

## Hiponatremia en niños con cirrosis hepática: estrategias de tratamiento

### Hyponatremia in children with liver cirrhosis: treatment strategies

Sharon Imbett-Yepez<sup>a,b</sup>, Rubén Peña-Vélez<sup>a,b</sup>, Flora Zárate-Mondragón<sup>a</sup>, Jaime Ramírez-Mayans<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Gastroenterología y Nutrición. Instituto Nacional de Pediatría, Coyoacán, Ciudad de México. México

<sup>b</sup>Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México. México

Recibido: 17 de junio de 2020; Aceptado: 8 de agosto de 2020

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

Se conoce que la hiponatremia es un trastorno frecuente en el paciente con cirrosis hepática, su existencia impacta en la morbi-mortalidad en pacientes en estadios avanzados, por lo que un abordaje terapéutico sistematizado ayuda a lograr correcciones seguras de sodio sérico en el paciente hospitalizado.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Esta revisión aporta una estrategia sistematizada de acuerdo con la valoración de variables como estado de volemia, diuresis y nivel de sodio sérico, lo cual permitirá abordajes terapéuticos seguros para los pacientes pediátricos portadores de cirrosis hepática.

#### Resumen

La hiponatremia es un trastorno hidroelectrolítico frecuente en los pacientes pediátricos con cirrosis hepática avanzada. Esta complicación se asocia con la alteración de la capacidad del riñón para eliminar agua libre en relación con solutos como el sodio, lo cual lleva a la retención hídrica desproporcionada, condición conocida como hiponatremia dilucional. Los principales factores patogénicos son la secreción no osmótica de hormona antidiurética, activación de eje renina-angiotensina-aldosterona y sistema autónomo simpático. Dado que la hiponatremia en cirrosis se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad, el objetivo de esta revisión es proponer un abordaje sistemático, basado en el nivel de sodio sérico, valoración del estado hemodinámico y diuresis, que permita modificaciones precisas que minimicen impactos negativos en supervivencia y secuelas neurológicas.

**Palabras clave:**  
Hiponatremia en  
Cirrosis;  
Hiponatremia  
Hipervolémica;  
Cirrosis Hepática;  
Cirrosis  
Descompensada;  
Vaptanos

## Abstract

Hyponatremia is a common hydroelectrolytic disorder in pediatric patients with advanced cirrhosis. This complication is related to the alteration in the renal capacity to eliminate free water with solutes such as sodium, which leads to disproportionate water retention, a condition known as dilutional hyponatremia. The main pathogenic factors are the non-osmotic secretion of antidiuretic hormone and the activation of the renin-angiotensin-aldosterone axis and the sympathetic nervous system. Given that hyponatremia in cirrhosis is associated with an increase in morbidity and mortality, the objective of this review is to propose a systematic approach, based on the level of serum sodium, assessment of hemodynamic status and diuresis, which allows precise modifications that minimize negative impacts on survival and neurological sequelae.

## Keywords:

Hyponatremia in Cirrhosis; Hypervolemic Hyponatremia; Liver Cirrhosis, Decompensated Cirrhosis; Vaptans

## Introducción

La cirrosis es el estadio terminal de la enfermedad hepática crónica, resulta de un proceso de lesión continua en el hígado que produce inflamación, necrosis y fibrogénesis. Histológicamente se caracteriza por nódulos de regeneración, puentes fibrosos septales, disminución del parénquima hepático y pérdida de la estructura completa del hígado<sup>1</sup>. Las causas más frecuentes de cirrosis en los primeros años de vida son la atresia de vías biliares y enfermedades genéticas/metabólicas, mientras que, en los niños mayores, la cirrosis generalmente es secundaria a enfermedades autoinmunes y hepatitis viral crónica (tabla 1)<sup>2,3</sup>.

La hiponatremia es un hallazgo común en pacientes con cirrosis avanzada. Su patogénesis está directamente relacionada a los cambios hemodinámicos y adaptaciones neurohumorales secundarias, llevando a una alteración en la eficacia del riñón para excretar el agua ingerida<sup>4</sup>. El grado de hiponatremia está relacionado con la gravedad de la cirrosis, desarrollo de encefalopatía hepática y otras complicaciones como síndrome hepatorenal (SHR)<sup>5</sup>.

Dado que la hiponatremia en cirrosis se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad, el objetivo de esta revisión es proponer un abordaje sistemático, basado en el nivel de sodio sérico, valoración del estado hemodinámico y diuresis, que permita modificaciones precisas que minimicen impactos negativos en supervivencia y secuelas neurológicas.

