

Hiponatremia en la cirrosis hepática

M. Tejedor Bravo¹, P. Rodríguez Benítez², R. Bañares³, A. Albillos⁴

¹ Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

³ Servicio de Gastroenterología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense.

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

⁴ Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS).

Departamento de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):21-8

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11145

RESUMEN

La hiponatremia es un problema de gran relevancia en la cirrosis hepática. Por un lado, debido a su elevada frecuencia (que alcanza alrededor del 20-25% de los pacientes con cirrosis avanzada) y, por otro lado, porque ha demostrado ser un factor independiente de mal pronóstico, tanto antes como después del trasplante hepático. Aunque la hiponatremia puede tener una presentación aguda, frecuentemente asociada con un tratamiento diurético intensivo, lo más habitual es que se manifieste en forma de hiponatremia crónica, de instauración progresiva y bien tolerada, en el contexto de la disfunción circulatoria característica de la cirrosis avanzada. En el primer caso, el tratamiento deberá ser más agresivo, con expansión de la volemia y asociación de furosemida. En el segundo caso, el tratamiento debe ser más cuidadoso, evitando la corrección rápida de la natremia. Es precisamente en estos casos en los que los vaptanes, una nueva familia de fármacos inhibidores de los receptores V2 de la hormona antidiurética (ADH), pueden tener un importante papel, al aumentar la excreción de agua libre de electrolitos y normalizar la natremia.

CASO CLÍNICO

Mujer de 67 años, con antecedente de trasplante hepático en diciembre de 2008 por cirrosis secundaria a virus de la hepatitis C y hepatocarcinoma. Tras el trasplante presentó recidiva de la hepatitis C que no respondió al tratamiento con interferón y ribavirina, con desarrollo de hipertensión portal precoz, ascitis de difícil control y tendencia a la hiponatremia (valores habituales de sodio sérico 126-130 mEq/l). La paciente recibía tratamiento habitual con dieta hiposódica, espironolactona a dosis de 100 mg/día, furosemida a dosis de 40 mg/día, pantoprazol a dosis de 40 mg/día, metilprednisolona a dosis de 4 mg/día, tacrolimus a dosis de 1,5 mg/día, ácido acetilsalicílico a dosis de 100 mg/día, trimetoprima-sulfametoxazol a dosis de 800/160 mg cada 12 horas a días alternos y complejos vitamínicos.

Dos años después del trasplante, ingresa por un cuadro de ictericia obstructiva secundaria a una estenosis completa de la anastomosis biliar, procediéndose a drenaje transparietohepático a la espera del tratamiento quirúrgico definitivo. Presentaba un elevado débito a través del drenaje biliar, superior a los

tres litros diarios. En este contexto, desarrolló, en alrededor de 48 horas, una hiponatremia aguda grave, con un descenso de las cifras de sodio plasmático desde 130 mEq/l basales hasta 120 mEq/l, deterioro importante del nivel de conciencia, con disminución de la respuesta a estímulos, estupor y coma. Simultáneamente, se evidenció un deterioro de la función renal, con aumento de las cifras de creatinina plasmática hasta 2 mg/dl (función renal basal: creatinina plasmática de alrededor de 1 mg/dl). Ante la rapidez de la instauración de la hiponatremia y la gravedad de los síntomas, se inició tratamiento con suero salino hipertónico, furosemida y restricción hídrica. La corrección se realizó de forma muy cuidadosa (en torno a 5 mEq/l/día) dado que se trataba de una hiponatremia crónica reagudizada. Tres días más tarde, la natremia se había corregido hasta alcanzar sus cifras basales de 130 mEq/l. Alcanzado este punto, se mantuvo una restricción hídrica de 750 ml/día con aportes de cloruro sódico en la dieta. La función renal y la situación neurológica de la paciente se recuperaron rápidamente con dicho tratamiento.

Una vez resuelta la hiponatremia aguda, la paciente fue intervenida quirúrgicamente, realizándosele una coledocoyunosotomía. A los cinco días de la cirugía, la paciente comenzó a estar somnolienta, objetivándose una natremia de 123 mEq/l, con un sodio urinario de 40 mEq/l y una osmolaridad urinaria

Correspondencia: Marta Tejedor Bravo

Servicio de Gastroenterología.

Hospital Universitario Ramón y Cajal.

Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Madrid.

marta_tejedor@hotmail.com

de 380 mOsm/l. Este nuevo episodio de hiponatremia fue atribuido a un estímulo no osmótico de la hormona antidiurética (ADH) de origen multifactorial: dolor, empleo de opiáceos y aporte de soluciones hipotónicas. De nuevo, se instauró tratamiento con suero salino hipertónico y furosemida a dosis bajas. Se suspendió el tratamiento con opiáceos y se limitó la ingesta hídrica a 750 ml/día. La evolución posterior de la paciente fue buena, siendo dada de alta con un sodio sérico de 136 mEq/l.

Un mes más tarde, acudió a revisión. Presentaba una natremia de 128 mEq/l y una osmolaridad plasmática de 275 mOsm/l. En este momento, se decidió su ingreso para iniciar

tratamiento con tolvaptán a una dosis de 15 mg/día. A las ocho horas de la administración, el sodio sérico había pasado de 128 a 130 mEq/l y a las 24 horas, a 134 mEq/l. La osmolaridad plasmática pasó de 275 a 285 mOsm/l, en tanto la urinaria descendió de 491 a 66 mOsm/l. La diuresis en las primeras 24 horas fue de 3.000 ml, con una ingesta libre de líquidos de 2.500 ml. Dada la excelente respuesta al tolvaptán, se continuó dicho tratamiento de forma crónica. Un mes más tarde, la natremia se mantenía en 140 mEq/l. La paciente refería una diuresis de 2 l/día y a la exploración física mostraba ausencia de edemas y ascitis. La dosis de diuréticos se había disminuido a 50 mg de espironolactona y 20 mg de furosemida/48 horas.

CONCEPTOS CLAVE

1. La hiponatremia es un problema frecuente y relevante.
2. En la cirrosis hepática, la hiponatremia es generalmente bien tolerada.
3. La hiponatremia puede contribuir a la aparición de la encefalopatía hepática y agravarla.
4. En la cirrosis hepática, es importante distinguir entre la hiponatremia aguda, la crónica y la crónica reagudizada, ya que deben abordarse de forma distinta.
5. Los vaptanes son una nueva familia de fármacos útiles en el tratamiento de la hiponatremia crónica del cirrótico.

DEFINICIÓN

En la cirrosis, se define hiponatremia como la disminución de la concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/l. De acuerdo con esta definición, la prevalencia de hiponatremia es del 21,6%, pero ascendería al 49% si se definiera por el punto de corte utilizado en la población general (135 mEq/l)¹⁻⁴.

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más frecuente de la cirrosis y su aparición es consecuencia, en la mayor parte de los casos, de la incapacidad renal para excretar agua libre de solutos, asociada con un aumento en la secreción no osmótica de ADH.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiponatremia del paciente cirrótico se caracteriza por un amplio espectro de manifestaciones que abarcan desde síntomas leves (náuseas, vómitos, anorexia, adinamia, alteraciones en la memoria, discalculia, cefalea y defectos de atención) a más graves (calambres, inestabilidad, caídas, fracturas, letargia, confusión, inquietud y agitación) o muy graves (estupor, coma, convulsiones y muerte súbita). Esta sintomatología depende de la intensidad de la hiponatremia y, especialmente, de la rapidez de su instauración. Así, podemos encontrar sínto-

mas más graves con hiponatremias menos acusadas, pero de instauración más rápida y viceversa.

Por lo tanto, la gravedad de la sintomatología es un indicador de la duración de la hiponatremia. De esta manera, en la mayoría de los casos de pacientes cirróticos en quienes la hiponatremia se instaura gradualmente los síntomas suelen ser leves y bien tolerados.

RELEVANCIA Y VALOR PRONÓSTICO

La hiponatremia aumenta la morbilidad (riesgo de caídas, fracturas y osteoporosis) y la mortalidad tanto en la población general como en la población cirrótica⁵⁻¹⁰. Por otra parte, el sodio sérico es un factor pronóstico bien conocido y con valor predictivo independiente en la cirrosis avanzada, y resulta útil como complemento de la puntuación MELD (empleada en la actualidad para establecer el pronóstico a corto plazo del paciente con cirrosis y establecer su priorización en la lista de espera de trasplante)^{11,12}. Se ha observado que la natremia se asocia de forma significativa con la supervivencia antes del trasplante hepático¹⁰, y con el riesgo de presentar complicaciones infecciosas, neurológicas y renales tras éste. Dichas complicaciones son más fre-

cuentas en el primer mes después del trasplante en los pacientes que fueron sometidos al trasplante con hiponatremia (<130 mEq/l). Resulta llamativo que la supervivencia a los tres meses del trasplante es significativamente menor en los pacientes con hiponatremia en el momento de la realización del mismo¹³.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA EN LA CIRROSIS

