

Hiponatremia en la cirrosis hepática: patogenia y tratamiento

Mónica Guevara y Pere Ginès*

Servei d'Hepatology, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Institut d'Investigacions Biomèdiques August-Pi-Sunyer (IDIBAPS), Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Cirrosis;
Hiponatremia;
Ascitis;
Vaptanes;
Hormona antidiurética

Resumen

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en los pacientes con cirrosis. La hiponatremia puede ser consecuencia de una pérdida importante de líquido extracelular, "hiponatremia vera o hipovolémica", o presentarse en el contexto de un aumento del volumen de líquido extracelular y en ausencia de pérdidas importantes de sodio, situación que ocurre en los pacientes con cirrosis avanzada, "hiponatremia dilucional o hipervolémica". En la hiponatremia dilucional o hipervolémica la concentración sérica de sodio está disminuida, el volumen plasmático aumentado (aunque el volumen plasmático efectivo está disminuido debido a una marcada vasodilatación arterial en la circulación esplácnica) y el volumen de líquido extracelular aumentado, con ascitis y edemas en ausencia de signos de deshidratación. Esto es consecuencia del deterioro marcado en la excreción renal de agua libre de solutos, que condiciona una retención renal de agua desproporcionada con relación a la retención de sodio. La hiponatremia vera representa un 10% de todas las hiponatremias que presentan los pacientes con cirrosis; por tanto, y debido a que la hiponatremia hipervolémica es por mucho la más frecuente, este capítulo se dedica específicamente a la hiponatremia hipervolémica en la cirrosis.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Cirrhosis;
Hyponatremia;
Ascites;
Vaptans;
Vasopressin

Hyponatremia in liver cirrhosis: pathogenesis and treatment

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disorder in patients with cirrhosis. This disorder can be a result of substantial loss of extracellular fluid "hypotonic or hypovolemic hyponatremia" or develop in the context of an increase in extracellular fluid volume and in the absence of major sodium losses; this situation occurs in patients with advanced cirrhosis and is known as "dilutional or hypervolemic hyponatremia". In dilutional or hypervolemic hyponatremia, serum sodium concentration is reduced, plasma volume is increased (although the effective plasma volume is decreased due to marked arterial vasodilation in the splanchnic circulation) and

Algunos de los estudios que se mencionan en esta revisión han sido financiados en parte a través del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS PI080126) y el Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica. CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pginés@clinic.ub.es (P. Ginès).

extracellular fluid volume is increased, with ascites and edema in the absence of signs of dehydration. This is a result of the marked deterioration in renal excretion of solute-free water, leading to disproportionate water retention in relation to sodium retention. Hypotonic hyponatremia represents 10% of all hyponatremias in patients with cirrhosis. Since hypervolemic hyponatremia is by far the most frequent form of this disorder, the present chapter will concentrate specifically on hypervolemic hyponatremia in cirrhosis.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Definición

La hiponatremia dilucional o hipervolémica en la cirrosis se define como una concentración sérica de sodio por debajo de 130 mEq/l, en el contexto de un aumento del volumen del líquido extracelular evidenciado por la presencia de ascitis y/o edemas¹. Algunos pacientes con cirrosis y ascitis tienen valores de sodio sérico entre 130 y 135 mEq/l y su capacidad de excretar agua libre de solutos está disminuida.

La hiponatremia suele ser una complicación tardía en la evolución de la cirrosis, que ocurre cronológicamente después del desarrollo de retención de sodio y aparición de ascitis y que se asocia a un mal pronóstico. La prevalencia de la hiponatremia definida por un sodio < 130 mEq/l es de un 21,6%. Si se eleva el punto de corte a 135 mEq/l, la prevalencia aumenta hasta un 49%².

Fisiopatología

Cronológicamente, el primer trastorno de función renal que aparece en pacientes cirróticos es una disminución de la capacidad renal de excretar sodio. Inicialmente, cuando la enfermedad está compensada, esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga (administración de solución salina, tratamiento con mineralocorticoides). Sin embargo, cuando la enfermedad progresa, la retención renal de sodio se hace más intensa y los pacientes son incapaces de excretar el sodio ingerido con la dieta. Éste se retiene junto con agua en proporciones isotónicas, acumulándose en la cavidad peritoneal en forma de ascitis o en los miembros inferiores en forma de edema³.

