

# Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua

R. Alcázar, M. Albalate, P. de Sequera

Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Leonor. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):75-83

doi:10.3265/NefrologíaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11152

## RESUMEN

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es una de las causas más frecuentes de hiponatremia, que habitualmente es crónica y se caracteriza por normovolemia, osmolalidad urinaria inadecuadamente elevada y ausencia de insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, vómitos prolongados, náuseas u otros estímulos no osmóticos de la vasopresina. Las causas más frecuentes son los fármacos y la patología tumoral y del sistema nervioso central. Se discuten las opciones terapéuticas de la hiponatremia del SIADH y la evidencia actual sobre la utilidad y eficacia de los antagonistas de los receptores de la vasopresina (vaptanes) en este síndrome.

## CASO CLÍNICO

Valoramos a una mujer de 80 años con hiponatremia de 115 mEq/l que había ingresado 10 días antes por un hematoma subdural no susceptible de tratamiento quirúrgico. Como antecedentes personales relevantes destacan diabetes mellitus tipo 2 y broncopatía obstructiva crónica en tratamiento ocasional con broncodilatadores. Además, durante el ingreso fue diagnosticada de neoplasia pulmonar no subsidiaria de tratamiento y se objetivó una infección respiratoria. Se inició tratamiento broncodilatador y antibiótico. Refería disnea de mínimos esfuerzos. La exploración física fue normal. La paciente no pudo recoger la orina. Las pruebas complementarias se detallan en la tabla 1.

Se inició restricción hídrica el día 0, y en cuatro días se consiguió mejorar la natremia hasta 130 mEq/l. No obstante,

en los siguientes 10 días, a pesar de la restricción hídrica (<500 ml/24 h) y de aumentar el aporte de sal y de solutos de la dieta no se consiguió mejorar más la natremia, y ésta incluso empeoró, lo que impedía que la paciente fuera dada de alta hospitalaria. Se descartaron el hipotiroidismo y el hipocortisolismo. La elevada osmolalidad urinaria y la alta eliminación de electrolitos indicaban que la hiponatremia podría agravarse si no se mantenía una restricción hídrica estricta, motivo por el que se inició tratamiento con tolvaptán a dosis de 15 mg/día a partir del día 14. La natremia se normalizó a partir del cuarto día de tratamiento y la paciente pudo ser dada de alta. Falleció dos meses más tarde de su proceso pulmonar. No presentó nuevos episodios de hiponatremia con una dosis de mantenimiento de 7,5 mg/día de tolvaptán.

## INTRODUCCIÓN

El SIADH es una de las causas más frecuentes de hiponatremia tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario. Es una hiponatremia hipoosmolar sin descenso del volumen circulante eficaz, en la que el riñón no puede desembarazarse del exceso de agua libre plasmática por la presencia de vasopresina

(hormona antidiurética, ADH) circulante que debería estar suprimida dada la hipoosmolaridad plasmática<sup>1</sup>. La hiponatremia es habitualmente crónica, si bien puede precipitar una hiponatremia aguda en aquellas circunstancias en las que se produce un aumento en el aporte de líquidos hipotónicos, habitualmente intravenosos, en el medio hospitalario.

**Correspondencia:** Roberto Alcázar

Servicio de Nefrología.

Hospital Infanta Leonor. Madrid.

[ralcazar@senefro.org](mailto:ralcazar@senefro.org)

El SIADH es el responsable del 22-34% de las hiponatremias hospitalarias. La mayoría de ellas se desencadenan o se agravan durante el ingreso<sup>2</sup>, confirmando el hecho ya comentado

## CONCEPTOS CLAVE

1. El SIADH es una de las principales causas de hiponatremia crónica, por lo que siempre tiene que estar en el diagnóstico diferencial de la hiponatremia, especialmente si en la exploración física hay datos de normovolemia.
2. Las causas más frecuentes de SIADH son los fármacos, especialmente los que afectan al sistema nervioso central, las neoplasias y la patología intracerebral.
3. En el tratamiento del SIADH deben valorarse cuidadosamente la causa, la gravedad y la sintomatología acompañante de la hiponatremia. Durante el tratamiento deben monitorizarse con frecuencia los electrolitos plasmáticos y urinarios.
4. Los fármacos antagonistas de los receptores de vasopresina (vaptanes) son útiles y seguros a corto y largo plazo para el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH.

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros analíticos del caso

Fecha	Día -10	Día 0	Día 1	Día 2	Día 4	Día 14	Día 21	Día 48
<b>Sangre</b>								
Crs	0,5	0,3	0,3	0,4	0,4	0,4	0,6	0,6
Na	138	112	119	121	130	128	138	146
K	3,5	3,7	3,2	3,7	3,2	3,6	4,3	4,3
Cl		72	79		102			
Úrico	3,3	1,9						
Osm		304	294	247		272		
<b>Orina</b>								
Na		112	47	101	164	152		
K		28,4	25,7	22,2	29	51		
Osm		512	472			556		

de que el ingreso hospitalario es un factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia grave. La trascendencia en términos de morbimortalidad ya se ha comentado en otros artículos de esta monografía.

### DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Los dos principales estímulos para la liberación de ADH son el aumento en la osmolalidad plasmática y el descenso del volumen circulante eficaz. Hay otros potentes estímulos que inducen la liberación no osmótica de ADH y que deben tenerse en cuenta a la hora del diagnóstico diferencial de las hiponatremias, como son las náuseas, los vómitos, el dolor, la ansiedad, el déficit de cortisol y el hipotiroidismo<sup>1,3</sup>.

