

Tratamiento de la hiponatremia en la cirrosis. Nuevos fármacos

ANDRÉS CÁRDENAS^a Y PERE GINÈS^b

^aInstitut de Malalties Digestives i Metabòliques. Universitat de Barcelona. Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bServei d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Universitat de Barcelona. Hospital Clínic. Barcelona. España.

Los pacientes con cirrosis pueden desarrollar diferentes alteraciones de la función renal que aparecen al progresar la cirrosis. Un trastorno importante en la función renal de los pacientes con cirrosis es la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos. Inicialmente, esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. No obstante, en fases avanzadas de la cirrosis (pacientes con ascitis y retención intensa de sodio), este trastorno es importante y los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta desarrollando un equilibrio positivo de agua que determina hiponatremia dilucional e hipoos-

molaridad. El desarrollo de hiponatremia dilucional es un factor de mal pronóstico asociado a un deterioro de la calidad de vida y una mortalidad alta. El tratamiento clásico de la hiponatremia dilucional se basa en la restricción de líquidos, la cual es poco eficaz y de cumplimiento difícil. En los últimos años se ha evaluado una nueva familia de fármacos acuaréticos que inhiben la acción de la hormona antidiurética o arginina vasopresina (AVP), aumentan la excreción de agua libre y mejoran la hiponatremia en pacientes con cirrosis. Los estudios iniciales en pacientes cirróticos son prometedores, si bien aún no se han aprobado para su uso clínico. En este artículo se revisan aspectos relacionados con la patogenia y el tratamiento de la hiponatremia en pacientes cirróticos, haciendo un especial énfasis en los nuevos fármacos acuaréticos.

Puntos clave

- La disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos es un trastorno importante en la función renal de los pacientes con cirrosis, que es más intenso en las fases avanzadas de la cirrosis y que se manifiesta por un equilibrio positivo de agua que conlleva la aparición de hiponatremia dilucional (concentración sérica de sodio ≤ 130 mEq/l).
- El desarrollo de hiponatremia dilucional en los pacientes con cirrosis es un factor de mal pronóstico, lo que se asocia a mala calidad de vida y a una supervivencia breve. Estos pacientes deben ser evaluados para trasplante hepático.
- En la actualidad, el tratamiento de la hiponatremia dilucional se basa en la restricción de líquidos; sin embargo, esta medida es poco eficaz y de difícil cumplimiento.
- Los nuevos fármacos acuaréticos, que inhiben la acción de la hormona antidiurética o arginina vasopresina (los antagonistas V2), aumentan la excreción de agua libre y mejoran la hiponatremia en pacientes con cirrosis.
- Se han evaluado varios antagonistas V2 (mozavaptan, lixivaptan, satavaptan y tolvaptan) en pacientes con cirrosis y ascitis en estudios clínicos en fase 2 y 3, que indican que estos fármacos son eficaces y seguros en pacientes con cirrosis y hiponatremia y mejoran los valores de sodio sérico de manera sostenida. Es posible que estos agentes sean aprobados para esta indicación en un futuro cercano.

Hiponatremia: definición y epidemiología

Algunos pacientes con cirrosis pueden desarrollar hiponatremia hipovolémica a consecuencia de la pérdida excesiva de sodio y líquido extracelular, ya sea por el uso de altas dosis de diuréticos o por pérdidas del tracto gastrointestinal (diarreas o vómitos). En este tipo de hiponatremia, los valores de sodio sérico aumentan al corregir el trastorno de base. Sin embargo, en la mayoría de pacientes con cirrosis avanzada, la hiponatremia aparece en el contexto de ascitis y un aumento de líquido extracelular. Este tipo de hiponatremia se conoce como hiponatremia dilucional (o hipervolémica) y se define por la presencia de una concentración sérica de sodio ≤ 130 mEq/l en pacientes con cirrosis y ascitis que no estén deshidratados^{1,2}. La prevalencia de hiponatremia (sodio sérico ≤ 130 mEq/l) en pacientes con cirrosis y ascitis es del 22%, según datos de un estudio multicéntrico y prospectivo en 997 pacientes cirróticos con ascitis³. En este estudio se pudo observar que los pacientes con hiponatremia tenían peor función hepática, peor control de la ascitis y una incidencia mayor de encefalopatía, peritonitis bacteriana espontánea y síndrome hepatorenal³.