En una fase posterior al inicio de la retención renal de sodio y al desarrollo de ascitis, los pacientes presentan una segunda alteración de la función renal, consistente en una disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos⁴⁻⁶. Como ocurre en el caso del sodio, inicialmente esta alteración sólo puede ponerse de manifiesto mediante pruebas de sobrecarga acuosa. Sin embargo, en fases avanzadas de la enfermedad, el trastorno se hace tan intenso que los pacientes son incapaces de excretar el agua ingerida con la dieta. El agua retenida diluye el medio interno y produce hiponatremia e hipoosmolaridad. La hiponatremia dilucional es uno de los parámetros pronósticos más importantes en los pacientes cirróticos⁷.

Hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) es producida por neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo,

es transportada en vesículas a través de los axones neuronales y, finalmente, es almacenada en gránulos secretorios en las terminaciones neuronales de la neurohipófisis. La secreción de ADH se inicia con la propagación de un estímulo neuronal que causa despolarización de la membrana celular, entrada de calcio, fusión de los gránulos con la membrana celular y liberación de su contenido al espacio extracelular y a la sangre⁸. Los factores más importantes que influyen en la secreción de ADH son la presión osmótica del plasma y el estado circulatorio^{9,10}. Al contrario de lo que sucede con los estímulos osmóticos, descensos pequeños del volumen circulatorio (< 10%) o de la presión arterial tienen poco efecto en los valores plasmáticos de ADH. Sin embargo, descensos más intensos se acompañan de un aumento progresivo de la ADH circulante. Cuando la osmolaridad plasmática y la volemia envían estímulos contradictorios a los núcleos supraópticos y paraventricular (p. ej., coexistencia de hipovolemia e hiponatremia) predomina el estímulo hemodinámico⁵.

Los 2 efectos biológicos más importantes de la ADH son el aumento de la permeabilidad al agua en el túbulo distal y colector, lo cual facilita la reabsorción pasiva de agua desde la luz tubular al intersticio medular hipertónico y la contracción de la musculatura lisa vascular (vasoconstricción). El efecto hidrosmótico de la ADH se inicia a través de su interacción con receptores V2 en la membrana basocelular de los túbulos colectores⁹. El resultado de esta interacción es una secuencia de episodios consistente en activación de la enzima adenilciclase, formación de AMP cíclico, activación de una cinasa proteica citosólica e inserción de canales de agua (aquaporina 2) en la membrana luminal de las células epiteliales del túbulo colector. En condiciones de ausencia de ADH, la membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua debido a la ausencia de canales de agua^{11,12}. Por el contrario, la membrana basocelular es muy rica en aquaporina 3 (un canal de agua diferente que también transporta urea) y es altamente permeable al agua, aun en ausencia de ADH^{13,14}. El efecto vasoconstrictor de la ADH se inicia con la interacción de la hormona con receptores V1 situados en la musculatura lisa vascular. El efecto final es un aumento de la concentración intracelular de calcio que determina contracción celular. El efecto vascular de la ADH es particularmente intenso en las circulaciones esplácnica, cutánea y muscular, siendo la circulación renal mucho menos sensible al efecto vasoconstrictor de esta hormona.

Hay muchas evidencias que indican que la ADH juega un papel muy importante en la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre de solutos en la cirrosis^{1,4}. Los valores plasmáticos de ADH están elevados en la mayoría de pacientes con cirrosis hepática y ascitis, y se correlacionan

inversamente con la capacidad renal de excretar agua libre. Estudios longitudinales en ratas con cirrosis experimental y ascitis han demostrado que la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre aparece en estrecha relación cronológica con el inicio de una hipersecreción de ADH. Finalmente, el bloqueo farmacológico de los receptores V2 con antagonistas específicos peptídicos y no peptídicos de la ADH corrige completamente la disminución de la capacidad renal de excretar agua libre en ratas con cirrosis hepática y ascitis^{15,16}.

