

Nuevos tratamientos para la ascitis en la cirrosis hepática

M. Martín-Llahí, M. Guevara y P. Ginès

Servicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives i Metabòliques. Hospital Clínic. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

Aunque la ascitis puede ser la manifestación de diversas enfermedades, como neoplasias, insuficiencia cardíaca, pancreatitis, tuberculosis, hipotiroidismo y otras menos frecuentes, en más del 75% de los casos la ascitis es secundaria a una cirrosis hepática. Aproximadamente el 50% de los pacientes con cirrosis compensada (que nunca han presentado complicaciones de la enfermedad) desarrollan ascitis durante los 10-15 años siguientes al diagnóstico¹. La ascitis aparece como consecuencia de la hipertensión portal sinusoidal. La hipertensión portal condiciona vasodilatación arterial esplácnica, que implica una disminución del volumen arterial efectivo, inicialmente compensada con la expansión del volumen plasmático debida a la retención isotónica de sodio y agua². En estadios más avanzados de la enfermedad, la hipertensión portal y la vasodilatación arterial esplácnica son mayores, lo que conduce a una producción local de linfa en la circulación esplácnica superior a la capacidad de drenaje, y da lugar a la aparición de ascitis³. Los barorreceptores arteriales detectan de forma continua la hipovolemia arterial y estimulan persistentemente el sistema nervioso simpático, el sistema renina-aldosterona y, en estadios más avanzados, la hormona antidiurética o arginina vasopresina (AVP), con el objetivo de mantener la presión arterial en límites normales. Estos sistemas promueven la retención continuada de sodio y agua, lo que perpetúa la formación de ascitis^{4,5}.

Dado que la mediana de supervivencia de los pacientes con ascitis es aproximadamente de 2 años, todo paciente con ascitis debe ser considerado como un candidato potencial para trasplante hepático. En los pacientes en lista de espera para trasplante o en los que no son candidatos a tal procedimiento, el objetivo es la desaparición de la ascitis. Para tal fin, el tratamiento debería ir dirigido a tratar los 3 trastornos que se producen en la función renal en

los pacientes con cirrosis: *a*) la disminución de la excreción de sodio y, por tanto, de la diuresis; *b*) la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre, y *c*) la vasoconstricción renal. El tratamiento de la ascitis con dieta hiposódica y diuréticos ha sido el tratamiento estándar desde los años sesenta. Con excepción de los vasoconstrictores en el tratamiento del síndrome hepatorenal^{6,7} y de la derivación portosistémica percutánea como alternativa a las paracentesis evacuadoras en la ascitis refractaria⁸, el avance terapéutico más prometedor de los últimos años ha sido la aparición de una familia de fármacos con capacidad de bloquear el receptor V2 de la hormona antidiurética. A través de este mecanismo se consigue aumentar el volumen de diuresis a expensas de una mayor excreción de agua libre de solutos. Por esta acción, estos fármacos se conocen genéricamente como acuaréticos y pueden representar un método muy útil en el tratamiento de la retención de agua libre y la hiponatremia en los pacientes con cirrosis.

En función de todo lo mencionado, este artículo revisa la patogenia y las implicaciones clínicas de la hiponatremia en la cirrosis hepática, así como la información disponible sobre los fármacos acuaréticos.

Hiponatremia en la cirrosis hepática

En los pacientes con cirrosis hepática, la hiponatremia se produce básicamente como consecuencia de dos mecanismos diferentes, que es importante diferenciar porque comportan distintos tratamientos. En algunos pacientes con cirrosis, la hiponatremia se desarrolla como consecuencia de una pérdida significativa de líquido extracelular, ya sea a partir del tracto gastrointestinal (debido a diarrea y/o vómitos) o sobre todo en el riñón (debido a diuresis excesiva secundaria a tratamiento diurético demasiado intenso). Esta situación, que se caracteriza por una concentración baja de sodio sérico, depleción del volumen sanguíneo, ausencia de edemas y ascitis, signos de deshidratación e insuficiencia renal prerrenal, se conoce como «hiponatremia hipovolémica» o «hiponatremia verdadera». La concentración sérica de sodio suele mejorar al corregir el factor precipitante o tras la retirada de los diu-

Correspondencia: Dr. P. Ginès.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona, España.
Correo electrónico: pgines@clinic.ub.es

réticos junto con la reposición de sodio por vía intravenosa mediante soluciones salinas. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con cirrosis avanzada, la hiponatremia aparece en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular y en ausencia de pérdidas significativas de sodio. Esta situación se caracteriza por una concentración sérica de sodio disminuida, un volumen plasmático aumentado (aunque el volumen plasmático efectivo está disminuido debido a una intensa vasodilatación arterial en la circulación esplácnica), un volumen de líquido extracelular aumentado, con ascitis y edemas y ausencia de signos de deshidratación. Esta situación se conoce como «hiponatremia hipervolémica» o «hiponatremia dilucional», y se debe a un notable deterioro en la excreción renal de agua libre de solutos, lo que condiciona una retención renal de agua desproporcionada respecto a la retención de sodio. Por ello, descienden los valores séricos de sodio a pesar de que la cantidad total de sodio corporal está aumentada, debido a una intensa retención renal de sodio⁹. En el presente artículo se hará referencia de forma exclusiva a este último tipo de hiponatremia.

Definición y prevalencia

La hiponatremia hipervolémica o dilucional en la cirrosis se define como una reducción en la concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/l, en el contexto de un aumento del volumen del líquido extracelular, que se manifiesta por la presencia de ascitis y/o edemas⁹. Sin embargo, cabe destacar que el valor de 130 mEq/l de sodio sérico para definir hiponatremia es arbitrario, y hay una proporción significativa de pacientes con cirrosis y ascitis con un valor de sodio sérico superior a este punto de corte, pero inferior a los valores normales (entre 130 y 135 mEq/l), que presentan una disminución de la capacidad renal de eliminar agua libre de solutos. Dado que el deterioro en la capacidad de excreción de agua libre de solutos en los pacientes cirróticos suele ser progresivo, los pacientes con una concentración sérica de sodio entre 130 y 135 mEq/l desarrollan frecuentemente hiponatremia (definida como sodio sérico < 130 mEq/l) en algún momento de la evolución de su enfermedad. La hiponatremia suele ser una complicación tardía en la evolución de la cirrosis y se produce cronológicamente después del desarrollo de retención renal de sodio y aparición de ascitis. A pesar de que no hay estudios longitudinales que analicen específicamente la aparición de hiponatremia en pacientes con cirrosis, los datos obtenidos de estudios transversales indican que aproximadamente el 30-35% de los pacientes con cirrosis y ascitis presenta hiponatremia¹⁰⁻¹³. En pacientes con ascitis refractaria o síndrome hepatorenal, esta proporción aumenta al 50%¹⁴.

