se encuentra >400 mg/dL, la concentración de sodio cae 4 mmol/L por cada aumento de 100 mg/dL de glucosa. Existe disputa sobre la corrección de sodio en presencia de hiperglicemia. Muchas guías recomiendan un factor de corrección, en el cual la concentración de sodio experimenta una reducción de 1.6 mmol/L por cada aumento de 100 mg/dL de glucosa por encima de valores normales, sin embargo existe evidencia de que la reducción de sodio puede ser mayor en pacientes con hiperglicemia severa o depleción de volumen. Un grupo ha sugerido que, cuando existen valores de glucosa superiores a 200mg/dL, la

concentración de sodio se reduce por lo menos 2.4 mmol/L (McPhee & Papadakis, 2014).

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA

La mayoría de casos de hiponatremia son hipotónicas. La hiponatremia hipotónica se clasifica en hipovolémica, euvolémica e hipervolémica.

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA HIPOVOLÉMICA

La hiponatremia hipovolémica ocurre por pérdidas de volumen renales o extrarrenales y reemplazo con fluidos hipotónicos. El sodio corporal total y el agua corporal total se encuentran disminuidos. Para mantener el volumen intravascular, la glándula pituitaria aumenta la secreción de ADH, causando una retención de agua libre por reemplazo con fluido hipotónico. El cuerpo sacrifica osmolaridad plasmática para mantener el volumen intravascular, de tal forma que las pérdidas de agua y sal son reemplazadas por agua libre. Al contrario, la ausencia de estos mecanismos produciría hipernatremia hipovolémica (Gerbes, et al., 2003).

La encefalopatía perdedora de sal es una causa rara de hiponatremia hipovolémica observada en pacientes con enfermedades intracraneales. Se presenta con hipovolemia e hipotensión refractarias, las cuales requieren infusiones continuas de soluciones isotónicas e hipertónicas, al igual que monitorización en una sala de cuidados intensivos. La fisiopatología exacta no es clara, pero incluye la pérdida renales de sodio posiblemente facilitada por el péptido natriurético tipo B, liberación de ADH y una reducción en la secreción de aldosterona (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010).

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA EUVOLÉMICA

La hiponatremia euvolémica tiene un amplio diagnóstico diferencial. La mayoría de casos son mediados por ADH, insuficiencia suprarrenal, drogas o síndrome de hormona antidiurética inapropiada (SIADH). Otros factores predisponentes son la polidipsia primaria y potomanía de cerveza.

El hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal pueden causar hiponatremia. La razón exacta por la cual el hipotiroidismo produce hiponatremia todavía no es clara, pero se cree que el mecanismo se encuentra asociado a la secreción de ADH. El mecanismo por el cual la insuficiencia suprarrenal produce hiponatremia puede estar asociado a la hiperkalemia y acidosis metabólica causada por la menor secreción de mineralocorticoides. El cortisol retroalimenta negativamente a la ADH (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

Los diuréticos tiazídicos típicamente inducen hiponatremia en mujeres mayores a pocos días de iniciar la terapia. El mecanismo es una combinación de contracción de volumen inducida por diuresis, más el efecto de la ADH y la función renal de que resulta en retención de agua e hiponatremia. Los diuréticos de asa no producen hiponatremia tan frecuentemente por un desbalance en el gradiente de concentración medular y concentración de la orina. (Goldman & Schafer, 2012)

Los anti inflamatorios no esteroideos (AINEs) incrementan la secreción de ADH por su acción inhibitoria sobre las prostaglandinas de la arteriola aferente. Las prostaglandinas y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden producir hiponatremia, especialmente en pacientes geriátricos. Cualquier situación que aumente el tono serotoninérgico puede aumentar la producción o la acción de la ADH, con hiponatremia como resultado. Los inhibidores de la enzima convertidora

de angiotensina no bloquean la conversión de angiotensina I en angiotensina II en el cerebro. La angiotensina II estimula la sed y la secreción de ADH. Se ha reportado hiponatremia durante la fase de carga de amiodarona, la cual cede durante la disminución de la dosis (Goldman & Schafer, 2012).

El abuso de la droga recreativa “éxtasis” puede llevar a hiponatremia en combinación con síntomas neurológicos severos, los cuales incluyen convulsiones, edema cerebral y herniación del tronco del encéfalo. El éxtasis y sus metabolitos aumentan la liberación de ADH en el hipotálamo. Polidipsia primaria puede ser un factor contribuyente, ya que los usuarios de la droga aumentan la ingesta de líquido para prevenir hipertermia (McPhee & Papadakis, 2014).

La náusea y el dolor son estimulantes de la secreción de ADH. Se puede producir hiponatremia severa en pacientes sanos que son sometidos a cirugías ambulatorias. Cuando los niveles de ADH se encuentran elevados, hidratación con fluidos hipotónicos puede producir hiponatremia severa con riesgo de muerte. Otros procedimientos como endoscopias también se asocian a hiponatremia (Kim, et al., 2007).

Hiponatremia se encuentra presente en el 50% de pacientes HIV positivos hospitalizados y en 20% de pacientes HIV positivos ambulatorios (McPhee & Papadakis, 2014). El diagnóstico diferencial es amplio: tratamiento, insuficiencia suprarrenal, hipoaldosteronismo, enfermedad pulmonar, enfermedad del sistema nervioso central, SIADH, malignidad, depleción de volumen.

El ejercicio intenso o sostenido puede causar hiponatremia, especialmente luego de eventos de alto rendimiento como maratones. Esto ocurre por una ingesta excesiva de fluidos hipotónicos con una secreción de ADH continua. La reperfusión de la isquemia de los vasos

espláncnicos inducida por ejercicio, causa una absorción tardía de cantidades excesivas de fluidos hipotónicos ingeridos durante el ejercicio. La elevación sostenida de ADH previene la eliminación de agua en estos casos. Las guías contemporáneas sugieren que los atletas de alto rendimiento ingieran agua de acuerdo a la sed, a diferencia de horarios establecidos. Recomendaciones globales para el reemplazo de fluidos no son posibles de determinar por la variabilidad en la producción de sudor, excreción renal de agua y factores ambientales que se pueden presentar. Las bebidas deportivas que contienen electrolitos no protegen contra la hiponatremia, ya que son hipotónicas en relación a la sangre (Adroque & Madias, 2000).

En circunstancias normales, la hipovolemia y la hiperosmolaridad estimulan la secreción de ADH. La liberación de ADH es inapropiada sin estas señales fisiológicas. La regulación de ADH ocurre en el sistema nervioso central y el tórax por medio de barorreceptores e impulsos nerviosos (Kumar, Abbas, Fausto, & Aster, 2010). Las causas más comunes del síndrome de hormona antidiurética inapropiada (SIADH) son patologías que normalmente afectan el sistema nervioso central o los pulmones. Existen drogas que causan SIADH por medio de estimulación de su secreción o por el aumento de su acción. Adicionalmente existen síndrome paraneoplásicos como el carcinoma de pulmón de células pequeñas, que secretan ADH de manera activa.

El consumo exagerado de agua libre puede producir hiponatremia. La volemia es mantenida a través de la excreción renal de sodio. Normalmente el sodio urinario se encuentra elevado y los niveles de ADH se encuentran adecuadamente suprimidos. A medida que más agua libre es eliminada, la osmolaridad urinaria es mínima. Polidipsia psicógena se presenta en pacientes psiquiátricos. El tratamiento que reciben estos pacientes altera la excreción de agua y aumenta la sed a través de mecanismos anticolinérgicos, de tal forma que la ingesta de agua es

aumentada por el paciente. La hiponatremia causada por potomanía de cerveza ocurre en personas que ingieren altas cantidades de cerveza. La eliminación de agua libre se encuentra disminuida debido a una disminución del consumo y producción de solutos. Sin estos solutos, los pacientes presentan una capacidad disminuida para eliminar agua, aun si diluyen la orina al máximo (Adroque & Madias, 2000).

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA HIPERVOLÉMICA

La hiponatremia hipotónica hipervolémica se encuentra en estados edematosos como cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica avanzada. En cirrosis e insuficiencia cardíaca, el volumen circulante efectivo se encuentra disminuido por vasodilatación periférica o gasto cardíaco disminuido. Existe una activación de la secreción de ADH y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que produce retención de agua, y el cuerpo sacrifica osmolaridad para mantener el volumen circulante (Angeli, Wong, Watson, & Gines, 2006).

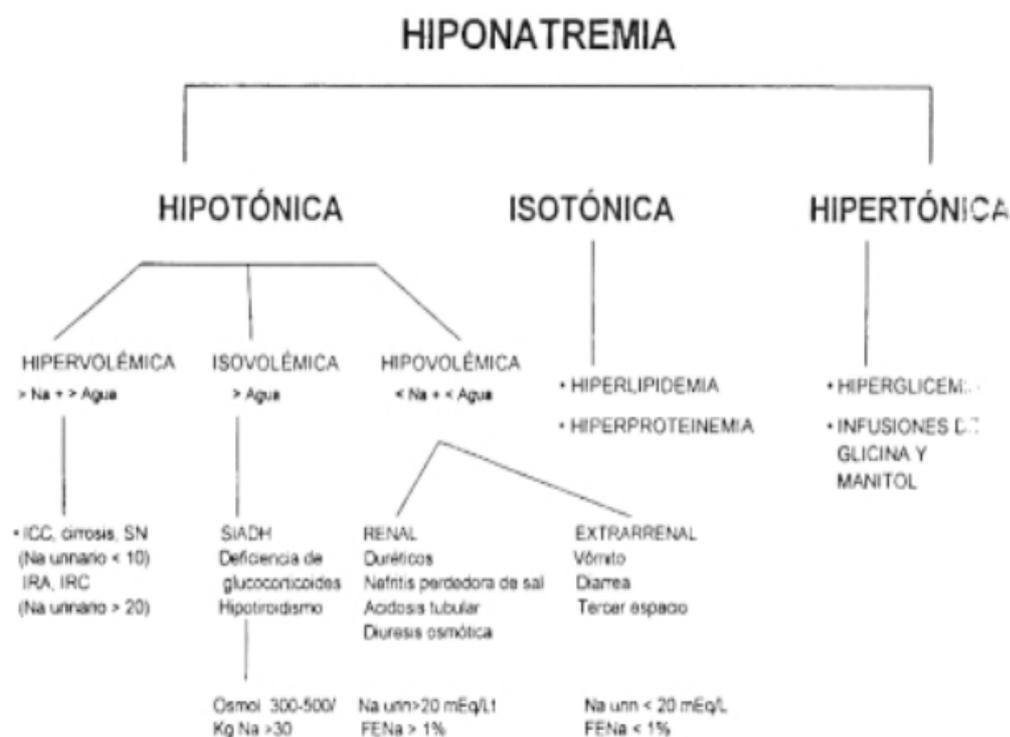
La fisiopatología de la hiponatremia en el síndrome nefrótico es desconocida, sin embargo se cree que la retención de sodio causa congestión del volumen intravascular y edema periférico por exceso de volumen en el espacio intersticial. Antes se creía que la reducción de la presión oncótica causada por la eliminación renal de proteínas causaba un desplazamiento del espacio intravascular al espacio intersticial, y que el secuestro de volumen producía retención renal de sodio, sin embargo al recibir terapia para esta patología, los pacientes resolvían el edema previo a la normalización de proteínas (McPhee & Papadakis, 2014).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica presentan retención de sodio y una capacidad de eliminación de agua libre disminuida que resulta en hiponatremia hipervolémica.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

Muchos casos de hiponatremia se presentan sin síntomas, sin embargo cuando es sintomática esto depende de su severidad y de la velocidad de su instalación. En casos de hiponatremia severa de instalación crónica, los pacientes pueden presentarse asintomáticos, dada la capacidad del cerebro para acostumbrarse al cambio de ambientes osmolares. En contraste, Los pacientes que presentan hiponatremia leve de instalación rápida pueden mostrarse muy sintomáticos a pesar de experimentar una ligera anomalía de sodio (Adrogo & Madias, 2000).

Grafico 1: Evaluación de la Hiponatremia.



Fuente: Guzman, F; Carrizosa, E; Jimenez, C. Líquidos y electrolitos. Primera edición. Biblioteca Jurídica Diké. Medellín, 1998.

