

# Alteraciones del medio intracelular (hematíes) en la cirrosis hepática

G. TIBERIO \* y M. ANDERIZ \*\*

\* Servicio de Medicina Interna del Hospital «Virgen del Camino».

\*\* Servicio de Medicina Interna del Hospital Provincial de Navarra. Laboratorio Experimental.

## RESUMEN

Se ha estudiado la osmolaridad y las concentraciones de Cl, Na y K en el líquido intracelular de los hematíes de 73 pacientes con cirrosis hepática en condiciones tanto de concentración como de dilución urinaria. Se ha observado que el medio intracelular no se modifica por las pruebas de concentración y dilución. Asimismo se ha observado que, comparados con los controles, los pacientes cirróticos poseen una menor osmolaridad intracelular, una disminución de la concentración de Cl y K y un aumento de la concentración de Na. Los cambios en la concentración de Na intracelular están relacionados con el estado de descompensación hidrosalina del paciente.

**Palabras clave:** Alcoholismo. Cirrosis hepática. Eritrocitos. Líquido intracelular. Potasio. Sodio.

## SUMMARY

### INTRAEERYTHROCYTARY CHANGES IN PATIENTS WITH HEPATIC CIRRHOSIS

The purpose of the present work was to study the intraerythrocytary concentrations of sodium, potassium and chloride as well as the osmolality in 73 patients with hepatic cirrhosis in conditions of urinary concentration and dilution. It has been observed that the intraerythrocytary fluid did not change with the conditions of urinary concentration and dilution. In addition it has been observed that, compared with controls cirrhotic patients showed lower intracellular osmolality, chloride and potassium and higher sodium concentration. Changes in intracellular sodium are related to the status of hydrosaline decompensation of the patients.

**Key words:** Hepatic cirrhosis. Erythrocyte. Intracellular fluid. Sodium. Potassium. Alcoholism.

## INTRODUCCION

Se ha podido observar que en pacientes cirróticos descompensados presentan un potasio total muy deplecionado<sup>1, 2</sup>.

En 1978, ALAM et al. estudian los cambios electrolíticos intraleucocitarios en diferentes estadios<sup>3</sup>. Comprobaron que en cirróticos descompensados, con una excreción de sodio urinario menor de 10 mmol/día sin utilización diurética y con concentración de sodio, cloro y creatinina en sangre normales, se producía que el sodio y el potasio intraleucocitario descendía.

Para el grupo de descompensados y en tratamiento diurético se producía un descenso del sodio intraleucocitario, debido a la intensa deplección del sodio y con normalidad del potasio.

Si la cirrosis descompensada se asocia a insuficiencia renal funcional, se observa un sodio intraleucocitario disminuido y potasio intracelular normal.

Por el contrario, MAS et al.<sup>4</sup> no encuentran diferencias significativas en la concentración del potasio intraleucocitario en los diferentes estadios mediante el método de VEALL y VETTER<sup>5</sup>.

En 1981, SEWEL et al.<sup>6</sup> encuentran un descenso del sodio intraleucocitario en cirróticos descompensados, mientras que el potasio intraleucocitario fue normal.

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar el medio intracelular en pacientes cirróticos y según diferentes estadios de evolución, pero tomando como medio los hematíes. Así, mediante técnica propia de nuestro laboratorio experimental<sup>7</sup>, medimos la osmolaridad y los electrolitos, tanto en condiciones de concentración como dilución, con el fin de ver las diferencias que se observaban en los diferentes estadios de la enfermedad.

## MATERIAL Y METODOS

Estudiamos 73 pacientes con cirrosis hepática, 63 de etiología etílica y 10 de causa no alcohólica: Reagrupando los enfermos bajo su estado hídrico, 35 de los de origen etílico estaban descompensados y 28 no presentaban signos de descompensación. De los no etílicos, 5 estaban compensados y 5 descompensados. Sus edades oscilaban entre 28 y 81 años, y de ellos 61 varones y 12 mujeres. Asimismo se estudió un grupo control de 35 personas.