Patogenia

La patogenia de la hiponatremia hipervolémica o dilucional en la cirrosis es compleja y está relacionada con múl-

tiples factores renales y extrarrenales, incluida una disminución del filtrado que llega a la porción ascendente del asa de Henle, una reducción de la síntesis renal de prostaglandinas, y una hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética o arginina vasopresina (AVP)^{9,15,16}. No hay datos definitivos sobre la importancia relativa de estos factores en la patogenia de la retención de agua libre de solutos y la subsiguiente hiponatremia en pacientes con cirrosis. Sin embargo, los resultados obtenidos en estudios clínicos y experimentales, que utilizan antagonistas específicos de los receptores V2 de la AVP (fármacos acuaréticos), indican que la hipersecreción de AVP desempeña un papel fundamental en la patogenia de la hiponatremia en la cirrosis¹⁷⁻²⁰.

Importancia clínica

En los pacientes que no presentan enfermedad hepática, la mayor parte de los síntomas asociados con la hiponatremia están relacionados con alteraciones en el sistema nervioso central. Dado que los pacientes con cirrosis avanzada e hiponatremia presentan con frecuencia encefalopatía hepática, no ha sido posible hasta ahora diferenciar los síntomas neurológicos debidos a la hiponatremia per se de los relacionados con la encefalopatía hepática. A pesar de ello, y de la escasa información disponible sobre las consecuencias clínicas de la hiponatremia en pacientes con cirrosis, se ha propuesto que la hiponatremia, a través de la producción de cambios metabólicos en las células cerebrales, puede actuar como factor predisponente de encefalopatía hepática²¹. Hay algunas evidencias que sugieren tal relación patogénica. En primer lugar, en pacientes con ascitis refractaria tratados con TIPS, la presencia de hiponatremia se ha identificado como un factor de riesgo de encefalopatía hepática^{22,23}. En segundo lugar, en pacientes con ascitis en tratamiento diurético, la presencia de hiponatremia antes del tratamiento se asocia con un elevado riesgo de desarrollo de encefalopatía hepática durante el tratamiento (Ginès, datos no publicados). En tercer lugar, en pacientes con insuficiencia hepática aguda y encefalopatía hepática de grados III-IV, la administración de solución salina hipertónica, para prevenir la hiponatremia y mantener valores séricos de sodio elevados, entre 145-155 mEq/l, reduce la incidencia y gravedad de los episodios de hipertensión intracraneal debidos a edema cerebral²⁴. Por último, en un estudio reciente²⁵ se ha demostrado que la hiponatremia es un factor predictivo independiente del desarrollo de encefalopatía hepática en pacientes con cirrosis. Las figuras 1 y 2 ilustran 2 casos de pacientes con cirrosis en quienes la encefalopatía hepática apareció en estrecha relación temporal con el desarrollo de hiponatremia. La utilización de antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina en el tratamiento de la hiponatremia en un futuro próximo será útil para investigar la posible relación entre hiponatremia y encefalopatía hepática.

Otro aspecto clínico relevante relacionado con la hiponatremia es el posible desarrollo de complicaciones neuro-

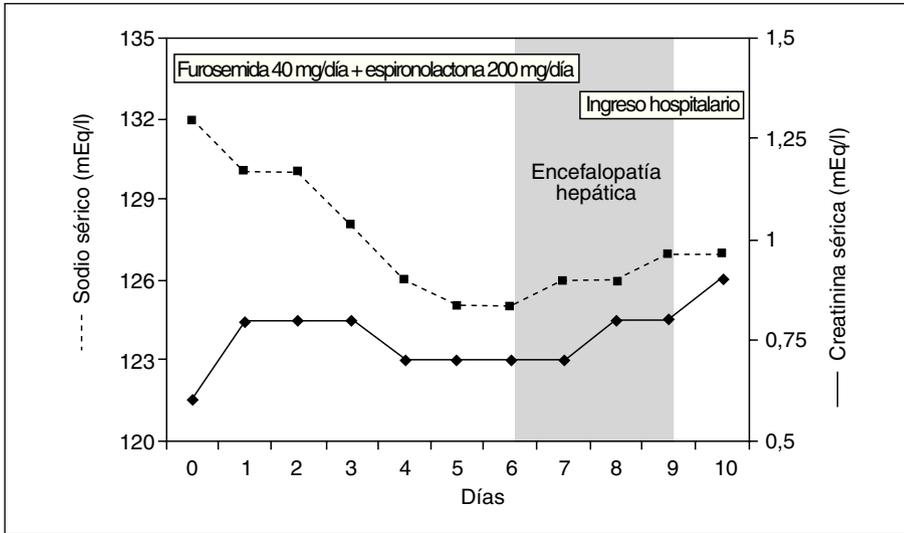


Fig. 1. Cambios en la concentración sérica de sodio y creatinina en un paciente con cirrosis y ascitis tratado con diuréticos. La administración de diuréticos indujo una respuesta natriurética positiva (no se muestra en la figura) que se asoció con el descenso de la concentración sérica de sodio y el desarrollo de encefalopatía hepática. La concentración sérica de creatinina aumentó ligeramente. Hubo una clara relación cronológica entre el descenso de la concentración sérica de sodio y la aparición de encefalopatía hepática. No se pudo identificar otros factores precipitantes de encefalopatía hepática.