Los síntomas pueden empezar con malestar general y náusea, y progresar a cefalea, letargo, mareo y otros síntomas neurológicos a

medida que evoluciona la enfermedad. Se pueden presentar situaciones severas como paro respiratorio, convulsiones, coma, daño cerebral y muerte. Se cree que existe un rol hormonal en la fisiopatología de la hiponatremia, ya que mujeres pre menopaúsicas son más propensas a sufrir daño cerebral o morir que mujeres post menopaúsicas que sufren de encefalopatía hiponatrémica (Adroque & Madias, 2000).

En la historia clínica se debe tomar en cuenta los antecedentes patológicos personales, si el paciente ha recibido medicación nueva, si existe un cambio en su ingesta de líquido (anorexia, polidipsia, fluidos intravenosos), en el egreso de fluidos (poliuria, diarrea, náusea, vómito, oliguria, taquipnea). El examen físico indica el estado de la volemia del paciente para catalogar la hiponatremia en hipovolémica, euvolémica o hipervolémica.

Al evaluar exámenes de laboratorio se debe tomar en cuenta los electrolitos, creatinina, sodio urinario y osmolaridad plasmática. A veces son necesarias pruebas especiales para insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo, sin embargo la etiología causal es normalmente identificada por la historia clínica, el examen físico y exámenes de laboratorio básicos.

El SIADH es un diagnóstico clínico que se caracteriza por:

- Hiponatremia.
- Osmolaridad plasmática disminuida (< 280 mOsm/kg).
- Ausencia de enfermedad cardíaca, renal o hepática.
- Función tiroidea y suprarrenal normal.
- Sodio urinario > 20 mEq/L.

En la práctica clínica los niveles de ADH no son medidos. Los pacientes con SIADH pueden presentarse con una disminución del nitrógeno ureico en sangre e hipouricemia, la cual es causada por el

aumento en la eliminación de urea y ácido úrico como consecuencia del estado hipervolémico. El aumento de azoados puede reflejar hipovolemia, lo cual descarta SIADH (Adroque & Madias, 2000).

COMPLICACIONES

Las complicaciones más importantes de la hiponatremia son iatrogénicas. En especial la desmielinización cerebral pontina iatrogénica es causada por la corrección rápida de sodio. Esta patología ocurre días después de la terapéutica empleada o de la recuperación sintomática del paciente. En caso de existir episodios hipóxicos durante la hiponatremia, estos pueden contribuir a la desmielinización. Los efectos neurológicos son irreversibles (Sterns, Riggs, & Schochet, 1986).

TRATAMIENTO

El tratamiento de la hiponatremia a menudo incluye la corrección de la patología causal de base combinado con reposición de fluidos y sodio. En todos los pacientes, sin importar su estado de volemia, se debe restringir las soluciones hipotónicas, ya que estas van a incrementar la hiponatremia. La ingesta oral de agua debe ser limitada a < 1.5 L/d (Goldman & Schafer, 2012).

En pacientes hipovolémicos es necesario utilizar soluciones isotónicas para limitar la liberación de ADH producida por el estado hipovolémico. Los pacientes con encefalopatía perdedora de sal requieren soluciones hipertónicas y corticoides para controlar su estado circulatorio. En pacientes hipervolémicos es necesario usar diuréticos de asa y, en ocasiones, diálisis para regular el estado hidroelectrolítico del paciente. En pacientes euvolémicos es posible limitarse a tratamiento conservador con restricción de soluciones hipotónicas (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

La hipertrigliceridemia y la hiperproteinemia pueden facilitar la aparición de pseudohiponatremia, la cual no requiere tratamiento. Hiponatremia causada por hiperglicemia o administración de manitol puede ser manejada con la corrección de la glicemia y la discontinuación del manitol (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).

En Hiponatremia severa el paciente debe ser hospitalizado para administrar la terapia adecuada. Se debe realizar una monitorización de los electrolitos, peso y balance hídrico. Drogas causales de la condición deben ser retiradas.

No existe acuerdo sobre la velocidad con la cual el sodio debe ser corregido en pacientes con hiponatremia sintomática. Las guías actuales mencionan que un incremento pequeño de 4-6 mmol/L de sodio es suficiente para mejorar los signos neurológicos de la hiponatremia. En hiponatremia aguda, es posible revertir las manifestaciones neurológicas con una infusión de 100 ml de solución salina hipertónica al 3%, pasada en 10 minutos. En pacientes de alto riesgo para desmielinización pontina, con hiponatremia crónica, se recomienda una menor velocidad de corrección (4-8 mmol/L en 24 horas) (Sterns, Riggs, & Schochet, 1986). Pacientes con hiponatremia crónica de alto riesgo para desmielinización pontina, cuyo sodio ha sido corregido muy rápidamente, se recomienda el uso combinado de dextrosa al 5% y desmopresina para reducir los niveles de sodio. En pacientes con sintomatología severa, se debe calcular el déficit de sodio y corregir con solución salina hipertónica al 3%. El déficit de sodio puede ser calculado por medio de la siguiente fórmula:

$$\text{DEFICIT DE SODIO} = \text{AGUA CORPORAL TOTAL} \times (\text{SODIO DESEADO} - \text{SODIO ACTUAL})$$

En la fórmula mencionada, el agua corporal total representa el 50% de la masa corporal en mujeres y el 55% de la masa corporal en hombres.

El sodio deseado es calculado tomando en cuenta los mEq/L que se desee reponer en el día, y el sodio actual es el resultado de exámenes de laboratorio (McPhee & Papadakis, 2014).

La velocidad de infusión de la solución salina hipertónica al 3% no debe exceder de 0.5 mL/peso kg/hora; se asume que un resultado superior a este valor implica un error de calculo en el déficit de sodio. Se debe tener cuidado especial al administrar soluciones hipertónicas en pacientes hipervolémicos, ya que estos pueden desarrollar ascitis, edema pulmonar o empeorar una insuficiencia cardiaca (McPhee & Papadakis, 2014).

En pacientes que presentan una respuesta incompleta a los tratamientos previos, o no son capaces de restringir la ingesta de agua, se considera la administración de demeclociclina, un antibiótico que tiene un efecto inhibitor sobre la ADH en el túbulo distal. La acción de este fármaco puede ser lenta, de tal manera que los efectos pueden manifestarse a la semana del inicio de terapia y existe el riesgo de que la habilidad para concentrar la orina sea atenuada permanentemente, produciendo diabetes insípida nefrogénica. La cirrosis hepática puede incrementar la toxicidad de la demeclociclina.

Existen tratamientos nuevos para la hiponatremia, entre ellos los antagonistas de vasopresina se destacan para el tratamiento de hiponatremia euvolémica e hipervolémica, especialmente en insuficiencia cardiaca y cirrosis hepática. El tolvaptan, lixivaptan y satavaptan son antagonistas de receptores de vasopresina-2 (V2) que se encuentran disponibles en Estados Unidos (Cardenas, et al., 2012).

Los antagonistas de receptores V2 son recomendados para uso hospitalario, ya que estos receptores son mediadores del efecto antidiurético de la ADH. En pacientes hospitalizados que presentan

SIADH, se puede iniciar terapia con tolvaptan en una dosis de 15 mg diarios por vía oral. Si la hiponatremia persiste, se puede incrementar la dosis a 30 mg, y hasta 60 mg por día si la hiponatremia persiste o si la reposición de sodio no alcanza un incremento superior a 5 mmol/L en las últimas 24 horas. Terapia con conivaptan es iniciada con una dosis de carga de 20 mg pasada en 30 minutos, y luego una infusión continua de 20 mg administrada a lo largo de 24 horas. Las dosis posteriores pueden ser utilizadas cada 1-3 días en infusiones de 20-40 mg a lo largo de 24 horas de acuerdo a la evolución del paciente. La restricción de la ingesta de agua libre debe ser eliminada en pacientes que reciben antagonistas de vasopresina, dado que la administración de este fármaco causa aquaresis que causa una corrección excesiva de sodio en pacientes con esta restricción. Se debe monitorizar frecuentemente los niveles de sodio en pacientes que son sometidos a estas medidas terapéuticas (Cardenas, et al., 2012).

HIPERNATREMIA

La hipernatremia se define como la concentración de sodio superior a 145 mmol/L. A diferencia de los pacientes hiponatémicos que pueden presentar osmolaridad alta, media o baja, la hipernatremia siempre se presenta con osmolaridad elevada. Los pacientes con hipernatremia normalmente se encuentran hipovolémicos por pérdidas de agua libre, sin embargo es posible encontrar hiponatremia hipervolémica iatrogénica en pacientes hospitalizados con un manejo de fluidos inapropiado o con restricción de ingesta oral de fluidos. Una causa rara de hipernatremia es la ingesta excesiva de sodio. La hiponatremia leve, como la observada en hiperaldosteronismo primario, es usualmente asintomática (McPhee & Papadakis, 2014).

Un mecanismo intacto de la sed y el acceso a agua son los primeros mecanismos de defensa contra la hipernatremia. La sed y la

ingesta de agua son mediadas por el hipotálamo, que recibe señales de los cambios de osmolaridad plasmática. Por esta razón, la pérdida excesiva de agua por cualquier causa, solo es posible si la ingesta de agua no es posible para el paciente.

SIGNOS Y SÍNTOMAS

El pacientes deshidratados, es común encontrar taquicardia, hipotensión ortostática y oliguria. Los síntomas de la hipernatremia pueden ser tardíos por la eficacia de la translocación de volumen hacia el espacio intravascular, que protege al individuo contra este tipo de condiciones. Inicialmente es posible encontrar letargo, irritabilidad y debilidad, mientras que la hipernatremia mas avanzada puede presentar hipertermia, delirio, convulsiones y coma. La hipernatremia se manifiesta de manera inespecífica en ancianos, y cambios en el estado mental se encuentran asociados a mal pronostico. Existen reportes de desmielinización pontina en pacientes con hipernatremia, sin embargo esto es poco común.

El diagnostico diferencial se realiza inicialmente con una prueba de osmolaridad urinaria: niveles superiores a 400 mOsm/kg indican una habilidad renal para conservar agua intacta, y se debe pensar que las perdidas de agua deben ser renales o no renales. La hipernatremia con perdidas renales de agua se produce por hiperglicemia severa y la consecuente depleción de volumen resultado de glucosuria. El uso de manitol o urea también son causas de diuresis osmótica. Adicionalmente es posible desarrollar hipernatremia por perdidas de agua extrarrenales que superiores a la ingesta de agua. Estas perdidas pueden ser por medio del sudor, la respiración o movimientos intestinales. La lactulosa y la intolerancia a la lactosa pueden producir diarrea osmótica que facilita la pérdida de agua libre. Una osmolaridad urinaria inferior a 250 mOsm/L indica diabetes insípida. Diabetes insípida implica una disminución en la

secreción de ADH. Diabetes insípida nefrogénica se produce por una insensibilidad renal a la ADH que se produce por resolución de obstrucción urinaria, nefritis intersticial, hipercalcemia, hipokalemia o por drogas como litio y demeclociclina (Androque & Madias, 2000).

TRATAMIENTO

El tratamiento se lleva a cabo por medio del manejo de la patología de base, por la corrección de la causa de la pérdida de agua, por el reemplazo de agua libre, y por la reposición de electrolitos. Cuando aumenta la osmolaridad plasmática se activa un mecanismo de defensa que consiste en la producción de solutos por el cerebro llamados osmoles idiogénicos, los cuales provocan el desplazamiento de líquidos intracelulares. Este mecanismo se activa 4-6 horas luego de experimentar deshidratación, y se estabiliza en varios días. Si la hipernatremia se corrige rápidamente, el desbalance osmótico en el cerebro puede provocar edema cerebral con daño neurológico severo. La terapia de reemplazo de fluidos debe ser administrada durante un periodo de 48 horas, en el cual se debe corregir el sodio a una velocidad de 1 mEq/L/h. No existe consenso sobre la velocidad de corrección de hipernatremia e hiponatremia (Goldman & Schafer, 2012).

Pacientes hipernatremicos hipovolémicos deben recibir solución salina al 0.9% para reponer volumen y para normalizar la osmolaridad plasmática. La solución salina isotónica es optima porque esta es hipoosmolar en relación al plasma. Una vez restaurada la volemia, se puede utilizar solución salina al 0.45% o dextrosa al 5% para realizar la corrección de sodio (Androque & Madias, 2000).