### Manejo del paciente

Siguiendo las orientaciones dadas por ANDERIZ<sup>8,9</sup>, hemos realizado en un solo día conjuntamente las pruebas de concentración y dilución. En condiciones de concentración se le indicaba al paciente que recogiese toda la orina de 24 h. antes de la prueba; ésta iba en un recipiente. La primera orina emitida el día de la prueba se recogía en recipiente aparte. El día de la prueba el paciente acude en ayunas, entrega ambas muestras y se le extrae una primera muestra de sangre de 15 ml. Posteriormente se le administra una sobrecarga hídrica, alrededor de 800 ml. de agua con café de polvo, natural o con zumo de limón y con edulcorante tipo benzosulfimida. Tras esto, el paciente permanece sentado durante 60 minutos y se le invita a vaciar totalmente la vejiga (condiciones dilución), tomando posteriormente una muestra de 6 ml. Esta segunda orina es hipodensa y la densidad no debe sobrepasar 1.009.

También hemos de decir que las extracciones de sangre las realizamos con jeringa heparinizada, con heparina sódica, en la proporción de 0,1 solución heparina sódica al 5 % por cada 10 ml. de sangre extraída. La composición de esta heparina en electrolitos, determinada en nuestro propio laboratorio, es de 160 mEq/l. de sodio, potasio y cloro y 28,78 mEq/l., lo que supone un sesgo para el sodio del 6% aproximadamente y para el cloro del 1%.

### Determinación iones intracelulares

El medio intracelular estudiado han sido los hematíes. Aunque MAS et al.<sup>4</sup> refieren los leucocitos, así como BARON y AHMEN<sup>10</sup>, nosotros hemos encontrado sumamente abordables los hematíes para nuestros propósitos.

Hemos determinado la osmolaridad, cloro, sodio y potasio, tanto en concentración como dilución.

Para hacer el cálculo de los iones intracelulares es preciso conocer el hematócrito, además de los iones a investigar en sangre entera y plasma. La fórmula se basa en la simple regla de mezclas que nos permite el cálculo del ión intracelular; es la siguiente:

$$I = \frac{100.S - R.P.}{H}$$

Así:

I = Ion húmedo en el espacio intraeritrocitario.

S = Valor del mismo ion en sangre entera.

P = Valor del ion en plasma.

H = Hematócrito.

R = La diferencia 100-H.

Así, esta fórmula puede adoptar:  $I = \frac{100}{H} (S-P) + P$ .

Suponiendo un hematócrito del 50 %, nada distante de la realidad, la fórmula vendría reducida a  $I = 2S - P$ .

### Determinaciones de los iones.

— **Cloro:** Se han utilizado técnicas volumétricas, mediante la

titulación con nitrato mercuríco, empleando como indicador la difenilcarbazona, previa desproteínización.

• **Cloro en sangre:** Se parte de 0,4 ml., a la que se añaden, lentamente y agitando, 2,8 ml. de  $SO_4H_2$  2/3 N y posteriormente 0,8 ml. de tungstato sódico al 10 %. Del centrifugado de esta mezcla se tomaban 2 ml. que contiene la sangre de 0,2 ml.

• **Cloro en plasma:** Se parte 1 ml. con 8 ml. de agua destilada y se añade 0,5 ml. de  $SO_4H_2$  y 0,5 de tungstato. Se centrifuga y recoger 5 ml. al líquido sobrenadante, que contiene 0,5 ml. de plasma.

En todos los casos la titulación es con nitrato mercuríco al 2,8%, en solución ácida de  $NO_3H$ .

#### — Sodio y potasio:

• **Sodio y potasio en plasma:** Se parte de solución al centésimo. Se mezclan mediante fotómetro en llama, bien por el EVANS ELL y el NAK-1, con patrón convencional preparado.

• **Sodio y potasio en sangre entera:** Se procede a la desproteínización, previa hemólisis de 1 ml. de sangre en matraz de 100 ml. con agua destilada y una gota de CIH puro. De esta muestra se toma para fotometría, cuando se trata de sodio, diluyéndola 10 veces más, esto es al milésimo, para la determinación de potasio.

### Determinación osmometrías

Disponemos de un osmómetro de KNAUER, con cabezal independiente y patrones propios de valores variables:

• **Osmometría en plasma:** No ha presentado dificultad, salvo el cambio de escala de lectura.

• **Osmometría en sangre entera:** Se hace previa hemólisis con agua destilada, en preparación de dos partes de agua para una de sangre, en volumen, fechándolo y midiéndolo.