Por tanto, el primer paso en el diagnóstico de las hiponatremias y del SIADH es determinar el volumen extracelular. No puede establecerse un diagnóstico de SIADH en situaciones de hipovolemia real por pérdidas de agua y sodio, ya sean renales o extrarrenales, o en situaciones de hipovolemia efectiva en las que, aunque haya un aumento del líquido ex-

tracelular, esté comprometido el aporte de líquido a los segmentos distales del túbulo renal, como ocurre en la insuficiencia cardíaca congestiva, en la hepatopatía crónica avanzada o en el síndrome nefrótico<sup>4</sup>. La insuficiencia renal avanzada también afecta al aporte de fluidos en segmentos tubulares renales distales, si bien de forma aislada no suele ser causa de hiponatremia salvo que se acompañe de aportes elevados de agua libre<sup>5</sup>.

Una anamnesis y una exploración física cuidadosas suelen ser suficientes para establecer cómo está el volumen extracelular. En casos dudosos, pueden ser útiles algunas pruebas de laboratorio.

### Electrolitos urinarios

En situaciones de hipovolemia existen oliguria y un descenso en la excreción de Cl y Na (<15 mEq/l o <15 mEq/g de creatinina en orina). En su determinación debe excluirse la toma reciente de diuréticos. El Na en orina puede estar elevado aunque exista depleción de volumen si acompaña a un anión (como en el caso de la bicarbonaturia de

los vómitos recientes). El cloro urinario puede estar elevado si hay un catión en exceso que obliga a la excreción de cloro como en las acidosis metabólicas de origen extrarrenal (p. ej., diarrea, en la que el  $\text{Cl}^-$  acompaña a la eliminación de  $\text{NH}_4^+$  renal)<sup>1,5</sup>.

### Osmolalidad urinaria

Si es inferior a 100 mOsm/kg en el seno de hiponatremia hay que descartar una polidipsia primaria, una ingesta escasa de solutos, o un *reset osmostat* tras una prueba de sobrecarga de agua.

### Urea y ácido úrico plasmáticos

Al contrario de lo que ocurre en situaciones de hipovolemia, en las que aumenta la concentración plasmática de urea y ácido úrico, por una mayor reabsorción en el túbulo proximal renal, en el SIADH las concentraciones suelen estar disminuidas o en el rango inferior de la normalidad, debido a una mayor excreción<sup>1,5</sup>.

### Vasopresina plasmática

La demostración de niveles plasmáticos de vasopresina inadecuadamente elevados para la osmolalidad plasmática puede ser de utilidad en casos concretos, si bien no se recomienda de manera sistemática, ya que una osmolalidad urinaria por encima de 100 mOsm/kg en el seno de hipoosmolalidad plasmática es suficiente para indicar un exceso de ADH circulante.

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de SIADH**

#### Esenciales

- Hiponatremia hipomomolar:  $\text{Na}^+$  <135 mEq/l y osmolalidad plasmática <280 mOsm/kg
- Normovolemia
- Osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada (>100 mOsm/kg)
- $\text{Na}^+$  urinario inapropiadamente elevado.  $\text{Na}^+$  >40 mEq/l si la ingesta de agua y sal es normal. Habitualmente ( $\text{Na}^+$  +  $\text{K}^+$ ) > $\text{Na}^+$
- Exclusión de hipotiroidismo y déficit de glucocorticoides
- Ausencia de tratamiento reciente con diuréticos

#### Suplementarios

- Test de sobrecarga de agua: incapacidad de eliminar al menos el 90% de una carga de agua de 20 ml/kg administrada en 4 horas y/o incapacidad de disminuir la osmolalidad urinaria a <100 mOsm/kg
- Niveles de ADH plasmáticos inapropiadamente elevados a la osmolalidad plasmática
- Ausencia de mejoría en la natremia con suero salino isotónico, pero sí con restricción de líquidos
- Uricemia <4 mg/dl, BUN <10 mg/dl, FENa >1%

BUN: nitrógeno ureico en sangre; FENa: excreción fraccional de sodio.

Una vez confirmada la situación de normovolemia, deben excluirse las alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, déficit de glucocorticoides que incluye el síndrome de Addison y el déficit de hormona adrenocorticotropa [ACTH] en los pacientes neuroquirúrgicos), y las causas fisiológicas de liberación no osmótica de ADH ya comentadas y muy importantes en pacientes quirúrgicos (ansiedad, dolor, náuseas y vómitos).

Los criterios diagnósticos del SIADH no se han modificado ostensiblemente desde la descripción del síndrome por Bartter y Schwartz en 1967, y se detallan en la tabla 2<sup>1,6</sup>. Debe reseñarse que la osmolalidad urinaria no tiene por qué ser superior a la plasmática, sino que debe ser superior a la máxima capacidad de dilución urinaria (<100 mOsm/kg). Habitualmente es inferior a 275 mOsm/kg. Si no se dispone de osmolalidad urinaria, la comparación entre los cationes en sangre y en orina es una buena estimación del aclaramiento de agua libre de electrolitos. En el SIADH habitualmente la suma del  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  urinarios superará al  $\text{Na}^+$ . Su determinación seriada es sencilla, económica y de gran interés práctico no sólo para el diagnóstico, sino también para evaluar la respuesta al tratamiento<sup>1</sup>.