Si el paciente se presenta con hipernatremia euvolémica, se puede sugerir un aumento de la ingesta oral de agua libre o reemplazo de fluidos con dextrosa al 5%, medidas que, por su cuenta, logran regular el sodio

de los pacientes. En caso que la función renal se encuentre disminuida, los diuréticos son de utilidad, ya que aumentan la excreción urinaria de sodio. Un efecto secundario de los diuréticos es que alteran la capacidad de concentración de la orina, lo cual aumenta la cantidad de agua requerida para reemplazar volumen (McPhee & Papadakis, 2014).

Pacientes con hipernatremia hipervolémica son tratados con dextrosa al 5% para reducir la hiperosmolaridad observada en el plasma. Los diuréticos de asa son útiles para eliminar sodio. Ocasionalmente, se requiere dializar a pacientes con insuficiencia renal crónica que padecen de esta condición y, de esta forma, regular el balance hidroelectrolítico (McPhee & Papadakis, 2014).

2.1.2 MARCO CONCEPTUAL

1. Cirrosis hepática: es el estadio final de enfermedad hepática crónica. Se caracteriza por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal del hígado en nódulos estructuralmente anormales. Definida clínicamente por signos y síntomas: Ictericia, eritema palmar, angiomas cutáneos, circulación colateral, retención de líquido con ascitis o edema periférico, con o sin presencia de complicaciones de cirrosis, mas alteración de exámenes de laboratorio sugestivos: bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, tiempo de protrombina,, tiempo parcial de tromboplastina, proteína total, albumina, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (Goldman & Schafer, 2012).
2. Hiponatremia: anormalidad electrolítica definida como la disminución del sodio sérico por debajo de 135 mmol/L (McPhee & Papadakis, 2014).
3. Hiponatremia leve: hiponatremia cuyo nivel de sodio sérico se encuentra entre 130 y 134 mmol/L.

4. Hiponatremia severa: hiponatremia cuyo nivel de sodio sérico se encuentra debajo de 130 mmol/L.
5. Hipertensión portal: La hipertensión portal es definida como un aumento de la presión en la vena porta mayor a 5 mmhg. Esta es producida por la resistencia causada por fibrosis hepática, la cual impide el flujo de sangre a través del hígado.
6. Varices esofágicas: venas varicosas del esófago secundarias a circulación colateral por hipertensión portal. Su presencia es confirmada por endoscopia (Goldman & Schafer, 2012).
7. Ascitis: acumulación de líquido en cavidad peritoneal. La mayoría de casos se encuentran relacionados a una enfermedad hepática crónica. Se define como líquido obtenido por paracentesis sugestivo de trasudado, con un gradiente de albumina sérica-albumina ascítica igual o superior a 1.1. (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).
8. Peritonitis bacteriana espontánea: es una infección del líquido ascítico que ocurre en ausencia de un foco inflamatorio abdominal. Se define como leucocitos en líquido ascítico >500 células/mcL, con neutrófilos >250 células/mcL, mas proteínas en liquido ascítico <1 g/dL (Goldman & Schafer, 2012).
9. Encefalopatía hepática: La encefalopatía hepática es un estado de alteración del sistema nervioso central creado por disfunción hepatocelular en la cual toxinas comúnmente purificadas por el hígado entran a la circulación sistémica por el desvío venoso secundario a hipertensión portal. Se define clínicamente por alteraciones cognitivas o psicomotoras en pacientes con insuficiencia hepática, con o sin elevación del amonio en sangre (Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo, 2012).
10. Síndrome hepatorenal: El síndrome hepatorenal consiste en insuficiencia renal en ausencia de enfermedad del riñón en pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se define como creatinina >1.5 mg/dL en ausencia de enfermedad

renal en pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda (McPhee & Papadakis, 2014).

2.1.3 MARCO LEGAL

CONSTITUCIÓN DE LA REPÚBLICA DEL ECUADOR

Art.32.- La salud es un derecho que garantiza el estado, cuya realización se vincula al ejercicio de otros derechos, entre ellos el derecho al agua, la alimentación, la educación, la cultura física, el trabajo, la seguridad social, los ambientes sanos y otros que sustentan el buen vivir.

El estado garantizará este derecho mediante políticas económicas, sociales, culturales, educativas y ambientales; y el acceso permanente, oportuno y sin exclusión a programas, acciones y servicios de promoción y atención integral en salud, salud sexual y salud reproductiva. La prestación de los servicios de salud de regirá por los principios de equidad, universalidad, solidaridad, interculturalidad, calidad, eficiencia, eficacia, precaución y bioética, con enfoque de género y generacional (Constitucion de la Republica del Ecuador, 2008).

CAPÍTULO 3

3.1 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

La investigación será realizada en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, situado en la ciudad de Guayaquil, entre los meses de junio y octubre del año 2015. Es de carácter descriptivo, dado que se estudia la totalidad de los pacientes como población de estudio. Es de tipo relacional, pues se espera encontrar una conexión entre dos variables específicas, en este caso, la relación entre los niveles de sodio sérico con complicaciones específicas de cirrosis hepática como motivo de ingreso hospitalario. Es observacional, ya que no se va a realizar ninguna intervención sobre el grupo estudiado, sino observar la relación entre dos eventos.

Los datos serán tomados de manera transversal, debido que el estudio requiere asociar dos variables presentes al ingreso de los pacientes, sin que sea necesaria una toma adicional.

3.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

Los sujetos que serán incluidos en la investigación son pacientes con antecedente de cirrosis hepática, que al momento se encuentren hospitalizados por complicaciones relacionadas a la misma. No es requerido un límite de edad, puesto que no existe una relación fisiológica entre la edad y los niveles de sodio sérico.

Los criterios de exclusión son:

1. Pacientes ingresados para ser sometidos a procedimientos ambulatorios.
2. Historia clínica o reportes de laboratorio incompletos.
3. Pacientes que presentan causas de hiponatremia que no se encuentran asociadas a cirrosis o a terapia con diuréticos.

3.3 DESCRIPCIÓN DE LOS INSTRUMENTOS Y HERRAMIENTAS

Se utilizara como herramienta para la recolección de datos el sistema AS-400 implementado en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Se verificará la información clínica y de laboratorio de los pacientes y, adicionalmente, se entrevistara al paciente, al medico tratante o al medico residente de turno en caso de ser necesario. Estos datos serán tomados de manera manual para luego ser tabulados y analizados por medio de software estadístico.

3.4 TÉCNICAS DE INVESTIGACIÓN Y PASOS A UTILIZAR

El investigador visitara la sala de gastroenterología, observación A, observación B, observación C y observación D del Hospital Teodoro Maldonado Carbo para realizar la recolección de datos referentes a pacientes cirróticos que cumplen los criterios del estudio. Los pacientes serán recolectados entre los meses de junio y octubre del año 2015. Se tomaran los datos necesarios utilizando el sistema AS-400.

Los datos que el investigador recolectará son:

1. Datos demográficos:
 - a. Edad
 - b. Sexo
2. Antecedentes patológicos personales
3. Pruebas de función hepática:

- a. Bilirrubina total, directa e indirecta
 - b. Tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, INR.
 - c. Proteínas totales, albumina
 - d. Amonio
4. Pruebas de necrosis hepática
 5. Motivo de ingreso
 6. Datos clínicos, de laboratorio y de imagen que confirmen el motivo de ingreso
 7. Sodio sérico
 8. Score de Child-Pugh

Estos datos se tomaran inicialmente por medio de anotaciones en un cuaderno organizado para luego ser tabulados en software de computadora. Finalmente se procederá analizar los datos para sacar conclusiones.

CAPÍTULO 4

4.1 RESULTADOS

4.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES Y FUNCIÓN HEPÁTICA.

En esta investigación fueron recolectados 122 pacientes, de los cuales fueron excluidos 14 por presentar criterios de exclusión. La muestra analizada fue conformada por 108 pacientes hospitalizados por causas secundarias a cirrosis, entre ellas ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y sangrado de varices esofágicas.

El grupo consistió de 59 (55%) hombres y 49 (45%) mujeres. Se encontró porcentajes similares entre el sexo masculino y femenino, sin ninguna correlación con otras variables.

Los pacientes tuvieron una edad promedio de 64.7 ± 11.5 años (rango, 29-88 años) de edad. Se observa un amplio rango entre edades, lo cual corresponde a las posibles causas de cirrosis presentes en múltiples edades, sin embargo una media de 64.7 indica que la mayoría de casos se presentan en adultos mayores.

Tabla 1: Tendencia central y dispersión la edad.

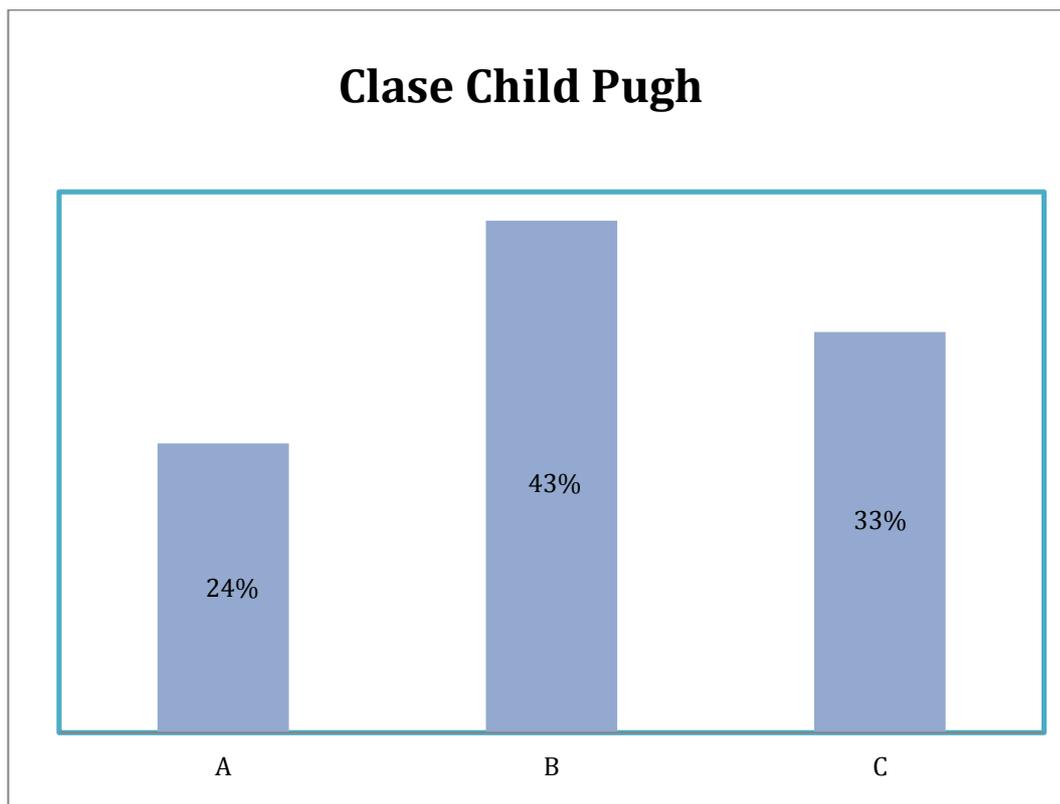
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Edad	108	29	88	64.73	11.532	132.983

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos

El puntaje de Child-Pugh promedio fue de 8.5 ± 2 (rango, 5-13), con 26 pacientes (24%) determinados como clase A, con una expectativa de vida de 15-20 años; 46 pacientes (43%) como clase B, candidatos a evaluación para recibir trasplante hepático y 36 pacientes (33%) como clase C, de mal pronóstico y expectativa de vida de 1-3 meses.

Gráfico 2: Porcentajes de la población según su clase Child-Pugh.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Tabla 2: Tendencia central y dispersión del puntaje de Child-Pugh.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Puntaje Child-Pugh	108	5	13	8.53	2.035	4.139

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

La concentración media de sodio en sangre fue de 134.31 ± 7.19 mmol/L (rango, 115-145 mmol/L). Basado en los criterios diagnósticos para hiponatremia (sodio sérico <135 mmol/L), 44 pacientes (40.7%) presentaron hiponatremia, de los cuales 23 (21.3%) presentaron hiponatremia leve (sodio 134–130 mmol/L) y 21 (19.4%) presentaron hiponatremia severa (<130 mmol/L).