## Metodología

En este artículo se presenta una revisión descriptiva del tratamiento actual de la hiponatremia en el paciente pediátrico con cirrosis hepática. Para ello se realizó una búsqueda en Medline empleando los siguientes términos: “Hiponatremia”, “Cirrosis hepática”, “Hiponatremia hipervolémica”, “Cirrosis descompensada” y palabras clave relacionadas. Además, se consultaron libros de referencia de hepatología pediátrica para

integrar la información disponible en relación con las bases fisiopatológicas y terapéuticas.

## Patogénesis

Intrínsecamente, el niño con cirrosis cursa con disminución de las resistencias vasculares sistémicas, tensiones arteriales medias y un gasto cardíaco elevado, mejor conocido como un estado hiperdinámico<sup>5</sup>. Esta vasodilatación ocurre por el incremento de la síntesis de vasodilatadores circulantes, incluyendo óxido nítrico, glucagon, péptido intestinal vasoactivo, sustancia P, prostaglandinas y al desarrollo de colaterales portosistémicas, una vez que la hipertensión portal secundaria a la cirrosis se ha establecido. Como consecuencia, la vasodilatación llevará a un volumen arterial efectivo disminuido y a la activación de una respuesta adaptativa de activación de los sistemas vasoactivos endógenos: sistema renina-angiotensina-aldosterona, hormona antidiurética (ADH) y sistema nervioso simpático<sup>6,7</sup>.

El estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático condiciona un grado variable de retención de sodio, con la consiguiente aparición de ascitis y edema. Por otro lado, la hipersecreción de ADH se asocia a vasoconstricción arteriolar (mediada por los receptores V1a), y a retención de agua libre en el riñón (mediada por los receptores V2 del túbulo colector) (figura 1), los cuales provocan retención hídrica y la aparente caída de los niveles de sodio, pero con sodio urinario bajo, agua corporal total elevada, osmolaridad sérica baja y sodio real incrementado<sup>8</sup>.

En estadios avanzados de la cirrosis, la vasodilatación progresiva no solo llevará a la retención de sodio y agua sino a la disminución del flujo renal efectivo con la consecuente disminución de la tasa de filtración glomerular y al establecimiento de un daño prerrenal, conocido como SHR tipo 1, el cual se caracteriza por oliguria progresiva, elevación de urea, potasio y creatinina con un perfil de sodio urinario menor a 10 mEq/l y relación creatinina urinaria: plasmática mayor de 30:1<sup>6</sup>. Por su parte, el SHR tipo 2, se caracteriza por

niveles de creatinina que aumentan gradualmente y se asocian a una disminución de la tasa de filtración glomerular por un período sostenido mayor a 3 meses<sup>9</sup>. Los signos de insuficiencia hepática avanzada y de hipertensión portal acompañan a la insuficiencia renal.

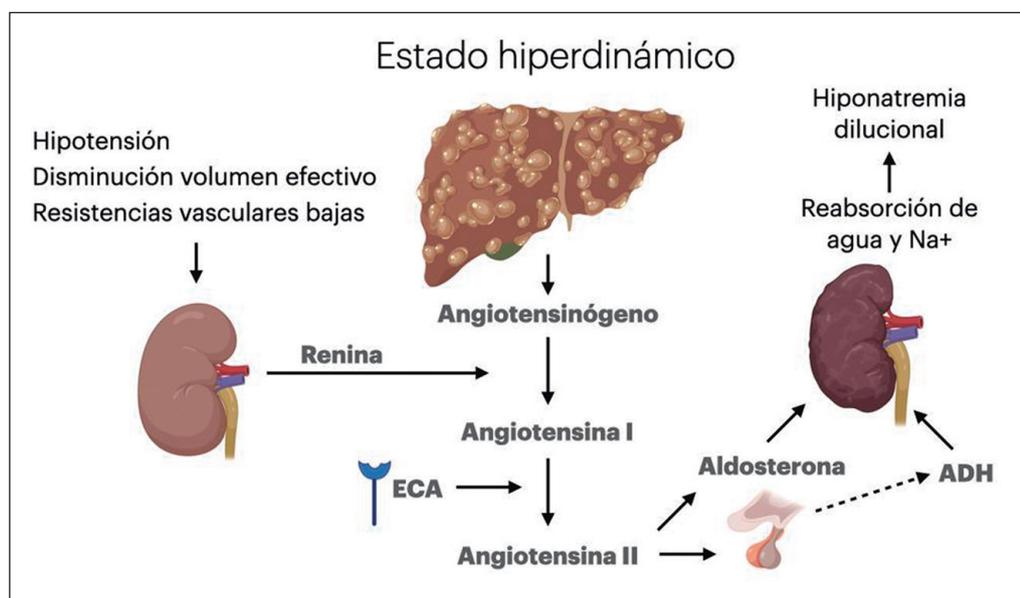
Por otro lado, factores adicionales que se atribuyen a hiponatremia son la terapia diurética y antihipertensiva, la cual provoca en algunas ocasiones hiponatremia hipovolémica caracterizada por sodio sérico bajo asociada a contracción del volumen plasmático y falla renal aguda<sup>10</sup>.

