



Prevalencia e impacto pronóstico de la ascitis, síndrome hepatorenal e hiponatremia en pacientes cirróticos

Prevalence and prognostic impact of ascites, hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhotic patients

Marcelo Valverde ^a, Rodrigo Sosa ^b, Gonzalo Méndez ^c.

(a) Profesor Adjunto Clínica Médica "A". Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR. Montevideo. Uruguay.

(b) Servicio de Rehabilitación y Medicina Física del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

(c) Especialista en Medicina Interna. Ex-presidente de Clínica Médica "A". Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

La cirrosis representa el estadio final común al cual convergen diferentes enfermedades hepáticas crónicas. A medida que la enfermedad progresa con el desarrollo de hipertensión portal aparecen complicaciones tales como ascitis, síndrome hepatorenal e hiponatremia. El desarrollo de cualquiera de estas complicaciones marca un punto de inflexión en la evolución de la enfermedad con notable impacto pronóstico. El objetivo del presente trabajo es describir las características de una cohorte de pacientes cirróticos avanzados principalmente en lo que refiere al desarrollo de complicaciones de la hipertensión portal avanzada (hiponatremia, ascitis y síndrome hepatorenal), su impacto pronóstico, y la sobrevida hasta la muerte o el trasplante hepático. Se analizaron 40 pacientes que fueron seguidos por un plazo de 2 años. En cuanto a las complicaciones que centran el análisis, la más frecuente fue la ascitis (40%) seguida de la hiponatremia y el Síndrome Hepatorrenal (SHR) con un 7.5% y un 5% respectivamente. Si bien se encontró una diferencia entre la presencia y ausencia de estas complicaciones con un aumento en la necesidad de trasplante hepático o muerte, la misma no fue estadísticamente significativa. Este resultado posiblemente esté condicionado por el bajo número de pacientes, y el tiempo de seguimiento del estudio. Deberíamos contar con estudios que incluyan un mayor número de pacientes para poder ex-

traer conclusiones válidas. No obstante, la presencia de las complicaciones analizadas debe alertar al médico sobre la gravedad de la situación y la necesidad de derivar precozmente a estos pacientes para su valoración en un centro de trasplante hepático.

PALABRAS CLAVE: Ascitis; Cirrosis Hepática; Hiponatremia; Síndrome Hepatorrenal.

ABSTRACT

Cirrhosis represents the final common stage to which different chronic liver diseases converge. As the disease progresses with the development of portal hypertension, there appear complications such as ascites, hepatorenal syndrome and hyponatremia. The development of any of these complications marks a turning point in the evolution of the disease with a notable prognostic impact. The objective of this study was to describe the characteristics of a cohort of advanced cirrhotic patients, mainly in relation to the development of complications of advanced portal hypertension (hyponatremia, ascites and hepatorenal syndrome), its prognostic impact, and survival until death or liver transplant. Forty patients were analyzed, they were followed for a period of 2 years. With reference to complications focused by the analysis, the most frequent was ascites (40%) followed by hyponatremia and SHR with 7.5% and 5%, respectively. Although it was found a difference between the presence and the absence of these

Recibido para evaluación: Octubre 2017

Aceptado para publicación: Marzo 2018

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 1901.

E-mail de contacto: rodrsososa@gmail.com

complications with an increase in the need for liver transplantation or death, it was not statistically significant. This result may be conditioned by the low number of patients, and the study follow-up time. We should have studies that include a larger number of patients in order to draw valid conclusions. However, the presence of the analyzed complications should alert the physician to the seriousness of the situation and the need to refer these patients early for their assessment at a liver transplant center.

KEY WORDS: Ascites; Liver Cirrhosis; Hyponatremia; Hepatorenal Syndrome.

MARCO TEÓRICO

Fisiopatología de la hipertensión portal (HTP)

La teoría que mejor explica los cambios que se producen en la HTP es la llamada "teoría de la vasodilatación arterial". La misma propone que en la primera etapa, cuando la cirrosis está compensada, existe un moderado aumento de la presión portal y se produce una ligera reducción en la resistencia vascular sistémica debido a una vasodilatación arterial esplácnica. Esta vasodilatación se debe a un aumento de la producción y la actividad de factores como el óxido nítrico, el monóxido de carbono y los cannabinoides endógenos. Esto se ve compensado por un aumento en el gasto cardíaco lo que permite mantener la presión y el volumen arterial efectivo dentro de los límites normales (1). Ya en fases avanzadas de la cirrosis, la reducción de la resistencia vascular sistémica es marcada y se produce un llenado insuficiente de la circulación arterial. La presión arterial se intenta mantener mediante la activación de los sistemas vasoconstrictores, incluyendo el sistema renina-angiotensina, el sistema nervioso simpático y una hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética (2). El primer cambio en la función renal de los cirróticos es la disminución en la capacidad de excretar sodio, que puede incluso presentarse en una etapa de cirrosis compensada. Sin embargo, esto no se manifiesta hasta que la ca-