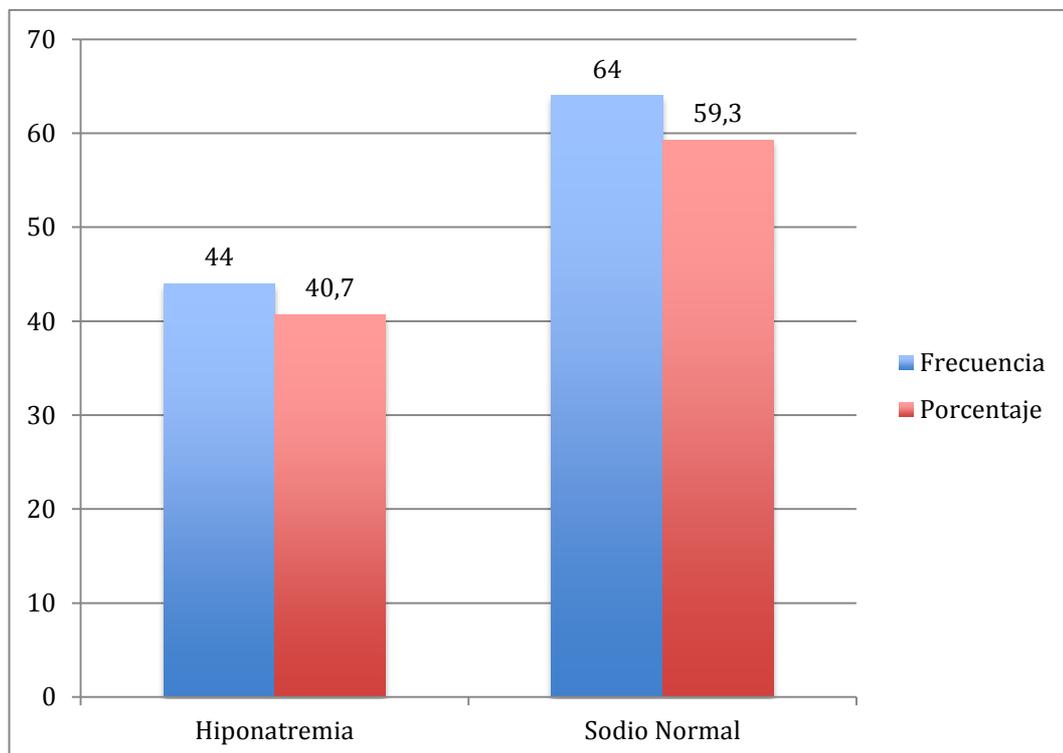
Tabla 3: Tendencia central y dispersión del sodio sérico.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Sodio	108	115	145	134.31	7.194	51.75

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

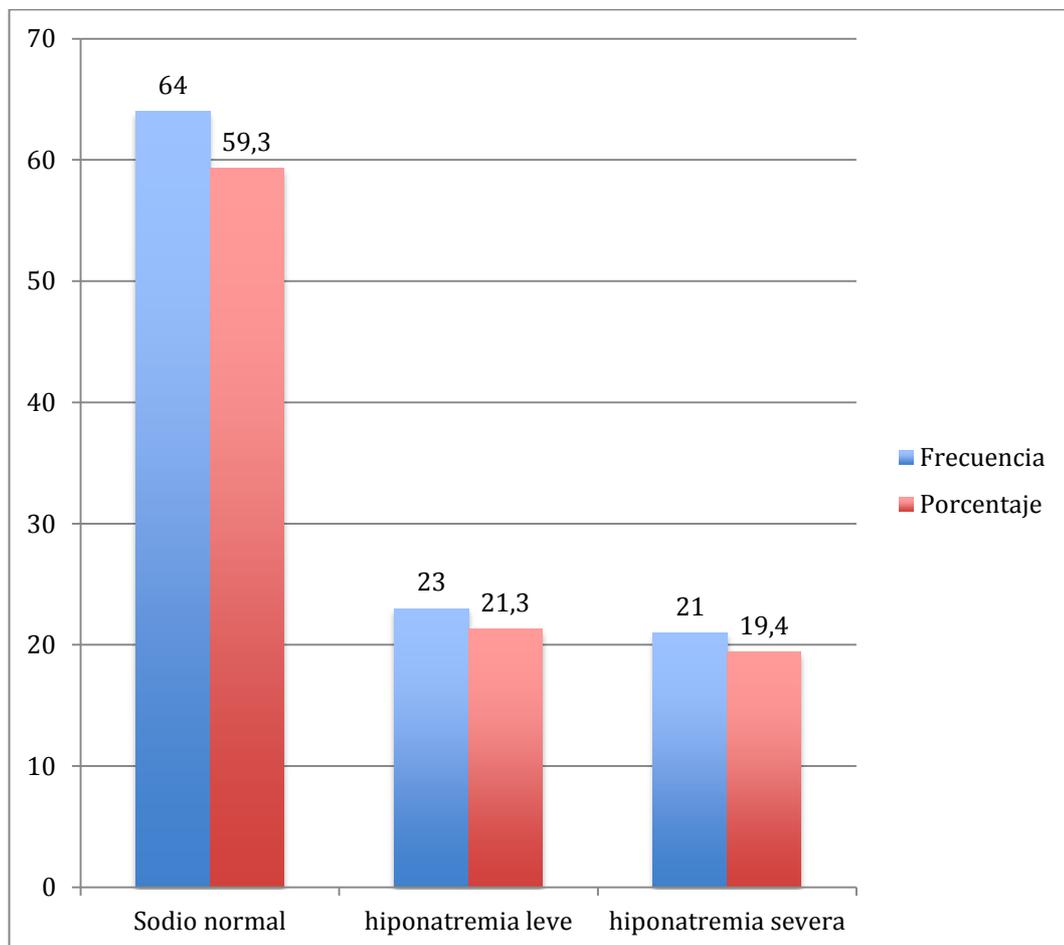
Gráfico 3: Frecuencia y porcentaje de pacientes con hiponatremia.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Gráfico 4: Porcentaje de pacientes con hiponatremia de acuerdo a su severidad.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Se estudió la frecuencia de complicaciones comunes de cirrosis en la población de estudio, en la cual el 60.19% presentaron ascitis, siendo esta la complicación mas común de la serie; 37.96% de los pacientes presentaron encefalopatía hepática, 31.48% fueron diagnosticados con hemorragia digestiva secundaria a sangrado de várices esofágicas, 11.11% desarrollaron peritonitis bacteriana espontánea y 11.11% presentaron síndrome hepatorenal.

Tabla 4: Frecuencia y porcentaje de complicaciones de cirrosis.

Complicaciones		
	Si	No
Encefalopatía	N= 41 - (37.96%)	N= 67 - (62.04%)
Ascitis	N= 65 - (60.19%)	N= 43 - (39.81%)
Peritonitis Bacteriana	N= 12 - (11.11%)	N= 96 - (88.89%)
Síndrome Hepatorrenal	N= 12 - (11.11%)	N= 96 - (88.89%)
Hemorragia Digestiva	N= 34 - (31.48%)	N= 74 - (68.52%)

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

En la población estudiada se encontró que el 57% de pacientes presentó una complicación de cirrosis, el 33% presentó dos complicaciones y el 10% presentó 3 complicaciones. Se encontró una tendencia de débil correlación positiva ($r= 0.38$, $p= 0.00$) entre el número de complicaciones presentes y el score de Child-Pugh de los pacientes, la cual resultó ser estadísticamente significativa. Esta correlación sugiere que el puntaje Child-Pugh podría encontrarse relacionado al número de complicaciones que presentan los pacientes.

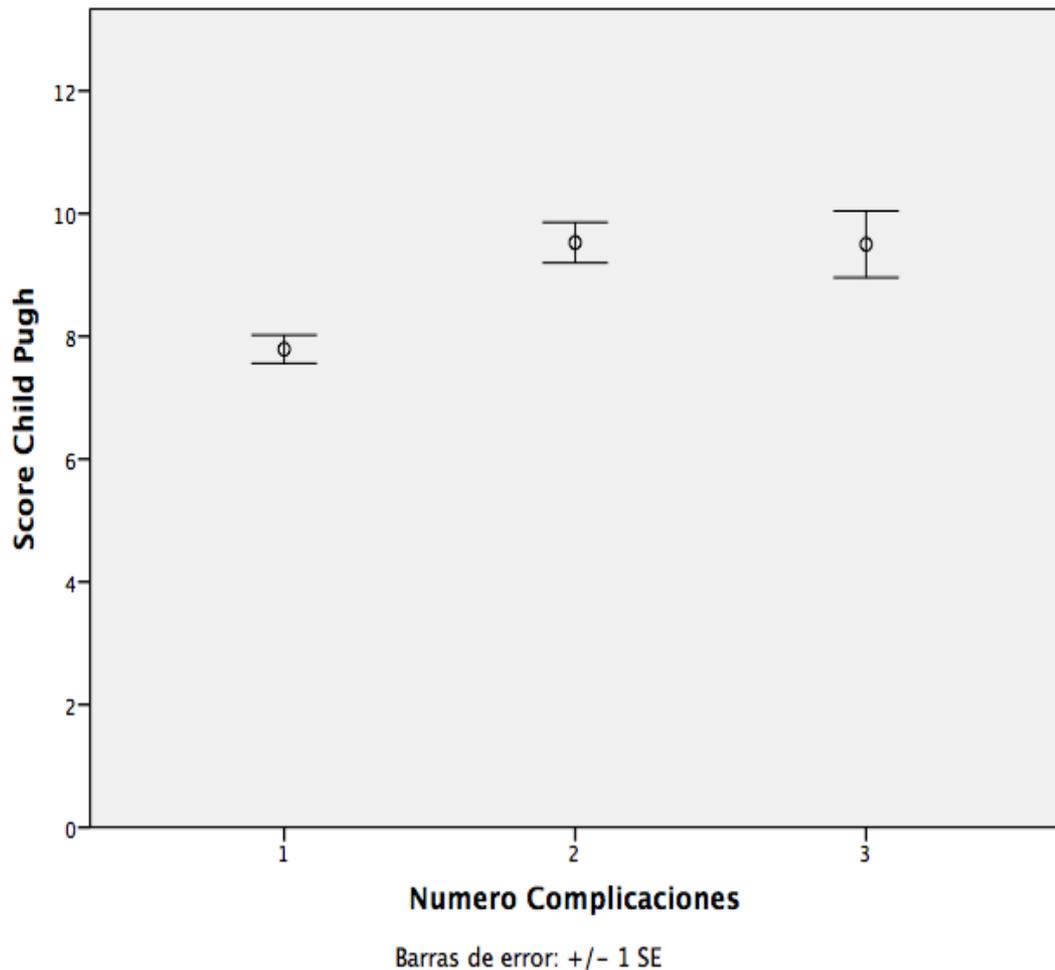
Tabla 5: Frecuencia y porcentaje del número de complicaciones de cirrosis.

Número de Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
1	62	57%
2	36	33%
3	10	10%
Total	108	100%

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos

Gráfico 5: Análisis entre el puntaje de Child-Pugh y el número de complicaciones.

