



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"

HIPONATREMIA COMO PREDICTOR DE
COMPLICACIONES EN EL
POSTOPERATORIO DE TRASPLANTE
HEPÁTICO ORTOTÓPICO

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. ANABELL BERENICE ASCENCIO PÁEZ



ASESORES: DR. RAFAEL PAULINO LEAL VILLALPANDO

MÉXICO, D.F. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

	Página
1. Marco teórico	3
2. Antecedentes	4
3. Justificación	7
4. Hipótesis	8
5. Objetivos	9
6. Materiales y métodos	10
7. Resultados	12
8. Discusión	15
9. Conclusiones	17
10. Bibliografía	18
11. Apéndice (tablas y gráficos)	20

Marco teórico

Actualmente existen pocos estudios que hayan analizado la relación existente entre la hiponatremia preoperatoria y la morbimortalidad posterior a un trasplante hepático ortotópico (THO). En 2005 Yun et al, realizó un estudio retrospectivo que incluyó 2,175 pacientes para analizar el efecto de la hiponatremia posterior al trasplante, en éste estudio se concluyó que el sodio sérico no tiene impacto estadísticamente significativo en la sobrevida posterior a un THO, no obstante, si resultaba relevante en la incidencia de Mielinolisis Pontina Central⁸.

En contraste con el estudio de Yun, en 2007 Dawwa y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico que incluyó 5,152 pacientes, con el objetivo de determinar el impacto que tiene la concentración sérica de Na en la mortalidad posterior a un trasplante, dicho estudio demostró que en comparación con los pacientes con Na normal (135-145 mEq/L), aquellos con hiponatremia severa (<130 mEq/L) tenían un mayor riesgo de mortalidad a 3 años (con una razón de riesgo de 1.28; intervalo de confianza 95%, 1.04-1.59; p <0.02). Como conclusión de éste estudio se determinó que la concentración sérica de Na es un predictor independiente para mortalidad, posterior a THO.¹⁰

En estudios más recientes, se ha logrado encontrar una relación estadísticamente significativa entre la hiponatremia severa preoperatoria y una disminución en la sobrevida de los pacientes sometidos a THO, una mayor tasa de complicaciones neurológicas, falla renal, ventilación mecánica invasiva prolongada y más días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos⁹.

Antecedentes

Desde los años 80, la hiponatremia ha demostrado ser un predictor de morbimortalidad entre los pacientes hospitalizados, independientemente de su enfermedad de base¹¹⁻¹³. Así mismo, ha sido asociada con un pobre pronóstico en los paciente con cirrosis y aquellos que se encuentran en lista de espera para trasplante hepático¹.

Fisiopatológicamente, los pacientes con cirrosis en etapa terminal tienen una alteración en la función renal que ocasiona hiponatremia e hipoosmolalidad. La retención de agua libre involucra varios factores, que incluyen: niveles elevados de arginina vasopresina (AVP), síntesis reducida de prostaglandinas renales y disfunción de la porción ascendente del asa de Henle². De entre éstos, los niveles altos de AVP es el factor más relevante. En cirrosis, la vasodilatación esplácnica con una consecuente reducción en la presión arterial media, ocasiona que los barorreceptores activen mecanismos de compensación neurohumorales incluyendo al sistema nervioso simpático, el sistema renina-angiotensina-aldosterona y una hipersecreción no osmótica de AVP lo cuál conduce a retención de agua libre e hiponatremia³, la gravedad en la que se presenta correlaciona con el grado de hipertensión portal del paciente.

Debido a que la hiponatremia en el paciente cirrótico ocurre en etapas avanzadas de la enfermedad, ha sido difícil definir las consecuencias clínicas asociadas, pero entre éstas se considera la ascitis refractaria, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal⁹. Ha sido ya estudiado que en los pacientes con cirrosis y ascitis, la probabilidad a 5 años de desarrollar hiponatremia es de 37%, con una sobrevida a 1 año del 25%⁴. Se estima que el 22% de los pacientes con cirrosis en estadios avanzados presenta un sodio sérico <130mEq/l, mientras que en los pacientes con ascitis refractaria o síndrome hepatorenal (SHR), se incrementa hasta un 50%⁵.

En 2002, se determinó el MELD (Model of End-stage Liver Disease) como criterio para determinar el sitio en la lista de espera para THO, ya que éste modelo

ha demostrado ser más preciso en la evaluación de la mortalidad, por encima de la escala Child-Pugh-Turcotte⁶. La incorporación de los niveles séricos de sodio al MELD (MELD-Na) en un estudio realizado por Biggins et al⁷ en 2006, demostró mayor precisión en la predicción de la mortalidad a 3 y 6 meses que el MELD por sí solo. Es así como el sodio se ha convertido en un elemento importante en la evaluación de la sobrevida de los pacientes que se encuentran en lista de espera para THO, demostrando que la hiponatremia está fuertemente asociada a un incremento en la mortalidad durante la espera, de tal manera que el sodio sérico <126 mEq/l se relaciona con 6.3 a 7.8 veces más probabilidad de muerte mientras se espera un trasplante de hígado⁶.

Complicaciones neurológicas y THO

Se han identificado diversas complicaciones neurológicas posterior al THO, un estudio reciente publicado por Lee J, et al¹⁴ reportó una incidencia de 54.8% para delirio (p=0.003) y 24.7% para otras complicaciones neurológicas (p=0.003) en población oriental. En éste estudio se identificó como factor de riesgo independiente la rápida corrección de la hiponatremia para el desarrollo de complicaciones neurológicas.

Respecto a las complicaciones neurológicas, en un estudio publicado en 2011 se observó un 22% de incidencia¹⁹, dentro de éstas se contempló: cefalea recurrente, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, disartria, delirio hiperactivo, temblor fino, alteración del nivel de conciencia, miopatía, alucinaciones visuales y mielinolisis pontina. Las convulsiones se relacionan en diversas publicaciones con los niveles de inmunosupresores, principalmente tacrolimus.

Mielinolisis Pontina

La Mielinolisis Pontina Central (MPC), se define como una condición demielinizante de las células del puente. Fue descrita en 1959 por Adams y colaboradores como un desorden con pérdida de mielina que afecta predominantemente la porción central de la base del puente de Varolio, se

describió en individuos que presentaban disartria, disfagia, cuadriplejia y mutismo en el contexto de una enfermedad crónica, malnutrición y alcoholismo predominantemente. Histológicamente está caracterizada por pérdida de oligodendrocitos y mielina sin daño a neuronas y axones, asimismo se encontró infiltración de macrófagos y activación astrocítica. Se tornó evidente que la MPC se presentaba relacionada a diagnósticos como cáncer, hepatopatía, THO, sepsis, quemaduras y desordenes hidroelectrolíticos.¹⁵

En cuanto a la relación existente entre MPC y THO, en 1991 se publicó un estudio en el cuál se analizaron los resultados de 71 necropsias practicadas a pacientes que fallecieron posterior a la realización de THO. Se buscó de manera dirigida la existencia de MPC en aquellos pacientes en los cuáles existió alteración neurológica o cambios importantes en el nivel sérico de sodio antes o después del procedimiento. Como resultado se encontraron 5 pacientes (10%) con evidencia histológica de MPC, en ninguno de ellos existió el diagnóstico pre-mórtem de dicha patología¹⁶. Pocos casos de MPC eran diagnosticados en vida, pero con el advenimiento de técnicas de imagen como la Resonancia Magnética hoy en día resulta más factible el diagnóstico, es sin embargo importante resaltar que ante la ausencia de la sospecha de diagnóstico, ninguna técnica de imagen es de ayuda.