Clásicamente, la hiponatremia hipoosmolar se divide según el estado del volumen extracelular y de la volemia efectiva (figura 1)¹⁴. La hiponatremia se desarrolla generalmente por un mecanismo mixto: excesivo aporte de agua libre de solutos y dificultad para deshacerse de ella. Intentar averiguar qué mecanismo predomina en la génesis de la hiponatremia en la cirrosis es fundamental, ya que va a condicionar el tratamiento más adecuado. En los pacientes cirróticos, la hiponatremia se presenta básicamente en dos contextos. Existen situaciones en las que un tratamiento diurético intensivo condiciona una depleción de volumen extracelular que, al ser corregida con soluciones hipotónicas, genera hiponatremia. Por otro lado, en los pacientes con cirrosis avanzada, la hiponatremia puede deberse a la hipersecreción no osmótica de ADH desarrollada como respuesta adaptativa a la hipovolemia efectiva característica de la enfermedad.

En la práctica clínica, puede ser difícil estimar adecuadamente el volumen extracelular o la volemia efectiva. Por ello, se han propuesto clasificaciones más funcionales de la hiponatremia que la dividen en aguda y crónica en función de la rapidez de su instauración y de sus complicaciones potenciales (figura 2)¹⁴. Un aporte

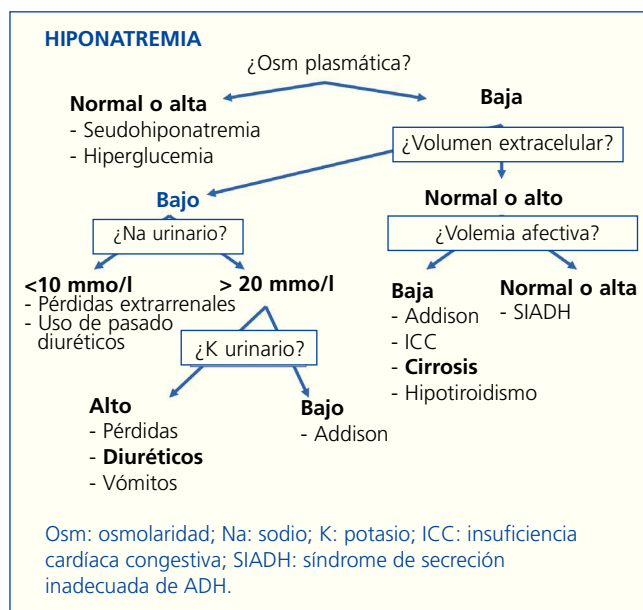


Figura 1. División clásica de la hiponatremia atendiendo al estado del volumen extracelular y de la volemia efectiva.

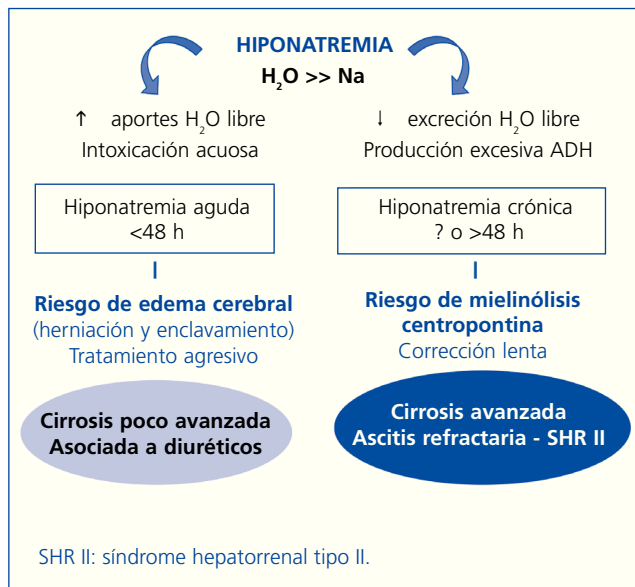


Figura 2. Clasificación de la hiponatremia según la rapidez de su instauración.

excesivo de agua libre de electrolitos es el mecanismo principal de las hiponatremias agudas muy sintomáticas, que se instauran en menos de 48 horas. La rapidez con la que se producen puede ocasionar edema cerebral, con el consiguiente riesgo de herniación y muerte, y por ello deben corregirse rápidamente.