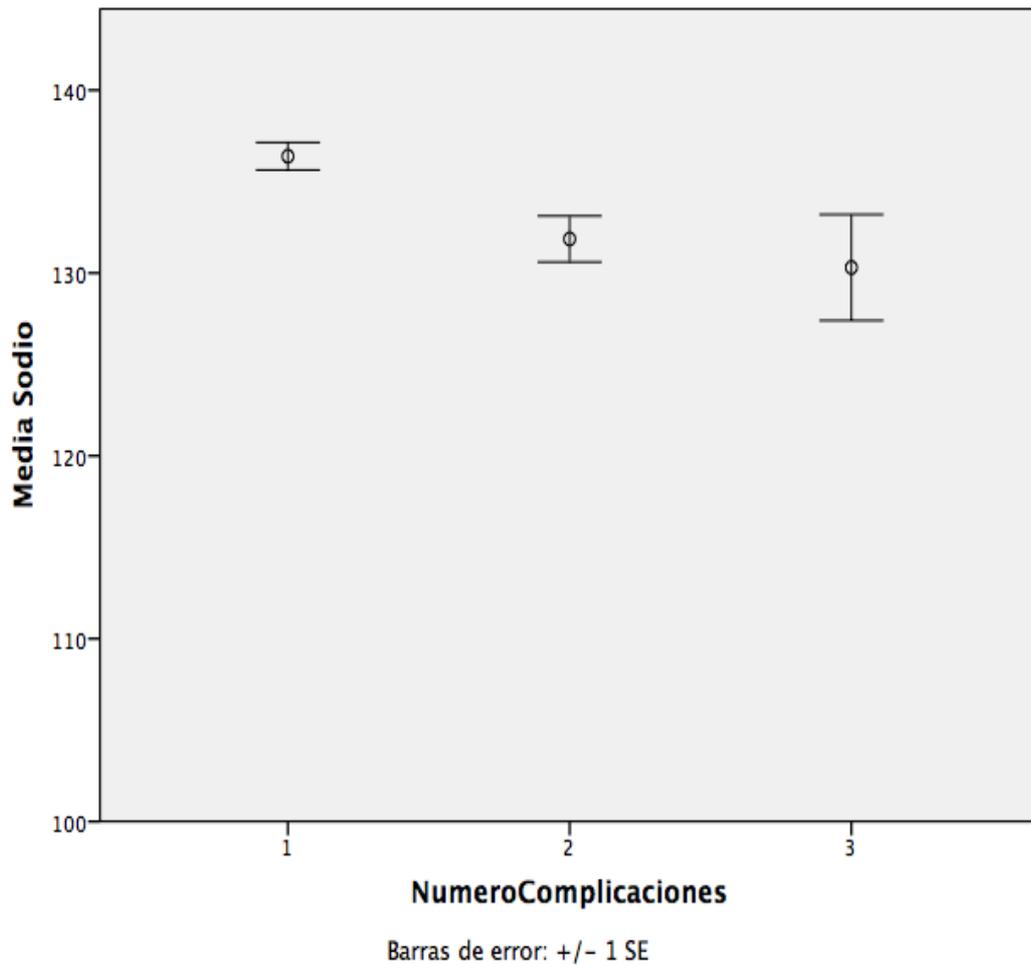


Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Adicionalmente se encontró una débil correlación negativa ($r = -0.35$, $p = 0.00$) entre los niveles de sodio sérico y el número de complicaciones, la cual indica una posible asociación entre el nivel de sodio y el número de complicaciones que presentan los pacientes cirróticos al momento de su hospitalización, sin embargo no se puede sustentar una afirmación clara con estos resultados, dado el pequeño número de pacientes analizados. Es necesario realizar más estudios con un mayor número de pacientes para establecer una conclusión sobre el tema.

Gráfico 6 : Análisis entre el nivel de sodio sérico y el número de complicaciones.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva.

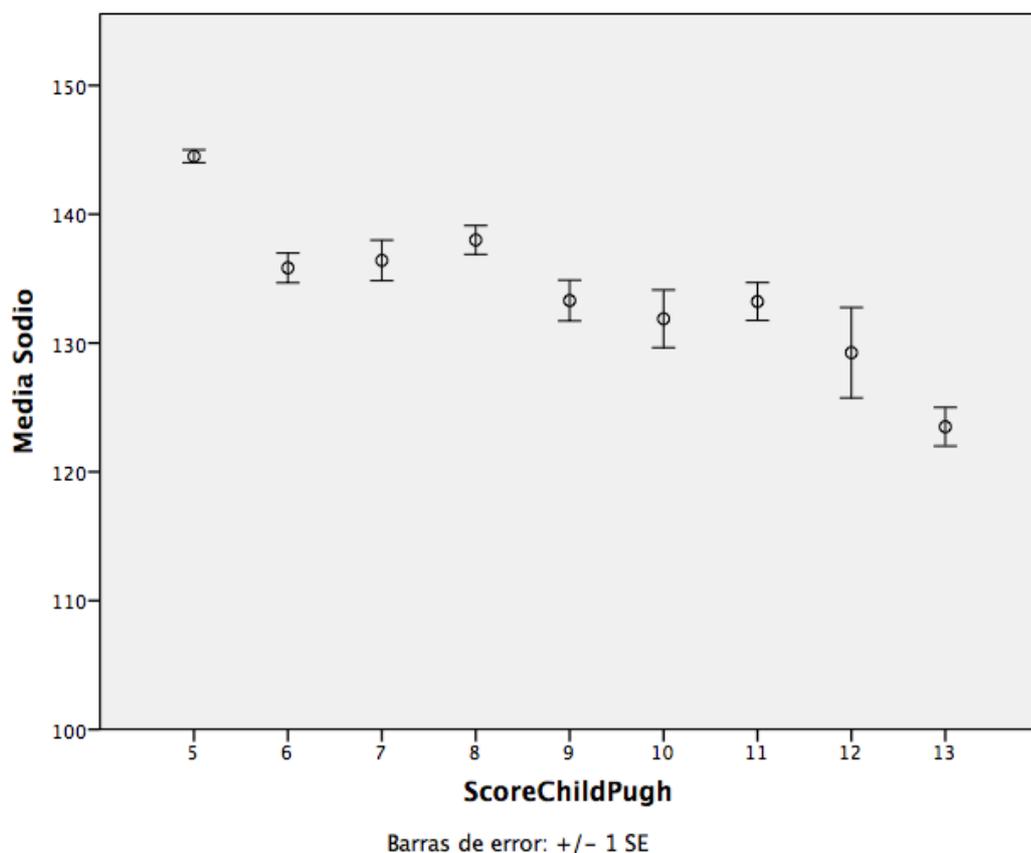
Se analizó la asociación entre los niveles de sodio sérico y la severidad de cirrosis, utilizando el score de Child-Pugh como herramienta. Al igual que otros análisis de esta investigación, se dividió la población en tres grupos: hiponatremia, hiponatremia leve e hiponatremia severa; posteriormente se procedió a analizar cada grupo.

Utilizando la prueba de Mann-Whitney, se observó una diferencia estadísticamente significativa en el puntaje de Child-Pugh al comparar el grupo de hiponatremia ($\bar{x}=9.1$, $S=2.11$) contra su grupo control ($\bar{x}=8.16$,

S=1.91); p= 0.02. Los pacientes que presentaron hiponatremia severa tuvieron score de Child-Pugh aumentado (\bar{x} =9.86, S=2.15) en comparación a pacientes sin dicha condición (\bar{x} =8.21, S=1.88); p=0.002. El grupo de Hiponatremia Leve no demostró significancia estadística.

Al examinar la relación de los niveles de sodio sérico con el score de Child-Pugh, se encontró una débil correlación negativa ($r = -0.36$, $p = 0.00$) entre estas dos variables, la cual podría indicar una asociación entre las mismas. Dado el bajo número de pacientes analizados, no es posible establecer afirmaciones sobre el tema, y se sugiere realizar más estudios con una mayor población.

Gráfico 7: Análisis entre el nivel de sodio sérico y el puntaje de Child-Pugh.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Debido a que la escala de Child-Pugh es un instrumento dependiente de pruebas de laboratorio que definen la función hepática, se examinó la relación entre el sodio y marcadores individuales de función y necrosis hepática, luego de ser establecida la asociación entre el sodio y la severidad de cirrosis. Las variables examinadas fueron bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, INR, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, amonio y albúmina.

Se encontró una diferencia significativa en la bilirrubina total entre el grupo de hiponatremia severa ($\bar{x}=5.6$, $S=5.86$) y el grupo que no presentó esta condición ($\bar{x}=2.38$, $S=2.54$); $p=0.02$. Adicionalmente se encontró una débil correlación negativa, estadísticamente significativa, entre los niveles de bilirrubina total y los de sodio sérico ($r= -0.333$, $p= 0.00$). Los datos expuestos indican una posible asociación entre estas dos variables.

Tabla 6: Tendencia central y dispersión de bilirrubina total.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Bilirrubina Total	108	0.27	24.51	3.0085	3.63591	13.22

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

La variable de bilirrubina total es el resultado directo de la suma entre la bilirrubina directa y la bilirrubina indirecta, por lo cual se decidió analizar cada componente de esta variable por separado.

El grupo de hiponatremia leve no mostró una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de bilirrubina indirecta al ser comparada con el grupo control, sin embargo el grupo de hiponatremia severa presentó una desigualdad entre el grupo afecto ($\bar{x}=1.8$, $S=1.26$) y el grupo control ($\bar{x}=1.12$, $S=0.99$); $p=0.03$. Al momento de analizar la

bilirrubina indirecta con los niveles de sodio sérico se encontró una correlación negativa ($r = -0.24$, $p = 0.01$), la cual resulto ser muy débil. La tendencia revelada por estos resultados indican una posible asociación entre el nivel de sodio sérico y bilirrubina indirecta, la cual debe ser corroborada por mas estudios.

Tabla 7: tendencia central y dispersión de bilirrubina indirecta.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Bilirrubina Indirecta	108	0.08	7.01	1.2506	1.07452	1.155

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

En el análisis de bilirrubina directa, se encontró una disparidad entre el grupo de hiponatremia severa ($\bar{x}=3.8$, $S=5.09$) y el grupo control ($\bar{x}=1.27$, $S=1.7$); $p = 0.005$. El grupo de hiponatremia leve no alcanzó significancia estadística. Adicionalmente, los niveles de sodio sérico fueron débilmente correlacionados con los niveles de bilirrubina directa de manera negativa ($r = -0.33$, $p = 0.00$). Al igual que en el análisis entre sodio sérico y bilirrubina indirecta, se aprecia una tendencia hacia la asociación de las dos variables, sin embargo se necesitan mas estudios con un mayor número de pacientes.

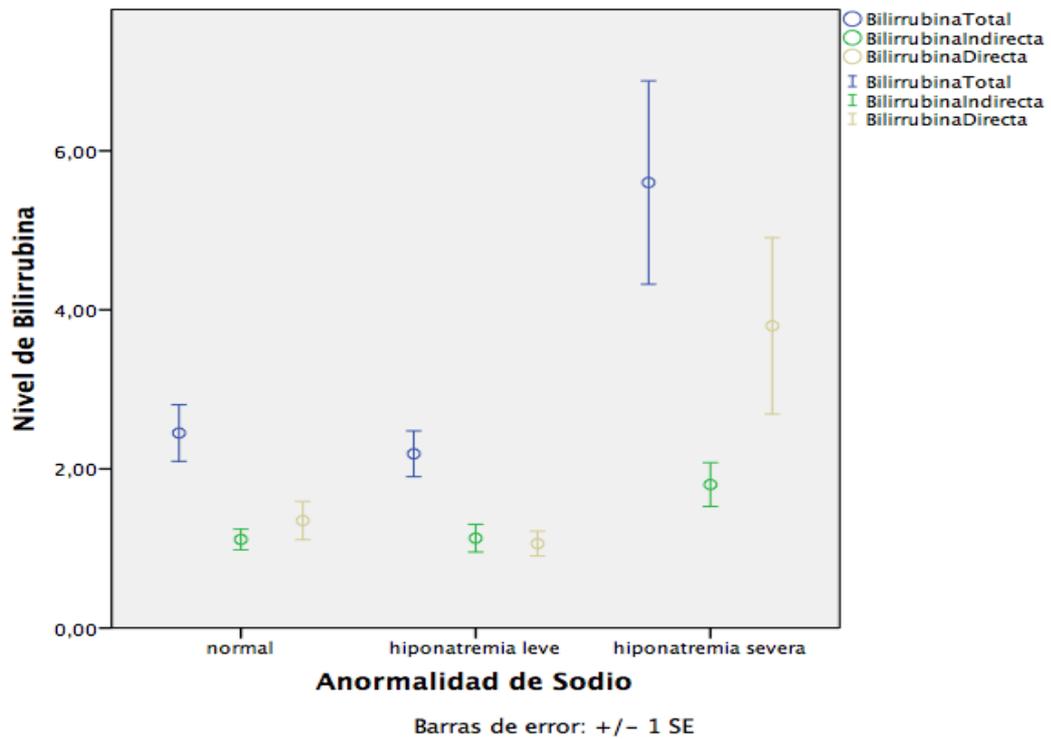
Tabla 8: Tendencia central y dispersión de bilirrubina directa.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Bilirrubina Directa	108	0	20.29	1.7649	2.85615	8.158

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Gráfico 8: Análisis entre niveles de bilirrubina y anomalías de sodio.



Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

La relación negativa entre el tiempo parcial de tromboplastina y los niveles de sodio sérico demostró ser muy débil ($r = -0.20$, $p = 0.04$), además al analizar las medias de los niveles de TPP, estos no demostraron significancia estadística en pruebas de grupos de caso-control.

Tabla 9: tendencia central y dispersión de tiempo parcial de tromboplastina.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Tiempo Parcial de Tromboplastina	108	21	144.9	45.09	17.9117	320.828

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

El Tiempo de protrombina, al igual que su expresión estandarizada denominada INR, no demostró una asociación significativa con los niveles de sodio. Los resultados del análisis de albúmina no fueron estadísticamente significativos. No se encontró significancia estadística en la comparación de medias de amonio en grupos de hiponatremia y sus severidades.

4.1.2 COMPLICACIONES DE CIRROSIS ASOCIADAS A HIPONATREMIA

Se buscó la relación entre la hiponatremia y las complicaciones individuales de cirrosis con los siguientes resultados: se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la hiponatremia y ascitis (OR=3.62, 95% CI=1.53–8.54, p=0.002). Utilizando pruebas T, se observó una diferencia en los niveles de sodio entre el grupo positivo para ascitis (\bar{x} =132.8, S=7.3) y el grupo negativo para ascitis (\bar{x} =136.6, S=6.4); $t(106)=-2.7$, p= 0.007.

No se logró establecer significancia estadística entre la hiponatremia y encefalopatía hepática, sin embargo se encontró una diferencia en las medias de los niveles de sodio entre el grupo de encefalopatía (\bar{x} =132.5, S=8.4) y el grupo control (\bar{x} =135.5, S=6.1); $t(65.7)=-2$, p= 0.05. Los resultados de esta comparación indican una posible asociación entre las dos variables, sin embargo se necesitan estudios con un mayor número de pacientes para adquirir resultados estadísticamente significativos entre pacientes encefalopáticos e hiponatremicos, con los cuales se podría establecer conclusiones importantes. Adicionalmente se realizó un análisis de Mann-Whitney para determinar la relación entre el amonio y la encefalopatía hepática, y se encontró una diferencia importante entre los valores de amonio encontrados en el grupo de encefalopatía (\bar{x} =215, S=103) y el grupo de no encefalopatía (\bar{x} =86.2, S=39.8); p= 0.00. Este hallazgo es consistente

con la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Sin embargo la correlación ($r = -0.23$, $p = 0.02$) entre los niveles de sodio sérico y amonio demostró ser muy débil.

Tabla 10: Tendencia central y dispersión de amonio en sangre.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estandar	Varianza
Amonio	108	24	464	135.1	94.246	8882.317

Fuente: Base de datos en estudio, Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Elaborado por: Juan José Silva Campos.

Se observó una tendencia para desarrollar peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con hiponatremia, sin embargo no se puede llegar a una conclusión con el limitado número de pacientes ($n=12$) que se obtuvo en esta investigación. No se encontró relación significativa entre la hiponatremia y el síndrome hepatorenal.

El grupo de hiponatremia fue posteriormente dividido en dos grupos: Hiponatremia leve e hiponatremia severa.

En el grupo de Hiponatremia leve no se encontró ninguna relación significativa con complicación de cirrosis. Tomando en consideración que se encontró correlaciones entre los valores de sodio con la ascitis y encefalopatía hepática, se cree que se necesita más estudios con un mayor número de muestra para poder determinar conclusiones sobre la posible relación entre hiponatremia leve y complicaciones de cirrosis. En el grupo de hiponatremia severa se demostró un aumento de riesgo para desarrollar síndrome hepatorenal (OR, 3.57; 95% CI=1.01 – 12.68, $p=0.05$), sin embargo no se logró encontrar diferencias significativas de medias en los niveles de sodio en grupos caso-control. Con respecto a las otras complicaciones de cirrosis, en el grupo de hiponatremia severa no

se logró encontrar significancia estadística para encefalopatía hepática, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea, y hemorragia digestiva.

4.2 DISCUSIÓN

La hiponatremia es un trastorno del balance hidroelectrolítico que ocurre de manera común en pacientes hospitalizados. La mayoría de los casos corresponden a hiponatremia dilucional causada por alteraciones en la eliminación de agua libre. Este tipo de hiponatremia se acompaña de hipertensión portal en el paciente cirrótico. En años recientes la hiponatremia ha sido foco de interés, como un posible factor pronóstico para cirrosis hepática (Guevara, et al., 2010). Hasta el momento, no existen estudios ecuatorianos que examinan la prevalencia de hiponatremia, o su relación con complicaciones en el paciente cirrótico. Se buscó realizar este estudio para dar luz a estas preguntas, y mejorar el patrón de decisiones clínicas. En un estudio multicéntrico realizado en múltiples países, 997 pacientes con cirrosis hepática y ascitis, que fueron atendidos en clínicas ambulatorias de hepatología, fueron asignados a tres grupos basados en los niveles de sodio sérico, en una manera similar a la presente investigación. La prevalencia de hiponatremia (sodio sérico <135 mmol/L) fue de 49.4%. Complicaciones como ascitis severa, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea ocurrieron con mayor frecuencia en casos de hiponatremia severa, considerada en este estudio como una disminución del sodio sérico con niveles <130 mmol/L (Angeli, Wong, Watson, & Gines, 2006). En otro estudio con 156 pacientes hospitalizados por cirrosis hepática, la prevalencia de hiponatremia, basada en una concentración de sodio sérico <135 mmol/L, fue de 29.8%, e hiponatremia fue correlacionada significativamente con infecciones y ascitis (Borroni, Maggi, Sangiovanni, Cazzaniga, & Salerno, 2000). En la investigación presente, realizada en pacientes hospitalizados por complicaciones secundarias a cirrosis, la prevalencia de hiponatremia (sodio <135 mmol/L) fue de 40.7%, la de

hiponatremia leve (sodio 130–134 mmol/L) fue de 21.3% y la de hiponatremia severa (sodio <130 mmol/L) fue de 19.4%. Los resultados obtenidos en la prevalencia de hiponatremia son consistentes con los estudios previos realizados fuera del país, con resultados similares sobre la prevalencia de hiponatremia.

Se exploró la relación entre la hiponatremia y la severidad de cirrosis, obtenida por medio de la escala de Child-Pugh. El puntaje de Child-Pugh promedio para el grupo de sodio normal fue 8.2 ± 1.9 , para el grupo de hiponatremia fue 9.1 ± 2.1 , para el grupo de hiponatremia leve fue 8.4 ± 1.8 y para el grupo de hiponatremia severa fue 9.9 ± 2.1 . Estos scores indican que existe una posible relación entre la hiponatremia y la severidad de cirrosis, y que a medida que incrementa la severidad de hiponatremia, disminuye la función hepática. Esta relación debe ser explorada en estudios con un mayor número de pacientes.

Hasta el momento la herramienta estándar para determinar la severidad de cirrosis es la escala Child-Pugh, sin embargo existen otras escalas que han demostrado ser superiores, entre ellas el Model for End – Stage Liver Disease (MELD). La escala Child-Pugh ha demostrado ser efectiva para determinar la severidad y pronóstico de cirrosis, pero es criticada por utilizar variables subjetivas como los grados de severidad de ascitis y encefalopatía, además de las variables objetivas marcadoras de función hepática (Biggins, Rodriguez, Bacchetti, Bass, Roberts, & Terrault, 2005). Una ventaja clara del MELD sobre la escala Child-Pugh es el uso exclusivo de variables objetivas. Existen múltiples estudios que demuestran la efectividad del MELD sobre la escala Child Pugh, sin embargo ésta solo ha logrado reemplazar al Child-Pugh para catalogar pacientes con cirrosis terminal en lista de espera para trasplante hepático.

Varios estudios demuestran la utilidad del sodio sérico como marcador de severidad en cirrosis, lo cual ha llevado a muchos

investigadores a sugerir que el sodio sérico debe ser incorporado al MELD para formar el MELD-Na. Un estudio realizado en Estados Unidos, en el cual fueron analizados 513 pacientes, determinó la superioridad del MELD-Na en comparación al MELD, para predecir mortalidad en pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante de hígado (Biggins, Rodriguez, Bacchetti, Bass, Roberts, & Terrault, 2005). Otro estudio, identificó la capacidad del sodio sérico para identificar pacientes con cirrosis y bajo puntaje en el MELD que se encuentran en alto riesgo para muerte temprana (Heuman, et al., 2004). A pesar del creciente número de estudios que favorecen al MELD-Na, todavía no existe suficiente evidencia para poder estandarizar el uso del MELD-Na. En la presente investigación se logró establecer una correlación negativa ($r = -0.36$) entre los niveles de sodio sérico y el score de Child-Pugh, la cual fortalece la hipótesis de que los niveles de sodio sérico se correlacionan con la severidad de cirrosis. No fue posible realizar una comparación de eficacia entre la escala Child-Pugh, el MELD y el MELD-Na, dado que los datos adquiridos resultaron insuficientes para calcular el MELD y MELD-Na.

En pacientes con hiponatremia se logró establecer una asociación estadísticamente significativa con la ascitis, la cual es concurrente con los estudios previos. Adicionalmente existió una tendencia marcada hacia la significancia en pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, la cual se cree que no alcanzó significancia estadística por una carencia de poder estadístico basado en el bajo número de pacientes ($n=12$) recolectados en esta investigación. Los resultados relacionados a encefalopatía hepática, síndrome hepatorenal y hemorragia digestiva no fueron significativos.

Los resultados de estudios realizados en el exterior han logrado establecer una relación significativa entre la hiponatremia y la encefalopatía hepática (Guevara, et al., 2009). En esta investigación, no

se logró establecer dicha asociación. A pesar de estos resultados, fue posible encontrar una diferencia de medias de niveles de sodio en grupos caso-control de encefalopatía hepática. Una diferencia mas fuerte fue encontrada en los niveles de amonio de grupos caso-control en encefalopáticos. Finalmente se logró correlacionar débilmente los niveles de sodio sérico y amonio. La debilidad estadística de estos hallazgos dificulta hacer determinaciones sobre este tema, y se necesitan mas estudios para encontrar una conclusión.

No se logró asociar de manera significativa el grupo de hiponatremia leve con complicaciones de cirrosis hepática. Es posible que el fracaso de asociar significativamente estas variables es el resultado de un bajo numero de sujetos de estudio, y se piensa que un estudio con mayor numero de pacientes puede iluminar el tema.

En el grupo de hiponatremia severa se encontró una aumento de riesgo para padecer el síndrome hepatorenal. Este fue el único hallazgo con respecto al síndrome hepatorenal, ya que no se encontró significancia estadística al momento de correlacionar esta variable con los niveles de sodio sérico o grupos caso-control. Los resultados del análisis entre hiponatremia severa y encefalopatía hepática, ascitis, peritonitis bacteriana espontánea y hemorragia digestiva no demostraron ser estadísticamente significativos.

Los hallazgos de esta investigación concuerdan con los hallazgos encontrados en estudios realizados previamente. Sin embargo un número importante de asociaciones no fueron exitosas a causa de un reducido poder estadístico determinado por un bajo numero de muestra. Al momento se recomienda realizar mas estudios para esclarecer estas incógnitas.

En este momento existen muchos estudios que examinan la fisiopatología de la hiponatremia en cirrosis, y la hiponatremia dilucional ha sido considerada la mas aceptada (Gines, et al., 2003). En experimentos con animales, donde se ha producido hipertensión portal de manera artificial, la concentración de óxido nítrico, metabolito conocido por su poder vasodilatador, se encontraba incrementado. El óxido nítrico también se encuentra incrementado en pacientes con hipertensión portal. Dado el efecto vasodilatador del óxido nítrico y la disminución del volumen circulante efectivo en estos pacientes, la secreción de hormona antidiurética es facilitada por barorreceptores, a pesar de la disminución en la osmolaridad sanguínea. El consecuente incremento en el nivel de hormona antidiurética disminuye la secreción de agua libre, causando hiponatremia dilucional (Gines, et al., 2003).