En la literatura se ha reportado una incidencia de MPC en pacientes post-operados de THO del 10 al 30% al momento de la autopsia, constituyendo así el tercer grupo etiológico después de alcoholismo e hiponatremia crónica.¹⁶⁻¹⁸ A pesar de la evidencia de que existe una alta incidencia, es difícil el diagnóstico particularmente en los pacientes sometidos a THO debido a que se sobreponen otras condiciones que pueden alterar el estado neurológico como lo son los efectos de la hipoxia, sepsis, toxicidad por fármacos, alteración en el metabolismo y encefalopatía hepática.¹⁶

Justificación

En el Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán” se realizan trasplantes hepáticos desde los años 80’s. Desde el inicio del programa de trasplantes en nuestro Instituto, el equipo se mantiene en una educación médica continua, con el objetivo de garantizar el adecuado tratamiento del paciente basado en evidencias. Debido a que no existe en México un estudio que analice la correlación existente entre hiponatremia y complicaciones postoperatorias en el paciente post-trasplantado hepático, es necesario determinar si los resultados de los estudios previamente publicados son aplicables a la población mexicana, objeto de nuestro ejercicio médico-quirúrgico diario.

Hipótesis

El sodio sérico <130 mEq/L prequirúrgico, aumenta la incidencia de complicaciones postoperatorias en el paciente sometido a trasplante hepático ortotópico.

Objetivos

OBJETIVO GENERAL

Determinar si los niveles de sodio sérico tienen relación con el pronóstico postoperatorio en los pacientes post-trasplantados hepáticos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar el grado de hiponatremia que prevalece en los pacientes cirróticos sometidos a THO en el Instituto.
2. Conocer la incidencia de complicaciones postoperatorias, así como la mortalidad post THO en éste centro.
3. Conocer la relación existente entre el grado de hiponatremia y complicaciones neurológicas, pulmonares y renales.
4. Determinar si la existencia de hiponatremia tiene relación con una estancia mayor en la Unidad de Cuidados Intensivos y ventilación mecánica invasiva prolongada.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, para analizar la incidencia de hiponatremia grave y las consecuencias que esta pudiera condicionar en el postoperatorio de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico (THO) en el Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán (INNSZ) de diciembre de 1999 a marzo de 2013.

Definimos como hiponatremia grave a los pacientes que presentaron Na sérico igual o menor a 130mEq/dl, al momento de ingreso a quirófano para realizarles trasplante hepático ortotópico.

Definimos como Delta de Na la diferencia máxima encontrada en los niveles de Na del inicio del trasplante y las primeras 48 horas del mismo.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Para lo que revisamos los expedientes clínicos y las hojas de reporte anestésico de todos los pacientes sometidos a THO, durante el periodo de estudio. No se consideró ningún criterio de exclusión. Nuestro único criterio de eliminación fue el no encontrar por alguna causa el expediente y/o la hoja de anestesia de alguno de los pacientes.

Estratificación de pacientes

Los pacientes fueron esterificados en dos grupos uno con hiponatremia grave (Na < 130 mEq/dl) y otro sin hiponatremia (> 130 mEq/dl) que lo categorizamos como grupo control.

Variables

Se registraron variables demográficas previas al trasplante de edad, genero, etiología de la falla hepática, MELD y Child.

Se tomaron los niveles de Na basal (previo al inicio del THO), el nivel máximo de Na durante el THO, en las primeras 24 horas del mismo, a las 48

horas, y 6 meses posteriores al trasplante. En base a estos se calculó la delta de Na en cada uno de los tiempos y la máxima de Na.

Se registraron como variables de desenlace mortalidad, días de sobrevida del THO, tiempo de estancia en UTI y hospitalización después del THO, presencia de complicaciones neurológicas (en específico mielinolisis pontina, delirio post-THO, encefalopatía post-THO y otras), complicaciones respiratorias, desarrollo de falla renal post-THO, mortalidad perioperatoria (primer mes post-THO) y el desarrollo de otras complicaciones.

Análisis estadístico

El análisis de las variables de datos demográficos fueron evaluados de acuerdo a medidas de tendencia central. Se evaluaron los cambio de niveles de Na y la delta de Na en el transoperatorio, a las 48 y 72 horas del trasplante mediante prueba de T. La asociación entre hiponatremia con las variables de desenlace continuas se analizaron mediante T de student y Anova de 1 vía, y las categóricas mediante Chi cuadrada. Se realizó regresión logística de cada una de las variables con respecto al desarrollo de hiponatremia. Finalmente evaluamos sobrevida en de los pacientes posterior a THO dependiendo de la presencia de hiponatremia y la delta de Na mediante curva de Kaplan-Meier, regresión de COX y Log Rank. Se consideró estadísticamente significativo cuando la $p = \acute{o} < 0.05$.

Resultados

Se incluyeron a todos los pacientes a quienes se les realizó trasplante hepático de donante cadavérico. Revisando 96 expedientes del archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. De los 96 pacientes, el 52.1% (50) pertenecen al sexo masculino y 47.9% (46) al sexo femenino. La edad promedio fue de 46.8 (\pm 12.6) años. De los 96 pacientes 15 (15.6%) desde su trasplante, en 7 (7.29%) de estos pacientes fue en el periodo perioperatorio. La media de sobrevivida general en días es de 1498 (\pm 1329.4), y/o 49.95 (\pm 44.31) en meses.

La etiología de la falla hepática por la cual se trasplanto este grupo de pacientes ha sido muy variada (tabla 1). Los diagnósticos más frecuentes por los cuáles fueron llevados a trasplante hepático fueron: cirrosis hepática por Virus de Hepatitis C (39.6%), cirrosis biliar primaria (39.6%) y cirrosis criptogénica (10.4%). Además en 5 pacientes (5.4%) tenían agregado el diagnóstico de hepatocarcinoma.

El tiempo estancia intrahospitalaria posterior a trasplante, fue de 15.8 (\pm 13.9) días, con 3.2 días promedio de ventilación mecánica y 5.52 días de estancia en la UCI.