En función del patrón de secreción de vasopresina se han descrito varios subtipos de SIADH<sup>5</sup>:

1. Liberación autónoma de ADH. La ADH plasmática está siempre elevada. Representa aproximadamente un tercio de los pacientes con SIADH y suele asociarse con neoplasias en las que existe una producción continua de ADH por las células tumorales.
2. *Reset Osmostat*. La regulación de la liberación de ADH es normal, pero con osmolalidades más bajas. Ante una sobrecarga de agua producirán una orina hipotónica que dejará de estarlo antes de que se normalice la osmolalidad plasmática. Son pacientes que no tienen riesgo de que se agrave su hiponatremia aunque aumenten el aporte de agua libre. Suponen otro tercio de casos.
3. Estímulos aferentes no osmóticos. Los osmorreceptores del hipotálamo se estimulan por vías distintas a la hiperosmolalidad y liberan ADH a pesar de que exista hiponatremia. Se asocian con lesiones pulmonares y/o del sistema nervioso central.
4. Miscelánea. Incluye el síndrome de antidiuresis inadecuada en la que hay una disminución en el aclaramiento renal de agua libre a pesar de que no se detecte ADH circulante. Son pacientes con mutaciones del gen del receptor V2 en quienes dicho receptor se activa con concentraciones de ADH muy bajas, indetectables con los métodos analíticos convencionales.

### ETIOLOGÍA

El SIADH es un síndrome producido por múltiples trastornos clínicos que se resumen en la tabla 3<sup>1,5</sup>. Los más frecuentes son los fármacos y las neoplasias. Entre los primeros, los implicados con más frecuencia son los inhibidores de la recaptación de la serotonina, en los que la incidencia comunicada de SIADH

es de 3,5-6,3/1.000 pacientes/año<sup>7</sup>. Las neoplasias que con más frecuencia se asocian con el SIADH son las pulmonares. También hay que considerar algunas drogas de diseño como el éxtasis, que aumentan la liberación de ADH. Dado que el consumo de esta droga se acompaña habitualmente de la ingesta de grandes cantidades de agua, se han descrito casos de encefalopatía hiponatémica por dicho consumo<sup>8</sup>.

## TRATAMIENTO

Las líneas generales del tratamiento de la hiponatremia ya se han comentado en otros artículos de esta monografía. En resumen, la hiponatremia grave sintomática precisa de un tratamiento precoz y enérgico, habitualmente con suero salino hipertónico, y de forma controlada para evitar correcciones excesivamente rápidas del Na plasmático<sup>1</sup>. La hiponatremia crónica es mucho menos sintomática por el proceso de adaptación cerebral mediante el cual el cerebro se deshace de osmoles activos y de agua intracelular. Por ello, tradicionalmente se considera que sólo deben tratarse de forma activa las hiponatremias graves (Na  $<125$  mEq/l). Sin embargo, cualquier grado de hiponatremia puede acompañarse de alteraciones neurológicas sutiles, que incluyen cefalea, dificultad de concentración, inestabilidad, aumento en las caídas, confusión y desorientación<sup>9</sup>. En un estudio de casos y controles con 122 pacientes con hiponatremia por SIADH el riesgo de caídas fue cuatro veces superior que en la población normonatémica control. No hubo diferencias en el riesgo de caídas en aquellos pacientes con hiponatremia moderada (130-132 mEq/l) frente a los que presentaban hiponatremia grave (115-117 mEq/l)<sup>10</sup>. Por otra parte, la hiponatremia aumenta claramente el riesgo de morbimortalidad, prolonga los tiempos de hospitalización y en un estudio reciente se muestra cómo los pacientes hospitalizados con hiponatremia que no fueron tratados específicamente de la hiponatremia durante su ingreso hospitalario tuvieron mayores tasas de mortalidad que los que sí fueron tratados<sup>11</sup>. Por lo tanto en todo paciente con SIADH e hiponatremia deben establecerse estrategias terapéuticas para intentar normalizar la natremia en la medida de lo posible.

Si existe una causa subyacente de SIADH debe tratarse, lo que resulta sencillo en el caso de que sea secundario a fármacos, retirándolos. Sin embargo, en muchas ocasiones la enfermedad subyacente es crónica o de difícil tratamiento. En estos casos, hay que afrontar un tratamiento crónico, dado que la alteración en la vasopresina va a limitar permanentemente la eliminación renal de agua.

La hiponatremia del SIADH es un trastorno del agua en la que no hay déficit de ClNa, por lo que la administración de suero salino isotónico no será eficaz. El riñón se desembarrará del aporte extra de Na y retendrá el agua administrada con el salino. El suero salino hipertónico, como se ha comentado, se reservará para la hiponatremia grave

**Tabla 3. Causas de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética**

### 1. Tumores:

- Pulmonar/mediastínico
- No torácico (cáncer de próstata, páncreas, vejiga, estómago, duodeno, colon, ovario, linfomas, sarcomas, mesoteliomas, melanoma)

### 2. Alteraciones del sistema nervioso central:

- Lesiones de masa: tumores, abscesos, hematoma subdural
- Enfermedades inflamatorias: encefalitis, meningitis, lupus, porfiria aguda intermitente
- Patología vascular (trombosis, hemorragia subaracnoidea, etc.)
- Enfermedades degenerativas/desmielinizantes: síndrome de Guillain-Barré, lesiones medulares
- Otros: traumatismos, psicosis, sarcoidosis, *delirium tremens*, hidrocefalia, etc.