Los elevados valores circulantes de ADH en la cirrosis con ascitis se deben a un aumento de la síntesis hipotalámica. Hay evidencias de que la hipersecreción de ADH se debe a un estímulo hemodinámico^{4,8}. La mayoría de pacientes con hipersecreción de ADH tiene un grado de hiponatremia que suprimiría totalmente los valores circulantes de la hormona en individuos normales. Por otra parte, la ADH en plasma de los pacientes cirróticos con ascitis se correlaciona directamente con la actividad de renina plasmática y la concentración de noradrenalina, y sus valores se suprimen por maniobras que aumentan el volumen arterial efectivo, como la inmersión en agua hasta el cuello o la inserción de una derivación peritonea-venosa. Finalmente, el bloqueo de los receptores V1 con antagonistas específicos de la ADH en modelos experimentales de cirrosis hepática se asocia a un descenso significativo de la presión arterial, efecto que no es observado en los animales sanos^{4,17}. Esto indica que la hipersecreción de ADH en la cirrosis hepática constituye un mecanismo homeostático para mantener la presión arterial en límites normales o casi normales, y que el estímulo más probable de la ADH en esta enfermedad es la hipotensión arterial.

Hay muchos estudios que han demostrado que la hipertensión portal, por un mecanismo no bien conocido en el que intervendría una aumentada síntesis endotelial de óxido nítrico, se asocia a una marcada vasodilatación arterial esplácica que reduce la presión arterial³. La activación del sistema nervioso simpático y la estimulación consiguiente del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de la ADH, serían episodios intermedios de este trastorno, siendo la retención renal de sodio y la alteración de la capacidad renal de excretar agua libre las consecuencias finales.

Otros factores involucrados en la excreción de agua libre

En la cirrosis hepática con ascitis el aporte de solutos a la rama ascendente del asa de Henle disminuye como consecuencia de una disminución del filtrado glomerular y de un aumento de la reabsorción proximal de sodio¹⁸. Por tanto, la generación de agua libre en el segmento dilutor de la nefrona puede verse comprometida por una menor llegada de cloro y sodio a este segmento de la nefrona. El túbulo colector sintetiza prostaglandina E2 (PGE2) en respuesta a la acción de la ADH. Por otra parte, la PGE2 inhibe el efecto tubular renal de la ADH. Por tanto, en la nefrona distal hay un mecanismo de retroalimentación negativa mediante el cual la ADH estimula la síntesis de su inhibidor la PGE2, la cual modula su efecto hidrosmótico^{19,20}. La síntesis tubular renal de PGE2 está aumentada en pacientes con cirrosis hepática y ascitis. Por otra parte, la inhibición de la síntesis renal de prostaglandinas con antiinflamatorios no esteroi-

deos en estos pacientes se asocia a un marcado descenso de la capacidad renal de excretar agua libre. Estos resultados indican que la disminución del aclaramiento de agua libre en los pacientes cirróticos con ascitis sería aún más marcada si la PGE2 tubular no antagonizara el efecto de la ADH, y explican por qué muchos pacientes con cirrosis hepática y ascitis mantienen una capacidad renal de excretar agua libre relativamente preservada a pesar de tener valores elevados de ADH. Por tanto, es posible que el deterioro de la excreción renal de agua libre en la cirrosis apareciera cuando la síntesis renal de prostaglandinas fuera insuficiente para antagonizar el efecto de la ADH¹⁹.

Manifestaciones clínicas

En pacientes sin enfermedad hepática, la hiponatremia se caracteriza por una serie de alteraciones neurológicas relacionadas con el desarrollo de edema cerebral, como cefalea, desorientación, confusión, déficits neurológicos focales, convulsiones y, en algunos casos, muerte secundaria a herniación cerebral²¹. El factor más importante que determina la gravedad de los síntomas es la velocidad con que se produce la hiponatremia. Los pacientes con hiponatremia aguda tienen una incidencia mucho mayor de síntomas neurológicos en comparación con los que desarrollan una hiponatremia crónica de instauración lenta, como suele ser la hiponatremia dilucional de la cirrosis²². En los últimos años, se ha sugerido que la hiponatremia y, específicamente, la hipoosmolalidad del volumen extracelular pueden actuar como un factor desencadenante de la encefalopatía hepática²³. Basándose en la teoría actual de la encefalopatía hepática, el amonio y otras neurotoxinas actuarían a nivel astrocitario produciendo un aumento de la entrada de agua a la célula y una disminución compensadora de los osmolitos cerebrales, lo cual se traduce en el desarrollo de edema cerebral de bajo grado que se diagnostica con técnicas especiales de resonancia magnética^{24,25}. En este contexto, la hiponatremia, y en especial la hipoosmolalidad plasmática, aumentaría la salida de osmolitos orgánicos intracelulares para prevenir el edema cerebral, pudiendo precipitar la aparición de una encefalopatía hepática. La posible relación entre la hiponatremia y la aparición de encefalopatía hepática deriva de varios estudios que han observado que la hiponatremia es un factor de riesgo de encefalopatía hepática en la cirrosis²⁶⁻²⁸.