La media en toda la población de Na pretrasplante fue de 136.19mEq/l \pm 5.47, con un mínimo de 115 mEq/L y un máximo de 141 mEq/L.

De acuerdo al sodio sérico de los pacientes previo al ingreso al trasplante se estratifico a la población en dos grupos de acuerdo a la cifra de Na sérico. Así el 88.5% (85) de los pacientes presentó un Na >130 mEq/L (Grupo 1), mientras que el 11.5% (11) restante, pertenece al grupo con Na <130 mEq/L (Grupo 2). Posterior a la clasificación de los pacientes en un grupo u otro, se analizó la evolución de las cifras de Na.

Como se observa en la tabla 2 en el grupo 1 la media de 137.40 (\pm 4.52) para el Na pre-trasplante, mientras en el grupo 2 la media fue de 126.81 (\pm 1.88)

con una $p < 0.001$ con un IC 95% para la diferencia de 7.83 – 13.33. Durante el transoperatorio el grupo 1 tuvo media de Na de 140.26 (± 5.26) y el grupo 2 de 132.1 (± 3.34) con una $p < 0.001$ IC 95% para la diferencia de 5.57 – 10.74; para la medición a las 24 horas las medias fueron de 141.6 (± 4.46) y 134.55 (± 6.18) respectivamente con una $p = 0.009$ IC 95% para la diferencia entre grupos de 2.29 – 11.91. A las 48 horas se encontró 140.9 (± 3.97) en el grupo 1 y 135 (± 5.8) para el grupo 2 con una $p = 0.015$ IC 95% 1.47 – 10.49 (Grafica 1).

Para el análisis de la Delta Na se obtuvo la diferencia entre el Na preoperatorio – transoperatorio con una media de 3.22 (± 5.35) mEq/L, mientras en el grupo 2 la media resultó de 5.22 (± 1.22) mEq/L con una $p = 0.147$ IC 95% -4.6 – 0.75. Para la Delta de Na preoperatorio – 24 horas, las medias fueron 4.67 (± 5.03) mEq/L y 7.77 (± 6.68) mEq/L para grupo 1 y 2 respectivamente con una $p = 0.178$ IC 95% -8.5 – 1.83. Por último, la media para la Delta de Na preoperatorio – 48 horas en el grupo 1 fue de 3.62 (± 5.32) mEq/L, y para el grupo 2 fue de 8.77 (± 7.47) mEq/L con una $p = 0.079$ IC 95% -10.9 – 0.72.

En el grupo 1 se encontró una Delta de Na > 6 mEq/L en el 55.4% de los pacientes, mientras en el grupo 2 este mismo criterio fue hallado en el 77.8% ($p = 0.199$) (Grafica 2). Dentro del grupo 1 el 20.3% de los pacientes tuvieron una Delta de Na con valor negativo, mientras éste fenómeno no se presentó en ninguno de los pacientes del grupo 2 ($p = 0.136$).

En relación al análisis de la mortalidad perioperatoria encontrada, ésta es de 7.4% para el grupo 1 y en el grupo 2 es de 35.71% (con un OR de 6.25, IC 95% 1.6-24.3). La mortalidad en aquellos pacientes con Delta Na > 6 mEq/L tiene un RR = 0.806 con un IC 95% 0.179-3.623. La mortalidad general fue de 11.8% para el grupo 1 y 45.5% para el grupo 2. Por lo tanto, la cifra de Na sérico < 130 mEq/L tiene relación con mortalidad perioperatoria y global con una $p = 0.03$. El promedio de sobrevivida en el grupo 1 fue de 1626.66 (DE 1353.01) días, mientras el grupo 2 la sobrevivida fue de 509.09 (DE 444.111) días ($t = 2.71$ y $p = 0.008$). En la gráfica 3 se observa la curva de Kaplan-Meier para mortalidad en relación a la presencia de hiponatremia con un Log-Rank=0.001. Así como también se

relaciona con más días de estancia intrahospitalaria 15.02 contra 22.1 días en el grupo con hiponatremia ($p=0.026$) y el tiempo de estancia en UTI 5.51 días en el grupo 1 y 7.9 días en el grupo con hiponatremia ($p=0.064$).

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el Na sérico pretrasplante y las complicaciones renales y pulmonares. Para las complicaciones neurológicas, la hiponatremia prequirúrgica no es predictor para encefalopatía y delirio, sin embargo sí lo es para mielinolisis pontina (la cual se presentó en el 1.04% de nuestra población) y se obtuvo una $p = 0.011$.

Al analizar el impacto de la elevación de Na mediante la Delta Na, se tomó el valor más alto presentado durante las primeras 48 hrs postquirúrgico. Aquellos pacientes con Delta de Na máxima >6 mEq/L, fallecen más que aquellos que se encuentran en valores <6 mEq/L ($p=0.022$), así mismo una Delta máxima >6 está relacionada con una mayor cantidad de días de estancia en la UCI con una $p=0.005$. Para el resto de las variables no se encontró significancia estadística.

Discusión

Los estudios publicados acerca de la relación que tiene la hiponatremia con la mortalidad perioperatoria reportan que aquellos pacientes que ingresan a quirófano para un THO con cifras menores de 130 mEq/L tienen un mayor riesgo de muerte.^{9,10,20}

En el presente estudio los resultados obtenidos coinciden con lo reportado en la literatura, ya que encontramos que aquellos pacientes con Na sérico <130 mEq /L mueren más que aquellos con cifra >130. Por otra parte, aquellos pacientes que presentan una elevación de Na rápida, también tienen una mayor mortalidad a pesar de no haber ingresado a quirófano con hiponatremia. Es decir, la elevación rápida del Na también representa un factor de mayor riesgo para mortalidad, independientemente de la cifra basal.

Para los objetivos secundarios analizados, en nuestra población no se encontró relación entre la presencia de hiponatremia y complicaciones neurológicas a excepción de mielinolisis pontina, la cual, como se mencionó anteriormente ya se encuentra ampliamente estudiada en población de diferentes áreas geográficas, sin embargo no se había publicado aún ningún estudio que evaluara el impacto de la hiponatremia sobre la población mexicana en trasplante hepático.

Respecto a la estancia intrahospitalaria, los días de estancia en la UCI y los días de permanencia bajo ventilación mecánica invasiva, resulta interesante denotar que en nuestra población únicamente encontramos una relación entre la presencia de hiponatremia y más días de estancia en UCI, para aquellos pacientes con un Delta de Na máximo a las 48 horas >6 mEq/L. En el estudio realizado por Lee y colaboradores¹⁴ en población coreana, encontraron que la corrección rápida de Na era un factor independiente para el desarrollo de complicaciones neurológicas, contrario a lo encontrado en nuestra población, ya que una Delta de Na alta no resultó significativa para el desarrollo de las complicaciones neurológicas que evaluamos.