**3. Fármacos:** antiinflamatorios no esteroideos, bromocriptina, carbamacepina, ciprofloxacino, clorpropamida, cisplatino, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, desmopresina, éxtasis (3,4-metilendioxitmetanfetamina), fenotiazina, haloperidol, ifosfamida, inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, imatinib, interferón-alfa, inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), inhibidores de monoaminooxidasa, levamisol, lorcainida, metotrexato, melfalán, nicotina, oxicodona, oxcarbazepina, opiáceos, tricíclicos, vincristina, vinblastina

### 4. Patología pulmonar:

- Infecciones: neumonía (viral, bacteriana, tuberculosis)
- Mecánicas/ventilatorias: insuficiencia respiratoria aguda o neumotórax

### 5. Miscelánea: infección por VIH, idiopática

sintomática. Bajo estas premisas las opciones terapéuticas para el tratamiento del SIADH son las siguientes:

## Restricción hídrica

Es la primera medida terapéutica eficaz y segura. Se recomiendan entre 500 y 1.000 ml/día. La determinación de los iones en la orina puede orientar sobre la intensidad de la restricción hídrica, como se recoge en la tabla 4<sup>12</sup>. El problema es que es muy difícil mantener la restricción hídrica durante un tiempo prolongado, ya que los pacientes con SIADH tienen sed como consecuencia de una disminución del dintel osmótico para aquélla<sup>13</sup>. El impacto de la restricción hídrica sobre la concentración de sodio es modesto, con incrementos en torno a 1-2 mEq/l. Algunos pacientes responden mejor a esta estrategia, que en to-

dos los casos es muy útil y necesaria para evitar que la hiponatremia se agrave.

### Aumento de la carga de solutos

Si no hay contraindicación es aconsejable aumentar el aporte de proteínas y de sal, ya que aumentará la carga diaria de solutos a excretar y, por tanto, la eliminación renal de agua que acompaña inevitablemente a esta excreción de solutos<sup>3</sup>. Su principal problema es que es muy difícil que los pacientes cumplan la restricción hídrica si se les aumenta el aporte de sal de la dieta.

Otro soluto que puede utilizarse es la urea, por su capacidad de inducir diuresis osmótica aumentando la eliminación de agua. La dosis que debe administrarse es de 30-60 g/día en varias dosis. El problema de este tratamiento es que la urea no está comercializada para su administración oral, su olor y su sabor son desagradables y los pacientes no la toleran bien. No existe experiencia sobre su tolerancia y utilidad en la administración crónica. Puede ser una alternativa en pacientes con alimentación enteral por sonda<sup>14</sup>.

### Demeclociclina

Derivado de la tetraciclina, es un antibiótico que induce diabetes insípida en el 60% de los pacientes. La dosis empleada es 600-1.200 mg/día. La respuesta, en forma de poliuria, suele demorarse dos-cinco días tras el inicio del tratamiento y puede ser muy llamativa. Es un fármaco nefrotóxico, en especial si existe una hepatopatía crónica, por lo que debe monitorizarse de forma estrecha la función renal<sup>14</sup>. No está comercializado en España y no está autorizado ni por la Food and Drug Administration (FDA) ni por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la hiponatremia por SIADH.

### Litio

Fármaco estabilizador del estado de ánimo que también produce diabetes insípida nefrogénica en el 30% de los pacientes por la disminución en la expresión de acuaporinas. No se utili-

**Tabla 4.** Iones en sangre y en orina e intensidad de la restricción hídrica en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

(Na <sup>o</sup> + Ko)/Nap	Ingesta hídrica recomendada
>1 <sup>a</sup>	< 500 ml/día
≈1	500-700 ml/día
<1	<1.000 ml/día

<sup>a</sup> En estos casos algunos autores consideran que la restricción hídrica va a ser muy difícil de mantenerse en el tiempo y aconsejan iniciar tratamiento con vaptanes.

Na<sup>o</sup>: sodio urinario; Ko: potasio urinario; Nap: sodio plasmático.

za para el SIADH por el elevado perfil tóxico del fármaco y por la impredecibilidad de sus acciones renales<sup>15</sup>.

### Vaptanes

Son de uso creciente. Su mecanismo de acción y utilidad en el SIADH se detallan a continuación.

### VAPTANES EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

La acción de la vasopresina está mediada por su interacción con diversos receptores transmembrana. Se distinguen tres subtipos de receptores acoplados a proteínas G (V1a, V1b y V2) que están ampliamente distribuidos en distintos tipos celulares y con respuestas fisiológicas muy diversas<sup>16</sup>. La acción antidiurética de la vasopresina está mediada por los receptores V2 localizados en la porción basolateral de las células del túbulo colector renal. Su activación favorece la expresión de acuaporina 2 en la membrana luminal de estas células y, por tanto, la reabsorción renal de agua gracias a la hiperosmolaridad de la médula renal generada por el mecanismo contracorriente renal<sup>17</sup>.