Valor pronóstico

Los valores bajos de sodio sérico fueron descritos como un marcador de mal pronóstico en la cirrosis hace varias décadas⁷. Recientemente, el interés del sodio sérico como marcador pronóstico en pacientes cirróticos se ha reanalizado en el contexto del trasplante hepático (TH). Esto deriva de varias observaciones. En primer lugar, el sodio sérico (< 130 mEq/l) predice la mortalidad en los pacientes con cirrosis y ascitis en lista de espera para TH²⁹. En segundo lugar, el valor predictivo del sodio sérico en algunos estudios ha demostrado ser independiente del MELD (*model for end stage liver disease*), que es el *score* que se usa actualmente para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante³⁰⁻³³. En tercer lugar, la adición del sodio sérico al modelo MELD (fórmula MELD-Na)

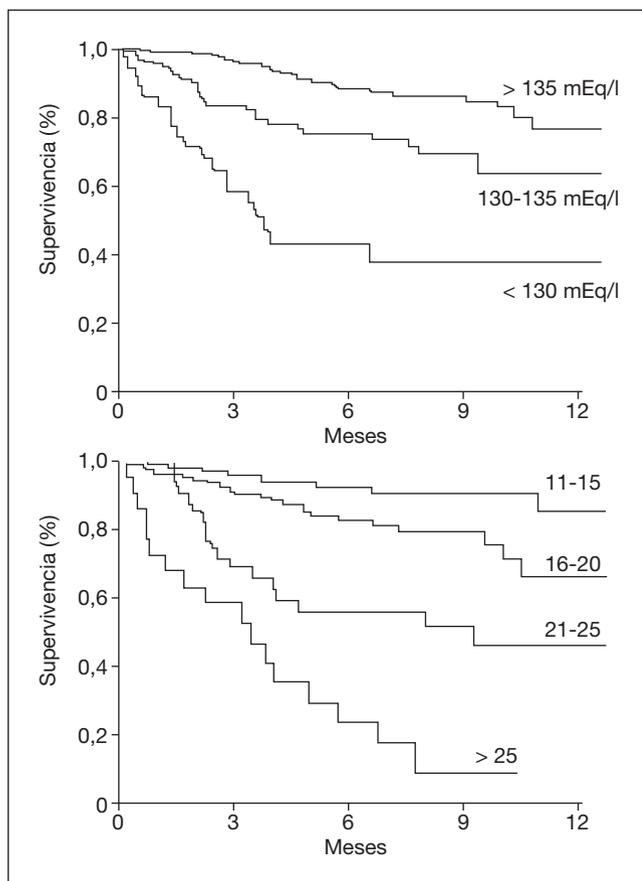


Figura 1 Probabilidad de supervivencia a 1 año antes de un trasplante ortotópico de hígado en un grupo de pacientes con cirrosis ($n = 308$) en lista de espera de trasplante hepático, de acuerdo con la concentración sérica de sodio (izquierda) y el valor del MELD (model for end stage liver disease) (derecha). Modificada de Londoño et al²⁹.

parece mejorar el valor predictivo del MELD para la mortalidad en lista de espera para TH^{30,32}, pero sobre este punto no todos los estudios coinciden, y en algunos la mejoría de esta predicción es pequeña²⁹. Tanto el sodio sérico como el MELD son factores predictivos de supervivencia a corto (3 meses) y a largo plazo (12 meses) en estos pacientes (fig. 1)²⁹. No obstante, es importante señalar que la adición del sodio al MELD puede conllevar importantes problemas:

- La concentración sérica de sodio puede tener fluctuaciones notables que no necesariamente reflejan un empeoramiento del pronóstico de la enfermedad. Por ejemplo, el uso de diuréticos y/o líquidos intravenosos en los pacientes con cirrosis puede reducir de forma notable la concentración sérica de sodio. Por este motivo, la concentración de sodio sérico es fácilmente modificable y, por tanto, no sería un buen parámetro para utilizar en una fórmula pronóstica con importantes implicaciones en la distribución de órganos.
- En un futuro próximo, el tratamiento farmacológico de la hiponatremia con los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina (AVP) podría afectar de forma significativa el valor obtenido mediante la fórmula MELD-Na.