Las limitaciones que presenta nuestro estudio son el diseño retrospectivo, que las evaluaciones neurológicas y diagnósticos se hicieron por diferentes personas, que los métodos imagenológicos actuales tienen mayor sensibilidad y especificidad que hace 16 años para los diferentes diagnósticos, así como la evolución en los criterios y escalas a lo largo de casi dos décadas.

Conclusiones

En México no se había realizado hasta hoy un estudio que buscara la relación existente entre hiponatremia y complicaciones en el perioperatorio de THO. Hoy sabemos por medio de nuestro estudio que en los pacientes mexicanos que van a ser trasplantados, la hiponatremia representa un mayor riesgo de muerte, así mismo sabemos que las elevaciones rápidas de Na en las primeras 48 horas confieren una estadía más larga en la unidad de cuidados intensivos.

Por los resultados obtenidos, la hiponatremia se presenta en el 11.5% de los pacientes llevados a THO y no es un predictor de complicaciones respiratorias, ni renales, no obstante si es un factor de riesgo para presentar MPC.

Actualmente el advenimiento de nuevas técnicas de imagen ha permitido que aquellos pacientes con alteraciones neurológicas puedan ser mejor evaluados para descartar diversas entidades neurológicas, sin embargo el diagnóstico de patologías como la MPC depende de la sospecha clínica. Por tanto, es necesario mantener siempre presente el riesgo de que aquellos pacientes con hiponatremia o Delta de Na elevada, puedan desarrollar MPC deteriorando así su pronóstico y calidad de vida.

Debido al estudio que desarrollamos podemos concluir que la hiponatremia es un factor de riesgo para mortalidad perioperatoria, aumento en los días de estancia intrahospitalaria, aumento en los días de UCI y el desarrollo de mielinolisis pontina central.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia: clinical associations, prognosis and treatment in cirrhosis. *Experimental and clinical transplantation: Official Journal of the Middle East Society for Organ Transplantation* [2013, 11(1); 3-11]
2. Ginés P, Berl T, Bernardi M, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis, clinical significance and management. *Hepatology*. 2008;48:1002-10.
3. Ishikawa S, Schrier RW. Pathogenesis of hyponatremia: the role of arginine vasopressin. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. 2nd Ed. Oxford: Blackwell; 2005. P. 305-14.
4. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:1385-94.
5. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006; 44: 1535-42.
6. Biggins S, Rodríguez H, Bachetti P, et al. Serum Sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41: 32-39.
7. Biggins S, Kim W, Saab T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006; 130:1652-60.
8. Yun B, Kim W, Benson J, et al. Impact of Pretransplant Hyponatremia on Outcome Following Liver Transplantation. *Hepatology* 2009; 49: 1610-15
9. Karapanagiotou A, Kydona C, Papadopoulos S. et al. The effect of Hyponatremia on the outcome of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 2012; 44: 2724-26.
10. Dawwas M, Lewsy J, Neuberger J, et al. The impact of Serum Sodium Concentration on Mortality after Liver Transplantation: A Cohort Multicenter Study. *Liver transplantation* 2007; 13:1115-1124.

11. Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. *Kidney Int* 1986; 29: 1237, 1247.
12. Goldber A, Hammerman H, Petcherski S, Nassar M, et al. Hyponatremia and longterm mortality un survivors of acute ST-elevation myocardial infarction, *Arch Intern Med* 2006; 166: 781-786.
13. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatremia – a hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 65: 246-249.
14. Lee J, Kim DK, Lee JW, Oh KH, Oh YK, Na KY, Kim YS, Han JS, Suh KS, Joo KW. Rapid correction rate of hyponatremia as an independent risk factor for neurological complication following liver transplantation. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2013; 229 (2): 97-105.
15. Norenberg Michael D. Central Pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010; 25: 97-106.
16. Boon AP, Carey MP, Adams DH, Buckels J, McMaster P. Central Pontine Myelinolysis in liver transplantation. *J Clin Pathol* 1991; 44: 909-914.
17. Bronster DJ, Emre S, Mor E, Sheiner P, Miller CM, Schwartz ME. Neurologic complications of orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai J Med* 1994; 61: 63-69.
18. Lampl C, Yazdi K. Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol* 2002; 47:3-10.
19. Yilmaz M, Cengiz M, Sanli S, Yegin A, Mesci A, Dinckan A, Hadimioglu N, et al. Neurological Complications after liver transplantation. *J Int Med Research* 2011; 39: 1483-1489.
20. Boin IF, Leonardi MI, Udo EY, et al. The application of MELD score un patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arq Gastroenterol* 2008; 45: 275.

Apéndice

Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de diagnósticos de los pacientes trasplantados hepáticos.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Hepatitis Autoinmune	6	6.3
Budd-Chiari	2	2.1
Cirrosis Biliar Primaria	16	16.7
Cirrosis Hepática Alcohólico-Nutricional	4	4.2
Colangitis Esclerosante	2	2.1
Colangitis intracitoplasmática	1	1.0
Enfermedad de Caroli	2	2.1
Enfermedad de Wilson	2	2.1
Hemocromatosis	2	2.1
NASH	5	5.2
Síndrome de Sobreposición	2	2.1
Virus de Hepatitis C	38	39.6
Tumor Neuroendócrino	1	1.0
Cirrosis Biliar Secundaria	3	3.1
Criptogénica	10	10.4
Hepatocarcinoma	5	5.4

Gráfica 1. Gráfica de cajas y bigotes que ilustra el comportamiento temporal de los niveles séricos de Na para los 2 grupos estudiados.