La hiponatremia en el niño con cirrosis se desarrolla lentamente (paralelo al grado de progresión de la enfermedad hepática) y se define como un nivel de sodio menor a 130 mEq/L, usualmente no presenta signos o síntomas, a menos que las concentraciones de sodio sérico sean menores a 120 mEq/L<sup>11</sup>. Las adaptaciones neuronales a la hiponatremia consisten en la movilización de agua hacia las células para alcanzar el equilibrio osmótico con la consiguiente salida de solutos intracelulares como potasio y compuestos orgánicos como mioinositol, glutamina, colina y taurina<sup>10</sup>. En este sentido, la corrección de la hiponatremia debe ser muy cuidadosa procurando cambios diarios de sodio sérico menor a 4-6 mEq/L para minimizar el riesgo de mielinolisis central pontina y lesiones graves que afectan el pronóstico neurológico y supervivencia del niño.

Actualmente se considera el valor pronóstico de la hiponatremia en la cirrosis, ya que se ha demostrado que puede conducir a una variedad de síntomas que van desde la disfunción cognitiva leve, convulsión, coma y muerte. En el contexto de enfermedad crónica, existe una adaptación a la hipoosmolalidad del líquido extracelular con la consiguiente movilización de osmo-

**Tabla 1. Enfermedades que provocan cirrosis hepática en niños y adolescentes**

Enfermedades	
Metabólicas	Deficiencia de $\alpha$ -1-antitripsina Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Niemann Pick Enfermedad de Wolman Galactosemia Tirosinemia Fructosemia Glucogenosis III y IV Enfermedad hepática gestacional aloimmune Cirrosis Infantil de la India Alteración en la síntesis de ácidos biliares Colestasis intrahepática familiar progresiva
Infeciosas	Citomegalovirus Hepatitis por virus B, C Herpes
Inflamatoria	Hepatitis autoinmune Colangitis esclerosante
Obstrucción biliar	Atresia de vías biliares Síndrome de Alagille Hipoplasia biliar intrahepática Quieste de coledoco Fibrosis hepática congénita Dilatación biliar quística intrahepática
Lesiones vasculares	Enfermedad venooclusiva Enfermedad de Budd-Chiari
Tóxicos	Herbolaria Solventes Drogas hepatotóxicas
Desórdenes nutricionales	Hipervitaminosis A Nutrición parenteral total Desnutrición Hígado graso no alcohólico
Idiopática	



**Figura 1.** Mecanismos propuestos en el desarrollo de la hiponatremia en cirrosis. La disminución del volumen vascular efectivo activa barorreceptores y conduce a activación del eje renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), sistema simpático y antidiurética (ADH), causando retención hídrica a través de la acción de los receptores V2 en el riñón y la consiguiente hiponatremia hipovolémica. ECA- enzima convertidora de angiotensina.

**Tabla 2. Tratamiento de hiponatremia en niños con cirrosis hepática según valor de sodio sérico, valoración de la volemia y diuresis**