## DISCUSION Y COMENTARIOS<sup>11-16</sup>

Una vez obtenidos los resultados sometimos nuestros datos al procedimiento estadístico y lo ordenamos en seis apartados:

1. Estadísticos generales.
2. Diferencia de las medias.
3. Análisis de la varianza unifactorial (ANOVA-1).
4. Análisis de la varianza bifactorial (ANOVA-2).

### 1. Estadísticos generales

Existencia de un descenso (con tendencia a la significación estadística) del potasio intra en concentración. Curiosamente se ve que en los descompensados la concentración del potasio intra es normal, frente a los compensados Fig. 1).

El sodio en concentración se encuentra aumentado y el cloro disminuye progresivamente.

La osmolaridad en dilución disminuye tanto más cuanto mayor es la descompensación. Con respecto a la osmolaridad en concentración hay disminución entre ambos grupos, pero paradójicamente la disminución es mayor en los compensados.

Todas estas diferencias que se observan en el medio intracelular no se observan en el plasma, lo que sugiere que el cirrótico intenta compensar sus alteraciones plasmáticas movilizándolo el medio intracelular (tablas I y II).

ALTERACIONES DEL MEDIO INTRACELULAR (HEMATIES) EN LA CIRROSIS HEPATICA

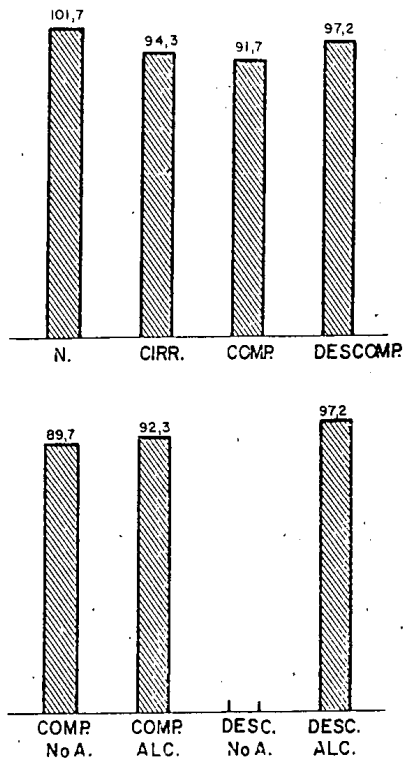


Fig. 1.—Potasio intracelular en concentración en los diferentes grupos.

2. Diferencias de las medias

Mediante este test, nosotros queremos comprobar si existen diferencias entre dos condiciones biológicas que se parezcan en todo, excepto en una sola circunstancia, que será objeto de comparación. Así estudiamos el mismo parámetro, en este caso el medio intracelular del cirrótico, bajo dos condiciones distintas: la concentración o dilución.

Podemos comprobar que al estudiar el medio intracelular en condiciones de concentración y dilución, no existen diferencias significativas. Así, podemos decir que el medio intracelular es un medio inalterable, a pesar de que el organismo «sacrifica» este medio, sobre todo el ion potasio, para mantener la concentración del potasio plasmático, pero sin producir diferencias entre condiciones de concentración y dilución (tabla III).

3. Análisis de la varianza unifactorial

Mediante este test llegamos a saber si dos medias diferentes tienen o no significación estadística.

En este análisis hemos procedido de la siguiente manera: primeramente se ha realizado un estudio de las di-

TABLA I

ESTADISTICAS GENERALES

Parámetro	Control			Cirrótico			Cirrótico compensado			Cirrótico descompensado		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Osmolaridad D	34	200,82	58,88	73	183,40	35,41	33	184,58	33,58	40	182,42	37,38
Osmolaridad C	35	199,06	50,53	68	188,20	33,30	33	180,54	26,62	40	192,97	36,61
Cloro C	25	48,49	16,15	45	41,79	11,94	24	42,92	12,04	21	40,50	11,99
Sodio C	25	55,22	12,34	45	59,97	14,40	24	60,84	12,44	21	58,98	16,61
Potasio C	25	101,71	16,10	45	94,30	8,75	24	91,72	6,64	21	97,24	10,04
Cloro D				45	41,24	15,95	24	43,43	15,91	21	38,74	16
Sodio D				45	59,25	13,26	24	60,16	13,27	21	58,21	13,51
Potasio D				45	92,55	8,15	24	91,79	8,08	21	93,43	8,35

Datos estadísticos generales en los diferentes grupos.

n = n.º elementos.  $\bar{x}$  = media aritmética. s = desviación estándar. D = dilución. C = concentración.