pacidad está marcadamente reducida y no se puede excretar el sodio ingerido en la dieta, lo cual puede ser con filtrado glomerular normal o disminuido (3). La fase siguiente se caracteriza por la incapacidad para excretar agua libre de solutos. La excreción de agua libre es normal en la mayoría de los pacientes con cirrosis compensada y se encuentra alterada en la mayoría de los pacientes con ascitis (3). En una última etapa, la vasoconstricción renal provoca una caída del flujo sanguíneo renal y posteriormente del filtrado glomerular, variando desde una caída leve, solo detectable mediante la medición del clearance, a una tasa de filtrado glomerular marcadamente reducida y la aparición del síndrome hepatorenal (2). En una última etapa, el aumento del gasto cardíaco disminuye de forma progresiva a causa de la llamada cardiomiopatía cirrótica, donde existe una disfunción sistodiastólica, probablemente secundaria a hipertrofia ventricular y fibrosis miocárdica. A esto se suma la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca a pesar de una activación intensa del sistema nervioso simpático, contribuyendo al empeoramiento de las complicaciones mencionadas (1).

Complicaciones de la hipertensión portal

Hiponatremia

Si bien la hiponatremia en pacientes con cirrosis hepática fue descrita por primera vez en la década del 50, fue a fines de la década del 70 que cobró interés su estudio luego de que algunos trabajos la identificaran como un elemento de mal pronóstico (4). Actualmente sabemos que la hiponatremia es un hallazgo común en los pacientes con cirrosis hepática descompensada (5). El valor de corte aceptado para hablar de hiponatremia en el cirrótico es de 130 mEq/L (4,6). Si bien no se incluyen dentro de esta definición, sabemos que pacientes con cifras entre 130 mEq/L y 135 mEq/L (considerados hiponatremia en el resto de la población) ya presentan alteraciones fisiopatológicas y presentaciones clínicas similares (5). La prevalencia de hiponatremia con cifras menores a 130 mEq/L ronda el 30% según diferentes estudios (4,7,8). Existen 2 tipos de hiponatremia descri-



tos en el cirrótico. El primer tipo, -por lejos el más común-, es el dilucional. Se asocia a ascitis y frecuentemente también a falla renal, siendo secundario a una alteración en la capacidad para excretar agua libre de solutos (5,6). Esta situación se pone de manifiesto sobre todo ante una ingesta aumentada de líquidos (5,7). El otro tipo de hiponatremia descrito, mucho menos frecuente, se caracteriza por una pérdida aumentada de agua y sodio tanto a nivel digestivo como a nivel urinario (ej. uso excesivo de diuréticos). Esto puede generar un tipo de hiponatremia que se acompaña de hipovolemia, elementos de deshidratación y en ocasiones falla pre renal (5,6). Varios autores han considerado necesaria la incorporación de la hiponatremia en el score MELD, ya que en diversos estudios ha sido identificada como un factor de riesgo independiente de mortalidad (10,11). En un estudio con 507 pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante, se ratifican estos datos, y se plantea la hiponatremia como un factor de riesgo independiente en pacientes con un MELD menor a 21 (12). Debido a esta evidencia, el MELD Na se incorporó a diversos programas de trasplante como score de priorización de pacientes en lista de espera. También en el post-trasplante la presencia de cifras de sodio menores a 130 mEq/L fue señalada como un predictor de mortalidad aumentada en los siguientes 90 días, así como de complicaciones neurológicas, infecciosas y mayor incidencia de falla renal en los primeros 30 días (13,14). La presencia de hiponatremia se asocia además con un mayor número de complicaciones de la hipertensión portal (9). Si bien esta asociación se puede explicar por una severidad mayor de la cirrosis en estos pacientes, estas complicaciones están fisiopatológicamente relacionadas como ya fue descrito (5). Pacientes con hiponatremia \leq a 130 mEq/L presentan una frecuencia mayor de ascitis refractaria, menor respuesta diurética, mayores requerimientos de paracentesis de gran volumen y menor intervalo entre paracentesis. Asimismo, los pacientes con sodio entre 131-135 mEq/L presentan mayores complicaciones que aquellos con sodio normal (9). La presen-

cia de síndrome hepatorenal también es mayor en el grupo de pacientes con sodio \leq a 130 mEq/L y en menor medida en aquellos con sodio entre 131-135 mEq/L. Adicionalmente, se encontró que la presencia de al menos un episodio de encefalopatía hepática fue proporcional al valor de hiponatremia (9,15). La evaluación de las alteraciones neurológicas no es sencilla en estos pacientes. Los síntomas de la propia hiponatremia, aunque raros en estos casos de instalación crónica, pueden confundirse con la encefalopatía hepática (5). En cuanto a las infecciones, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) también es más frecuente en los pacientes con hiponatremia (9), pudiendo a su vez actuar como desencadenante de la misma (8).