La hiponatremia crónica es aquella que se instaura paulatinamente, en más de 48 horas. También debemos considerar como crónica, a efectos de tratamiento, aquella cuya duración se desconoce. En este caso, y de manera secundaria a un exceso de ADH, se produce una disminución en la capacidad renal de eliminar agua libre. Por lo tanto, se debe intentar identificar el mecanismo por el que la ADH está activada, en general por la presencia de un síndrome de secreción inadecuada de ADH o por hipovolemia efectiva. En estos casos, la corrección de la hiponatremia se debe hacer de forma cuidadosa y gradual, evitando incrementos de la natremia mayores de 8-10 mEq/l en 24 horas, con el fin de evitar precipitar una mielinólisis centropontina. Existen, asimismo, situaciones de hiponatremia crónica reagudizada. En concreto, pacientes con cirrosis avanzada con natremias habituales en torno a 125-130 mEq/l que presentan circunstancias de depleción real de volumen (diarrea, vómitos, aumento en la dosis de diuréticos), pueden alcanzar, en un corto periodo de tiempo, cifras de natremia inferiores a 120 mEq/l si la volemia es repuesta con soluciones hipotónicas (p. ej., si el paciente bebe agua). En estos casos, el tratamiento debe ser extremadamente cuidadoso, pues el cerebro ha sufrido una serie de cambios adaptativos en la hiponatremia crónica. Por ello, el edema cerebral puede ser inesperadamente grave y sintomático, aun cuando el descenso de la natremia sea mínimo. Por otro lado, la utilización de soluciones hipertónicas en estas situaciones se acompaña de un riesgo mayor de

desmielinización osmótica. En la hiponatremia crónica agudizada, el objetivo inicial será alcanzar la natremia habitual del paciente en relativamente poco tiempo.

HIPONATREMIA AGUDA EN LA CIRROSIS

La hiponatremia aguda es la que se instaura en menos de 48 horas; su importancia estriba en el riesgo de desarrollar edema cerebral y muerte.

Mecanismo

En condiciones normales, el glomérulo renal filtra 180 l/día. La mayor parte de este volumen se reabsorbe en los segmentos proximales de la nefrona, alcanzando el asa de Henle aproximadamente 20 l/día de filtrado. Los segmentos distales al tramo descendente del asa de Henle son impermeables al agua, pero reabsorben sodio de forma activa, creando un gradiente osmótico en la médula renal que permite, en presencia de ADH, la reabsorción pasiva de agua desde el túbulo colector. Los principales estímulos para la secreción de ADH son la hipertonidad y la hipovolemia, siendo este último mucho más potente y predominando sobre el de la tonicidad. Ello explica que en determinadas situaciones con baja tonicidad pero que cursan con hipovolemia siga existiendo hipersecreción de ADH.

En el paciente con cirrosis es frecuente el empleo de diuréticos para el control de la ascitis y de los edemas. Cuando el empleo de diuréticos condiciona una situación de depleción de volumen, con el consiguiente estímulo de la secreción de ADH y reabsorción de agua libre de electrolitos, puede aparecer hiponatremia. Sin embargo, el empleo de furosemida o torasemida tiene una particularidad: bloquea el transportador de sodio responsable de crear el gradiente osmótico en la médula. Esto impide la reabsorción de agua en el túbulo colector, incluso en presencia de ADH. Por lo tanto, la hiponatremia en el contexto del tratamiento con furosemida sólo va a aparecer si se aportan fluidos hipotónicos o si la administración de furosemida es intermitente. Cuando desaparece el efecto de furosemida, se restablece la hipertonicidad medular y el túbulo colector vuelve a reabsorber agua y a causar hiponatremia. Teóricamente, el empleo de furosemida en perfusión continua podría limitar este efecto, pero obligaría a su administración intravenosa. Una alternativa sería la utilización oral de torasemida, de vida media más larga.

Tratamiento

El tratamiento de esta forma de hiponatremia en el paciente cirrótico no difiere del empleado en cualquier otro enfermo. Es importante resaltar que en la cirrosis la corrección debe ser especialmente paulatina y cuidadosa, ya que la cirrosis merma la

capacidad de adaptación cerebral a los cambios de la natremia y el riesgo de mielinólisis es mayor.

La corrección de la hiponatremia aguda requiere obtener un balance negativo de agua libre de electrolitos y, en algunos casos, puede también requerir del aporte de sodio.