Los vaptanes son fármacos no peptídicos antagonistas competitivos de los receptores de la vasopresina que, por su actuación sobre los receptores V2, inducen eliminación de agua libre sin afectar a la eliminación de electrolitos. Por tanto, son fármacos acuáréticos, a diferencia de los diuréticos, que ejercen su acción diurética en otros segmentos tubulares renales y mediante el aumento en la excreción de sodio<sup>18</sup>.

Se dispone de varios vaptanes, con algunas diferencias en su farmacocinética y en la clase de receptor que antagonizan, como se recoge en la tabla 5<sup>18-20</sup>. En Europa sólo está autorizado el tolvaptán para el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH. En Estados Unidos, la FDA ha aprobado tanto el tolvaptán (vía oral), como el conivaptán (vía parenteral), para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica y euvolémica, que incluye a pacientes con SIADH, insuficiencia cardíaca o cirrosis. El tolvaptán actúa sobre el receptor V2 y el conivaptán sobre los receptores V2 y V1a. Este último receptor media respuestas vasoconstrictoras y su bloqueo puede tener relevancia clínica en los pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>19</sup>.

Todos ellos son inhibidores del citocromo P450, por lo que pueden interaccionar con fármacos que actúen sobre esta enzima (ketoconazol, diltiazem, rifampicina, barbitúricos, etc.). Dado que el inhibidor más potente es el conivaptán y para disminuir el riesgo de interacciones medicamentosas, la FDA sólo ha aprobado este fármaco por vía parenteral. La vida media de los vaptanes es de 5-14 horas, por lo que deben administrarse diariamente<sup>20</sup>.

## Resultados clínicos de los vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia asociada al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Existe suficiente experiencia clínica en estudios controlados sobre la utilización de los vaptanes en la hiponatremia normovolémica e hipervolémica<sup>21-23</sup>. En una revisión sistemática de Rozen-Zvi publicada en el año 2010<sup>21</sup> se incluyeron 15 estudios aleatorizados con un total de 1.619 pacientes. De ellos, seis fueron estudios con tolvaptán, con un total de 938 pacientes. Cinco de los estudios incluyeron sólo hiponatremia hipervolémica, dos sólo SIADH y ocho, todo tipo de hiponatremias normovolémicas o hipervolémicas. La duración media del tratamiento fue de 25 días (4 días a un año) y el seguimiento medio fue de 287 días (4 días a un año). El tratamiento con vaptanes se asoció con un incremento en la respuesta precoz (normalización o incremento superior a 5-6 mEq/l en la natremia en los días 3-7 de tratamiento), riesgo relativo (RR): 3,15 (intervalo de confianza [IC] 2,27-4,37), y en la respuesta tardía (normalización o incremento superior a 5-6 mEq/l en la natremia a partir del séptimo día de tratamiento, RR: 2,27 (IC: 1,79-2,89). No hubo diferencias en las tasas de respuesta si, además de los vaptanes, se asoció restricción hídrica. El tratamiento con vaptanes se acompañó, como era de esperar, de un incremento en la osmolalidad sérica, diuresis y aclaramiento de agua libre. En este metanálisis no hubo diferencias en la mortalidad entre grupo de intervención y grupo control, y tampoco en la tasa de efectos secundarios graves, abandonos terapéuticos, hipernatremias o hipotensión arterial. Sí hubo más sed en los pacientes tratados con vaptanes: RR 3,22 (1,68-6,15), al igual que más casos de corrección rápida de la natremia: RR: 2,52; 1,26-5,06), sin que se comunicaran casos de mielínolisis pontina. Las tasas de respuesta fueron superiores en los estudios que analizaron fundamentalmente a pacientes con hiponatremia normovolémica. En la hiponatremia hipervolémica la respuesta es algo inferior, probablemente porque los pacientes con estados edematosos tienen una gran avidez para reabsorber sodio y agua en el túbulo proximal, lo que puede limitar el aporte distal de agua libre.

Respecto al único vaptán autorizado por la EMA, el tolvaptán, varios ensayos clínicos han confirmado la utilidad de este fármaco para corregir la hiponatremia asociada con la cirrosis, la insuficiencia cardíaca o el SIADH, en comparación con la restricción hídrica o el placebo. Los más relevantes por el número

de pacientes incluidos son los estudios SALT-1 y SALT-2<sup>24</sup>, dos estudios multicéntricos, controlados con placebo, de idéntico diseño, en los que se analiza la utilidad del tolvaptán en pacientes con hiponatremia normovolémica o hipervolémica (Na <135 mEq/l). La dosis inicial de tolvaptán fue de 15 mg/día y se incrementó progresivamente hasta 60 mg/día o hasta conseguir normalizar la natremia. El grupo tratado con tolvaptán (n = 225) aumentó de forma significativa la natremia respecto al grupo placebo (n = 223) tanto en el día 4 (4,33 [2,87] frente a 0,42 [2,54] mEq/l; p <0,001), como en el día 30 (6,20 [3,92] frente a 1,84 [3,83] mEq/l; p <0,001). Los efectos secundarios más relevantes fueron la sequedad de boca y la sed en el grupo tratado con tolvaptán. Cuatro pacientes (1,8%) corrigieron la hiponatremia de forma rápida (>12 mmol/día), sin consecuencias. Cabe destacar, al igual que en otros estudios llevados a cabo con vaptanes, la resistencia al fármaco que se analiza en el estudio SALT-2 y que fue del 17% en la insuficiencia cardíaca, del 37% en la cirrosis y del 11% en el SIADH.