Ascitis

Se denomina ascitis a la acumulación patológica de líquido en la cavidad peritoneal. La cirrosis hepática, si bien no es la única, es su causa más frecuente (85%) (16). A su vez, la ascitis es la complicación más frecuente en la cirrosis (17) y la primera en aparecer (18). La aparición de ascitis marca un cambio en el pronóstico de estos pacientes con una mortalidad a los 5 años próxima al 45% (19). Es en este momento que el trasplante hepático debe aparecer como una opción de tratamiento, ya que una vez que la misma se vuelve refractaria al tratamiento médico, la mortalidad asciende a 21% dentro de los siguientes 6 meses (12), y a 74% al año (19). La ascitis refractaria, al igual que se mencionó en el caso de la hiponatremia, es un factor predictor independiente de mortalidad (12). La ascitis refractaria se define como aquella que no puede ser movilizada, o la recurrencia temprana (después de una paracentesis terapéutica) que no puede ser prevenida mediante tratamiento médico (3). Esta definición engloba dos subtipos: la ascitis resistente a diuréticos y la ascitis intratable por diuréticos. La ascitis resistente a diuréticos es aquella que no puede ser movilizada, o la recurrencia temprana que no puede ser prevenida por una dieta hiposódica (50 mEq/L) y un tratamiento enérgico con diuréticos (400 mg de espironolactona

y 160 mg de furosemide) (3). La ascitis intratable por diuréticos es aquella que no puede ser movilizada, o la recurrencia temprana que no puede ser prevenida por la aparición de complicaciones por el uso de diuréticos como ser encefalopatía, creatinina sérica mayor a 2.0 mg/dl, un descenso del sodio sérico mayor a 10 mEq/L a un valor menor a 125 mEq/L o potasio sérico menor a 3.0 mEq/L o mayor a 6.0 mEq/L (3). Un 10% de los pacientes con cirrosis y ascitis están en esta situación de refractariedad al tratamiento médico (16). El valor pronóstico tan negativo de la de ascitis refractaria refleja sin dudas la presencia de un estado de deterioro hemodinámico avanzado, con un alto riesgo de progresión a un síndrome hepatorenal (20).

Síndrome hepatorenal

El síndrome hepatorenal es un síndrome funcional y potencialmente reversible que ocurre típicamente en pacientes con cirrosis, ascitis e insuficiencia hepática avanzada, pero también puede ocurrir en pacientes con insuficiencia hepática aguda o hepatitis alcohólica aguda (21). Si bien muchas veces se ve precipitado por eventos como infecciones (sobre todo peritonitis bacteriana espontánea), sangrados o paracentesis masivas sin reposición con albúmina, puede presentarse como parte de la progresión natural de la enfermedad (21). Un estudio realizado con 234 pacientes con cirrosis y ascitis mostró que la aparición de SHR fue de 18% al año y 39% a los 5 años (20). En 1996 el Club Internacional de Ascitis definió por primera vez los criterios diagnósticos del SHR y su clasificación en 2 tipos según su intensidad y velocidad de progresión (3). Estos criterios fueron modificados posteriormente en 2007 (21), haciendo hincapié en el diagnóstico mediante la exclusión de otras causas de falla renal y son los utilizados actualmente:

- Cirrosis con ascitis.
- Creatinina sérica mayor a 1.5 gr/dl.
- No mejoría de la creatinina luego de 2 días de suspensión diurética y expansión de volumen con albúmina a razón de 1 gr/kg por día (máximo 100 gr/día)

- Ausencia de shock
- Ausencia de tratamiento actual o reciente con drogas neurotóxicas.
- Ausencia de enfermedad parenquimatosa renal dada por proteinuria > 500 mg/día, microhematuria (> 50 glóbulos rojos por campo) y/o alteraciones ecográficas.

El SHR tipo 1 se caracteriza por una falla renal que se produce de forma rápida y progresiva. Se define por una duplicación de las cifras iniciales de creatinina sérica a un nivel mayor a 2.5 mg/dl en menos de 2 semanas. El SHR tipo 2 se caracteriza por una falla renal moderada. Se presenta con un aumento de la creatinina entre 1.5 a 2.5 mg/dl y con un curso estable o lentamente progresivo (21). El pronóstico de los pacientes que desarrollan un SHR es pobre, con una media de sobrevida global de aproximadamente 3 meses en ausencia de tratamiento. El tipo de SHR mostró ser de gran importancia a la hora de establecer el pronóstico, siendo claramente peor el de tipo 1 con una sobrevida media de 2 semanas. En el caso de los pacientes con un SHR tipo 2, si bien la sobrevida es menor que en aquellos sin falla renal, es mejor que en el tipo 1, siendo de 4 a 6 meses (22). Cuando la sobrevida a 3 meses se ajusta al MELD, el mal pronóstico de los pacientes con SHR tipo 1 es independiente del puntaje, mientras que para aquellos con SHR tipo 2 la sobrevida es dependiente del MELD, decreciendo conforme este aumenta (22).

Pronóstico

La determinación del pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática es una parte fundamental de su evaluación. Tanto la estimación de la severidad como de la sobrevida, tiene una significativa influencia en lo que respecta a la elección del tratamiento, incluyendo la indicación de trasplante hepático (23).