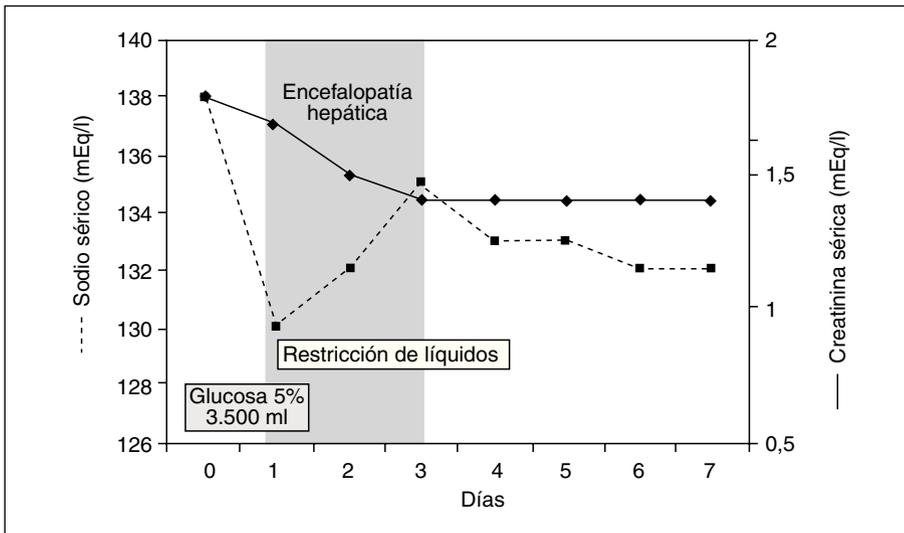


Fig. 2. Cambios en la concentración sérica de sodio y creatinina en un paciente con cirrosis y ascitis tratado con diuréticos, que ingresó en el hospital por presentar una deshidratación moderada asociada con síndrome diarreico. Durante su primer día de ingreso, el paciente recibió 3.500 ml de dextrosa al 5%. Posteriormente, se observó un notable descenso de la concentración sérica de sodio y encefalopatía hepática. La concentración sérica de creatinina era elevada al ingreso y disminuyó posteriormente. Hubo una clara relación cronológica entre el descenso en la concentración sérica de sodio y la aparición de encefalopatía hepática. No se pudo identificar otros factores precipitantes de encefalopatía hepática. Se inició una restricción hídrica y, a los 3 días, la concentración sérica de sodio volvió a valores cercanos a la normalidad y se resolvió la encefalopatía hepática.

lógicas derivadas de una normalización rápida de los valores séricos de sodio. En los pacientes con cirrosis, este tipo de complicaciones sólo se ha descrito tras la realización de un trasplante hepático²⁶⁻³⁰. Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con cirrosis que presentan hiponatremia en el momento del trasplante desarrolla complicaciones neurológicas durante el postoperatorio, lo que representa una frecuencia 3 veces mayor que la observada en pacientes con cirrosis trasplantados sin hiponatremia²⁸. Las complicaciones neurológicas más comunes en pacientes trasplantados con hiponatremia son confusión, convulsiones y/o alteraciones motoras focales. Además, un 10-15% de los pacientes desarrolla mielínolisis central pontina como consecuencia de la destrucción de la mielina de la región central de la protuberancia y áreas extrapontinas bilaterales, que se plasma clínicamente en tetraparesia y parálisis seudobulbar de inicio agudo. Los síntomas comienzan a las 24-72 h de la corrección de

la natremia y progresan hasta una semana después, y pueden dejar importantes secuelas²⁶⁻³⁰. En la actualidad no hay un tratamiento efectivo para prevenir el desarrollo de la mielínolisis central pontina en pacientes hiponatremicos que van a ser sometidos a un trasplante hepático. Se suele administrar soluciones salinas hipertónicas antes del trasplante, pero su eficacia es limitada. Los nuevos antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina pueden tener un efecto beneficioso en este contexto, incrementando la concentración sérica de sodio antes del trasplante. A pesar de ello, este beneficio teórico debería ser demostrado en estudios prospectivos.

Pronóstico

Desde hace varias décadas se sabe que en los pacientes con cirrosis la alteración de la capacidad renal de excretar

agua libre de solutos y la hiponatremia condicionan un mal pronóstico a corto plazo³¹⁻³⁵. Algunos estudios recientes han ampliado estas observaciones al demostrar que la concentración sérica de sodio es un factor predictivo importante de mortalidad en pacientes con cirrosis en lista de espera de trasplante hepático, cuyo valor pronóstico es independiente de la puntuación MELD³⁶⁻³⁸. No obstante, hay discrepancias respecto a si la concentración sérica de sodio añade precisión pronóstica a la puntuación MELD en la predicción de mortalidad de los pacientes con cirrosis en lista de espera de trasplante hepático^{36,38,39}.

Tratamiento de la hiponatremia en la cirrosis

Tratamiento no farmacológico

El tratamiento más aceptado para la hiponatremia dilucional en la cirrosis y otros estados de retención de agua es la restricción hídrica a aproximadamente 1 l/día para prevenir un mayor aumento del contenido de agua corporal^{9,20}. Por desgracia, la restricción hídrica en pacientes con cirrosis e hiponatremia dilucional es poco eficaz para elevar los valores séricos de sodio, pero probablemente sea efectiva para prevenir la progresión del descenso de la natremia²⁰. No se recomienda la administración de soluciones salinas hipertónicas, dado que provocan una expansión adicional del líquido extracelular, empeoran la ascitis y los edemas, y su efecto sobre la concentración sérica de sodio es modesto y transitorio^{20,40}. Además de la restricción hídrica, los pacientes deben seguir una dieta baja en sodio debido a la intensa retención renal de sodio que presentan.

Tratamiento farmacológico

Uno de los primeros fármacos que se usó en la hiponatremia dilucional fue la demeclociclina, una tetraciclina que inhibe el efecto tubular de la AVP, incrementando el aclaramiento de agua libre y la concentración de sodio sérico^{41,42}. El principal problema con este fármaco, que impidió su utilización en la clínica, fue el desarrollo de insuficiencia renal en pacientes con cirrosis^{42,43}. Los estudios iniciales dirigidos a bloquear la actividad de la hormona antidiurética llevaron a la creación de análogos peptídicos de la AVP con actividad competitiva para unirse a su receptor. Sin embargo, los estudios in vivo demostraron que, a los pocos días del inicio del tratamiento, se producía una atenuación del efecto acuareético por una actividad agonista intrínseca de estos fármacos. En la última década se han desarrollado antagonistas no peptídicos del receptor V2 de la AVP. En 1992, Yamamura et al⁴⁴ describieron por vez primera un antagonista no peptídico del receptor V2 de la AVP, activo por vía oral, llamado mozavaptan (OPC 31260) que es 100 veces más selectivo para el receptor V2 que para el V1. Posteriormente, se han desarrollado otros antagonistas no peptídicos del receptor V2, incluido el satavaptan (SR 121463), el conivaptan (YM087), el tolvaptan (OPC 31026) el

RWJ-351647 y el lixivaptan (VPA 985), que poseen mayor afinidad por el receptor V2 que el OPC 31260^{17,18,20,45-50}. El conivaptan es un antagonista combinado de los receptores V1a y V2, mientras que los demás fármacos desarrollados hasta el momento son antagonistas selectivos de los receptores V2.