Recientemente se han comunicado los resultados del SALT-1 y SALT-2 específicamente en los pacientes con SIADH (n = 110 del total de 448)<sup>25</sup>. En los grupos tolvaptán y placebo, el 57,7 y el 50,0%, respectivamente, tenían Nap <130 mEq/l). Los incrementos en la natremia en el grupo tratado con tolvaptán frente a placebo fueron significativos tanto en el día 4 (5,28 [3,35] frente a 0,47 [2,81] mEq/l; p <0,0001), como en el día 30 (8,07 [4,55] frente a 1,89 [4,13] mEq/l; p <0,0001). La suspensión del tolvaptán se siguió de un retorno a los valores basales de hiponatremia en los siguientes siete días tras la suspensión, lo que indica que en el SIADH la acción acuarética del vaptán era necesaria para mantener la natremia. Sólo tres de los 51 pacientes tratados con tolvaptán en esta cohorte tuvieron una rápida corrección de la natremia (>12 mEq/l en 24 h y/o >18 mEq/l en 48 h), sin consecuencias clínicas. La ingestión de líquido durante todo el estudio fue superior en el grupo del tolvaptán, si bien la pérdida neta de fluido fue mayor debido al aumento de la diuresis respecto al grupo placebo. A diferencia de lo detectado en toda la cohorte de los estudios SALT-1 y SALT-2, en los pacientes con SIADH se demostró un efecto positivo y significativo del tolvaptán en el componente físico del cuestionario de salud SF-12 (puntuación: 3,64 [9,55] frente a -0,16 [8,85]; p <0,019) y casi significativo en el componente mental del mismo cuestionario (puntuación: 5,47

**Tabla 5.** Antagonistas de los receptores de vasopresina

Fármaco	Selectividad receptor	Índice selectividad receptor (K1V1a:K1V2)	Vía	Vida media (h)	Dosis	Excreción de sodio urinaria
Tolvaptán	V2	29:1	Oral	6-8	15-60 mg	No cambia
Conivaptán	V1a/V2	10:1	Oral/i.v.	3,1-7,8	40-80 mg	No cambia
Lixivaptán	V2	100:1	Oral	7-10	50-100 mg	No cambia a dosis bajas. Aumenta a dosis altas
Satavaptán	V2	112:1	Oral	14-17	5-25 mg	No cambia

[12,01] frente a  $-0,45$  [9,66];  $p = 0,051$ ). También se constató un descenso en la estancia hospitalaria de los pacientes con hiponatremia más grave que recibieron el fármaco acuarético. Esta serie de pacientes con SIADH es la mayor publicada hasta la fecha y muestra cómo el tolvaptán permite corregir la hiponatremia, es bien tolerado, disminuye la necesidad de restricción hídrica y mejora la situación física y mental autopercibida.

### Efectos secundarios y tolerancia a largo plazo

En los ensayos clínicos realizados con tolvaptán los efectos secundarios más prevalentes han sido la sed (7,7-40,3%), la sequedad de boca (4,2-23%) y la poliuria (0,6-32%). Otros efectos secundarios en más de un 2% respecto a placebo son astenia (9%), anorexia (4%), hiperglucemia (6%) y estreñimiento (7%)<sup>22</sup>. La tolerancia al fármaco es buena, con suspensiones del mismo similares a las del placebo. No se han descrito casos de mielínolisis pontina con la utilización de los vaptanes.

Una de las incógnitas que existía hasta hace poco con el uso de los vaptanes en la hiponatremia es su eficacia y seguridad en el tratamiento a largo plazo, ya que la mayoría de los ensayos clínicos mostraban resultados tras pocas semanas de tratamiento. El estudio EVEREST, que analizó la utilidad del tolvaptán en una amplia cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca, refirió la seguridad del fármaco tras un seguimiento medio de 9,9 meses, si bien menos del 10% de los pacientes tenían hiponatremia<sup>26</sup>. En el estudio SALTWATER<sup>27</sup>, extensión de los estudios SALT-1 y SALT-2, se mantuvo el tratamiento con tolvaptán oral durante una media de 701 días en 111 pacientes con hiponatremia normovolémica o hipervolémica. El 52,3% de ellos tenían SIADH. El Na sérico medio pasó de 130,8 a  $>135$  mEq/l tras 14 días de tratamiento y se mantuvo en el rango de la normalidad durante todo el seguimiento, si bien los cirróticos, como se ha comunicado en otros estudios realizados con vaptanes, tuvieron tasas de respuesta inferiores. Los efectos secundarios más prevalentes fueron los ya comentados con anterioridad (polaquiuria, sed, sequedad de boca y astenia). Hubo seis efectos adversos asociados con la medicación que obligaron a la suspensión del fármaco. Hubo 18 casos de hipernatremia (Na  $>145$  mEq/l) que se resolvió en 17 de ellos, y que obligaron a la suspensión del tolvaptán en un paciente. La conclusión es que la administración prolongada de tolvaptán permite mejorar la natremia y disminuir la restricción hídrica con un perfil de seguridad aceptable.

### Indicaciones actuales de los vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia asociada al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

En Europa sólo está autorizado y comercializado el tolvaptán oral para el tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia se-

cundaria al SIADH. El tratamiento debe iniciarse en el medio hospitalario con el objetivo de monitorizar estrechamente tanto el sodio sérico como la volemia. La dosis de inicio es de 15 mg/día. La forma de titular la dosis y las recomendaciones generales sobre la utilización de los vaptanes se recogen en la tabla 6.