Score Child-Turcotte-Pugh (CTP)

Child y Turcotte (1964) propusieron por primera vez un modelo para predecir la mortalidad de los pacien-



tes cirróticos que se iban a someter a una cirugía. La versión inicial del score comprendía 2 variables continuas (bilirrubina y albúmina) y 3 variables discretas (ascitis, encefalopatía y estado nutricional). A cada variable se les asigna de 1 a 3 puntos según cada intervalo definido y sumados los puntajes cada paciente se clasifica en el grupo A (5 a 8 puntos), en el grupo B (9 a 11 puntos) o el grupo C (12 a 15 puntos) cada uno con pronósticos distintos (24). Pugh (1973) propone el cambio de la variable estado nutricional por la de tasa de protrombina y modifica además el valor de corte de la albúmina. A su vez re-categoriza los pacientes cambiando el puntaje de inclusión en cada grupo, siendo el grupo A (5 y 6 puntos), grupo B (7 a 9 puntos) y grupo C (10 a 15 puntos) en un intento de reflejar mejor el impacto clínico de cada estadio (25). Si bien el score fue diseñado en una primera instancia para la evaluación de pacientes candidatos a cirugía, su uso se generalizó para evaluar el pronóstico de todos los pacientes con cirrosis hepática, dado que es un score sencillo, reproducible al pie de la cama y ampliamente validado por diversos estudios (26,27). No obstante, se han hecho varias críticas al score de CTP. La utilización de variables cualitativas como ser la encefalopatía o la ascitis, esta última propia de un momento en que no se encontraba desarrollada la ecografía, condiciona el puntaje asignado a la subjetividad del evaluador. Asimismo se critica la elección de puntos de corte arbitrarios para las variables cuantitativas y la existencia de rangos demasiado amplios con igual puntaje (ej.: se otorga 3 puntos para valores de bilirrubina de 3,1 m/dl como de 20 m/dl). Otra característica objetada es que todas las variables tienen el mismo peso pronóstico (ej.: la encefalopatía y la bilirrubina), hecho que se sabe no es así (28).

MELD

Con la finalidad de establecer un nuevo score pronóstico de mortalidad para estos pacientes se desarrolla el Model of End-stage Liver Disease (MELD). Utilizando datos de 231 pacientes de 4 centros de Estados Unidos que se sometieron a la colocación

de TIPS, ya sea por ascitis refractaria o prevención de sangrado, se hallaron 4 variables como predictoras de supervivencia: bilirrubina, creatinina, International Normalized Ratio (INR) de protrombina y la etiología de la cirrosis. Posteriormente se decidió retirar la etiología como variable del score, ya que en muchos pacientes resultaba difícil establecerla y en otros coexistían 2 o más posibles causas (ej.: alcohol y virus hepatitis C) lo que también generaba dificultades. Se evidenció que este cambio no afectaba mayormente el modelo, al mientras que adicionarle las complicaciones de la hipertensión portal (HTP) solo lo mejoraba mínimamente (30,31). El uso del MELD se generalizó al evidenciarse que también es útil para valorar mortalidad en pacientes que no van a ser sometidos a TIPS, así como en pacientes estables y en aquellos que se hospitalizaban por una descompensación independientemente de la etiología o el grado de severidad de la cirrosis (30,31,32). En la década del 90 aumenta la demanda de donantes y se generan retrasos en las listas de espera de transplantes. Se produce un cambio en el paradigma para la adjudicación de órganos al demostrarse que no importa el tiempo en lista de espera y se modifica en favor del "más enfermo primero" (33). En un estudio realizado con 3437 adultos candidatos a trasplante de hígado entre 1999 y 2001, se evidenció que la mortalidad estando en lista de espera fue directamente proporcional al MELD, con 1.9% de mortalidad para puntajes menores a 9 y de 71% para puntajes \geq a 40 (34). Es en ese contexto que en el 2002, la United Network for Organ Sharing (UNOS) en Estados Unidos adopta el MELD para la asignación de donantes y en 2006 es adoptado en la mayoría de los centros europeos (35,36). A pesar de su gran aceptación, el MELD también ha sufrido críticas. Entre ellas se ha señalado que los valores utilizados pueden cambiar según la técnica del laboratorio que realiza la medición de las variables y con esto modificar el puntaje total que obtiene un paciente (37), así como la no inclusión dentro de sus variables de eventos que "per se" dan gravedad a la enfermedad de base (p.ej.: hemorragia variceal, as-

citis, encefalopatía, hiponatremia). Se han propuesto diversos cambios en el MELD como la adición del sodio o la revalorización de las variables. Asimismo se encontró que la presencia de hiponatremia es un factor de riesgo independiente de mortalidad para todos los estadios del MELD y que su adición a este score mejora su eficacia para predecir mortalidad (10). Otros autores han ratificado estos resultados (11) y han propuesto nuevos coeficientes para las diversas variables, lo cual mejoraría la eficacia del MELD para predecir mortalidad en pacientes en lista de espera (38,39).

Clasificación de D'Amico

La historia natural de la cirrosis consta de una etapa asintomática que puede durar años, seguida de una etapa sintomática, rápidamente progresiva, marcada por la aparición de complicaciones como ser ascitis, encefalopatía, sangrados variceales o ictericia. Este hecho divide la cirrosis en compensada o descompensada. Se sabe que la sobrevida de estos pacientes cae drásticamente con la aparición de ascitis, y más aún, con la aparición de encefalopatía y sangrados variceales independientemente de la etiología de la cirrosis (18,40). En base a la evolución de 1649 pacientes con cirrosis se establecieron 4 estadios con distinta presentación clínica y pronóstico:

Estadio 1: Ausencia de várices esofágicas y de ascitis. Mortalidad menor a 1% anual.

Estadio 2: Presencia de várices esofágicas sin ascitis o sangrado variceal. Mortalidad 3.4% anual.

Estadio 3: Ascitis con o sin várices esofágicas en pacientes que nunca han sangrado. Mortalidad 20% anual.