Fisiopatología

La AVP es el principal factor que determina la reabsorción de agua en el segmento distal de la nefrona. La secreción de AVP produce un aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo colector y permite la reabsorción de agua que llega a

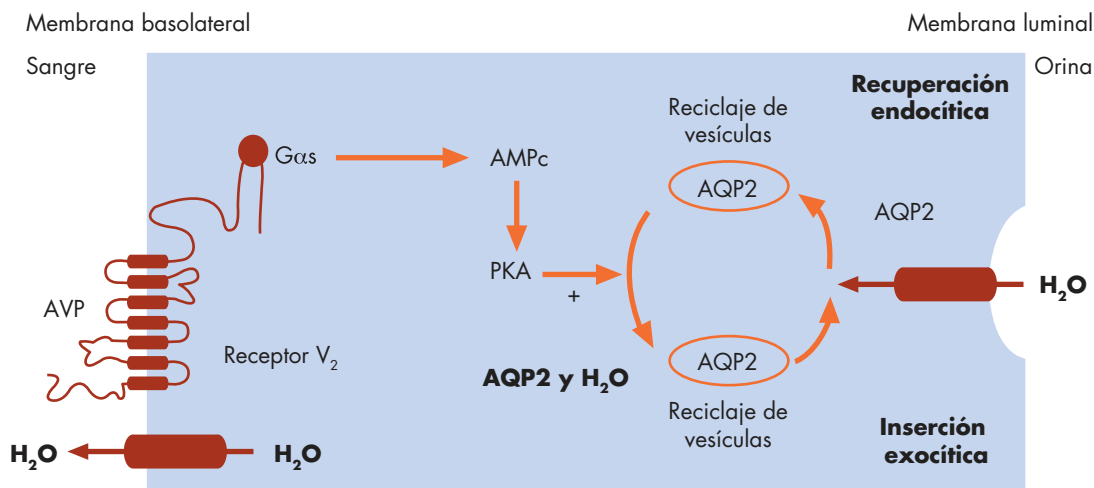


Figura 1. El efecto de la hormona antidiurética o arginina vasopresina (AVP) comienza al unirse al receptor V_2 de esta hormona en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector. Este receptor se une a la adenilatociclasa ($G_{\alpha s}$), y la estimulación da lugar al paso del adenosintrifosfato a adenosinmonofosfato cíclico (AMPc). Éste activa una proteinquinasa (PKA) citosólica que promueve la inserción de las moléculas de acuaporina 2 en la membrana luminal. El agua se reabsorbe pasivamente al unirse a la acuaporina 2 (AQP2) desde el lumen tubular hipotónico al intersticio medular hipertónico.

las partes distales de la nefrona. El efecto hidrosmótico de la AVP se inicia a través de su interacción con receptores V_2 en la membrana basolateral de las células de los túbulos colectores. El resultado de esta interacción es una secuencia de episodios consistente en la activación de la enzima adenilciclasa, formación de adenosinmonofosfato cíclico, activación de una cinasa proteica citosólica e inserción de canales de agua (acuaporina 2) en la membrana luminal de las células principales del túbulo colector. El agua se reabsorbe de forma pasiva del lumen tubular hipotónico al intersticio medular hipertónico (fig. 1). En ausencia de AVP, la membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua, debido a la ausencia de canales de agua. La patogenia de la retención de agua en la cirrosis es compleja e involucra además otros factores, como la disminución de la síntesis renal de prostaglandinas y la reducción del aporte de filtrado al asa de Henle, que pueden tener también un papel relevante⁴. Los valores plasmáticos elevados de AVP son consecuencia de la hipersecreción no osmótica de esta hormona que ocurre debido a la vasodilatación esplácnica existente en la cirrosis que estimula la producción de sustancias vasoactivas, como la renina, la norepinefrina y la propia AVP⁴ (fig. 2).