En sujetos sanos, los antagonistas del receptor V2 de la AVP inducen un aumento del volumen urinario, un descenso de la osmolalidad urinaria y un remarcable aumento de la excreción de agua libre de solutos, que es dependiente de la dosis, sin alterar de forma significativa la excreción de electrolitos, la presión arterial o la frecuencia cardíaca^{45,46}. Los antagonistas del receptor V2 se han estudiado extensamente en la cirrosis hepática, tanto clínica como experimental. Estos estudios⁵¹⁻⁵⁵ han demostrado de forma consistente un aumento de la excreción de agua libre, el sodio sérico y el volumen urinario, así como una reducción de la osmolalidad urinaria.

Efectos de la administración de antagonistas del receptor V2 de la hormona antidiurética en pacientes con cirrosis hepática

La cirrosis hepática, junto con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la insuficiencia cardíaca congestiva, son enfermedades que cursan con una retención excesiva de agua libre mediada por la AVP (hormona antidiurética) que se libera de forma inadecuada respecto la osmolalidad plasmática. El efecto biológico de la AVP está mediado por sus distintos subtipos de receptores: V1a (vascular), V1b (pituitario), V2 (túbulo colector renal) y receptores de la oxitocina. Los receptores de la AVP pertenecen a la familia de receptores de proteína G con 7 dominios transmembrana. Los receptores V1a y V1b activan las fosfolipasas y los V2 activan una adenilciclase. La activación de los receptores V2 de la AVP induce un aumento de la concentración de AMP cíclico en el citoplasma, el cual activa una proteinasa A, que conduce a la inserción de un canal preformado de aquaporina 2 en la membrana apical de la célula del túbulo colector del riñón, lo que permite la reabsorción de agua desde la luz del túbulo al citoplasma. Una vez en el citoplasma, el agua pasa a los capilares sanguíneos a través de las aquaporinas 3 y 4, que se encuentran en la membrana basolateral de la célula del túbulo colector⁵⁶. En circunstancias normales, cuando la osmolalidad plasmática disminuye, los valores de AVP se vuelven indetectables y se produce la eliminación de agua libre. En la cirrosis hepática, la vasodilatación esplácica conduce a una situación de hipovolemia arterial efectiva y a una liberación no osmótica de AVP, que es la responsable de la retención excesiva de agua libre. Esta situación es potencialmente tratable con los fármacos antagonistas del receptor V2 de la AVP.

A continuación, se describe brevemente la información disponible con respecto a los efectos de los distintos antagonistas de los receptores V2 de la AVP en pacientes con cirrosis hepática:

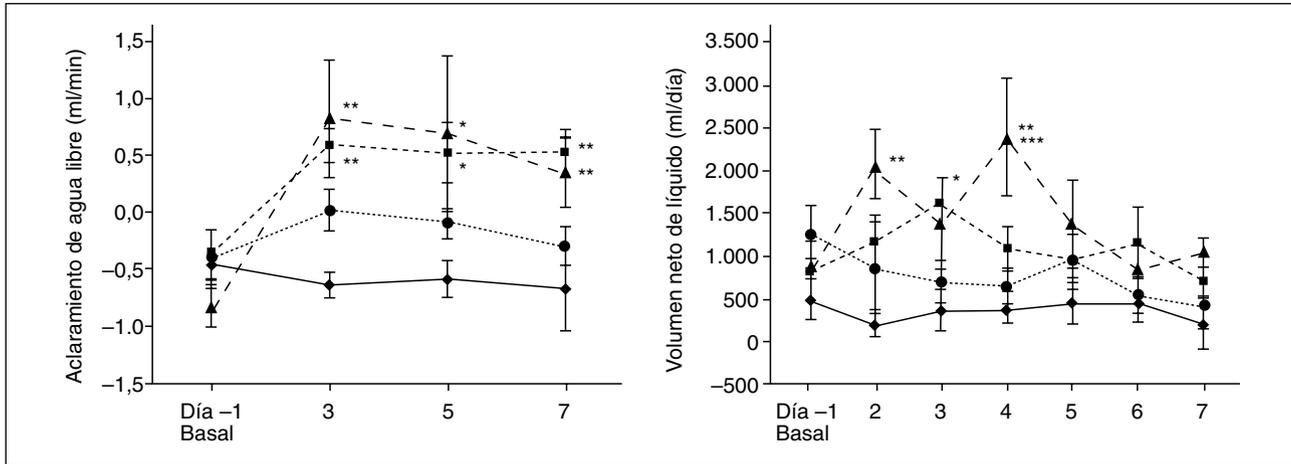


Fig. 3. Aclaramiento de agua libre de 24 h y volumen de líquido neto (volumen urinario menos cantidad de líquido ingerido) en pacientes con hiponatremia tratados con placebo o con el antagonista del receptor V2: VPA985. ◆: placebo; ●: 25 mg cada 12 h; ■: 125 mg cada 12 h; ▲: 250 mg cada 12 h. * $p < 0,05$ frente a placebo. ** $p < 0,01$ frente a 25 mg cada 12 h; *** $p < 0,05$ frente a 125 mg cada 12 h. (Reproducido con autorización de Wong et al⁴⁹.)