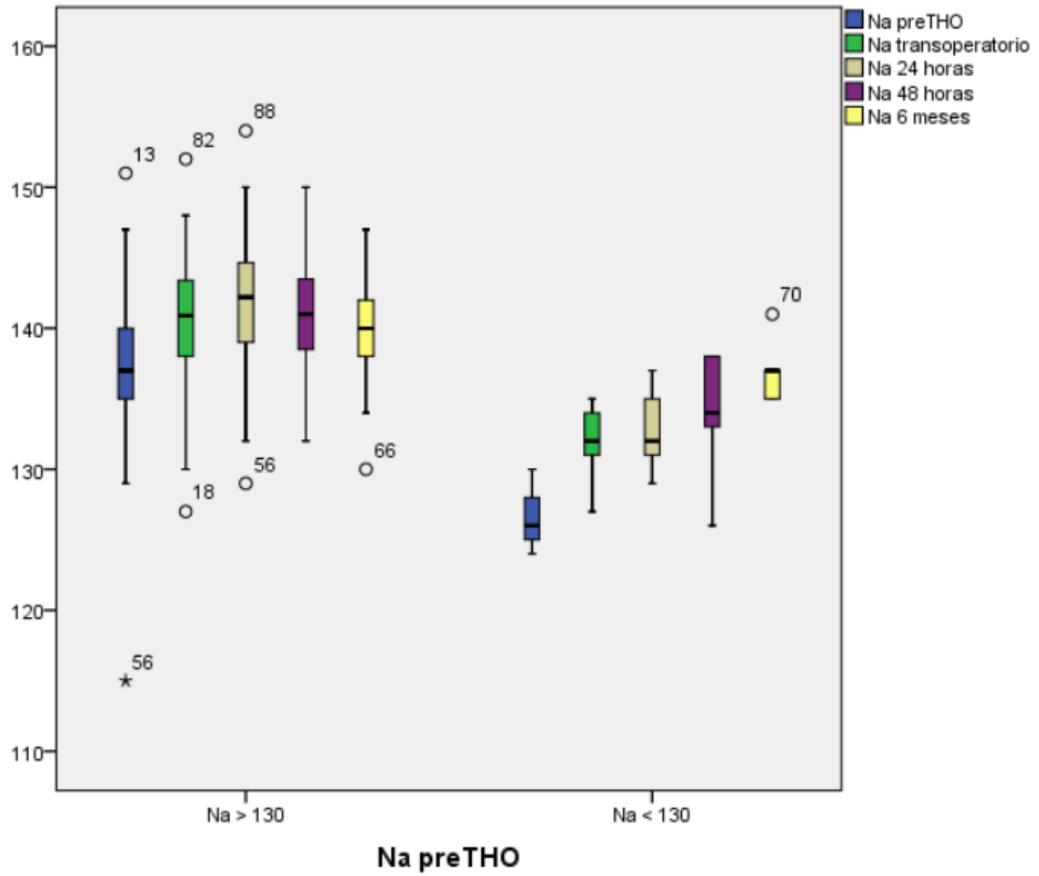
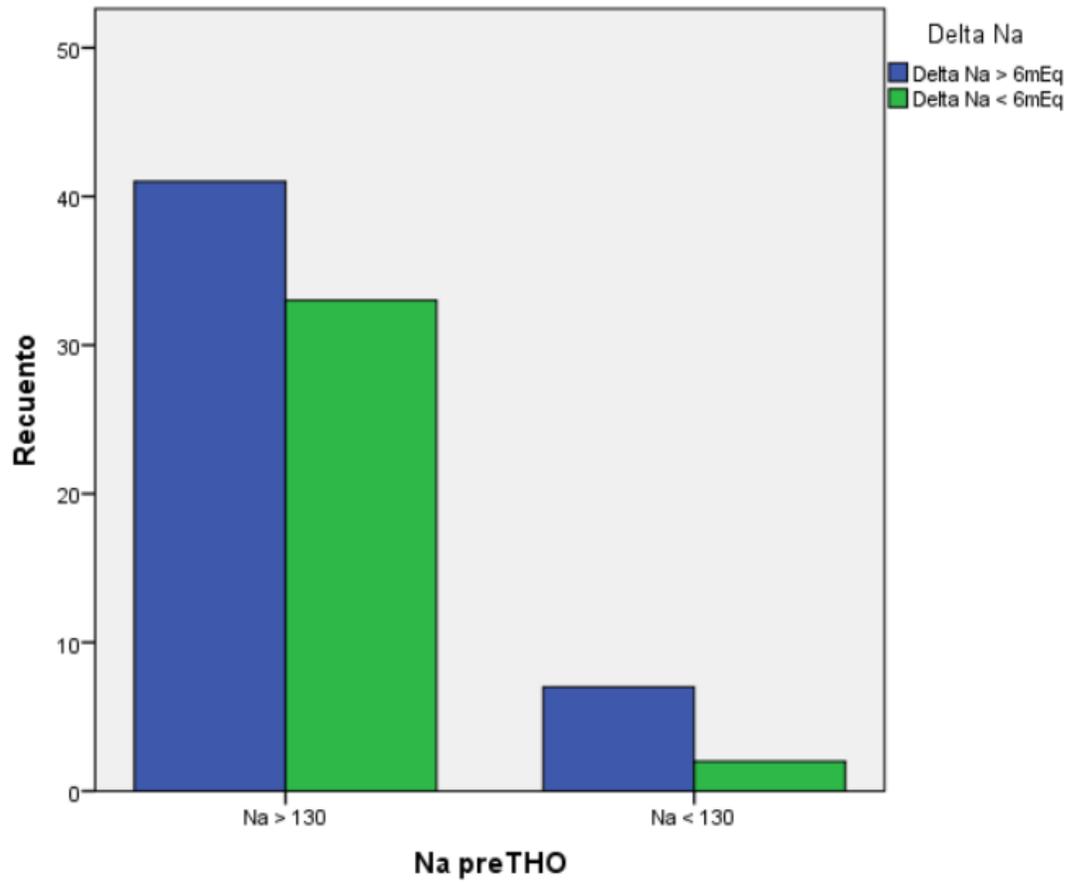


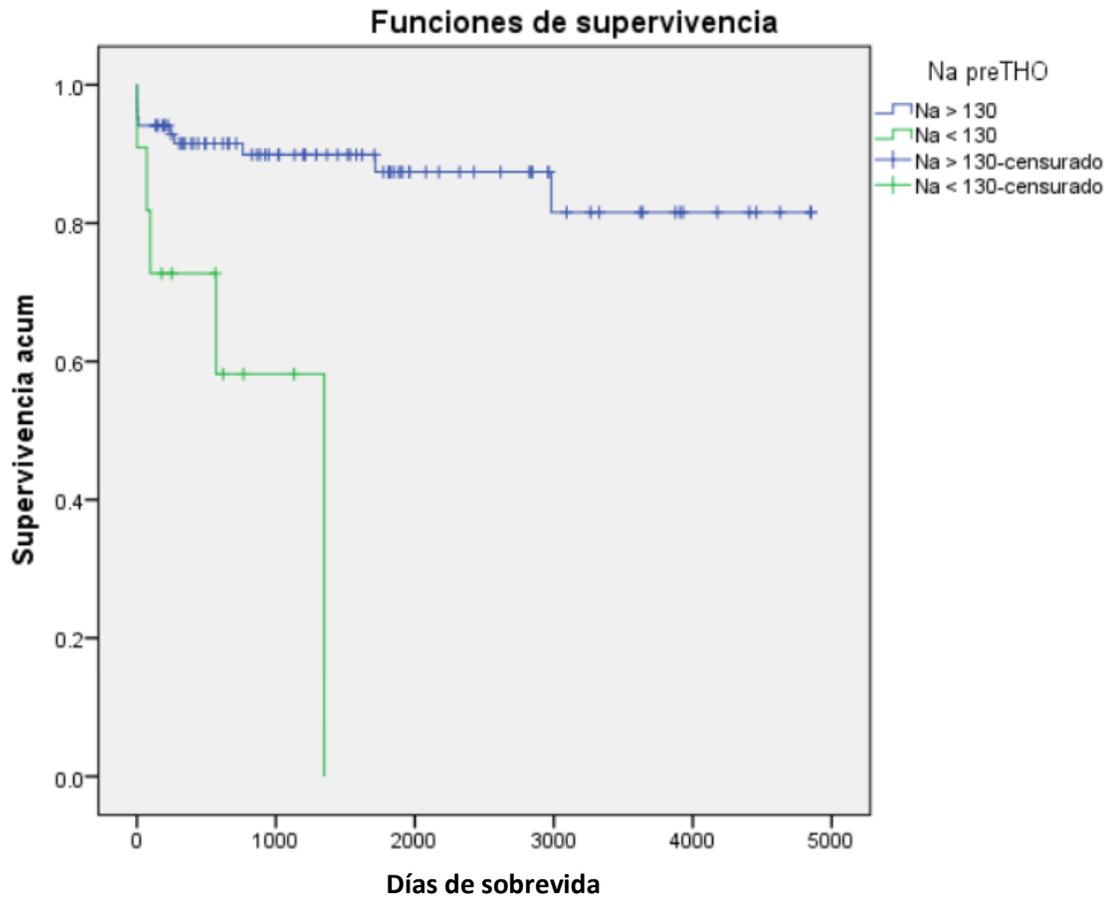
Tabla 2. Niveles de Na pretrasplante, transquirúrgico, a las 24 horas, a las 48 hrs y a los 6 meses.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Na preTHO	115.00	151.00	136.1906	5.47775
Na transoperatorio	121.00	156.00	139.3230	5.70289
Na 24 horas	128.000	154.000	140.89036	5.137087
Na 48 horas	126.000	152.000	140.33614	4.567878
Na 6 meses	130.000	147.000	139.52027	2.923686