Manifestaciones clínicas

La información disponible acerca del curso y las consecuencias clínicas de la hiponatremia dilucional del cirrótico es limitada. Este tipo de hiponatremia se desarrolla, en general, de forma lenta y suele ser de intensidad moderada. En general, es difícil identificar síntomas específicos de la hiponatremia. Los efectos de la hiponatremia dilucional en el sistema



Figura 2. Fisiopatología de la hiponatremia dilucional en los pacientes con cirrosis. La vasodilatación arterial esplácnica y la reducción subsiguiente del volumen arterial efectivo determinan una hipersecreción no osmótica de la arginina vasopresina por mecanismos hemodinámicos secundarios a la hipertensión portal.

nervioso central en la cirrosis son difíciles de diferenciar de la encefalopatía hepática, ya que los pacientes con encefalopatía hepática pueden tener hiponatremia dilucional asociada. Sin embargo, algunos estudios indican que la presencia de hiponatremia es un factor de riesgo para desarrollar encefalopatía en pacientes con cirrosis y ascitis refractaria, y es un factor predictivo independiente del desarrollo de encefalopatía hepática en la cirrosis^{5,6}.

Tratamiento

El tratamiento recomendado para la hiponatremia dilucional es la restricción de líquidos a 1-1,5 l/día. Sin embargo, esta medida es difícil de realizar y raramente es eficaz^{7,8}. La administración de sodio en forma de solución salina intravenosa está contraindicada, porque lleva inevitablemente a la acumulación de más ascitis y edema. La meta del tratamiento de la hiponatremia dilucional es la de aumentar la excreción de agua libre de solutos, por lo cual el bloqueo del receptor V_2 con antagonistas no peptídicos específicos para este receptor sería de utilidad. Los estudios actualmente disponibles indican que estos fármacos acuaréticos inhiben la reabsorción de agua y aumentan la excreción renal de agua libre de solutos, y son útiles para mejorar la hiponatremia en los pacientes con cirrosis u otras enfermedades asociadas con retención de agua libre, como la insuficiencia cardíaca congestiva o el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética⁹.

Hay varios estudios con estos fármacos realizados en modelos animales de cirrosis; sin embargo, la información en pacientes con cirrosis es más escasa. Los estudios clínicos disponibles indican que los agentes acuaréticos son seguros, aumentan la excreción de agua libre y mejoran la hiponatremia y el control de la ascitis en pacientes con cirrosis. Varios antagonistas V_2 , que incluyen el mozavaptan, lixivaptan, satavaptan y el tolvaptan, se han evaluado en pacientes con cirrosis y ascitis en estudios clínicos en fase 2 y 3⁷⁻¹³.

Dos estudios multicéntricos, aleatorizados y controlados evaluaron la utilidad del lixivaptan en pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional^{7,8}. En ambos estudios, el lixivaptan aumentó el sodio sérico y el aclaramiento de agua libre de una manera dependiente de la dosis. Desafortunadamente, el medicamento causó deshidratación en algunos pacientes en un estudio⁷. En el otro estudio, en el que se evaluaron 2 dosis de lixivaptan frente a placebo, se incluyó a pocos pacientes y el efecto del agente sólo se analizó hasta que se normalizaron los valores del sodio sérico, sin poder obtener información de