Estadio 4: Sangrado variceal con o sin ascitis. Mortalidad 57% anual.

Se considera que los estadios 1 y 2 corresponden a una cirrosis compensada, y los estadios 3 y 4 a una cirrosis descompensada (26). Desde el congreso de Baveno IV en 2005 se sugiere este método de clasificación para los pacientes con cirrosis hepática (41).

OBJETIVOS

Describir las características de una cohorte de cirróticos derivada al Centro de Trasplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas desde distintos centros asistenciales del país. Se plantea evaluar las características epidemiológicas de la población estudiada, su clasificación según los distintos scores validados (Child-Pugh, MELD y D'Amico), y evaluar la prevalencia al momento de la captación de 3 complicaciones de la hipertensión portal avanzada: la hiponatremia, la ascitis y el síndrome hepatorenal con su impacto pronóstico, evaluando la sobrevida de estos pacientes hasta la muerte o al trasplante hepático.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos de este estudio fueron extraídos de la población de pacientes que participa del estudio A.P.A.C.HE. (Anemia en PACientes con Cirrosis HEpática). El objetivo de dicho trabajo es evaluar la anemia como factor pronóstico, predictor de mala evolución, complicaciones y muerte en un grupo de pacientes cirróticos. Es un estudio analítico, de cohortes y prospectivo con seguimiento a 2 años. La población se compone de pacientes portadores de cirrosis, derivados desde distintos centros de asistencia al Centro de Trasplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas (Montevideo - Uruguay).

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años
- Ambos géneros
- Diagnóstico de cirrosis (independientemente de la etiología)

- Con o sin anemia

Criterios de exclusión

- Insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica (FEVI<40%)
- Enfermedad neoplásica activa
- Tratamiento oncoespecífico con PQT en los 3 meses previos

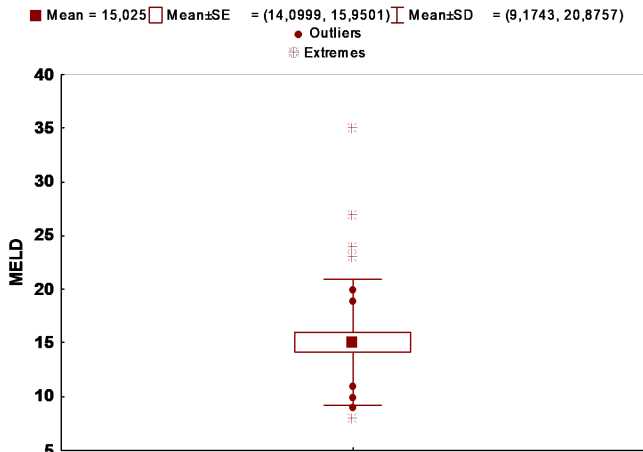


Figura 1. Distribución según score de MELD

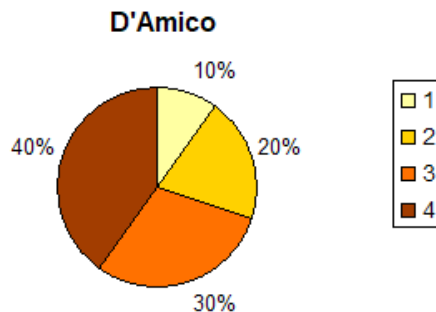


Figura 2. Distribución según el score de D'Amico

- Infección por VIH
- Enfermedad renal crónica estadio 4 a 5 (NFK/DOQI)
- Sangrado en curso o en los 30 días previos
- Transfusión de concentrado de glóbulos rojos en los 30 días previos

RESULTADOS

Se analizaron 40 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática derivados al Centro de Trasplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, lo cuales fueron seguidos por un plazo de 2 años.

Datos epidemiológicos:

De esos 40 pacientes, 48% son mujeres (19 pacientes) y 52% son hombres (21 pacientes). Las edades van desde 16 a 80 años, siendo la edad media de 50.2 años y la edad mediana de 52.5 años.

Etiologías:

En cuanto a las etiologías halladas, las más frecuentes son: OH 30% (12 pacientes), AI 20% (8 pacientes), VHC 20% (8 pacientes) y CBP 12.5% (5 pacientes). Otras etiologías halladas fueron: NASH 10% (4 pacientes), VHB 5% (2 pacientes), CEP, hemocromatosis, cirrosis biliar secundaria y criptogénica 2.5% (1 paciente).

Complicaciones:

En cuanto a las complicaciones analizadas, la ascitis fue la más frecuente con una prevalencia de un 40% (16 pacientes). Para el caso de la hiponatremia la

prevalencia global fue de un 7.5% (3 casos). Para el caso del SHR la prevalencia global fue de un 5% (2 casos). Solo un paciente mostró las 3 complicaciones simultáneamente y uno 2 complicaciones (ascitis y SHR).

Scores pronósticos:

En cuanto al estadio de los pacientes al momento de la captación según los distintos scores pronósticos se encontró la siguiente distribución: Para el score Child Pugh: estadio A: 35% (14 casos), estadio B: 42% (17 casos) y estadio C: 22% (9 casos).

Para el score MELD el valor medio hallado fue de 15.3 (figura 1).