Gráfica 2. Gráfico de barras que compara Delta de Na con un punto de corte en 6 mEq/L para los grupos 1 y 2



Gráfica 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida en relación al Na sérico pretrasplante

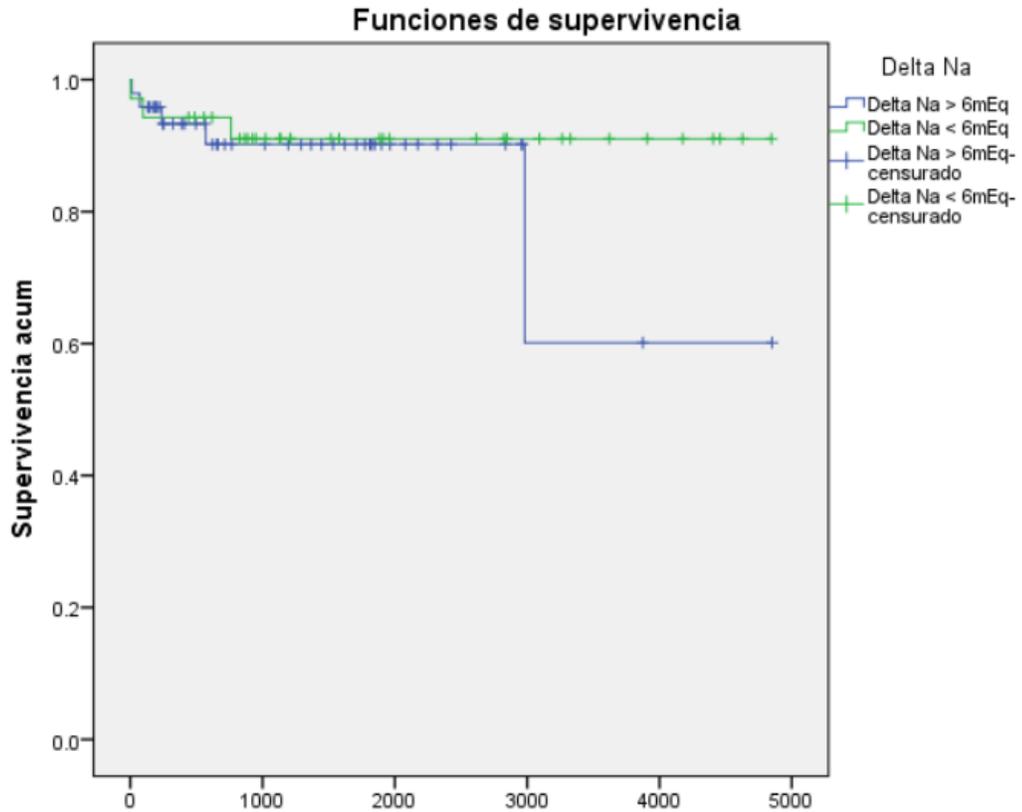


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	13.267	1	.000
Breslow (Generalized Wilcoxon)	9.295	1	.002
Tarone-Ware	10.983	1	.001

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Éste es el valor por defecto.

Gráfica 4. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida en relación al Delta de Na