TABLA II

ESTADISTICAS GENERALES

Parámetro	C. C. alc.			C. C. no alc.			C. D. alc.			C. D. no alc.		
	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s
Osmolaridad D	28	182,49	33,06	5	196,30	37,96	35	181,95	37,90	5	185,77	37,05
Osmolaridad C	18	180,63	27,16	5	180,05	26,30	35	195,42	37,33	5	175,81	28,25
Cloro C	19	44,22	11,38	5	37,97	14,59	21	40,50	11,99			
Sodio C	19	58,68	11,21	5	69,06	14,78	21	58,98	16,61			
Potasio C	19	92,26	7,25	5	89,60	3,14	21	97,24	10,04			
Cloro D	19	43,84	17,09	5	42,85	11,73	21	38,74	16			
Sodio D	19	57,42	11,17	5	70,58	16,73	21	58,21	13,51			
Potasio D	19	92,54	7,95	5	88,94	8,83	21	93,43	8,30			

Datos estadísticos generales en los diferentes grupos.

n = n.º elementos.  $\bar{x}$  = media aritmética. s = desviación estándar. D = dilución. C = concentración.

TABLA III  
DIFERENCIAS DE MEDIAS

Parámetro	(Concentración-dilución)						
	Cirróticos	C. comp.	C. descomp.	C. C. alc.	C. C. no alc.	C. D. alc.	C. D. no alc.
	t*	t*	t*	t*	t*	t*	t*
Osmolaridad	0,82	0,54	1,28	0,23	0,79	1,50	0,48
Cloro	0,19	0,13	0,40	0,08	0,46	0,40	
Sodio	0,25	0,09	0,16	0,35	0,15	0,16	
Potasio	0,98	0,03	1,34	0,11	0,18	1,34	

\* Consultadas las tablas, no hay significación estadística.

Datos de diferencias de medias de los diferentes parámetros entre los estados de concentración y dilución.

diferencias entre isogrupos: sujetos normales (control), cirróticos compensados y cirróticos descompensados. Posteriormente, y cuando la diferencia, según el ANOVA-1, era significativa, se eliminaba el grupo control, sometiendo de nuevo al análisis de la varianza unifactorial, entre grupo de cirróticos compensados y descompensados.

Se obtuvo diferencias significativas entre control y cirróticos para el potasio en concentración  $F = 4,85$  y  $p$  menor 0,05. Asimismo también fue significativa la diferencia para el potasio intracelular en concentración entre cirróticos compensados y descompensados (tabla IV).

#### 4. Análisis de la varianza bifactorial

Se utiliza este análisis para estudiar diferencia de medias cuando se tiene simultáneamente en cuenta dos factores de variación, lo que permite juzgar si existe diferencia debido a un factor, al otro o a la interacción entre ambos. Para su realización nos hemos basado, a parte

de nuestros propios programas, en la obra de QUESADA<sup>17</sup>.

Primeramente hemos agrupado a los pacientes cirróticos según su doble criterio: que tuviesen o no descompensación hídrica y que fueran o no alcohólicos.

En el segundo bloque se agruparon bien el criterio compensación/descompensación y por el criterio insuficiencia renal/no insuficiencia renal.

Para juzgar la insuficiencia renal hemos atendido a las cifras de los aclaramientos de creatinina. No padecían insuficiencia renal cuando las cifras de aclaramiento de creatinina eran superiores al 60 %.

Hemos comprobado que existen diferencias significativas ( $p$  menor 0,01) para el factor compensación/descompensación, pero no para el alcohol/no alcohol. Asimismo se demuestra interacción entre el factor compensación/descompensación e I. renal/no I. renal para el sodio intracelular en dilución ( $p$  menor 0,01) (tabla V).

## CONCLUSIONES

1. Destacamos, en primer lugar, la inalterabilidad del medio intracelular ante las pruebas de concentración y dilución, manteniéndose inalterables en las mismas la osmolaridad y la composición iónica de dicho medio.

2. Observamos menor osmolaridad intracelular en sujetos cirróticos que en normales, acentuándose este fenómeno en los alcohólicos.

3. Encontramos una tendencia a la disminución del cloro intracelular en los cirróticos, especialmente en los no alcohólicos. En cambio, respecto del sodio, existe un marcado aumento en los cirróticos, no tan acusado en alcohólicos.