Sodio sérico	Volemia	Diuresis	Líquidos	Aporte de sodio	Diuréticos
126 mEq/L - 130 mEq/L	Hipervolemia	1-2 ml/kg/h Mayor 2 ml/kg/h	Líquidos de mantenimiento por H-S. Preferir vía oral	Ingesta de 2-3 mEq/kg	Espironolactona: manejo dinámico entre 3-6 mg/kg/día Furosemida: 1-2 mg/kg/día  Meta de NaU* a 70 mEq/L, balance hídrico neutro
	Hipovolemia	Menor a 1 ml/kg/h	Administrar soluciones de mantenimiento según H-S y grado de deshidratación Considerar infusión de albúmina al 25% a 1g/kg si albúmina menor a 2 g/dL		Valorar suspender diuréticos Corregir hipokalemia (K sérico < 2,5 o alteraciones del ECG)**
125 mEq/Lt - 121 mEq/Lt	Hipervolemia	Menor a 2 ml/kg/h	Restricción de líquidos 2/3 del mantenimiento o más, según balance hídrico  Considerar infusión de albúmina a 1 g/kg si albúmina sérica menor a 2 g/dL	Ingesta de 2-3 mEq/kg. En caso de convulsiones o coma considerar NaCl 3%***	Reducir diuréticos o suspender, medir NaU y actuar según resultados Corregir hipokalemia
		Mayor a 2 ml/kg/h	Restricción de líquidos 2/3 del mantenimiento o más, según balance hídrico	Restricción a 2-3 mEq/kg En caso de convulsiones o coma considerar NaCl 3%	Medir NaU y valorar suspender diuréticos Corregir hipokalemia
	Hipovolemia	Menor a 1 ml/kg/h	Administrar soluciones de mantenimiento según H-S y grado de deshidratación Considerar infusión de albúmina 1 g/kg al 25% si albúmina menor a 2 g/dL		Suspender diuréticos Corregir hipokalemia
Menor a 121 mEq/Lt	Hipervolémico	Menor a 1 ml/kg/h	Restricción a pérdidas insensibles + Gasto urinario Balance hídrico negativo	Restricción < 2 mEq/kg En caso de convulsiones, coma o sin respuesta considerar NaCl 3% y corregir en 24 h 6 mEq/L	Suspender diuréticos Corregir hipokalemia
		Mayor a 1 ml/kg/h	Restricción a pérdidas insensibles + Gasto urinario	Medir creatinina y urea, en caso de estar elevada, considerar diferenciales como NTA y SHR	
	Hipovolémico	Menor a 1 ml/kg/h	Administrar soluciones de mantenimiento según H-S y grado de deshidratación Considerar infusión de albúmina al 25% a 1 g/kg si albúmina menor a 2 g/dL		

\*NaU: Sodio urinario objetivo para una depuración de agua libre es de 70 mEq/L. En caso de gasto urinario mayor a 2 ml/kg/h con sodio urinario bajo, la dosis de diurético no requiere ser modificada. Por el contrario, si NaU es mayor de 70 mEq/L, considerar suspender diurético.

\*\*Corrección de hipokalemia: 0,5-1 mEq/kg para 2 h. \*\*\*Administración de NaCl al 3% 4-6 ml/kg para 1 h, restar mEq administrados Na al déficit de Sodio calculados para 24 h. SHR: Síndrome hepatorenal; H-S: Holliday-Segar; ECG: Electrocardiograma. NTA: Necrosis tubular aguda.

les al espacio intracelular que pueden llevar a edema cerebral y a encefalopatía hepática. Adicionalmente, se ha observado que el desarrollo de hiponatremia tiene asociación con una mayor frecuencia de infecciones bacterianas, edema cerebral de bajo grado, así como mayores tasas de hospitalización y lesión a otros órganos, e incluso en pacientes postrasplante hepático, se observa una mayor mortalidad<sup>12</sup>. Si bien la mayoría información se obtiene de estudios en población adulta, estas complicaciones se observan con frecuencia en la edad pediátrica.

## Estrategias de tratamiento

La identificación del estado de hidratación es muy importante para establecer el plan terapéutico en la hiponatremia en niños con cirrosis (tabla 2). Los pacientes con hipovolemia deben ser tratados con líquidos para lograr el incremento de volumen circulante y además se debe considerar suspender los desencadenantes (diuréticos). En contraste, los pacientes con hiponatremia hipervolémica deben ser tratados con intervenciones dirigidas al incremento de la excreción

de agua libre de solutos. Para esto, la restricción hídrica es el pilar fundamental para la corrección, con ingresos limitados según grado de volemia, que permitan lograr el objetivo de mantener balances hídricos negativos. En los casos de hiponatremia sintomática que condicionen convulsiones o coma, sin respuesta a la restricción hídrica o con niveles menores a 110 mEq/L, se debe indicar una infusión rápida de solución salina hipertónica al 3% con la posterior corrección de sodio con un delta de 6 mEq/L en 24 h<sup>1,13</sup>.

En niños con valores de sodio séricos superiores a 130 mEq/L asintomáticos, no está indicada la restricción hídrica de forma rutinaria, el aporte de sodio en la dieta a 2 g/día debe ser continuado, especialmente en los pacientes con ascitis<sup>14</sup>.