Para el score D'Amico la distribución hallada fue la siguiente: estadio 1: 12.5% (5 casos), estadio 2: 30% (12 casos) y estadio 3: 27.5% (11 casos), 4: 30% (12 casos). Si se agrupan según compensados (estadios 1 y 2) el valor hallado fue de 42.5% (17 casos) y para los descompensados (estadios 3 y 4) el valor fue de 57.5% (23 pacientes) (figura 2).

Sobrevida:

Para el análisis de sobrevida, se consideró el tiempo desde la derivación del paciente al Centro de Trasplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas hasta el trasplante o la muerte tomada en conjunto. En los 2 años de seguimiento, recibieron trasplante el 32.5% (13 pacientes), murieron un 12.5% (5 pacientes) y el resto permanece en seguimiento. En cuanto a las complicaciones estudiadas,

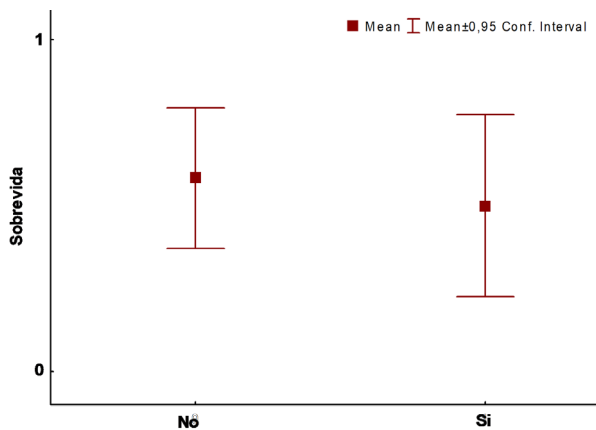


Figura 3. Sobrevivida en función de la presencia o no de ascitis.

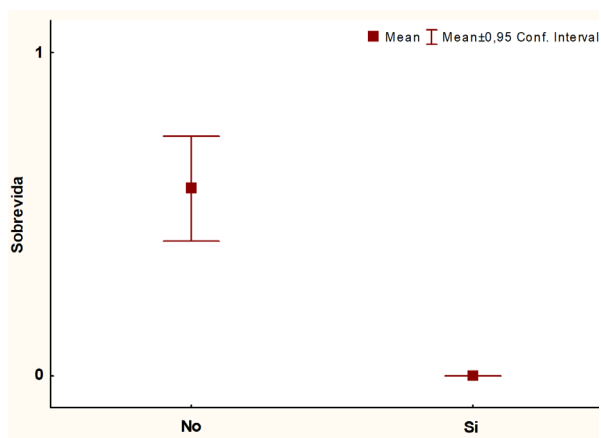


Figura 5. Sobrevivida en función de la presencia o no de SHR.

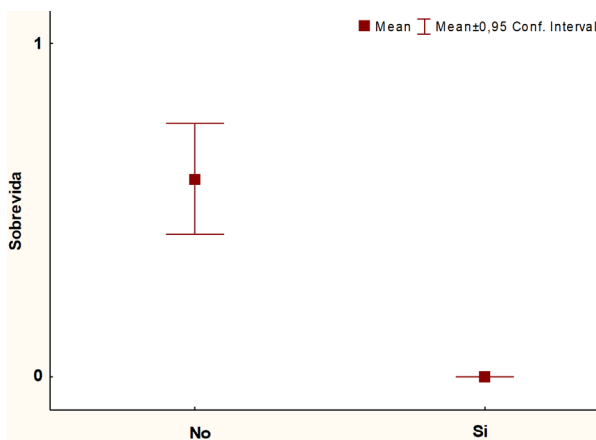


Figura 4. Sobrevivida en función de la presencia o no de hiponatremia.

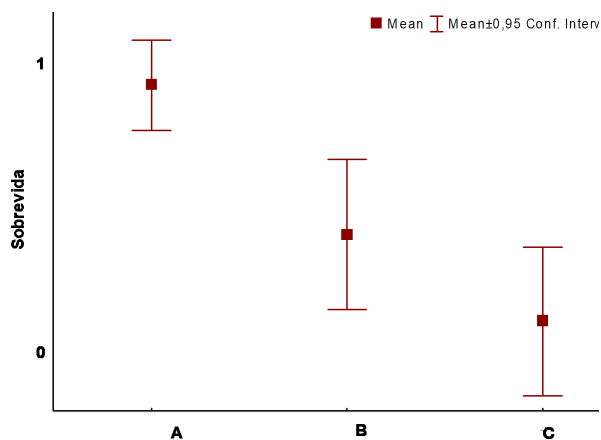


Figura 6. Sobrevivida en función del score de Child-Pugh.

no se encontró una relación estadísticamente significativa entre la presencia de ascitis, hiponatremia o SHR al inicio y la necesidad de trasplante o muerte. A pesar de no encontrarse diferencias significativas, la sobrevivida media fue levemente inferior entre los pacientes que presentaron ascitis al momento de la captación (figura 3).

En cuanto a la hiponatremia y el SHR, como se mencionó, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, sí se vio una diferencia en la sobrevivida en función de la presencia o ausencia de las mismas (figuras 4 y 5).