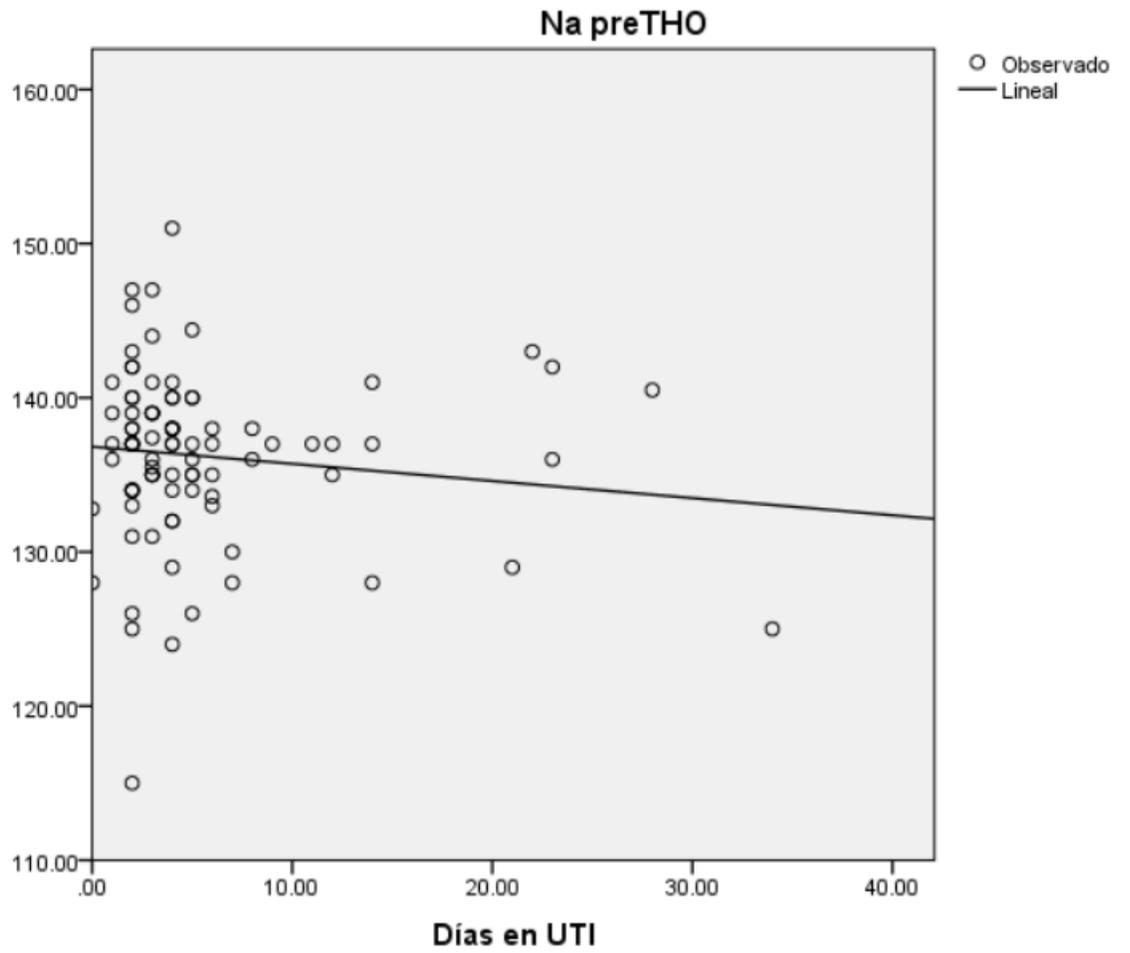


Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.477	1	.490
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.052	1	.820
Tarone-Ware	.143	1	.705

El vector de ponderaciones de tendencia es -1, 1. Éste es el valor por defecto.

Gráfica 5. Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos en relación al Na sérico pretrasplante



Gráfica 6. Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos en relación a la Delta de Na máxima observada en las primeras 48 horas.

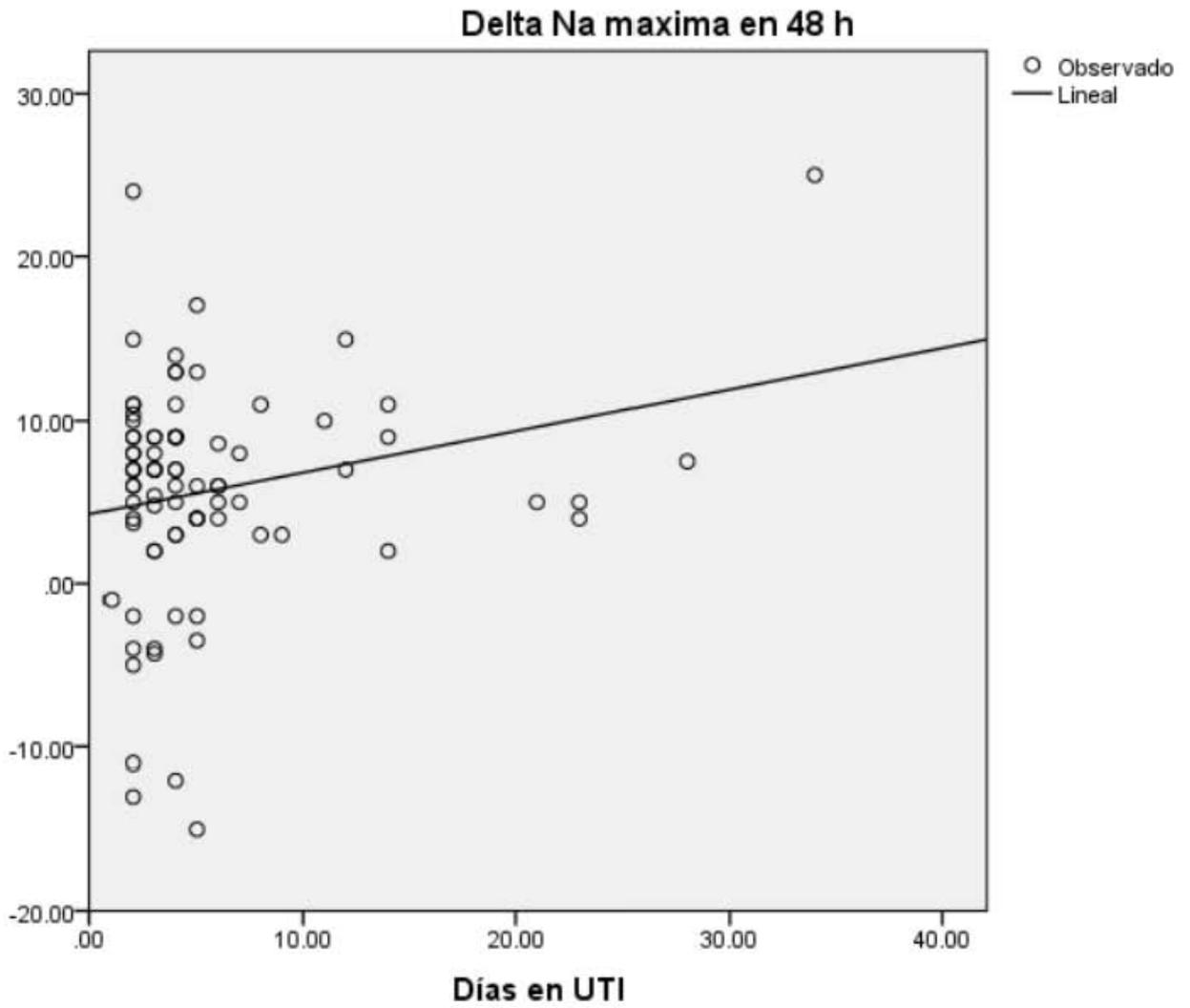
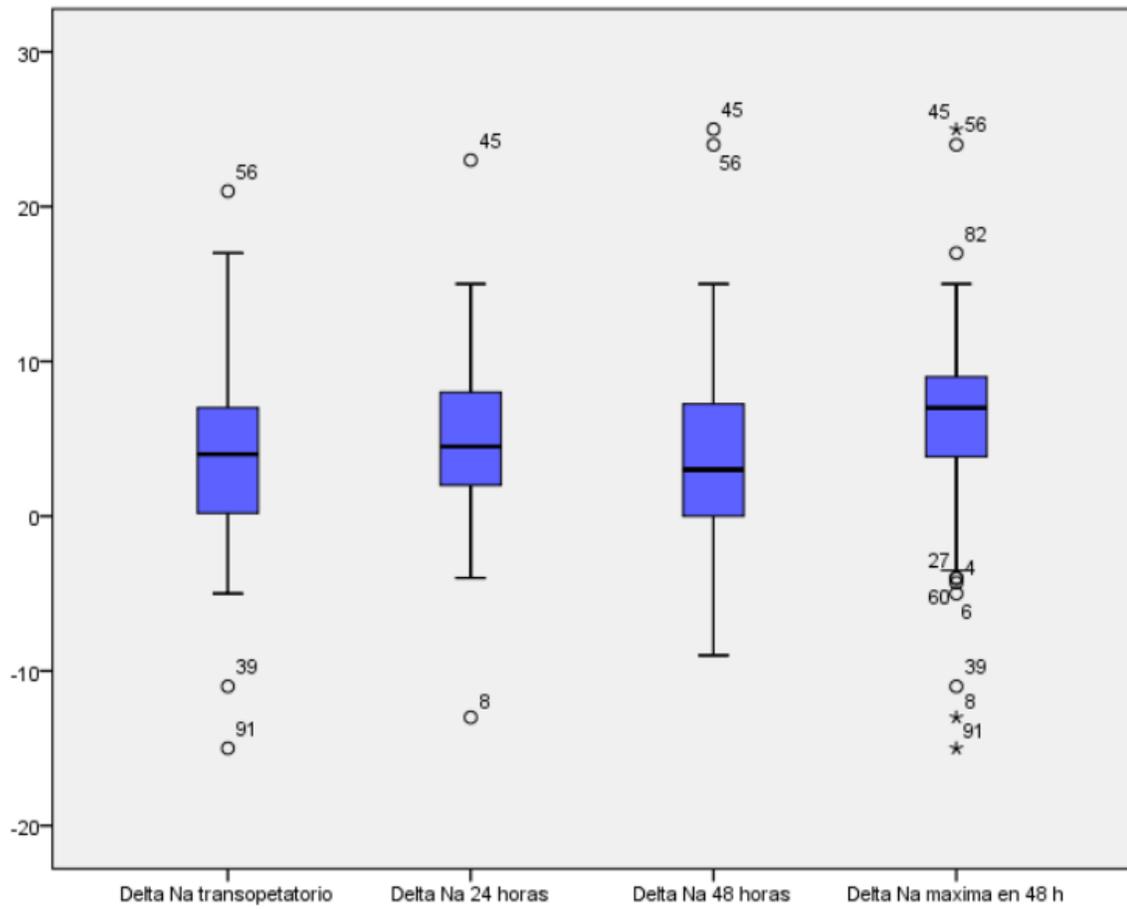