En este estudio, el riesgo de ascitis aumento en pacientes con hiponatremia. Se cree que esta complicación ocurre a causa de un incremento de fluido en cavidad abdominal, resultado de una menor capacidad para excretar agua libre (Gines, Fernandez-Esparrach, Arroyo, & Rodes, 1997).

La encefalopatía hepática ocurre como resultado de disfunción hepática severa, sin embargo en pacientes que adicionalmente presentan hiponatremia, el aumento de la concentración intracelular de glutamina a causa de hiperamonemia, combinada con la adaptación al ambiente extracelular hipo-osmótico de la hiponatremia, aumenta la severidad de la encefalopatía, dado que osmolitos orgánicos de las células se encuentran consumidos (Restuccia, et al., 2004). Los estudios previos realizados sobre este tema han logrado una relación estadísticamente significativa entre la hiponatremia y la encefalopatía hepática (Guevara, et al., 2009). En la presente investigación no se logró alcanzar significancia estadística en el análisis de encefalopatía hepática e hiponatremia, sin embargo se demostró una diferencia significativa entre las medias de los niveles de

sodio en grupos caso-control de encefalopatía, lo cual sugiere una asociación entre las dos variables. En concordancia con la fisiopatología de la encefalopatía hepática, se determinó de manera significativa un mayor nivel de amonio sérico en pacientes encefalopáticos y, de manera interesante, se logró establecer una débil correlación negativa entre el sodio y el amonio. Estos resultados indican que existe la posibilidad que a medida que disminuyen los niveles de sodio, los niveles de amonio incrementan, y que el nivel de sodio tiene un rol central en la fisiopatología de la encefalopatía hepática. Esta sugerencia debe ser corroborada por un mayor número de estudios.

La fisiopatología del síndrome hepatorenal también es explicada por el aumento de fluido corporal que resulta de la incapacidad de excretar agua libre. En el presente estudio se logró encontrar un aumento de riesgo estadísticamente significativo de presentar síndrome hepatorenal en pacientes con hiponatremia severa. En el análisis de la totalidad de pacientes hiponatémicos y el grupo de hiponatremia leve, los resultados no lograron alcanzar significancia estadística, posiblemente por el limitado número de pacientes que se logró recolectar en esta investigación.

Es común observar infecciones en el paciente cirrótico, entre ellas la más común es la peritonitis bacteriana espontánea. En este estudio se no se establecieron hallazgos estadísticamente significativos, sin embargo se encontró una tendencia hacia la significancia en pacientes con hiponatremia. En estudios previos se logró relacionar la peritonitis bacteriana espontánea con hiponatremia en cirrosis (Borroni, Maggi, Sangiovanni, Cazzaniga, & Salerno, 2000), y se piensa que en este estudio no se logró establecer la asociación debido a un número reducido de pacientes que presentaron esta complicación.

La presencia de varices esofágicas no depende del exceso de fluido corporal sino de cambios histológicos que incluye la compresión de vénulas por nódulos regenerativos, obstrucción perisinusoidal resultado de inflamación periportal, y reducción de la elasticidad y diámetro sinusoidal causado por depósitos de colágeno en el espacio de Disse (Kim, et al., 2009). Los resultados no demostraron significancia estadística, sin embargo no se esperaba encontrar una relación entre estas variables, ya que la fisiopatología de las varices esofágicas no depende de alteraciones de fluidos y electrolitos.

CAPÍTULO 5

5.1 PROPUESTA DE MEJORAMIENTO DE LA SITUACIÓN PRÁCTICA

5.1.1 CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que el nivel de sodio sérico se encuentra asociado a la ascitis y a la encefalopatía hepática. Adicionalmente se encontró que pacientes con hiponatremia se encuentran en mayor riesgo de desarrollar ascitis, y pacientes con hiponatremia severa se encuentran en mayor riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal.

En el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, la hiponatremia es una condición prevalente en pacientes con cirrosis hepática (40.7%). De los pacientes recolectados, un alto número demostró niveles de sodio compatibles con hiponatremia severa (19.4%). Este conocimiento es de utilidad para los médicos ecuatorianos, que no cuentan con datos epidemiológicos locales.

Al investigar las complicaciones de cirrosis presentes en los pacientes hospitalizados, se pudo determinar la prevalencia de las mismas. La causa más común de hospitalización en el paciente cirrótico fue la ascitis (60.19%), seguida de encefalopatía hepática (37.96%), Hemorragia digestiva (31.48%), peritonitis bacteriana (11.11%) y síndrome hepatorenal (11.11%).

5.1.2 RECOMENDACIONES

A partir de esta investigación, se entiende que la hiponatremia es prevalente en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo. Se cree que el manejo adecuado de los niveles de sodio, puede resultar en mejores desenlaces para pacientes cirróticos. Se recomienda mantener actualizada la terapéutica de la hiponatremia en cirrosis, con el propósito de obtener mejores resultados en el manejo de estos pacientes.

A pesar de encontrar asociaciones significativas de hiponatremia con ascitis y síndrome hepatorenal, muchos puntos clave de la investigación no alcanzaron un resultado estadísticamente significativo, por lo cual no se logró concluir sobre temas importantes. Es necesario realizar más estudios, con un mayor número de pacientes, para hacer determinaciones apropiadas.

Se reconoce la limitación del estudio en adquirir la incidencia de hiponatremia, y la incidencia de complicaciones de cirrosis en pacientes hiponatremicos. Es necesario determinar el pronóstico del paciente cirrótico hiponatremico, y la incidencia de complicaciones que éste puede desarrollar. Se recomienda realizar estudios prospectivos en los cuales estos puntos puedan ser investigados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abarca, J., Peñaherrera, V., Garces, C., Cordoba, A., Carrillo, L., & Saenz, R. (2006). Etiología, Sobrevida, Complicaciones y Mortalidad en Cirrosis Hepática en Ecuador: Evaluación Retrospectiva de 15 años (1989-2003). *Gastr Latinoam* , 29-34.
2. Adroque, H., & Madias, N. (2000). Hyponatremia. *New England Journal of Medicine* , 1581-1589.
3. Ahluwalia, V., Wade, J., Thacker, L., Kraft, K., Sterling, R., Stravitz, T., et al. (2013). Differential Impact of Hyponatremia and Hepatic Encephalopathy on Health-Related Quality of Life and Brain Metabolite Abnormalities in Cirrhosis. *Journal of Hepatology* , 467-473.
4. Ahrens, E., Payne, M., Kunkel, H., Eisenmenger, W., & Blondheim, S. (1950). Primary Biliary Cirrhosis. *Medicine* , 299-364.
5. Albens, I., Hartmann, H., Bircher, J., & Creutzfeld, W. (1989). Superiority of the Child-Pugh Classification to Quantitative Liver Function Tests for Assessing Prognosis of Liver Cirrhosis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* , 269-276.
6. Angeli, P., Wong, F., Watson, H., & Gines, P. (2006). Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population Survey. *Hepatology* , 1535-1542.
7. Arroyo, V., Rodes, J., Gutierrez-Lizarraga, M., & Revert, L. (1976). Prognostic Value of Spontaneous Hyponatremia in Cirrhosis with Ascites. *The American Journal of Digestive Diseases* , 249-256.
8. Biggins, S., Rodriguez, H., Bacchetti, P., Bass, N., Roberts, J., & Terrault, N. (2005). Serum Sodium Predicts Mortality in Patients Listed for Liver Transplantation. *Hepatology* , 32-39.
9. Bird, G., O'Grady, J., Harvey, F., Calne, R., & Williams, R. (1990). Liver Transplantation in Patients with Alcoholic Cirrhosis: Selection Criteria and Rates of Survival and Relapse. *British Medical Journal* , 301:15.

10. Borroni, G., Maggi, A., Sangiovanni, A., Cazzaniga, M., & Salerno, F. (2000). Clinical Relevance of Hyponatremia for the Hospital Outcome of Cirrhotic Patients. *Digestive and Liver Disease* , 605-610.
11. Bowles, R. (1857). Cirrhosis of the liver, with a small simple ulcer of the stomach: enormous loss of blood. *British medical Journal* , 430.
12. Cardenas, A., Gines, P., Marotta, P., Czerwiec, F., Oyuang, J., Guevara, M., et al. (2012). Tolvaptan, an Oral Vasopressin Antagonist, in The Treatment of Hyponatremia in Cirrhosis. *Journal of Hepatology* , 571-578.
13. Castello, L., Pirisi, M., Sainaghi, P., & Bartoli, E. (2005). Hyponatremia in Liver Cirrhosis: Pathophysiological Principles of Management. *Digestive and Liver Disease* , 73-81.
14. Chalmers, T., Iber, F., & Uzman, L. (1957). Hepatolenticular Degeneration (Wilson's Disease) as a Forma of Idiopathic Cirrhosis. *The New England Journal of Medicine* , 235-242.
15. Constitucion de la Republica del Ecuador. (2008, january 1). *Asamblea Constituyente del Ecuador*. Retrieved september 14, 2015, from Asamblea Constituyente del Ecuador: www.asambleanacional.gov.ec
16. Cordoba, J., Garcia-Martinez, R., & Simon-Talero, M. (2010). Hyponatremic and Hepatic Encephalopathies: Similarities, Differences and Coexistence. *Metabolic Brain Disease* , 73-80.
17. Dahl, E., Glud, L., Kimer, N., & Krag, A. (2012). Meta-Analysis: The Safety and Efficacy of Vaptans (Tolvaptan, Satavaptan and Lixivaptan) in Cirrhosis with Ascites or Hyponatremia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* , 619-626.
18. Davidson, C. (1955). Cirrhosis of the Liver Treated with Prolonged Sodium Restrictions. Improvement in Nutrition, Hepatic Function and Portal Hypertension. *The Journal of the American Medical Association* , 1257-1261.
19. Duffin, J. M. (1987). Why Does Cirrhosis Belong to Laennec? *CMAJ* , 393-396.

20. Duncan, W. (1881). On the Value of Early and Repeated Paracentesis in the Ascites due to Cirrhosis of the Liver. *British Medical Journal* , 879-880.
21. Durand, F., & Valla, D. (2005). Assessment of the Prognosis of Cirrhosis: Child-Pugh Vs MELD. *Journal of Hepatology* , s100-s107.
22. Dutta, D., K De, B., Pal, S., Gangopadhyay, S., Das Bakshi, S., & Pani, A. (2010). The Role of Garlic in Hepatopulmonary Syndrome: a Randomized Controlled Trial. *Canadian Journal of Gastroenterology* , 183-188.
23. Eggert, R. (1970). Spironolactone Diuresis in patients with Cirrhosis and Ascites. *British Medical Journal* , 401.
24. Elkington, S., Floch, M., & Conn, H. (1969). Lactulose in the Treatment of Chronic Portal-Systemic Encephalopathy - A Double-Blind Clinical trial. *The New England Journal of Medicine* , 408-412.
25. Gerbes, A., Gulberg, V., Gines, P., Decaux, G., Gross, P., Gandjini, H., et al. (2003). Therapy of Hyponatremia in Cirrhosis with a Vasopressin Receptor Antagonist. *Gastroenterology* , 933-939.
26. Gines, A., Escorsell, A., Gines, P., Salo, J., Jimenez, W., Inglada, L., et al. (1993). Incidence, Predictive Factors, and Prognosis of the Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis with Ascites. 229.
27. Gines, P., & Cardenas, A. (2008). The Management of Ascites and Hyponatremia in Cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* , 43-58.
28. Gines, P., & Jimenez, W. (1996). Aquaretic Agents: a New Potential Treatment of Dilutional Hyponatremia in Cirrhosis. *Journal of Hepatology* , 506-512.
29. Gines, P., Berl, T., Bernardi, M., Bichet, D., Hamon, G., Jimenez, W., et al. (2003). Hyponatremia in Cirrhosis: From Pathogenesis to Treatment. *Hepatology* , 851-864.
30. Gines, P., Cardenas, A., Arroyo, V., & Rodes, J. (2004). Management of Cirrhosis and Ascites. *The New England Journal of Medicine* , 1646-1654.