Hiponatremia y trasplante hepático

Antes del trasplante

Como se ha descrito con anterioridad, el sodio sérico es un factor pronóstico importante en los pacientes en lista de espera para TH, y los valores secuenciales < 135 mEq/l indican un mal pronóstico²⁹. Un estudio retrospectivo de 241 pacientes cirróticos sometidos a TH en nuestra unidad demostró que 19 de ellos (8%) presentaban hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/l) en el momento del trasplante³⁴. Estos pacientes tuvieron más episodios de ascitis, encefalopatía hepática y una puntuación de Child-Pugh y MELD más elevadas que los pacientes sin hiponatremia. Actualmente, se desconoce si la mejoría de la concentración sérica de sodio en sujetos con hiponatremia dilucional podría contribuir a mejorar la evolución de los pacientes antes del TH. Esta posibilidad debería investigarse en el futuro.

Después del trasplante

En la serie de pacientes con cirrosis en espera de TH antes mencionada³⁴, los pacientes con hiponatremia desarrollaron más complicaciones neurológicas, renales y más infecciones después del TH que los sujetos sin hiponatremia. La hiponatremia en este grupo de pacientes fue un factor predictivo independiente del desarrollo de complicaciones neurológicas e insuficiencia renal post-TH (fig. 2). Más importante aún fue que la supervivencia a los 3 meses post-TH de los pacientes con hiponatremia en el momento del TH fue significativamente menor comparada con la de los pacientes sin hiponatremia (fig. 3).

Algunos estudios en pacientes cirróticos con hiponatremia sometidos a TH han descrito el desarrollo de complicaciones neurológicas, como la mielínolisis central pontina, una desmielinización de la sustancia blanca cerebral, que puede ocurrir al corregirse de forma brusca, en el postrasplante inmediato, una hiponatremia preexistente^{35,36}. Esta complicación se calcula que ocurre en aproximadamente el 2% de los pacientes con cirrosis sometidos a TH, y puede ser difícil de reconocer porque suele diagnosticarse erróneamente como trastorno del nivel de conciencia, de modo genérico, o encefalopatía. En la mayoría de los casos, la mielínolisis central pontina se asocia con un incremento rápido del sodio sérico después del TH, excediendo una corrección > 10 mEq/l en un período de 24 h²¹. No obstante, también se ha descrito en pacientes que han presentado fluctuaciones pequeñas de la concentración sérica de sodio. Por tanto, es muy importante prevenir fluctuaciones rápidas del sodio en pacientes con hiponatremia sometidos a TH.

Tratamiento

Restricción de líquidos

El tratamiento convencional de la hiponatremia dilucional es la restricción de líquidos a 1-1,5 l/día. El objetivo es conseguir un balance negativo de líquidos para disminuir la hiponatremia. En la práctica, esta medida es difícil de realizar y se ha observado que es eficaz en disminuir la progresión