Para el caso de la relación entre los escores pronós-

ticos y necesidad de trasplante o muerte, se observó que los pacientes que se trasplantan o mueren tienen relación estadísticamente significativa con los estadios B y C del escore de Child-Pugh (figura 6).

A su vez, se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el MELD y la necesidad de trasplante o muerte. Se vio que por cada unidad de aumento del MELD, aumenta un 26% la necesidad de trasplante o muerte. Por otro lado, no se evidenció una relación estadísticamente significativa entre los niveles del escore de D'Amico y la necesidad de trasplante o muerte (figura 7).

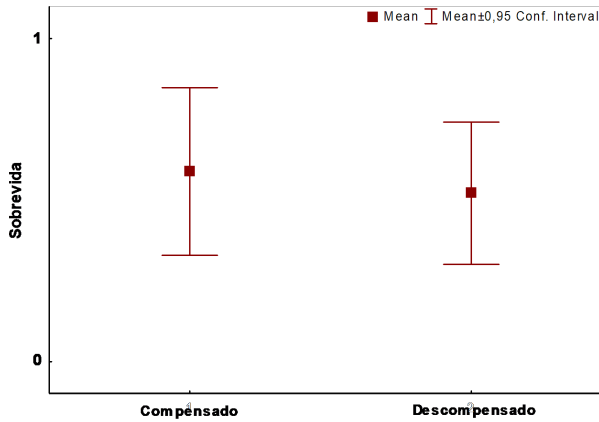


Figura 7. Sobrevida en función del score D'Amico.

DISCUSIÓN

Se analizó una cohorte de 40 pacientes cirróticos derivados al Centro de Transplante Hepático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas desde distintos centros asistenciales del país. Entre ellos se encontró una distribución equitativa entre ambos géneros y una amplitud de rango etárea amplia que abarcó desde los 16 hasta los 80 años. En cuanto a la participación de distintas etiologías, se encontró una similitud con respecto a las 2 etiologías más frecuentes en los reportes a nivel mundial: la viral por VHC y la alcohólica (1,42,43). En nuestro grupo la causa más frecuente hallada fue la alcohólica, con una participación de un 30% y que asciende a un 52% en los hombres. En segundo lugar se halló al VHC con un 20%, al igual que la AI, representando esta última más de un tercio de las etiologías halladas en mujeres. En cuanto a las complicaciones, la más frecuente hallada fue la ascitis con un 40% de los pacientes y con menor frecuencia la hiponatremia y el SHR con un 7.5% y un 5% respectivamente. Como se mencionó previamente estas complicaciones marcan un quiebre en la historia natural de la enfermedad con un claro impacto en el pronóstico. En nuestro estudio si bien se encontró una diferencia entre la presencia y ausencia de estas complicaciones con un aumento en la necesidad de trasplante hepático o muerte, la misma no fue estadísticamente significativa para ninguna de las 3 complicaciones.

Este resultado posiblemente esté condicionado por el bajo número de pacientes evaluados, así como por el tiempo de seguimiento del estudio. Como se mencionó previamente, complicaciones como la ascitis presentan una mortalidad a los 5 años del 45%, siendo el tiempo de seguimiento en nuestro estudio de 2 años, lo cual puede explicar que los resultados no sean significativos (19). Para el caso del SHR se evaluaron solo 2 pacientes (ambos con un SHR tipo 2), lo cual limita nuestra capacidad de realizar análisis estadísticos. Sin embargo es necesario destacar que la sobrevida en estos pacientes difirió notoriamente del conjunto de la cohorte, ya que uno de ellos falleció a los 10 meses y el otro se trasplantó 16 meses después de la captación. De forma similar a lo que sucedió con el SHR, para el caso de la hiponatremia solo se evaluaron 3 pacientes y no se pudieron detectar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, es para destacar que de estos pacientes 1 de ellos se trasplantó a los 17 meses y los otros 2 fallecieron a los 10 y 15 meses desde la captación. Para el caso de los scores pronósticos, en todos ellos se encontró diferencia entre los distintos estadios y la necesidad de trasplante o muerte, lo cual concuerda ampliamente con lo publicado en la literatura mundial. Tanto para el caso del Child-Pugh como para el score de MELD la diferencia fue estadísticamente significativa, a diferencia del D'Amico donde la diferencia hallada no fue significativa. En el caso del score de Child-Pugh se vió que solo 1 de los 14 pacientes clasificados como estadio A al momento de la captación fue trasplantado y ninguno de ellos falleció. A su vez, los 12 pacientes trasplantados y los 5 pacientes fallecidos pertenecían a estadios B y C de dicha clasificación. Para el caso del estadio C, solo 2 pacientes se encuentran vivos, mientras que los otros 7 se trasplantaron o fallecieron. En cuanto al score de MELD, se encontró una diferencia estadísticamente significativa, con un claro impacto de dicho puntaje sobre la necesidad de trasplante o muerte, aumentado este en un 26% por cada punto de aumento del MELD.

CONCLUSIONES

En cuanto a la presencia de las 3 complicaciones estudiadas (ascitis, síndrome hepatorenal e hiponatremia), se encontraron datos concordantes con la literatura mundial, ya que a pesar del bajo número evaluado, el end-point combinado muerte-transplante fue mayor entre los pacientes que presentaron estas complicaciones. De todas formas deberíamos contar en nuestro país con estudios con un mayor número de pacientes para poder extraer mayores conclusiones. No obstante, la presencia de las mismas debe alertar al médico clínico sobre la gravedad de la situación y la necesidad de derivar rápidamente a estos pacientes para su valoración en un centro especializado en trasplante hepático.