El objetivo primordial del tratamiento de la hiponatremia aguda es la prevención del edema cerebral. Para ello se empleará suero salino hipertónico siempre que existan síntomas de encefalopatía hiponatrémica hasta su resolución o bien hasta que la natremia aumente en 4 o 5 mEq/l¹⁴.

Posteriormente, se buscará conseguir un balance de tonicidad para mantener constante la concentración plasmática de sodio. Dicho balance se logra aportando la misma cantidad de agua y sodio que se pierde por orina; es decir, si la orina es concentrada, deberán emplearse soluciones hipertónicas. Para poder usar soluciones isotónicas en la reposición, la orina también debe serlo. Se puede diluir la orina empleando diuréticos de asa. Estos fármacos fuerzan la eliminación de agua libre gracias a su capacidad para impedir la hipertonicidad de la médula. Sin embargo, el uso de furosemida debe restringirse a los pacientes con sodio urinario mayor de 40 mEq/l (parámetro indicativo de ausencia de hipovolemia). La restricción hídrica hasta unos 800 ml/día es una medida complementaria eficaz a las anteriores para prevenir la progresión de la hiponatremia¹⁴.

Se debe ser cauteloso en la interpretación del sodio urinario en un paciente cirrótico, ya que el uso reciente o concomitante de diuréticos, la existencia de alcalosis metabólica con bicarbonaturia, la administración reciente de radiocontrastes o betalactámicos y la cetoacidosis pueden condicionar pérdidas forzadas de sodio que oculten una hipovolemia subyacente.

Los límites establecidos como seguros para la corrección de la hiponatremia recomiendan evitar ascensos mayores de 8 mEq/l durante las primeras 24 horas, o mayores de 18 mEq/l durante las primeras 48 horas. El máximo incremento horario permitido es de 0,5 mEq/l/h, que puede incrementarse hasta 2 mEq/l/h durante varias horas si hay síntomas graves, evitando superar los límites diarios mencionados. El ritmo de reposición debe disminuirse cuando se controlan los síntomas o la natremia alcanza los 120 mEq/l. Se debe evitar alcanzar la normonatremia o la hipernatremia durante los primeros cinco días de tratamiento, especialmente en pacientes alcohólicos, malnutridos o cirróticos. Si durante las primeras 24 horas se han producido incrementos mayores de los deseados, la reposición debe suspenderse y se deben administrar al paciente pequeñas-moderadas cantidades de agua libre de electrolitos.

La natremia debe controlarse cada dos horas las primeras ocho horas, y cada seis-ocho horas durante las 48 horas siguientes^{15,16}.

HIPONATREMIA CRÓNICA EN LA CIRROSIS

La forma crónica es la presentación más frecuente de la hiponatremia en la cirrosis, especialmente en estadios avanzados. Su corrección demasiado rápida entraña riesgo de desmielinización osmótica, por lo que se debe ser muy cauteloso con el tratamiento.

Mecanismo

La cirrosis avanzada se caracteriza por hipotensión arterial e hipovolemia efectiva secundaria a vasodilatación arteriolar extrema. Esta situación desencadena una respuesta adaptativa de activación de los sistemas vasoactivos endógenos: sistema renina-angiotensina-aldosterona, ADH y sistema nervioso simpático. El estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático condiciona un grado variable de retención de sodio, con la consiguiente aparición de ascitis y edemas. Por otro lado, la hipersecreción de ADH se asocia con vasoconstricción arteriolar (mediada por los receptores V1a), y con retención de agua libre de electrolitos en el riñón (mediada por los receptores V2 del túbulo colector). Si bien las consecuencias homeostáticas de la secreción no osmótica de la ADH en este contexto son el aumento de la resistencia vascular periférica y el aumento de la volemia, un resultado final secundario es el desarrollo de hiponatremia dilucional (figura 3). En esta situación de disfunción circulatoria tan evolucionada característica de la cirrosis avanzada es frecuente que la presencia de ascitis refractaria se asocie con la presencia de hiponatremia. Además, estos pacientes presentan un riesgo elevado de desarrollar un síndrome hepatorenal tipo II.

Relación entre encefalopatía hepática e hiponatremia

La hiperamonemia es uno de los principales factores implicados en el desarrollo de la encefalopatía hepática. En el astrocito, el amonio es metabolizado a glutamina, cuyo poder osmótico provoca edema y disfunción celular, lo que se traduce clínicamente en la aparición de encefalopatía¹⁷.