la respuesta a largo plazo⁸. En un reciente estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado, en el que se valoró el uso del tolvaptan en pacientes con hiponatremia euvolémica e hipervolémica (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome inapropiado de la hormona antidiurética y cirrosis), se demostró que este agente es capaz de aumentar los valores séricos de sodio de manera segura y eficaz tras su administración durante 30 días⁹. Sesenta y tres pacientes con hiponatremia y cirrosis recibieron tratamiento con 15 mg de tolvaptan, y 57 fueron tratados con placebo con una escalada de dosis según la respuesta¹⁰. El tratamiento con tolvaptan aumentó los valores séricos de sodio, causó una pérdida de peso significativa en comparación con el placebo y aumentó notablemente la excreción de agua libre sin afectar la función renal. La normalización del sodio sérico (> 135 mEq/l) ocurrió en el 30 y el 22% de los pacientes a los 4 y 30 días, respectivamente¹⁰.

Finalmente, los resultados de un estudio multicéntrico, en el que se administró satavaptan a pacientes con cirrosis e hiponatremia a corto y a largo plazo, demuestran que este agente normaliza los valores séricos de sodio en un porcentaje elevado de pacientes^{11,12}. La administración de satavaptan durante 2 semanas a dosis de 5, 12,5 y 25 mg/día, en pacientes con cirrosis e hiponatremia que recibían concomitantemente espironolactona a dosis de 100 mg/día, indujo un marcado incremento en los valores de sodio sérico. Así, al 5.º día de tratamiento los pacientes que recibieron una dosis 5, 12,5 y 25 mg experimentaron un aumento del sodio sérico ≥ 135 o > 5 mEq/l en el 61, el 54 y el 64% de los casos, respectivamente. En el estudio a largo plazo, 73 pacientes fueron controlados durante 1 año. Cuarenta y siete recibieron satavaptan y 26, placebo¹². La dosis de satavaptan fue de 5 mg/día y se aumentó según la respuesta hasta 25 mg/día. La mayoría de pacientes en el grupo de satavaptan recibieron entre 5 y 12,5 mg/día. El valor basal de la media del sodio sérico en pacientes tratados con satavaptan fue de 131 mEq/l y aumentó hasta 136 mEq/l en la semana 40. En el grupo placebo, los valores del sodio sérico no cambiaron. En un subgrupo de

Tabla 1. Estudios publicados con los antagonistas de los receptores V_2 orales en pacientes con cirrosis e hiponatremia

Autores y cita	Agente	Dosis	Fase	Pacientes	Comentarios
Wong et al ⁷	Lixivaptan ^a	50-500 mg/día durante 7 días	II	44 ^b con hiponatremia	Incremento del VU, CH_2O , osm S, Na sérico. Deshidratación con dosis de 500 mg. El 27% abandonó el estudio
Gerbes et al ⁸	Lixivaptan ^a	100-200 mg/día durante 7 días	II	60 con hiponatremia	Incremento Na sérico, disminución de osm U y peso corporal. Aparición de sed en pacientes con dosis de 200 mg
Gines et al ¹¹	Satavaptan+	5, 12,5 y 25 mg/día durante 2 semanas	II	110 con hiponatremia	Uso concomitante de espironolactona 100 mg/día. Na sérico incremento ≥ 135 o > 5 mEq/l en el 54-64% de los casos
Gines et al ¹²	Satavaptan+	5, 12,5 y 25 mg/día durante 1 año	II	73 con hiponatremia	Uso concomitante de espironolactona 100 mg/día. Valor de la media de Na sérico incrementó de 131 a 136 mEq/l en la semana 40

^aEstudio aleatorizado, controlado, y placebo controlado.

^bIncluyó a 5 pacientes con cardiopatía y 5 con síndrome inapropiado de la secreción de la hormona antidiurética.