4. Llama más la atención el hecho de que la disminución del potasio sanguíneo en los cirróticos es mucho más característica en el medio intracelular que en el plasma.

5. Existe una interacción significativa para el sodio intracelular, entre los factores descompensación hídrica e insuficiencia renal funcional.

TABLA IV

#### ANOVA-1

Grupo: 1. Normales. 2. Cirróticos compensados. 3. Cirróticos descompensados

Parámetro	n	F	p
Osmolaridad dil.	107	1,81	
Osmolaridad conc.	108	1,97	
Cloro conc.	70	2,11	
Sodio conc.	70	1,05	
Potasio conc.	70	4,43	0,05

Grupo: 1. Cirróticos compensados. 2. Cirróticos descompensados

Parámetro	n	F	p
Potasio conc.	45	4,85	0,05

Datos de análisis de la varianza unifactorial entre pacientes cirróticos y control.

n = n.º elementos.

F = Fisher.

p = significación estadística.

ALTERACIONES DEL MEDIO INTRACELULAR (HEMATIES) EN LA CIRROSIS HEPATICA

TABLA V

ANOVA-2

Parámetro	Compens/Descomp. I. renal/No I. renal				Interacción	
	F	p	F	p	F	p
Osm. intra conc. ....	9,38	0,01	3,99	0,05	4,05	0,05
Osm. intra dil. ....	0,06		3,21	0,05	0,02	
Sodio intra dil. ....	0,96		0,01		8,87	0,01
Potasio intra dil. ....	0,28		1,35		0,01	

Parámetro	Compens/Descomp. Sicohol/No alcohol				Interacción	
	F	p	F	p	F	p
Potasio intra conc. ....	14,96	0,01	0,18		2,53	

Datos de análisis de la varianza bifactorial.

BIBLIOGRAFIA

1. Soler NG. Jain S. James H. Potassium status of patients with cirrhosis. Gut 1976;17:152-157.
2. Schober O. Total body water extracellular water, plasma, volume and total body potassium in cirrhosis of the liver. Klin Wochensdr 1979;57:757-761.
3. Alam AV. Wheeler P. Wilkinson SP. Changes in the electrolyte content of leucocytes at different clinical stages of cirrhosis. Gut 1978;19:650-654.
4. Mas A. Bosch J. Piera C. Arroyo V. Stoin J. Rodes J. Intracellular and exchangeable potassium in cirrhosis. Digestive Diseases and Sciences 1981;26:723-728.
5. Veall N. Vetter H. Radioisotope Techniques in Clinical Research and Diagnosis. London Butterworth 1958:191-194.
6. Sewell RB. Poston L. Wilkinson SP. Cranfield L. Williams R. Abnormalities in the leukocyte sodium pump in advanced cirrhosis. Gastroenterology 1981;81:676-680.
7. Tiberio López G. Valoración de la función renal y del ionograma en

pacientes cirróticos con nuevas técnicas de exploración. Tesis Doctoral presentada en la Universidad de Zaragoza. Julio 1984.

8. Anderiz M. Exploración funcional del riñón en la práctica clínica. Arch Fac Med Zaragoza, XI, 1963;5:729-732.
9. Anderiz M. Cebollada J. Exploración funcional del riñón. Clin y Lab LXXVII, 1964;3:142-145.
10. Barón DN. Ahmed SA. Intracellular concentrations of water and of the principal electrolytes determined by analysis of isolated human leukocytes. Clin Sci 1969;37:205-209.
11. Dade Reagents. Manuel «Lab Trol». Dade Grifols, ed. Barcelona, 1981.
12. Lamotte M. Estadística biológica. Toray-Masson. Barcelona, 1976.
13. Carrasco JL. Anderiz M. El método estadístico en la clínica y en la investigación médica. An Instit Benef Navarra 1978;XIII:4-9.
14. Murray R. Spiegel. Estadística. Mc Graw Hill-Schaum. Madrid, 1970.
15. Diem K. Lentner C. Tablas científicas. Documenta Geigy. Ed. esp., 7.ª ed. Barcelona, 1975.
16. Smart JV. Elementos de estadística médica. Ed. Marín. Barcelona, 1972.
17. Quesada V. Isidoro A. López, LA. Curso y ejercicios de estadística. Ed. Alhambra. Madrid, 1982.