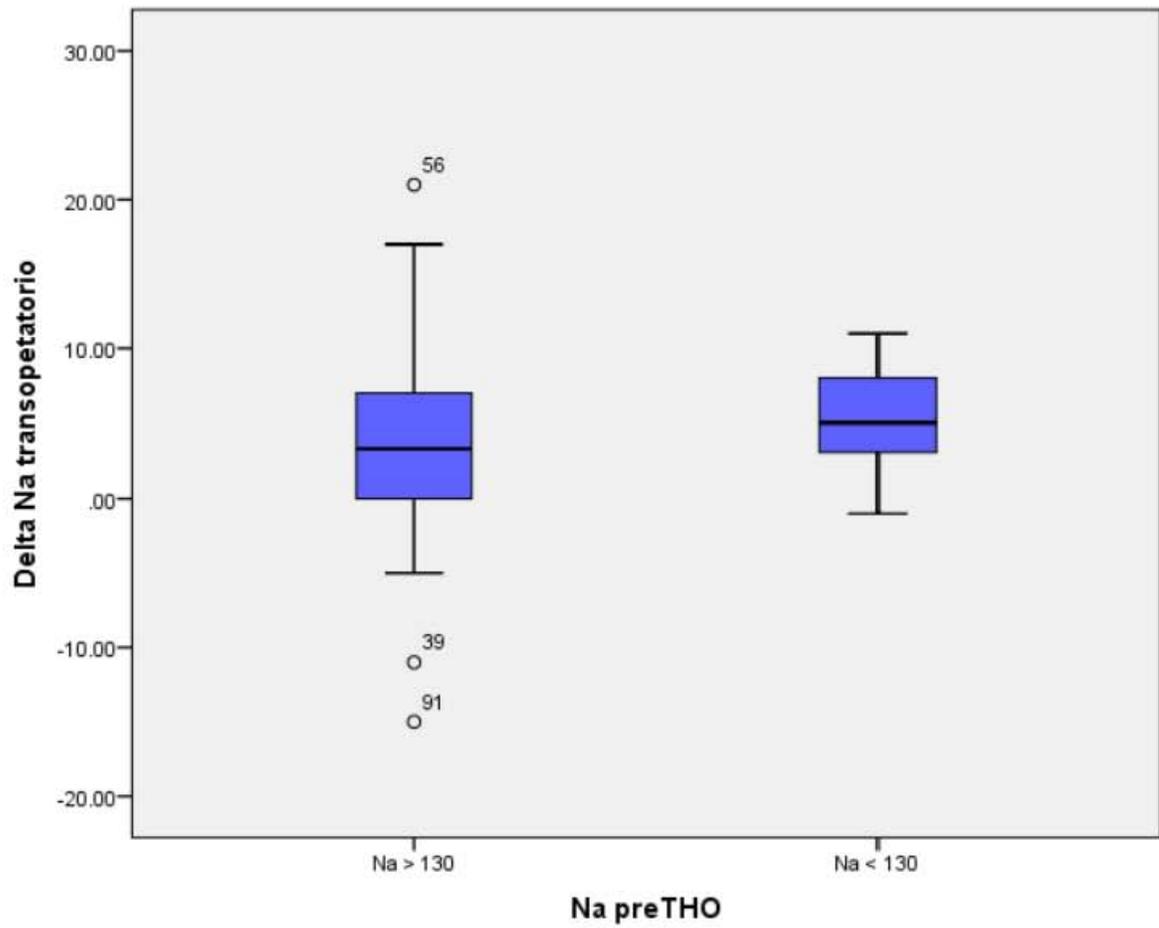
Tabla 3. Tendencia de la Delta de Na por temporalidad.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Delta Na transopetatorio	-15.00	21.00	3.5024	5.28961
Delta Na 24 horas	-13.00	23.00	4.7711	5.50766
Delta Na 48 horas	-12.00	25.00	4.2289	6.21188
Delta Na maxima en 48 h	-15.00	25.00	5.7783	6.78657

Gráfica 7. Cajas y bigotes para la evolución temporal del Delta de Na.



Gráfica 8. Cajas y bigotes, comparación de Delta de Na transoperatorio para los grupos 1 y 2



Gráfica 9. Cajas y bigotes, comparación entre ambos grupos para Delta de Na máxima en las primeras 48 horas.