REFERENCIAS

- (1) Ginés P, Arroyo V. Cirrosis hepática. En: Farreras P, Rozman C. Medicina Interna, 17a. ed. Barcelona, Elsevier, 2012; 314-19.
- (2) Sola E, Ginés P. Renal and circulatory dysfunction in cirrhosis: Current management and future perspectives. *J Hepatol* 2010; 53(6):1135-1145.
- (3) Arroyo V, Ginés P, Gerbes A, Dudley F, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and Diagnostic Criteria of Refractory Ascites and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23(1):164-76.
- (4) Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga M, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21(3):249-56.
- (5) Ginés P, Guevara M. Hyponatremia in Cirrhosis: Pathogenesis, Clinical Significance, and Management. *Hepatology* 2008; 48:1002-1010.
- (6) Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet D, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in Cirrhosis: From Pathogenesis to Treatment. *Hepatology* 1998; 28(3):851-64.
- (7) Porcel A, Diaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-Gonzalez J. Dilutional Hyponatremia in Patients with Cirrhosis and Ascities. *Arch Intern Med* 2002; 162(3):323-8.
- (8) Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatremia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000; 32(7):605-10.
- (9) Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P, and the CAPPS Investigators. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44:1535-1542.
- (10) Ruf A, Kremers W, Chavez L, Descalzi V, Podesta L, Villamil F. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005; 11(3):336-43.



- (11) Biggins S, Rodriguez H, Bacchetti P, Bass N, Roberts J, Terrault N. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(1):32-9.
- (12) Heuman D, Abou-assi S, Habib A, Williams L, Stravitz R, Sanyal A. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40(4):802-10.
- (13) Dawwas M, Lewsey J, Neuberger J, Gimson A. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007; 13(8):1115-24.
- (14) Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taurà P, Mas A et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology* 2006; 130(4):1135-43.
- (15) Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(6):1382-9.
- (16) Runyon B, AASLD Practice Guidelines Committee. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. *Hepatology* 2009; 49(6):2087-107.
- (17) Lucena M, Andrade R, Tognoni G, Hidalgo R, De La Cuesta F; Spanish Collaborative Study Group On Therapeutic Management In Liver Disease. Multicenter hospital study on prescribing patterns for prophylaxis and treatment of complications of cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58(6):435-40.
- (18) D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 1986 May;31(5):468-75.
- (19) Fortune B, Cardenas A. Ascites, refractory ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Gastroenterology Report* 2017; 5(2):104-112.
- (20) Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Saló J, Jiménez W, Inglada L. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993; 105(1):229-36.
- (21) Salerno F, Gerbes A, Ginés P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007; 56(9):1310-8.
- (22) Angeli P, Gines P, Wong F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *J Hepatol* 2015; 62:968-974.
- (23) Orlandi F, Christensen E. A consensus conference on prognostic studies in hepatology. *J Hepatol* 1999; 30(1):171-2.
- (24) Child C, Turcotte J. Surgery and portal hypertension. In: *The Liver and Portal Hypertension*. Child C. (Ed) Saunders, Philadelphia 1964; pág. 50.
- (25) Pugh R, Murray-Lyon I, Dawson J, Pietroni M, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60:646-9.
- (26) D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; 44(1):217-31.
- (27) Christensen E, Schlichting P, Fauerholdt L, Gluud C, Andersen P, Juhl E et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology* 1984; 4(3):430-5.
- (28) Christensen E. Prognostic models in chronic liver disease: validity, usefulness and future role. *J Hepatol* 1997; 26(6):1414-24.

- (29) Malinchoc M, Kamath P, Gordon F, Peine C, Rank J, ter Borg P. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31(4):864-71.
- (30) Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33(2):464-70.
- (31) Wiesner R, McDiarmid S, Kamath P, Edwards E, Malinchoc M, Kremers W, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7(7):567-80.
- (32) Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gannon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40(6):897-903.
- (33) Freeman R, Edwards E. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl* 2000; 6(5):543-52.
- (34) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1):91-6.
- (35) Freeman R, Wiesner R, Harper A, McDiarmid S, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002; 8(9):851-8.
- (36) Ravaioli M, Grazi G, Ballardini G, Cavrini G, Ercolani G, Cescon M, et al. Liver transplantation with the Meld system: a prospective study from a single European center. *Am J Transplant* 2006; 6(7):1572-7.
- (37) Kamath P, Kim W. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007; 45(3):797-805.
- (38) Sharma P, Schaubel D, Sima C, Merion R, Lok A. Re-weighting the model for end-stage liver disease score components. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1575-81.
- (39) Leise M, Kim W, Kremers W, Larson J, Benson J, Therneau T. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 140(7):1952-60.
- (40) Saunders J, Walters J, Davies A, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981; 282(6260):263-6.
- (41) De Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005; 43(1):167-76.
- (42) Centers for Disease Control. Deaths and hospitalizations from chronic liver disease and cirrhosis-United States, 1980-1989. *JAMA* 1993; 269:569-572.
- (43) Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333:1058-1065.