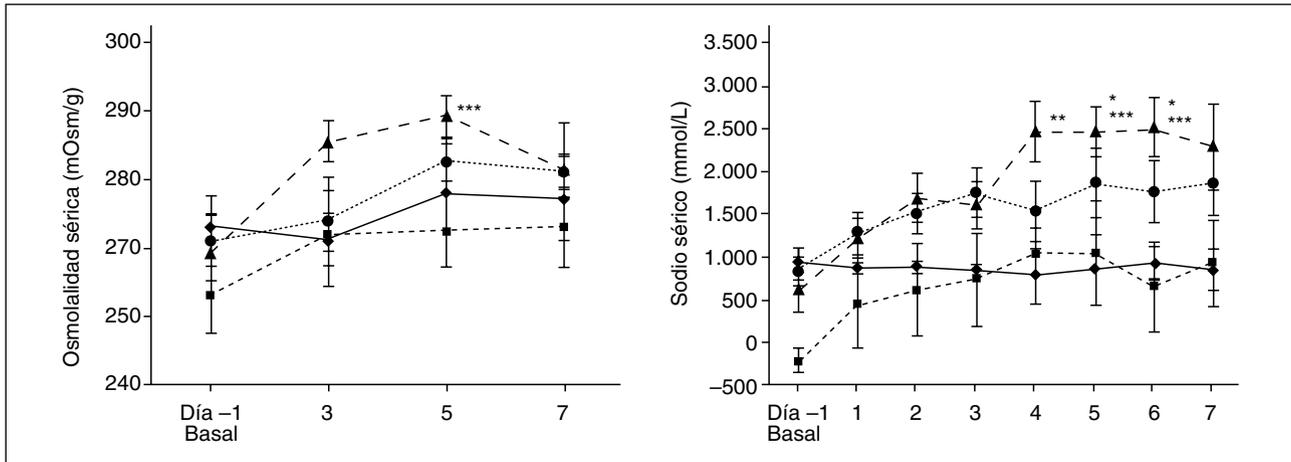


Fig. 4. Osmolalidad sérica y concentración sérica de sodio en pacientes con hiponatremia tratados con placebo o con el antagonista del receptor V2: VPA 985. ◆: placebo; ●: 25 mg cada 12 h; ■: 125 mg cada 12 h; ▲: 250 mg cada 12 h. * $p < 0,05$ frente a placebo. ** $p < 0,01$ frente a 25 mg cada 12 h; *** $p < 0,05$ frente a 125 mg cada 12 h. (Reproducido con autorización de Wong et al. *Hepatology*⁴⁹.)

1. Mozavaptan (OPC 31260). En 1998, Inoue et al¹⁷ investigaron el efecto terapéutico de este fármaco en pacientes con cirrosis y ascitis. La administración de 30 mg/día de mozavaptan por vía oral a 8 pacientes con cirrosis y ascitis sin hiponatremia produjo un aumento del volumen urinario y del aclaramiento de agua libre de solutos a las 2 y 4 h, respectivamente, con descenso de la osmolalidad urinaria a las 2 h de la administración del fármaco. Ni el sodio sérico ni la excreción urinaria de sodio se modificó de forma significativa. El fármaco fue bien tolerado y no se produjeron efectos secundarios de importancia ni cambios en la hemodinámica sistémica. No se han publicado más estudios sobre los efectos de mozavaptan en pacientes con cirrosis hepática. El fármaco ha sido aprobado recientemente en Japón como indicación de tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética de origen paraneoplásico⁴⁷.

2. Lixivaptan (VPA-985). En 2002, Guyader et al¹⁸ describieron la farmacodinámica, la seguridad y la farmacocinética de dosis únicas ascendentes de lixivaptan (25-300 mg por vía oral) en 27 pacientes con cirrosis y ascitis, en un estudio de fase II, doble-ciego, aleatorizado, comparativo con placebo. La administración de lixivaptan produjo un notable aumento del volumen urinario y un descenso en la osmolalidad urinaria. Como consecuencia de estos efectos, aumentó el aclaramiento de agua libre de solutos. Además, se observó un aumento significativo de la excreción urinaria de sodio y de la osmolalidad plasmática, el sodio sérico y los valores plasmáticos de vasopresina. Con posterioridad a este estudio, se publicaron dos ensayos multicéntricos, aleatorizados con placebo que evaluaban el uso de lixivaptan en pacientes con cirrosis e hiponatremia dilucional. En el primero de ellos, Wong et al⁴⁹ investigaron los efectos de lixivaptan sobre

el sodio sérico durante un período de 7 días en 44 pacientes hospitalizados con hiponatremia dilucional (34 con cirrosis, 5 con insuficiencia cardíaca y 5 con síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética). A los pacientes con cirrosis y con insuficiencia cardíaca se les mantuvo el tratamiento diurético y se les añadió dosis progresivamente crecientes de lixivaptan, de 50 a 500 mg/día. La administración de lixivaptan produjo una respuesta acuareta significativa en comparación con placebo en todos los grupos de pacientes (cirrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética). Hubo un aumento, dependiente de la dosis, del balance neto de líquido (volumen urinario menos volumen de ingesta de líquido) y del aclaramiento de agua libre de solutos, que condujo a un incremento significativo del sodio y de la osmolalidad séricos (figs. 3 y 4). Lamentablemente, hubo un elevado índice de retirada prematura de pacientes del estudio (12 pacientes [27%]; 6 por deshidratación y el resto por otras razones). Las dosis más altas del fármaco (250-500 mg/día) fueron mal toleradas, y produjeron deshidratación, hipotensión ortostática, sed intensa e hipernatremia. Como consecuencia de ello, a la mitad de los pacientes que recibieron dosis de 500 mg/día se les tuvo que interrumpir la administración del fármaco en varias ocasiones. La frecuencia de efectos adversos fue menor en dosis de 125-250 mg/día. En el segundo estudio, Gerbes et al²⁰ incluyeron 60 pacientes con cirrosis e hiponatremia dilucional que seguían restricción hídrica y que fueron aleatorizados para recibir 100 o 200 mg/día de lixivaptan o placebo durante 7 días. El tratamiento produjo un aumento significativo de la concentración sérica de sodio, así como una reducción significativa de la osmolalidad urinaria y del peso corporal en los 2 grupos de pacientes que recibieron lixivaptan, mientras que no hubo cambios en estos parámetros en el grupo tratado con placebo (fig. 5). Se observó una respuesta completa, definida como sodio sérico ≥ 136 mEq/l, en el 27% de los pacientes que recibieron la dosis de 100 mg/día y en el 50% de los que recibieron una dosis de 200 mg/día. La sensación de sed fue el principal efecto secundario en el grupo que recibió 200 mg/día. Desde la publicación de los 2 estudios^{20,49} no se ha reportado más información con respecto a la utilización de lixivaptan en pacientes con cirrosis hepática.