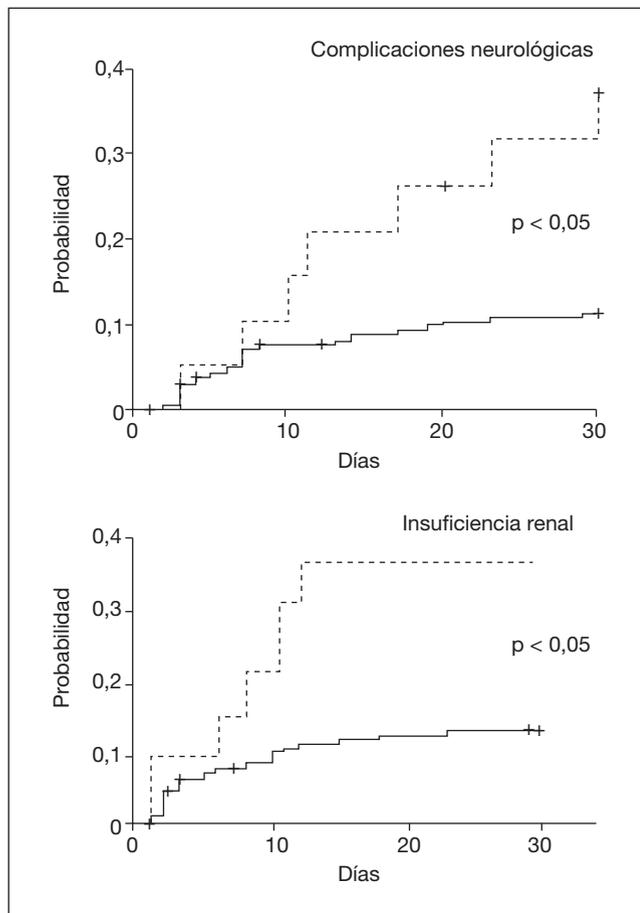


Figura 2 Probabilidad de desarrollar complicaciones neurológicas e insuficiencia renal en pacientes con cirrosis tras el trasplante hepático (TH), en función de la presencia o no de hiponatremia en el momento del TH. Líneas discontinuas: pacientes con hiponatremia (sodio sérico < 130 mEq/l); líneas continuas: pacientes sin hiponatremia (sodio sérico > 130 mEq/l). Modificada de Londoño et al³⁴.

de la hiponatremia pero no para producir un aumento en la concentración sérica de sodio.

Administración de sodio

La administración de sodio en forma de solución salina intravenosa se desaconseja porque lleva inevitablemente a la acumulación de más ascitis y edema y tiene una escasa eficacia en aumentar la concentración sérica de sodio en los pacientes con hiponatremia hipervolémica.

Tratamiento farmacológico

El futuro del tratamiento de la hiponatremia dilucional en la cirrosis son los fármacos acuáréticos, que antagonizan de forma selectiva el receptor V2 de la AVP en los túbulos renales y, por tanto, inhiben la reabsorción de agua libre de solutos. Estos agentes 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

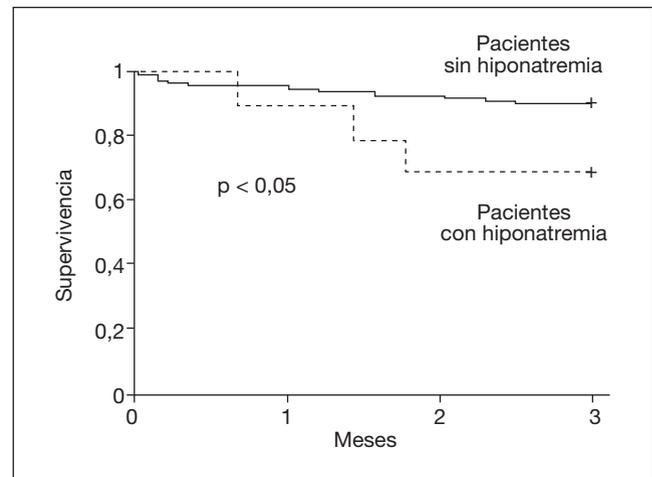


Figura 3 Efecto de la hiponatremia pretrasplante en la supervivencia de pacientes cirróticos con ascitis después del trasplante hepático (TH). La supervivencia a 3 meses después del TH es menor en los pacientes con hiponatremia en comparación con la de los pacientes sin hiponatremia. Modificada de Londoño et al³⁴.

congestiva o el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)³⁷.

En sujetos sanos, la administración de vaptanes produce un aumento dependiente de la dosis del volumen urinario con disminución de la osmolaridad urinaria debido a un aumento en la excreción de agua libre de solutos, sin observarse ningún aumento en la excreción de sodio urinario. Además, estudios aleatorizados, comparativos y doble ciego han demostrado que los vaptanes (tolvaptan, lixivaptan y sata-vaptan) son eficaces en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica en pacientes con cirrosis³⁷⁻⁴⁰. En estos estudios se demostró que la administración de vaptanes durante un corto período, además de aumentar la excreción de agua libre de solutos, produce un aumento en la concentración sérica de sodio. Este aumento se produce en los primeros días de tratamiento consiguiendo una normalización del sodio sérico en un 27-54% de los pacientes y una mejoría de éste (> 5 mmol/l) en un 45-82% de los pacientes tratados.

Respecto al efecto a largo plazo de estos fármacos, sólo se ha publicado un estudio en forma de *abstract* que incluye pacientes cirróticos con hiponatremia, en el cual se observa que la mejoría en la concentración de sodio sérico que se obtiene durante los primeros días de tratamiento se mantiene hasta el año de tratamiento⁴¹. No obstante estos resultados alentadores, se necesitan más estudios para comprobar la eficacia y seguridad del tratamiento con vaptanes a largo plazo.