CH_2O : aclaramiento de agua libre de solutos, Na: sodio; osm U: osmolaridad urinaria; osm S: osmolaridad sérica; VU: volumen urinario.

pacientes, los valores de sodio regresaron a su valor basal al suspender satavaptan. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en relación con la incidencia de efectos adversos. Estos resultados confirman que la mejoría de la hiponatremia en pacientes con cirrosis es sostenida al administrar este fármaco a largo plazo, y que la interrupción del tratamiento produce recidiva de la hiponatremia¹². Algunos de los posibles efectos secundarios de estos fármacos incluyen sed, deshidratación, hipernatremia e insuficiencia renal en una proporción reducida de pacientes. No obstante, su uso debe ser controlado de forma atenta. En la tabla 1 se describen los estudios publicados con los antagonistas de los receptores V₂ orales en pacientes con cirrosis e hiponatremia. Globalmente, los resultados de estos estudios demuestran que los antagonistas del receptor V₂ son eficaces y seguros en pacientes con cirrosis e hiponatremia, y mejoran los valores de sodio sérico de manera sostenida. Aunque la utilidad clínica de estos nuevos fármacos se ha investigado en estudios controlados a corto y largo plazo, se necesitan más ensayos controlados con un número mayor de pacientes para así poder evaluar de manera definitiva su eficacia, seguridad y aplicabilidad en pacientes con cirrosis avanzada.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Epidemiología

- Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28:851-64.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007;120 11 Suppl 1:S1-21
- Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population Survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.
- Schrier RW. Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med*. 2006;119:S47-53.
- Guevara M, Uriz J, Arcos E, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in cirrhosis: A post hoc time-dependent analysis of the international study group on refractory ascites trial. *Hepatology*. 2006;44:677A.
- Baccaro ME, Guevara M, Torre A, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis. *Hepatology*. 2006;44:118A.
- Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2003;37:182-91.
- Gerbes A., Gülberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. 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.

- Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
- Afdhal N, Cardenas A, Gines P. Randomized, Placebo-Controlled Trial of Tolvaptan, a Novel V2-Receptor Antagonist, in Hyponatremia: Results of the SALT 2 Trial with Emphasis on Efficacy and Safety in Cirrhosis. *Hepatology*. 2005;42:LB19A.
- Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Ruiz del Arbol R, Olteanu D, et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: A randomized trial. *Hepatology*. 2008 [En prensa].
- Gines P, Wong F, Watson H. Long-term improvement of serum sodium by the V2-receptor antagonist satavaptan in patients with cirrhosis and hyponatremia. *J Hepatol*. 2007;46:90A.
- Inoue T, Ohnishi A, Matsuo A, Kawai B, Kunihiro N, Tada Y, et al. Therapeutic and diagnostic potential of a vasopressin-2 antagonist for impaired water handling in cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:561-70.

Bibliografía recomendada

Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in Cirrhosis: Results of a Patient Population Survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.

En este estudio multicéntrico, se incluyó a 997 pacientes con cirrosis y se evaluó la prevalencia de hiponatremia en estos pacientes. Los resultados demostraron que la prevalencia de hiponatremia variaba según el nivel de sodio sérico utilizado para definir este trastorno.

Cardenas A, Gines P. Dilutional hyponatremia, hepatorenal syndrome and liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:29-36.

Artículo de revisión reciente donde se describen conceptos nuevos sobre la fisiopatología, la evaluación y el tratamiento de los pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional y síndrome hepatorenal, y su relación con el trasplante de hígado.

Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28:851-64.

Este artículo es un documento de consenso entre expertos donde se define la hiponatremia dilucional en la cirrosis, se describe su fisiopatología y se describen los tratamientos utilizados en modelos animales y en pacientes con cirrosis e hiponatremia.

Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.

Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado que valoró el uso del tolvaptan en pacientes con hiponatremia euvolémica e hipervolémica (insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome inapropiado de la hormona antidiurética y cirrosis) y demostró que este agente es capaz de aumentar los valores séricos de sodio de manera segura y eficaz tras un mes de administración.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007;120 11 Suppl 1:S1-21.

Documento de recomendaciones por parte de un panel de expertos donde se evaluaron los acuáréticos en el tratamiento de la hiponatremia. El artículo resume sus conclusiones, incluido el tipo de paciente que podría beneficiarse de los acuáréticos y las futuras indicaciones de estos fármacos.