Existen otros mecanismos que pueden agravar dicho edema, entre los que destacan las benzodiazepinas, las citoquinas proinflamatorias, la alcalosis metabólica o la propia hiponatremia. La combinación de varios de los mecanismos implicados puede ser capaz de superar la capacidad de adaptación del astrocito acarreado un mayor grado de disfunción cerebral y una mayor gravedad y duración de la encefalopatía. Existe una clara correlación entre la presencia de hiponatremia y el riesgo de desarrollar encefalopatía hepática^{17,18}.

En la hiponatremia disminuye la tonicidad del medio, por lo que el agua se desplaza del compartimento extracelular

al intracelular hasta equilibrar ambos espacios, lo que condiciona edema celular. Esto es especialmente relevante en el caso del cerebro por el riesgo de herniación secundaria al aumento del volumen encefálico. Por este motivo, el cerebro cuenta con una serie de mecanismos de conservación del volumen celular del sistema nervioso central, principalmente regulados por los astrocitos. En las primeras 48 horas, las células excretan iones al medio extracelular, lo que permite la salida pasiva de agua de su interior y condiciona una disminución del edema. Si la situación de hipotonicidad se prolonga más allá de 48 horas, este mecanismo resulta insuficiente, y el astrocito debe deshacerse de moléculas orgánicas de bajo peso molecular (osmolitos), que permiten mantener constante el volumen encefálico al arrastrar agua al espacio extracelular. Mientras la tonicidad del medio permanece constante, se mantiene el equilibrio. Sin embargo, cuando los mecanismos adaptativos del cerebro han quedado agotados, pequeños descensos de la natremia condicionan un importante edema celular.

Del mismo modo, una corrección excesivamente rápida de la hiponatremia crónica con fluidos hipertónicos puede provocar una deshidratación celular brusca, que es la causante de los síndromes de desmielinización osmótica¹⁸⁻²¹.

Tratamiento

La hiponatremia crónica es generalmente bien tolerada y no está claramente establecido el valor por debajo del cual debe tratarse. Los tratamientos clásicos son escasamente eficaces en

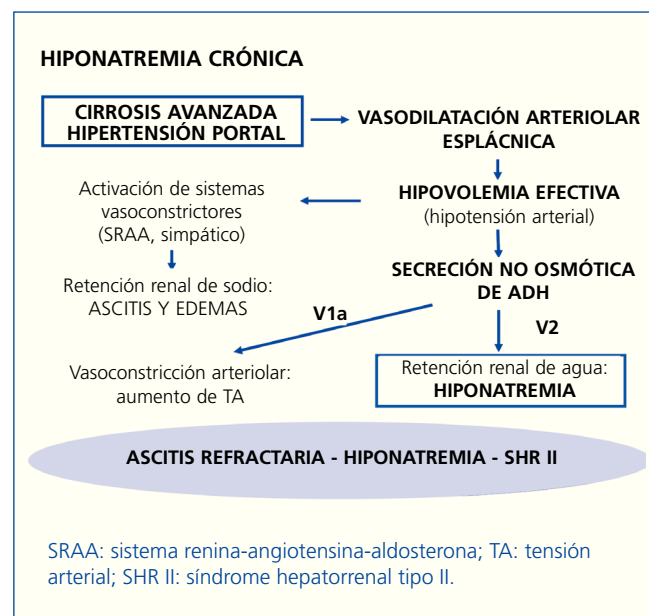


Figura 3. Fisiopatología de la hiponatremia crónica dilucional en la cirrosis avanzada.

el manejo de la hiponatremia crónica del paciente cirrótico, por lo que se están desarrollando nuevos abordajes farmacológicos dirigidos a mejorar la eliminación renal de agua libre.

El tratamiento convencionalmente empleado es la restricción hídrica, cuyo objetivo es conseguir un balance negativo de líquidos. Esta medida es eficaz en disminuir la progresión de la hiponatremia, pero no es capaz de aumentar la concentración de sodio plasmática. De forma aislada, logra corregir la hiponatremia en aproximadamente un cuarto de los pacientes²²⁻²⁴. Generalmente se recomienda evitar la administración de más de 2 l de líquidos al día en pacientes con ascitis y natremias entre 130 y 135 mEq/l, y de 1 l al día cuando la natremia es inferior a 130 mEq/l. La administración de suero salino por vía intravenosa no está indicada, ya que tiene un efecto moderado en la corrección de la natremia y empeora la ascitis y los edemas. Algunos estudios sugieren la eficacia de la albúmina intravenosa para corregir la hiponatremia, pero no existe evidencia suficiente para recomendar su uso. Es aconsejable la suspensión del tratamiento diurético cuando la hiponatremia es grave (por debajo de 120 mEq/l)^{1,18,25-28}.