Uno de los efectos adversos de la administración de vaptanes es la sed. Si se restringe la administración de líquidos hay riesgo de producir deshidratación e hipernatremia, que se pueden traducir en el desarrollo de insuficiencia renal o síndrome de mielinólisis. Por eso, es recomendable que no se restrinja la ingesta de líquidos (especialmente durante los primeros días) y que el paciente permanezca hospitalizado para realizar un correcto control en las variaciones del sodio sérico; esto es particularmente importante en pacientes con encefalopatía hepática que no son capaces de beber

líquidos de forma voluntaria. En este último grupo de pacientes debe realizarse un estricto control del sodio sérico con determinaciones cada 12 h. Finalmente, si el sodio aumenta más de 8 mmol/l/día debe suspenderse la medicación. Respecto a la insuficiencia renal, ésta es otro factor que debe controlarse en estos pacientes, especialmente si los pacientes reciben además tratamiento diurético.

Recientemente, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado el uso de un antagonista V2 de la AVP, tolvaptan, como tratamiento de la hiponatremia grave en pacientes con cirrosis, insuficiencia cardíaca y SIADH. En Europa sólo se ha autorizado su administración en pacientes con SIADH. El problema es que el estudio que demostró la eficacia del tolvaptan incluyó pocos pacientes con cirrosis y la mayoría de los datos de seguridad se basaban en los datos de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. En el estudio del tolvaptan se observó un ligero aumento de la incidencia de hemorragia digestiva en el grupo de pacientes con cirrosis que recibió el fármaco³⁷. Se sugirió que este efecto adverso podría estar relacionado con un efecto directo del tolvaptan con vitamina K o con la función plaquetaria⁴².

Recientemente se ha retirado de la investigación otro acuareético, el satavaptan, por presentar poca eficacia en el tratamiento de la ascitis y observarse un aumento de la mortalidad en pacientes cirróticos con ascitis tratados con satavaptan frente a placebo. Finalmente, comentar que se necesitan más estudios de seguridad en pacientes cirróticos con hiponatremia.

Por ahora, las recomendaciones son usarlo en pacientes ingresados con hiponatremia severa < 125 mEq/l; se debe administrar con mucho cuidado y sin buscar grandes aumentos del sodio. Los pacientes con cirrosis toleran bien los síntomas asociados a la hiponatremia y pueden ser tratados en forma lenta con el objetivo de conseguir aumentar el sodio por encima de 130 mEq/l. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas de 15 mg/día e ir aumentando la dosis lentamente, controlando la concentración sérica de sodio luego de cualquier variación en la dosis y no debe prolongarse por más de 30 días. Finalmente, el tratamiento debería realizarse con el paciente hospitalizado, con el objetivo de disminuir los efectos adversos. Para concluir, es necesario realizar estudios de seguridad y eficacia a largo plazo en una serie más amplia de pacientes con cirrosis⁴².

Conflicto de intereses

La Dra. Guevara declara no tener ningún conflicto de intereses. El Dr. Ginès declara ser consultor asesor de Otsuka Ph.