En Estados Unidos, la FDA ha autorizado y comercializado dos vaptanes, el tolvaptán oral y el conivaptán parenteral, este último exclusivamente para uso hospitalario. El tolvaptán está indicado en el tratamiento de la hiponatremia tanto hipervolémica como normovolémica (Na  $<125$  mEq/l o menos marcada si es sintomática y es refractaria a la restricción hídrica), e incluye a pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o SIADH.

No deben utilizarse en la hiponatremia hipovolémica, dado el riesgo de agravar la depleción de volumen por el efecto acuarético de estos fármacos<sup>14</sup>.

A la hora de plantearse el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH con un vaptán existen, sin embargo, algunas consideraciones e incógnitas que deben tenerse en cuenta y que se irán aclarando a medida que se disponga de más experiencia y de más ensayos clínicos.

**Tabla 6.** Administración de vaptanes en la hiponatremia normovolémica o hipervolémica: recomendaciones

#### Tolvaptán

- Iniciar tratamiento en el ámbito hospitalario
- Dosis de inicio: 15 mg vía oral
- Liberalizar restricción hídrica
- Evaluar respuesta a las 6-8 horas por si hubiera un incremento demasiado rápido de la natremia
- Evaluar respuesta a las 24 horas, modificando la dosis de tolvaptán en días sucesivos (dosis máxima 60 mg/día)
- Si la Nap aumenta demasiado rápido ( $\uparrow$ Nap  $>5$  mEq/l en 8 horas o  $>12$  mEq/24 h o  $>18$  mEq/48 h) valorar:
  - Suspender/disminuir la siguiente dosis de tolvaptán
  - Aumentar aporte hídrico
  - Administrar desmopresina en casos seleccionados (poliuria y osmolalidad urinaria  $<200$  mOsm/kg)
- La duración del tratamiento se hará de acuerdo a la etiología del SIADH (ver texto)

#### Conivaptán

- Administrar siempre en el ámbito hospitalario (vía parenteral)
- Dosis de inicio 20 mg intravenosos en 30 minutos, seguidos de perfusión continua, 20 mg/24 h
- Evaluar respuesta a las 6-8 horas
- Mantener perfusión continua a dosis de 20/40 mg/día, en función de la natremia
- Máxima duración del tratamiento, 4 días

1. **Efectos sobre morbilidad a largo plazo.** Se sabe que la hiponatremia es un factor de riesgo de mortalidad y de morbilidad hospitalaria. Además, se asocia con osteoporosis e inestabilidad, lo que aumenta el riesgo de fracturas, incluso con hiponatremias leves. Sin embargo, está por establecer en ensayos clínicos controlados si, en el SIADH, la normalización de la natremia con vaptanes permitirá disminuir el riesgo de morbilidad, el de caídas o el de fracturas, ya que la evidencia de la que se dispone es escasa. En el estudio EVEREST<sup>26</sup>, el tratamiento con tolvaptán permitió acortar la estancia hospitalaria en dos días, si bien la mayoría de los pacientes no tenían hiponatremia. Los estudios SALT-1 y SALT-2 restringidos al SIADH mostraron mejoras subjetivas en los cuestionarios de salud físicos. En un análisis prospectivo de los ingresos hospitalarios en dos hospitales de Boston en los años 2000-2003<sup>28</sup>, los pacientes con hiponatremia tenían más comorbilidad que los normonatremicos y mayor riesgo de mortalidad al año de ser dados de alta. Además, la resolución de la hiponatremia durante el ingreso disminuyó el riesgo de mortalidad al año, respecto a los que no corrigieron el trastorno electrolítico. Hasta que no se disponga de estudios controlados que analicen si el tratamiento con vaptanes y la normalización de la natremia disminuye la morbilidad, seguirá la controversia sobre si los pacientes fallecen de hiponatremia o con hiponatremia<sup>29</sup>.
2. **Coste-efectividad.** Los vaptanes son fármacos caros. De acuerdo con el precio del tolvaptán autorizado en España<sup>30</sup>, el tratamiento crónico del SIADH a la dosis inicial recomendada por el laboratorio (15 mg/día) es de 78 €/día. No hay, hasta la fecha, estudios con vaptanes que justifiquen los costes de estos fármacos en beneficios claros para el paciente y para los sistemas de salud<sup>29</sup>.
3. **Hiponatremia grave sintomática.** Si bien conceptualmente es muy atractivo el uso de fármacos acuaréticos para aumentar la excreción de agua libre en el tratamiento de la hiponatremia aguda o grave sintomática, no existen estudios clínicos al respecto y tampoco hay estudios comparativos con el suero salino hipertónico, que de acuerdo a las guías clínicas, constituyen el tratamiento de elección de estos casos<sup>14</sup>. Por otra parte, las formulaciones orales de vaptanes tardan dos-cuatro horas en iniciar su acción, por lo que probablemente no serán útiles en la hiponatremia grave sintomática, al menos en monoterapia. La asociación de suero salino hipertónico con vaptanes permitiría, al menos conceptualmente, corregir de forma rápida unos pocos mEq/l la natremia y evitar la sobrecarga de volumen extracelular precipitada por el salino hipertónico. Exigiría un control muy frecuente del sodio sérico y de la volemia. En el momento actual no existe información clínica sobre la utilidad de este abordaje terapéutico.
4. **Hiponatremia crónica leve o moderada del SIADH.** Ésta es la principal indicación de los vaptanes en el SIADH, en especial si el paciente no responde a la restricción hídrica, o si tiene una hiponatremia importante (Na <125 mEq/l), aunque no presente sintomatología aparente. Debe iniciarse en el medio hospi-

talario (tabla 6). Posteriormente, la decisión de continuar el tratamiento de forma ambulatoria dependerá de varias circunstancias:

- a) Incapacidad para tolerar la restricción hídrica.
- b) Etiología del SIADH. Si es por fármacos que pueden suspenderse, o si el desencadenante es una infección respiratoria o una insuficiencia respiratoria es de esperar que en unos días se normalice la situación, por lo que no habría necesidad de continuar con el vaptán. Si, por el contrario, la causa del SIADH es una neoplasia, o una insuficiencia respiratoria crónica con reagudizaciones muy frecuentes, o idiopática (en el anciano), es de esperar que se precise de un tratamiento crónico ambulatorio con estos fármacos, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores.
- c) Persistencia de inestabilidad en la marcha o riesgo alto de fractura.
- d) Aparición de nuevos episodios de hiponatremia que precisen ingreso hospitalario.

Está por definir si debe haber una cifra de Na sérico por debajo de la cual debe considerarse el tratamiento con los vaptanes (como el referido en la ficha técnica de la autorización del tolvaptán por la FDA, en la que se establece indicación de tratamiento de la hiponatremia con Na plasmático inferior a 125 mEq/l o cifras superiores si hay sintomatología). La mayoría de los pacientes con SIADH e hiponatremia crónica tienen el Na sérico en torno a 125-135 mEq/l, y parece razonable que puedan beneficiarse de fármacos eficaces y seguros que les permita normalizar la natremia, relajar la restricción hídrica, en especial si se demuestra en estudios clínicos controlados la eficacia de los vaptanes en términos de morbilidad y de coste-efectividad.

## CONCLUSIONES

1. La hiponatremia se asocia con mayor comorbilidad y mortalidad. Se desconoce si el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH permitirá disminuir esta mayor morbilidad.
2. Existe cada vez más experiencia con el uso de los vaptanes para el tratamiento de la hiponatremia crónica del SIADH que confirma la utilidad, eficacia y seguridad de estos fármacos tanto a corto como a largo plazo.
3. El tratamiento con vaptanes de la hiponatremia asociada al SIADH precisa de una monitorización frecuente para individualizar las dosis. Aproximadamente un 10% de pacientes con SIADH no responderán a estos fármacos.
4. Son necesarios estudios clínicos controlados que demuestren la eficacia de los vaptanes en términos de coste-efectividad y de morbilidad, dado el elevado coste de estos fármacos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Albalate M, Alcázar R, De Sequera P. Alteraciones del sodio y del agua. In: Lorenzo V, López-Gómez JM, Martín de Francisco AL, Hernández D, eds. *Nefrología al Día* (first ed.). Barcelona:Grupo Editorial Nefrología; 2010. p. 163-80.
- Anderson R, Chung H, Kluge R, Schrier R. Hyponatremia. A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985;102:164-8.
- Velasco MV, Runkle I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Suppl 2):22-9.
- Gill G, Leese G. Hyponatremia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J* 1998;74:516-23.
- Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB, eds. *Fluid, electrolyte, and acid-base physiology. A problem-based approach* (4th ed.). Philadelphia:Saunders;2010. p. 314-63.
- Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol* 2010;162:S5-S12.
- Wilkinson T, Begg E, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:211-7.
- Holden R, Jackson MA. Near-fatal hyponatraemic coma due to vasopressin over-secretion after "ecstasy" (3,4-MDMA). *Lancet* 1996;347:105.
- Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Suppl 2):30-40.
- Rennebog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71-8.
- Hoorn EJ, Lindemnas J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6.
- Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
- Smith D, Moore K, Tormey W, Baylis PH, Thompson CJ. Downward resetting of the osmotic threshold for thirst in patients with SIADH. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:31019-23.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11A):S1-S21.
- Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010;162:S13-S18.
- Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int* 1996;49:1706-11.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney. From molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002;82:205-44.
- Villabona C. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Suppl 2):41-52.
- Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124-30.
- Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:161-8.
- Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin Receptor Antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2010;56:325-37.
- Nemerovski C, Hutchinson DJ. Treatment of hypervolemic or euvolemic hyponatremia associated with heart failure, cirrosis, or the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with tolvaptan: a clinical review. *Clin Ther* 2010;32 1015-32.
- Sequera P, Albalate M, Alcázar R. ¿Son los vaptanes fármacos eficaces y seguros en el tratamiento de la hiponatremia? *Nefrología* 2009;29(S6):21-3.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide M. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2009-12.
- Verbalis FG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol* 2011;164:725-32.
- Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: The EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857-65.
- Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int* 2011;80:594-600.
- Acuerdos adoptados por la comisión interministerial de precios de los medicamentos de 25 de mayo de 2010. Ministerio de Sanidad y Consumo, España. Available at: <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/financiacion/documentos/acuerdosCIPM25Mayo2010.pdf>. Access: 04/08/2011.