Recientemente, se ha desarrollado un grupo de fármacos, inhibidores de los receptores de ADH, eficaces en mejorar la excreción renal de agua libre de electrolitos. Los principales integrantes de esta familia son el tolvaptán, el lixivaptán, el satavaptán y el conivaptán. Entre ellos, el único aprobado actualmente en Europa es el tolvaptán, cuya única indicación establecida es el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Dicho fármaco ha demostrado su utilidad para el tratamiento de la hiponatremia crónica en pacientes cirróticos, pero hasta la fecha sólo está aprobado en esta indicación en Estados Unidos.

Tolvaptán en el tratamiento de la hiponatremia en la cirrosis

El tolvaptán es un antagonista selectivo de los receptores V2 de la ADH, que se administra por vía oral una sola vez al día. Favorece la eliminación de agua libre de electrolitos, sin aumentar la natriuresis. Por ello, una vez alcanzadas dosis estables de tolvaptán, puede ser necesario añadir diuréticos para el control de la ascitis y los edemas. En general, se recomienda iniciar el tratamiento en régimen hospitalario, para así poder monitorizar estrechamente la natremia en las primeras horas. La dosis de inicio es de 15 mg/día, debiendo evaluarse la respuesta a las 8 horas de su inicio y posteriormente cada 24 horas, durante los primeros tres días. La dosis se modificará en función de la respuesta: si en las primeras 24 horas no se logra incrementar la natremia al menos 5 mEq/l o la natremia final está por debajo de 135 mEq/l, se recomienda aumentar la dosis a 30 mg/día, y

si no se consigue la respuesta esperada, aumentar a 60 mg/día. En caso de correcciones excesivamente rápidas (más de 8 mEq/l en las primeras 8 horas o 12 mEq/l en las primeras 24 horas), se recomienda disminuir la dosis o aumentar los aportes de agua libre de electrolitos. En el resto de situaciones se aconseja mantener la dosis (figura 4). La ingesta de agua no debe estar restringida en ningún caso, para evitar correcciones demasiado rápidas.

Estos fármacos están contraindicados en las siguientes situaciones: necesidad de elevar la natremia de forma urgente, incapacidad de reaccionar ante la sed (pacientes comatosos o encefalopáticos), hipovolemia absoluta, anuria, y uso concomitante de inhibidores del citocromo CYP 3A (antifúngicos, macrólidos, antirretrovirales, rifampicina o zumo de pomelo).

La eficacia de tolvaptán ha sido demostrada en diversos ensayos clínicos. Los ensayos SALT1 y SALT2²⁹ son estudios multicéntricos cuyo objetivo era evaluar la eficacia y seguridad de tolvaptán en la hiponatremia eurolémica o hipervolémica. Estos estudios incluyeron a un total de 448 pacientes, de los que 120 eran cirróticos. La mejoría de la hiponatremia fue significativamente mayor en el grupo tratado con tolvaptán que en el grupo control (tratamiento estándar), tanto a los cuatro como a los 30 días de tratamiento. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes cirróticos, la magnitud de la diferencia encontrada con respecto al grupo control fue menor que en otros grupos etiológicos, lo que sugiere una menor respuesta de estos pacientes al fármaco. Es importante destacar que no hubo casos de hipernatremia, ni de desmielinización osmótica, y que

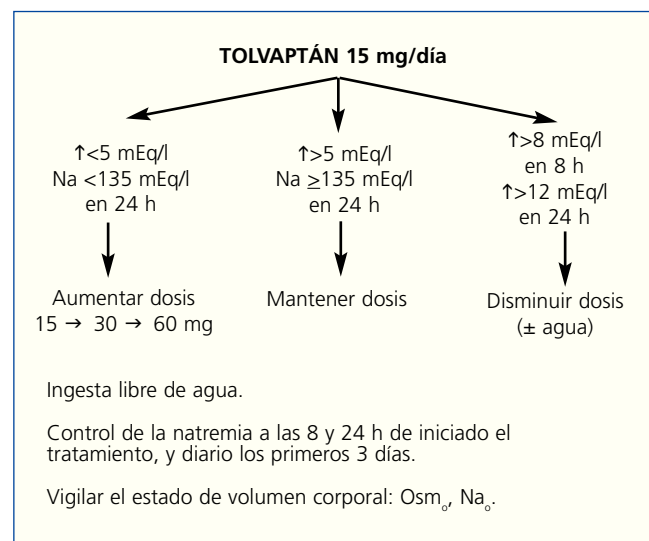


Figura 4. Algoritmo de utilización de tolvaptán en función de la respuesta de la natremia.