Bibliografía

- Ginès P, Rodès J. Clinical disorders of renal function in cirrhosis with ascites. En: Arroyo V, Ginès P, Rodès J, Schrier RW, editors. Ascites and liver dysfunction in liver disease. Malden, MA: Blackwell Science; 1999. p. 36-62.
- Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44:1535-42.
- Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodès J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis — a proposal for the initiation of renal sodium and water-retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8:1151-7.
- Arroyo V, Claria J, Salo J, Jiménez W. Antidiuretic-hormone and the pathogenesis of water-retention in cirrhosis with ascites. *Seminars in Liver Disease*. 1994;14:44-58.
- Epstein M. Derangements of renal water handling in liver disease. *Gastroenterology*. 1985;89:1415-25.
- Epstein M. Deranged sodium homeostasis in cirrhosis. *Gastroenterology*. 1979;76:622-35.
- Arroyo V, Rodès J, Gutierrezlizarra MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis*. 1976;21:249-56.
- Ishikawa S, Schrier RW. Arginine vasopressin in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginès P, Rodès J, Schrier RW, editors. Malden, MA: Blackwell Science, Inc.; 1999. p. 220-30.
- Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism: water retaining disorders. En: Brenner BM, editor. *The Kidney*. 5th ed. Philadelphia: Saunders; 1996.
- Berl T, Schrier RW. Disorder of water metabolism. En: Schrier RW, editor. *Renal and electrolyte disorders*. 5th ed. Boston: Lippincott Raven; 1997. p. 1-71.
- Knepper MA, Nielsen S, Chou CL, DiGiovanni SR. Mechanism of vasopressin action in the renal collecting duct. *Semin Nephrol*. 1994;14:302-21.
- Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92:1013-7.
- Knepper MA. The aquaporin family of molecular water channels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91:6255-8.
- Nielsen S, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney. *Kidney Int*. 1995;48:1057-68.
- Ros J, Fernández-Varo G, Muñoz-Luque J, Arroyo V, Rodès J, Gunnet JW, et al. Sustained aquaretic effect of the V2-AVP receptor antagonist, RWJ-351647, in cirrhotic rats with ascites and water retention. *Br J Pharmacol*. 2005;146:654-61.
- Jiménez W, Gal CS, 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.
- Serradeil-Le GC, Wagnon J, García C, Lacour C, Guiraudou P, Christophe B, et al. Biochemical and pharmacological properties of SR 49059, a new, potent, nonpeptide antagonist of rat and human vasopressin V1a receptors. *J Clin Invest*. 1993;92:224-31.
- Ginès P, Fernández-Esparrach G, Arroyo V. Ascites and renal functional abnormalities in cirrhosis. Pathogenesis and treatment. *Baillieres Clinical Gastroenterology*. 1997;11:365-85.
- Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Camps J, Rimola A, Gaya J, Costa J, et al. Evidence that renal prostaglandins are involved in renal water metabolism in cirrhosis. *Kidney International*. 1984;26:72-80.
- Orloff J, Handler JS, Bergstrom S. Effect of prostaglandin (Pge-1) on the permeability response of toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3',5'-monophosphate. *Nature*. 1965;205:397-8.
- Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581-9.
- Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008;48:1002-10.
- Haussinger D, Blei AT. Hepatic encephalopathy. En: Rodès J, Benhamou JP, Blei AT, Reichen J, Rizzetto M, editors. *Text Book of Hepatology. From basic science to clinical practise*. Oxford: Blackwell Publishing; 2007. p. 728-60.
- Haussinger D. Low grade cerebral edema and the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology*. 2006;43:1187-90.

25. Kircheis G, Cohnen M, Miese F, Wittsack HJ, Wenserski F, Hemker J, et al. Low-grade cerebral edema in hepatic encephalopathy (HE): correlation of magnetization transfer ratio (MTR), apparent diffusion coefficient (ADC), and critical flicker frequency (CFF) in patients with alcoholic and non-alcoholic induced cirrhosis. *J Hepatol.* 2004;40:61.
26. Baccaro ME, Guevara M, Torre A, Arcos 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 [abstract]. *Hepatology.* 2006;44:233A.
27. Riggio O, Angeloni S, Saluatori FM, De SA, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2738-46.
28. Guevara M, Baccaro ME, Torre A, Gómez-Ansón B, Ríos J, Torres F, et al. Hyponatremia is a risk factor of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a prospective study with time-dependent analysis. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1382-9.
29. Londoño MC, Cardenas A, Guevara M, Quinto L, De Las HD, 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.
30. Biggins SW, Rodríguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41:32-9.
31. Heuman DM, Bou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, 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.
32. 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.
33. 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.
34. Londoño MC, Guevara M, Rimola A, Navasa M, Taura P, Mas A, et al. Hyponatremia impairs early posttransplantation outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006;130:1135-43.
35. Kim BS, Lee SG, Hwang S, Park KM, Kim KH, Ahn CS, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2007;21:544-7.
36. Saner FH, Koeppen S, Meyer M, Kohnle M, Herget-Rosenthal S, Sotiropoulos GC, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient. *Transpl Int.* 2008;21:390-1.
37. 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.
38. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology.* 2003;124:933-9.
39. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, Del Árbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology.* 2008;48:204-13.
40. 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.
41. Wong F, Bernardi M, Horsmans Y, Cabrijan Z, Watson H, Ginès P. Effects of satavaptan, a selective V2 receptor antagonist, on management of ascites and morbidity in liver cirrhosis in a long-term placebo controlled study. [abstract]. *Hepatology.* 2009; Suppl 1:102S.
42. Boyer TD. Tolvaptan and hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology.* 2010;51:699-702.