31. Gines, P., Fernandez-Esparrach, G., Arroyo, V., & Rodes, J. (1997). Pathogenesis of Ascites in Cirrhosis. *Seminars in Liver Disease* , 175.
32. Gines, P., Wong, F., Watson, H., Milutinovic, S., Ruiz del Arbol, S., & Olteanu, D. (2008). Effects of Satavaptan, a Selective Vasopressin V2 Receptor Antagonist, on Ascites, and Serum Sodium in Cirrhosis with Hyponatremia: a Randomized Trial. *Hepatology* , 204-213.
33. Goldman, L., & Schafer, A. (2012). *Cecil Medicine*. Philadelphia: Elsevier.
34. Guevara, M., Baccaro, M., Torre, A., Gomez-Anson, B., Rios, J., Torres, F., et al. (2009). Hyponatremia is a Risk Factor of Hepatic Encephalopathy in Patients With Cirrhosis: A Prospective Study With Time-Dependent Analysis. *American Journal of Gastroenterology* , 1382-1389.
35. Guevara, M., Gines, P., Baccaro, M., Rios, J., Martin-Llahi, M., Uriz, J., et al. (2010). Risk Factors for Hepatic Encephalopathy in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites: Relevance of Serum Sodium Concentration. *Liver International* , 1137-1142.
36. Hayes, P., Bouchier, I., Davis, J., & Lewis, J. (1990). Meta-Analysis of Value of Propranolol in Prevention of Variceal Haemorrhage. *Lancet* , 153-6.
37. Heuman, D., Abou-Assi, S., Habib, A., Williams, L., Stravitz, T., Sanyal, A., et al. (2004). Persistent Ascites and Low Serum Sodium Identify Patients with Cirrhosis and Low MELD Scores Who are at High Risk for Early Death. *Hepatology* , 802-10.
38. Higginson, J., Grobbelaar, B., & Walker, A. (1957). Hepatic Fibrosis and Cirrhosis in Man in Relation to Malnutrition. *American Journal of Pathology* , 29-53.
39. Instituto Nacional de Estadística y Censos. (2011, January 01). *Instituto Nacional de Estadísticas y Censos*. Retrieved September 14, 2015, from Instituto Nacional de Estadísticas y Censos: www.inec.gob.ec

40. Jenq, C., Tsai, M., Tian, Y., Chang, M., Lin, C., Lien, J., et al. (2010). Serum Sodium Predicts Prognosis in Critically Ill Cirrhotic Patients. *Journal of Clinical Gastroenterology* , 220-226.
41. Jones, H. (1871). Case of Cirrhosis of the Liver: Haemorrhage and Ascites: Paracentesis Twice: Temporary Amendment from Digitalis: Clinical Remarks. *British Medical Journal* , 219.
42. Kim, J., Lee, J., Lee, S., Bae, W., Kim, N., Kim, K., et al. (2009). The Association Between the Serum Sodium Level and the Severity of Complications in Liver Cirrhosis. *The Korean Journal of Internal Medicine* , 106-112.
43. Kim, R., Biggins, S., Kremers, W., Wiesner, R., Kamath, P., Benson, J., et al. (2008). Hyponatremia and Mortality among Patients on the Liver-Transplant Waiting List. *The New England Journal of Medicine* , 1018-1026.
44. Kim, S., Yim, H., Lee, J., Lee, B., Kim, D., Jung, S., et al. (2007). Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na Scores for Predicting Short Term Mortality in Patients with Liver Cirrhosis. *The Korean Journal of Gastroenterology* , 92-100.
45. Laennec, T. (1819). *De L'auscultation mediate*. paris: Bronsson et Chaude.
46. Lebrech, D., Poynard, T., Hillon, P., & Banhamou, J.-P. (1981). Propranolol for Prevention of Recurrent Gastrointestinal Bleeding in Patients with Cirrhosis - A Controlled Study. *The New England Journal of Medicine* , 1371-1374.
47. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, Jameson, & Loscalzo. (2012). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. United States: McGraw-Hill.
48. Martin-Llahi, M., Guevara, M., & Gines, P. (2006). Hyponatremie du Cirrhotique: Manifestations Cliniques et Traitement. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* , 1144-1151.
49. McPhee, S., & Papadakis, M. (2014). *Current Medical Diagnosis & Treatment 2015*. san francisco: McGraw-Hill.

50. Merli, M., Lucidi, C., Giannelli, V., Giusto, M., Riggio, O., Falcone, M., et al. (2010). Cirrhotic Patients are at Risk for Health Care-Associated Bacterial Infections. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* , 979-985.
51. Ministerio de Salud Publica del Ecuador. (2013, January 1). *Ministerio de Salud Publica*. Retrieved September 14, 2015, from Ministerio de Salud Publica: aplicaciones.msp.gob.ec
52. Moore, K., Wong, F., Gines, P., Bernardi, M., Ochs, A., Salerno, F., et al. (2003). The Management of Ascites in Cirrhosis: Report on the Consensus Conference of the International Ascites Club. *Hepatology* , 258-266.
53. Morrison, R. (1903). A Case of Ascites due to Liver Cirrhosis Treated by Operation. *Annals of Surgery* , 361-366.
54. Neff, G., Duncan, C., & Schiff, E. (2011). The Economic Burden of Cirrhosis. *Gastroenterology & Hepatology* , 661-671.
55. North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. (1988). Prediction of the First Variceal Hemorrhage in Patients with Cirrhosis of the Liver and Esophageal Varices. A Prospective Multicenter Study. *New England Journal of Medicine* , 983.
56. Papadakis, M. F. (1990). Hyponatremia in Patients with Cirrhosis. *QJM* , 675-688.
57. Perkins, R., Baggenstoss, A., & Snell, A. (1950). Viral Hepatitis as a Cause of Atrophy and Cirrhosis of the Liver. *Proc. Staff Meetings-Mayo Clinic* , 287-298.
58. Porcel, A., Diaz, F., Rendon, P., Macias, M., Martin-Herrera, L., & Giron-Gonzalez, J. (2002). Dilutional Hyponatremia in Patients With Cirrhosis and Ascites. *JAMA Internal Medicine* , 323-328.
59. Rankin, J., Wilkinson, P., & Santamaria, J. (1970). Factors Influencing the Prognosis of the Alcoholic Patient with Cirrhosis. *Australasian Annals of Medicine* , 232-239.

60. Ratnoff, O., & Patek, A. (1942). The Natural History of Laennec's Cirrhosis of the Liver: an Analysis of 386 Cases. *Medicine* , 207-268.
61. Samuel, D. (2009). MELD-Na as a Prognostic Score for Cirrhotic Patients: Hyponatremia and Ascites are Back in the Game. *Journal of Hepatology* , 836-838.
62. Schenk, P., Madl, C., Rezaie-Majd, S., Lehr, S., & Muller, C. (2000). Methylene Blue Improves the Hepatopulmonary Syndrome. *Annals of Internal Medicine* , 701-706.
63. Schrier, R., Gross, P., Gheorghiade, M., Berl, T., Verbalis, J., Czerwiec, F., et al. (2006). Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine* , 2099-2112.
64. Seeley, J. (1960). Death by Liver Cirrhosis and the Price of Beverage Alcohol. *CMAJ* , 1361.
65. Serste, T., Gustot, T., Ratou, P., Francoz, C., Njimi, H., Durand, F., et al. (2012). Severe Hyponatremia is a Better Predictor of Mortality than MELDNa in Patients with Cirrhosis and Refractory Ascites. *Journal of Hepatology* , 274-280.
66. Sigal, S. (2012). Hyponatremia in Cirrhosis. *Journal of Hospital Medicine* , s14-s17.
67. Sola, E., Watson, H., Graupera, I., Turon, F., Barreto, R., & Rodriguez, E. G. (2012). Factors Related to Quality of Life in Patients with Cirrhosis and Ascites. *Journal of Hepatology* , 1199-1206.
68. Somberg, K., Riegler, J., LaBerge, J., Doherty-Simor, M., Bachetti, P., Roberts, J., et al. (1995). Hepatic Encephalopathy after Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunts: Incidence and Risk Factors. *The American Journal of Gastroenterology* , 549-555.
69. Stahl, J. (1963). Studies of the Blood Ammonia in Liver Disease: Its Diagnostic, Prognostic and Therapeutic Significance. *Annals of Internal Medicine* .

70. Sterns, R., Riggs, J., & Schochet, S. (1986). Osmotic Demyelination Syndrome Following Correction of Hyponatremia. *The New England Journal of Medicine* , 1535-1542.
71. Teres, J., Cecilia, A., Bordas, J., Rimola, A., Bru, C., & Rodes, J. (1978). Esophageal Tamponade for Bleeding Varices. Controlled Trial Between the Sengstaken-Blakemore Tube and the Linton-Nachlas Tube. *Gastroenterology* , 566-569.
72. Tito, L., Rimola, A., Gines, P., Llach, J., Arroyo, V., & Rodes, J. (2005). Recurrence of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Cirrhosis: Frequency and Predictive Factors. 27-31.
73. Treeprasertuk, S., Kowdley, K., Luketic, V., Harrison, M., McCashland, T., Befeler, A., et al. (2010). The Predictors of the Presence of Varices in Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* , 1302.
74. Tuttle, S., Figueroa, W., & Grossman, M. (1959). Development of Hemochromatosis in a Patient with Laennec's Cirrhosis. *The American Journal of Medicine* , 655-658.
75. Upadhyay, A., Jaber, B., & Madias, N. (2009). Epidemiology of Hyponatremia. *Seminars in Nephrology* , 227-238.
76. Upadhyay, A., Janer, B., & Madias, N. (2005). Incidence and Prevalence of Hyponatremia. *The American Journal of Medicine* , s30-s35.
77. Whelan, B., Bennett, K., O'riordan, D., & Silke, B. (2009). Serum Sodium as a Risk Factor for in-Hospital Mortality in Acute Unselected General Medical Patients. *QJM* , 175-182.
78. Zhan, G., Tan, H., & Zhu, L. (2010). A Retrospective Analysis of 145 Cases with Decompensation Cirrhosis Hyponatremia. *Journal of Clinical Hepatology* , 028.

ANEXOS

Anexo 1.- Autorización del proyecto por el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.



Guayaquil, 01 Septiembre de 2015.

Sra. Dra.:
Priscilla Diaz
Coordinadora Hospitalaria y Comunitaria
Facultad de Medicina UEES

De mis consideraciones:

Por medio de la presente comunico a usted que ha sido aprobado el tema de trabajo de titulación " Complicaciones asociadas al nivel de sodio sérico en pacientes con cirrosis hepática" cuyo autor es el interno Sr. Juan José Silva Campos.

Hago extensiva esta comunicación a pedido expreso del Interno Silva.

Atentamente,

**Dr. Juan Luis Aguirre Martínez**
COORDINADOR GENERAL
DE INVESTIGACIÓN
* E.S.S. HOSPITAL REG. DR. T. M. C.


Dr. Juan Luis Aguirre Martínez, Mgs.

Coordinador General de Investigación

 HOSPITAL
REG. DR. TEODORO MALDONADO CARBO

Anexo 2.- Documento de consentimiento informado.

Consentimiento Informado

Título del estudio: Complicaciones Asociadas al Nivel de Sodio Sérico en Pacientes con Cirrosis Hepática en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo de Junio a Octubre del 2015.

Se lo invita a participar en un trabajo de titulación que se presenta como requisito previo a optar el grado de médico, del estudiante Juan José Silva Campos de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Este Documento puede contener palabras o frases que usted no comprenda, por lo que le solicitamos que pregunte al personal de esta investigación cualquier duda que tenga.

La decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Usted, al firmar el presente documento, esta permitiendo:

1. Contestar las preguntas realizadas por el entrevistador.
2. El uso de la información de manera anónima.
3. Acceso y uso de información referente a su estado de salud encontrada en la base de datos del hospital del IESS.

Uso, confidencialidad y privacidad de los datos obtenidos por los participantes de la investigación.

La información obtenida durante su participación en esta investigación será completamente confidencial y privada. Solo el personal de la investigación tendrá acceso a dicha información. Sus datos personales serán mantenidos como confidenciales.

Consentimiento Informado

ENTREVISTADO

Mi firma en este documento significa que he entendido en totalidad el documento previamente leído, y que el personal de la investigación ha respondido todas mis preguntas.

Al firmar este documento estoy de acuerdo con participar en esta investigación, y estoy al tanto que no pierdo ninguno de mis derechos legales.

(Nombres y apellidos del participante)

(Firma del participante)

(Fecha)