3. Conivaptan (YM-087). Es el primer antagonista V1a/V2 del receptor de la AVP. Se ha estudiado en varios ensayos clínicos, doble-ciego, aleatorizados, comparativos con placebo, en el tratamiento de la hiponatremia euvolémica y en insuficiencia cardíaca⁵⁷. Respecto a la cirrosis, sólo se dispone de información sobre la cirrosis experimental pero no de la cirrosis humana⁵². El conivaptan ha sido aprobado recientemente en Estados Unidos en una formulación parenteral para el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética euvolémico.

4. RWJ-351647. Hay un único estudio en pacientes con cirrosis, que investiga los efectos de la administración de una dosis única de este compuesto en 24 pacientes con cirrosis y ascitis (18 recibieron el fármaco y 6 placebo). La

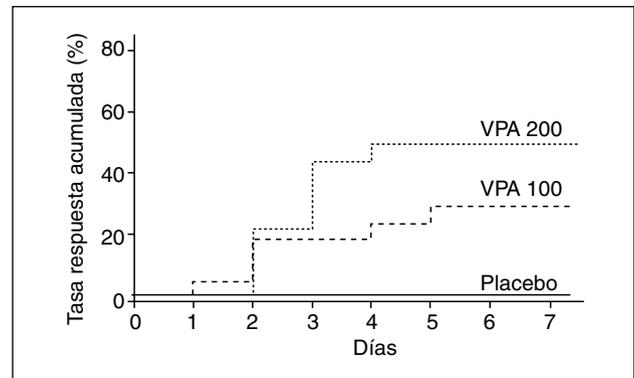


Fig. 5. Tiempo de respuesta después de la administración del antagonista del receptor V2 (VPA-985) según 2 distintas dosis administradas en pacientes con cirrosis, ascitis e hiponatremia dilucional. Se definió respuesta como la normalización del sodio sérico a 136 mmol/l. El tiempo medio de respuesta fue de 4,8 días en el grupo que recibió 200 mg y de 5,7 días en el grupo de 100 mg/día. No se observó ningún efecto en el grupo placebo. (Reproducido con autorización de Gerbes et al²⁰.)

administración de RWJ-351647 produjo un aumento del volumen urinario y de la excreción de agua libre junto con un descenso de la osmolalidad urinaria de una forma dependiente de la dosis. No se observaron efectos adversos significativos⁵⁸.

5. Tolvaptan (OPC-41061). El tolvaptan se estudió inicialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, en los que se observó que reduce el peso corporal y el edema, y aumenta la concentración sérica de sodio, sin efectos adversos sobre la presión arterial, gasto cardíaco o función renal⁵⁹. Recientemente, se han publicado los resultados del Study of Ascending Levels of Tolvaptan (SALT), que incluye 2 estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, en los que se investigó la eficacia del tolvaptan en pacientes con hiponatremia asociada a euvolemia (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética) o hipervolemia (insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática)⁶⁰. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo (n = 223) o tolvaptan (n = 225) en dosis de 15 mg/día, con la posibilidad de aumentar la dosis a 30 mg/día y después a 60 mg/día en función del sodio sérico. El aumento de la concentración sérica de sodio fue significativamente mayor en el grupo tratado con tolvaptan y se mantuvo hasta el final del tratamiento (30 días); se observó un descenso de la concentración sérica a valores similares a los basales una semana después de finalizado el tratamiento. Sólo en 4 pacientes se detectó hipernatremia (sodio > 146 mEq/l). El número y la gravedad de los efectos adversos fue parecido en ambos grupos. Una observación muy importante de este estudio fue que el tratamiento con tolvaptan produjo una mejoría significativa de la puntuación obtenida en el componente mental de la encuesta de salud SF-12, lo que sugiere una mejoría de la función cognitiva, posiblemente relacionada con la mejoría de la concentración sérica de sodio.

6. Satavaptan (SR-121463). El satavaptan es un antagonista no peptídico de los receptores V2 de la AVP de vida media prolongada⁵³. De los diversos antagonistas de los

TABLA I. Resultados de estudios clínicos con antagonistas del receptor V2 de la hormona antidiurética en pacientes con cirrosis hepática

Autor	Compuesto	Dosis	Sujetos	n	Resultados
Inoue et al ¹⁷	Mozavaptan (OPC-31260)	30 mg/día	Pacientes con ascitis y edemas periféricos y sujetos sanos	14	Incremento del volumen urinario Descenso de la osmolalidad urinaria Incremento del aclaramiento de agua libre
Gerbes et al ²⁰	Lixivaptan (VPA-985)	100, 200mg/día	Pacientes con ascitis e hiponatremia	60	Reducción del peso corporal Incremento del sodio sérico Reducción de la osmolalidad urinaria
Wong et al ⁴⁹	Lixivaptan (VPA-985)	25, 125, 250 mg/día	Pacientes con ascitis, insuficiencia cardíaca o SIADH	44	Incremento del sodio sérico Incremento del aclaramiento de agua libre
Decaux et al ⁵⁰	Lixivaptan (VPA-985)	50, 100 mg/12 h	Pacientes con ascitis e hiponatremia y pacientes con SIADH	11	Incremento del sodio sérico Incremento del volumen urinario Descenso de la osmolalidad urinaria
Schrier et al ⁶⁰	Tolvaptan (OPC-41061)	15, 30, 60 mg/día	Pacientes con ascitis, insuficiencia cardíaca o SIADH	448	Incremento del sodio sérico Aumento del volumen urinario
Ginès et al ⁶¹	Satavaptan (SR121463)	5, 12,5, 25 mg/día	Pacientes con ascitis e hiponatremia	148	Incremento del sodio sérico Reducción del peso corporal Reducción del perímetro abdominal
Ginès et al ⁶²	Satavaptan (SR121463)	5, 12,5, 25 mg/día	Pacientes con ascitis sin hiponatremia	148	Reducción del peso corporal Reducción del perímetro abdominal
Wong et al ⁶³	Satavaptan (SR121463)	5, 12,5, 25 mg/día	Pacientes con ascitis tratados con paracentesis evacuadora	151	Reducción de la recidiva de la ascitis