La corrección de la hipokalemia también es importante en el paciente con cirrosis e hiponatremia, ya que se ha descrito su relación con el desarrollo de encefalopatía hepática (incremento de síntesis renal de amonio y aumento plasmático del mismo) y su normalización tiende a mejorar los niveles de sodio y osmolaridad sérica. En cuanto a infusión de albúmina, su utilidad se propone como manejo coadyuvante en el contexto de hiponatremia hipovolémica, presencia de ascitis con tórax restrictivo o debut con SHR, la dosis recomendada de albúmina al 25% es de 1 g/Kg en infusión para 6 h<sup>4,13,14</sup>.

Recientemente, una nueva opción terapéutica

ha sido desarrollada para el manejo de la hiponatremia. Los vaptanos, son antagonistas del receptor de la ADH. Tolvaptan es el único agente aprobado en Europa para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica secundaria a secreción inapropiada de ADH en adultos<sup>15</sup>, sin embargo se ha observado elevación significativa de las enzimas hepáticas y en un meta-análisis en población adulta se observó mejoría en las concentraciones de sodio, pero sin beneficio en la supervivencia a largo plazo<sup>15,16</sup>. Existen pocos datos disponibles en cuanto a la administración/seguridad en población pediátrica y su uso en el paciente con cirrosis aún está en estudio.

En conclusión, la hiponatremia es una complicación frecuente en niños con cirrosis hepática y se asocia con la gravedad y el estadio de la enfermedad hepática. El tratamiento es dinámico y deben considerarse los niveles de sodio sérico, el estado hemodinámico, el gasto urinario y otras comorbilidades asociadas como la ascitis o la encefalopatía hepática. El trasplante hepático debe priorizarse en los pacientes que no responden a las medidas terapéuticas instauradas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *World J Hepatol.* 2015;7(3):392-405. doi: 10.4254/wjh.v7.i3.392
- Almanza-Miranda E, Piña-Aguilar RE, Ordoñez-Gutiérrez E, Mora MTG, Peña-Vélez R. Colestasis por deficiencia de  $\beta$ - $\Delta$ 5-C27-hidroxiesteroide deshidrogenasa en un paciente con alteración en la síntesis de ácidos biliares. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2018;75(5):313-318. doi: 10.24875/BMHIM.18000008.
- Peña-Vélez R, Almanza-Miranda E. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2017;74(5):324-333. doi: 10.1016/j.bmhix.2017.05.004.
- John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11): 3197-3205. doi: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i11.3197.
- Ginès P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology.* 2008;48(3):1002. doi: 10.1002/hep.22418.
- Shneider, BL. Portal Hypertension. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, editors. *Liver Disease in Children.* Cambridge University Press; 2014, p. 68-85.
- Gianotti RJ, Cardenas A. Hyponatraemia and cirrhosis. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2014;2(1):21-6. doi:10.1093/gastro/got037.
- Mohanty A, Garcia-Tsao G. Hyponatremia and Hepatorenal Syndrome. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2015;11(4): 220-9.
- Francoz C, Nadim MK, Baron A, et al. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology.* 2014;59(4):1514-1521.
- Palaniappan S, Sundaram K, Shanmugam N. Chronic Liver Disease: Diagnosis and Management of Complications. In: Shanmugam N, Dhawan A, editors. *Pediatric Liver Intensive Care.* Springer Nature; 2019, p. 19-29.
- Sterns RH, Silver SM. Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. *Am J Med.* 2006;119(Suppl 1):S12-6.
- Bengus A, Babiuc RD. Hyponatremia - predictor of adverse prognosis in cirrhosis. *J Med Life.* 2012;5(2):176-8.
- Attar B. Approach to Hyponatremia in Cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019;13(4):98-101. doi: 10.1002/cld.790.
- Lane ER, Hsu EK, Murray KF. Management of ascites in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(10):1281-92. doi: 10.1586/17474124.2015.1083419.
- Wang S, Zhang X, Han T, et al. Tolvaptan treatment improves survival of cirrhotic patients with ascites and hyponatremia. *BMC Gastroenterol* 18, 137 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12876-018-0857-0>.
- Dahl E, Gluud LL, Kimer N, Krag A. Meta-analysis: the safety and efficacy of vaptans (tolvaptan, satavaptan and lixivaptan) in cirrhosis with ascites or hyponatraemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;36(7):619-26. doi:10.1111/apt.12025.