sólo en cuatro pacientes se superaron los límites de corrección de la natremia previstos. Los principales eventos adversos fueron la sed y la sequedad de boca. En el subgrupo de pacientes cirróticos, se objetivó una mayor incidencia de eventos hemorrágicos en los tratados con tolvaptán, sin que se haya encontrado una explicación satisfactoria a tal hecho hasta el momento.

El estudio SALTWATER³⁰ fue una extensión a largo plazo de los estudios SALT. El estudio se prolongó durante una media de dos años, a lo largo de los cuales todos los pacientes fueron tratados con dosis variables de tolvaptán y mantuvieron natremias dentro del rango normal y sin pérdida de respuesta en el tiempo. Los eventos adversos graves fueron escasos. Nuevamente se vio que en el subgrupo de pacientes cirróticos (n = 20) la respuesta a tolvaptán tendía a ser menor que en los otros grupos etiológicos.

Tanto en los estudios SALT como en el SALTWATER, al suspender el tratamiento con tolvaptán y reinstaurar las medidas habituales para el tratamiento de la hiponatremia, las concentraciones medias de sodio de los pacientes volvieron a situarse por debajo de lo normal.

CONCLUSIONES

1. La hiponatremia es un factor pronóstico independiente de mortalidad en la cirrosis hepática, tanto antes como después del trasplante hepático.
2. De cara a su clasificación y tratamiento, lo principal es:
 - a) Considerar el volumen extracelular y la volemia efectiva.
 - b) Considerar la rapidez de instauración y la gravedad de los síntomas.
3. La hiponatremia aguda requiere un tratamiento agresivo debido al riesgo asociado de edema cerebral y muerte.
4. En la hiponatremia crónica el principal riesgo asociado al tratamiento es la desmielinización osmótica, por lo que su corrección debe ser lenta.
5. Los vaptanes son una nueva familia de fármacos útiles en el tratamiento de la hiponatremia crónica:
 - a) Son antagonistas selectivos de los receptores V2 de ADH.
 - b) Son fármacos seguros y eficaces.
 - c) No producen hipernatremia.
 - d) No hay pérdida de respuesta en el tiempo.
 - e) Su suspensión condiciona reaparición de la hiponatremia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guevara M, Ginés P. Hiponatremia en la cirrosis hepática: patogenia y tratamiento. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl 2):15-21.
2. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med* 2002;162:323-328.
3. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis* 2000;32:605-10.
4. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginés P; CAPPs Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
5. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
6. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
7. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25:554-63.
8. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
9. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 [Epub ahead of print].
10. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, De las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;56:1283-90.
11. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-9.
12. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
13. 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;130:1135-43.
14. Halperin ML, Goldstein MB. Hyponatremia. En: Halperin ML, Goldstein MB, editors. *Fluid, electrolyte and acid-base physiology. A problem based approach*. Philadelphia: WB Saunders; 1999. p. 283-328.
15. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):S1-21.
16. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
17. Córdoba J, García-Martínez R, Simón-Talero M. Hyponatremic and hepatic encephalopathies: similarities, differences and coexistence. *Metab Brain Dis* 2010;25:73-80.

18. Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002-10.
19. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
20. Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hyposmolality and its correction. *Am J Med* 2006;119(Suppl 1):S12-S16.
21. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995;95:788-93.
22. Gerbes AL, Gülberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al., for the VPA Study Group. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-9.
23. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz del Árbol L, Olteanu D, for the HypoCAT Study Investigators. Effects of sata-vaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-13.
24. Ginès P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia [Abstract]. *J Hepatol* 2007;46(Suppl 1):S41.
25. Ginès P, Cabrera J, Guevara M, Morillas R, Ruiz del Árbol L, Solà R, et al. Documento de consenso sobre el tratamiento de la ascitis, la hiponatremia dilucional y el síndrome hepatorenal en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:535-44.
26. Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology* 1985;89:1415-25.
27. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
28. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
29. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerniewic FS, et al; SALT Investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
30. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.