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

receptores V2 disponibles, es del que se dispone de mayor información sobre sus efectos en pacientes con cirrosis hepática. Esta información se basa en los resultados de 3 estudios en fase IIb, en los que se investigó el efecto de 3 dosis distintas del fármaco (5, 12,5 y 25 mg/día) en comparación con placebo. Los objetivos principales y las poblaciones de pacientes con cirrosis fueron distintos en los 3 estudios. En el primer estudio, el objetivo principal fue investigar el efecto sobre la concentración sérica de sodio y la ascitis, y la población estudiada estuvo formada por pacientes con ascitis e hiponatremia. En el segundo estudio, el objetivo principal fue investigar el efecto sobre la ascitis y la población estudiada estuvo compuesta por pacientes con ascitis sin hiponatremia. Por último, el objetivo del tercer estudio fue la prevención de la recidiva de la ascitis y la población analizada estuvo formada por pacientes con ascitis tratados con paracentesis terapéuticas. La duración del tratamiento fue distinta: 2 semanas en los 2 primeros estudios, y 12 semanas en el tercero. En todos los casos los pacientes recibieron tratamiento diurético de forma concomitante con la administración de satavaptan o placebo. A pesar de que no se dispone de la información completa de los 3 estudios, puesto que han sido publicados únicamente en forma de resumen, los resultados se pueden sintetizar en los siguientes puntos: *a)* la administración de satavaptan produce un aumento de la concentración sérica de sodio en pacientes con hiponatremia, que ocurre en los primeros 3-5 días de tratamiento y se mantiene durante su administración; la interrupción del tratamiento se acompaña de una reducción

rápida de la concentración sérica de sodio que vuelve a los valores basales pretratamiento en pocos días; *b)* al igual que se ha observado con el lixivaptan y el tolvaptan, no todos los pacientes con hiponatremia normalizan la concentración sérica de sodio; la causa de esta falta de respuesta en algunos pacientes se desconoce por el momento; *c)* la administración de satavaptan se acompaña de una disminución de la cantidad de ascitis, estimada mediante una reducción del peso corporal y del diámetro abdominal; esta reducción se produce durante los primeros días de tratamiento, paralelamente al aumento de la concentración sérica de sodio; *d)* en pacientes con ascitis tratados con paracentesis terapéutica, el efecto beneficioso sobre la ascitis de la administración de satavaptan conlleva una reducción de la recidiva de la ascitis y de los requerimientos de paracentesis terapéuticas, y *e)* el efecto adverso más frecuente del tratamiento con satavaptan en estos estudios fue la sed debida al intenso aumento del volumen urinario; a pesar de ello, la incidencia de deshidratación e hipernatremia en los distintos estudios fue muy baja; no se observó un empeoramiento de la función renal ni hipotensión ortostática.

En la tabla I se resumen los efectos de los distintos antagonistas del receptor V2 en pacientes con cirrosis hepática. Los resultados de los estudios en fase II indican que estos fármacos son muy eficaces para producir un aumento del volumen urinario y del aclaramiento de agua libre en pacientes con cirrosis y ascitis. Como consecuencia de este efecto se produce una mejoría de la concentración sérica de sodio y del control de la ascitis. Si estos efectos

beneficiosos se confirman en los estudios en fase III, los fármacos acuareéticos representarán, sin duda, un avance importante en el tratamiento farmacológico de las complicaciones de la cirrosis hepática.

Agradecimiento

Parte de los estudios descritos en este artículo ha sido financiada con ayudas del fondo de Investigación Sanitaria (FIS-5/0246) Ministerio de Educación y Ciencia (SAF 2005-01917) y CIBER de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERREHD).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ginès P, Quintero E, Arroyo V, Terès J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis; natural history and prognostic factors. *Hepatology*. 1987; 7:122-8.
2. Eisenmenger WJ, Blondheim SH, Bongiovanni AM, Kunkel HG. Electrolyte studies on patients with cirrhosis of the liver. *J Clin Invest*. 1950;29:1491-9.
3. Lieberman FL, Denison EK, Reynolds TB. The relationship of plasma volume, portal hypertension, ascites, and renal sodium retention in cirrhosis: the overflow theory of ascites formation. *Ann NY Acad Sci*. 1970;170:202-12.
4. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, et al. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
5. Ginès P, Arroyo V, Rodés J. Renal function in cirrhosis: pathophysiology and clinical features. En: Zakim y Boyer, editors. *Hepatology. A textbook of liver disease*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 17:500-1.
6. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective nonrandomized study. *Hepatology*. 2002;36:941-8.
7. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome. A case-control study. *J Hepatol*. 2004;40:140-6.
8. Albillos A, Bañares R, González M, Catalina MV, Molinero LM. A meta-analysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol*. 2005;43:990-6.
9. Ginès 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.
10. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizarraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*. 1976;21:249-56.
11. Porcel A, Díaz F, Rendon P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002;162:323-8.
12. 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.
13. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, and the CAPPS investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
14. Ginès P, Uriz J, Calahorra B, García-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology*. 2002;123:1839-47.
15. Ginès P, Abraham W, Schrier RW. Vasopressin in pathophysiological states. *Semin Nephrol*. 1994;14:384-97.
16. Ishikawa SE, Schrier RW. Pathogenesis of hyponatremia: the role of arginine vasopressin in cirrhosis. En: Ginès P, Arroyo V, Rodés J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science; 2005. p. 305-14.
17. 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.
18. Guyader MD, Patat A, Ellis-Grosse EJ, Orczyk GP. Pharmacodynamic effects of a non-peptide antidiuretic hormone V2 antagonist in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology*. 2002;36:1197-205.
19. Gadano A, Moreau R, Pessione F, Trombino C, Giuily N, Sinnassamy P, et al. Aquaretic effects of niravoline, a kappa-opioid agonist, in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2000;32:38-42.
20. Gerbes A, Gülberg V, Ginès 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.
21. Haussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, Vom Dahl S. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema? *J Hepatol*. 2000;23:1035-8.
22. Jalan R, Elton RA, Redhead DN, Simpson KJ, Finlayson NDC, Hayes PC, et al. Analysis of prognostic variables in the prediction of shunt failure, variceal rebleeding, early mortality and encephalopathy following the transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPSS). *J Hepatol*. 1995;23:123-8.
23. Torre A, Uriz J, Guevara M, Terra C, Ruiz del Arbol L, Planas R, et al. Severe hyponatremia as a major risk factor of hepatic encephalopathy in cirrhosis [abstract]. *J Hepatol*. 2005;42:87A.
24. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology*. 2004;39:464-70.
25. Baccaro ME, Guevara M, Torre A, Arcoa E, Martín-Llahí M, Terra C, et al. Hyponatremia predisposes to hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. Results of a prospective study with time-dependent analysis. *Hepatology*. 2006;44 Suppl 1.
26. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, Jennings LW, Levy MF, Husberg BS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant*. 1998;12:263-9.
27. Estol CJ, Faris AA, Martínez AJ, Ahdab-Barmada M. Central pontine myelinolysis after liver transplantation. *Neurology*. 1989;39:493-8.
28. Londoño MC, Guevara M, Martín M, Baccaro ME, Torre A, Terra C, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology*. 2006;130:1135-43.
29. Wszolek ZK, McComb RD, Pfeiffer RF, Steg RE, Word RP, Shaw BW Jr, et al. Pontine and extrapontine myelinolysis following liver transplantation. Relationship to serum sodium. *Transplantation*. 1989;48:1006-12.
30. Pujol A, Graus F, Rimola A, Beltran J, García-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation. *Neurology*. 1994;44:1226-30.
31. Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet*. 1956;271:1121-5.
32. Shear L, Hall PW 3rd, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver (II). Factors influencing maximal urinary flow rate. *Am J Med*. 1965;39:199-209.
33. Llach J, Gines P, Arroyo V, Rimola A, Tito L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology*. 1988;94:482-7.
34. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab*. 1989;15:261-6.
35. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Gines P, Uriz J, Quinto L, Ventura PJ, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001;34:46-52.
36. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802-10.
37. 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.

38. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11:336-43.
39. Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, De las Heras D, Navasa M, Rimola A, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Hepatology.* 2006;44:415.
40. Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology.* 1985;89:1415-25.
41. DeTroyer A, Pilloy W, Broeckaert J, Demanet JD. Demeclocycline treatment of water retention in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1976; 85:336-337.
42. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Jiménez W, Rodamilans M, Rimola A, et al. Effect of demeclocycline on renal function and urinary prostaglandin E2 and kallikrein in hyponatremic cirrhotics. *Nephron.* 1984;36:30-3.
43. Carrilho F, Bosch J, Arroyo V, Mas A, Viver J, Rodés J. Renal failure associated with demeclocycline in cirrhosis. *Ann Intern Med.* 1977;87:195-7.
44. Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, et al. Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* 1992;105:787-91.
45. Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, Fujihara H, Inoue T, Yamamura Y, et al. Potent aquaretic agent. A novel nonpeptide selective vasopressin V2 antagonist (OPC-31260) in men. *J Clin Invest.* 1993;92:2653-9.
46. Ohnishi A, Orita Y, Takagi N, Fujita T, Toyoki T, Ihara Y, et al. Aquaretic effect of a potent, orally active, nonpeptide V2 antagonist in men. *J Pharmacol Exp Ther.* 1995;272:546-51.
47. Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamoi K, Yamada K, Shimizu K, et al. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1054-7.
48. Gheorghide M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation.* 2003;107:2690-6.
49. 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.
50. Decaux G. Difference in solute excretion during correction of hyponatremic patients with cirrhosis or syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by oral vasopressin V2 receptor antagonist VPA-985. *J Lab Clin Med.* 2001;138: 18-21.
51. Jiménez W, Serradeil-le-Gal C, Ros J, Cano C, Cejudo P, Morales-Ruiz M, et al. Long-term aquaretic efficacy of a selective nonpeptide V(2)-vasopressin receptor antagonist, SR121463, in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2000;295:83-90.
52. Fernández-Varo G, Ros J, Cejudo-Martín P, Cano C, Arroyo V, Rivera F, et al. Effect of the V1a/V2-AVP receptor antagonist, conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol.* 2003;38: 755-61.
53. Serradeil-Le Gal C, Lacour C, Valette G, García G, Foulon L, Galindo G, et al. Characterization of SR121463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist. *J Clin Invest.* 1996;98:2729-38.
54. Tsukada J, Tahara A, Tomura Y, Wade K, Kusayama T, Ishii N, et al. Pharmacological characterization of YM471, a novel potent vasopressin V(1A) and V(2) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol.* 2002;446:129-38.
55. Bosch-Marcé M, Poo JL, Jiménez W, Bordas N, Leivas A, Morales-Ruiz M, et al. Comparison of two aquaretic drugs (niravoline and OPC-31260) in cirrhotic rats with ascites and water retention. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:194-201.
56. Nielson S, Frokiaer J, Marples D, et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002;82:205-44.
57. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, et al. Acute hemodynamic effects of Conivaptan, a dual V1A and V2 vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation.* 2001;104:2417-23.
58. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Wong F, Yoo HW, Schrier RW, Parikh C, et al. Oral V2 receptor antagonist (RWJ-351647) in patients with cirrhosis and ascites: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single ascending dose study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:973-82.
59. Gheorghide M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291:1963-71.
60. Schrier RW, Gross P, Gheorghide 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.
61. Ginès P, Wong F, Milutinovic S, Ruiz del Árbol L, Olteanu D. Effects of satavaptan (SR121463B), a selective vasopressin V2 receptor antagonist, on serum sodium concentration and ascites in patients with cirrhosis and hyponatremia. *J Hepatol.* 2006;44 Suppl 2:270.
62. Ginès P, Wong F, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist satavaptan (SR121463B) in patients with cirrhosis and ascites without hyponatremia. *Hepatology.* 2006;44 Suppl 1:445A.
63. Wong F, Ginès P, Watson H, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist satavaptan (SR121463B) on recurrence of ascites after large-volume paracentesis. *Hepatology.* 2006;44 Suppl 1:256A.