

Trastornos del agua en el síndrome cardiorrenal

V. Barrio Lucia¹, G. Fernández Juárez²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Fundación de Alcorcón. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):29-34

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11146

RESUMEN

La hiponatremia es un hallazgo frecuente en la insuficiencia cardíaca crónica descompensada y se asocia con resultados adversos, como mayor tasa de reingresos y aumento de mortalidad. Aunque es un marcador independiente de gravedad, su papel causal en la patogenia y progresión de la insuficiencia cardíaca no está claramente definido. En la actualidad no hay guías clínicas consensuadas que recomienden cuál sería el mejor abordaje terapéutico de esta complicación, probablemente por la ausencia de evidencias en este sentido. De acuerdo con la fisiopatología de la enfermedad y el mecanismo de acción de los diuréticos de asa, la evidencia clínica disponible apoya su utilización en primera línea, al igual que la de los fármacos bloqueantes de los sistemas neurohumorales de compensación (SRAA o SNS) que limitan la excreción renal de agua libre. Varios estudios realizados en estos últimos años han demostrado la eficacia del tratamiento con antagonistas de los receptores de la hormona antidiurética (ADH) para corregir la hiponatremia hipervolémica asociada con la insuficiencia cardíaca, aunque su utilización de momento debería restringirse a aquellos pacientes refractarios al tratamiento convencional, por las dudas que existen con respecto a su impacto sobre la mortalidad global y cardiovascular.

CASO CLÍNICO

Mujer de 66 años con valvulopatía mitral reumática evolucionada (ecocardiograma: ventrículo izquierdo no dilatado ni hipertrofico con función sistólica conservada, dilatación moderada de aurícula izquierda, dilatación aneurismática de cavidades derechas y movimiento anómalo del septo con aplanamiento tanto sistólico como diastólico indicativo de sobrecarga de presión y volumen). Insuficiencia mitral de grado 2/4, insuficiencia tricuspídea grave que permite estimar una hipertensión pulmonar grave (PSAP 82 mmHg). Fibrilación auricular crónica anticoagulada.

En el último año presenta cinco ingresos por insuficiencia cardíaca de predominio derecho con distintos desencadenantes: infección respiratoria en dos ocasiones, bradicardia por hiper-

potasemia, vómitos por intoxicación digitálica y descompensación hiperglucémica.

En todos ellos presenta deterioro de función renal con recuperación parcial y en los tres últimos, hiponatremia. La analítica al alta del último ingreso muestra urea/cr 67/1,3 mg/dl y Na 135 mEq/l, mientras que hace un año tenía urea/cr 36/0,7 mg/dl y Na 142 mEq/l. La paciente ingresa de nuevo a las tres semanas del alta por clínica de insuficiencia cardíaca de predominio derecho. En la analítica de sangre destacan urea/cr 143/2,7 mg/dl, Na/K 128/5 mEq/l, osmolalidad plasmática 275 mOsm/kg y en orina de micción espontánea Na/K 23/33 mEq/l, cr 106 mg/dl y osmolalidad urinaria 280 mOsm/kg.

SÍNDROME CARDIORRENAL

Recientemente, se ha redefinido en una conferencia de consenso la clasificación del síndrome cardiorrenal (SCR) en cinco subtipos que reflejan la fisiopatología y el contexto temporal de la disfunción cardíaca y renal concomitantes¹. En general se podría definir el SCR como la repercusión aguda y/o crónica de la disfunción primaria de un órgano sobre el

otro. Existe una estrecha comunicación entre el corazón y los riñones a través de varias vías que incluyen la presión de perfusión renal, la presión de llenado cardíaca y la actividad neurohormonal, en particular del sistema nervioso simpático (SNS), del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y de los péptidos natriuréticos. Todos estos sistemas tienen receptores en el corazón, los riñones y en la pared vascular, y producen efectos que modulan el volumen efectivo circulante, el tono vascular y el gasto cardíaco, por lo que cualquier disfunción de cualquiera de estos dos órganos, corazón o riñón, que alteren de forma primaria o secundaria como me-

Correspondencia: Vicente Barrio Lucia

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Sofía.

San Sebastián de los Reyes. Madrid.

vbarriol@senefro.org

CONCEPTOS CLAVE

1. La insuficiencia cardíaca descompensada se asocia con frecuencia con insuficiencia renal y con hiponatremia hipervolémica.
2. Ambos trastornos son marcadores independientes de gravedad y de mortalidad.
3. El bajo volumen efectivo circulante activa los mecanismos de compensación (sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona y liberación no osmótica de ADH) que conducen al desarrollo de hiponatremia.
4. El diagnóstico de la hiponatremia hipervolémica en este contexto es evidente por los síntomas y/o signos de sobrecarga de volumen extracelular y por los niveles elevados de péptido natriurético cerebral (BNP), aunque obliga a descartar otras causas como descompensación hiperglucémica en la diabetes mellitus, hipotiroidismo, o complicación del tratamiento con diuréticos tiazídicos.

canismo de compensación cualquiera de ellos, tendrá una importante repercusión en el otro órgano.

El SCR tipo 1 se define como un deterioro brusco de función cardíaca (p. ej., shock cardiogénico o insuficiencia cardíaca congestiva descompensada) que produce un fracaso renal agudo. En el tipo 2 de SCR, trastornos crónicos de la función cardíaca, como la insuficiencia cardíaca congestiva crónica, producen una insuficiencia renal crónica progresiva. El tipo 3 de SCR consiste en un deterioro brusco de función renal (p. ej., isquemia renal aguda o glomerulonefritis) que causa una disfunción cardíaca aguda, como insuficiencia cardíaca, arritmia o isquemia. En el tipo 4, un estado de fallo renal crónico y progresivo condiciona el deterioro de la función cardíaca, la hipertrofia ventricular izquierda y/o el aumento del riesgo de eventos cardiovasculares. El tipo 5 de SCR o secundario refleja la disfunción concomitante renal y cardíaca que ocurre en el seno de una enfermedad sistémica como, por ejemplo, la sepsis o la amiloidosis.

En el presente artículo se revisan los trastornos del agua y electrolitos que ocurren con frecuencia en la insuficiencia cardíaca congestiva aguda o crónica que condicionan los SCR tipos 1 o 2, sin entrar a describir en detalle las consideraciones fisiopatológicas de la disfunción renal secundaria.

FALLO RENAL Y TRASTORNOS DEL MANEJO DE AGUA Y ELECTROLITOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA DESCOMPENSADA

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las enfermedades más frecuentes en los diagnósticos de alta hospitalaria, su incidencia aumenta con la edad, sigue una curva creciente en las últimas décadas y se asocia con disminución de la supervivencia y con una importante limitación funcional, además de representar una importante porción de los costes sanitarios^{2,3}. Estas hospitalizaciones por IC se pueden complicar con fallo renal agudo

hasta en un tercio de los casos, lo que triplica la estancia media y aumenta de forma significativa la mortalidad. La estratificación secuencial por tres sencillas variables como la urea al ingreso ($> 0 < 43$ mg/dl), la presión arterial sistólica ($> 0 < 115$ mm Hg) y la creatinina sérica ($> 0 < 2,75$ mg/dl), aumenta de forma creciente el riesgo de mortalidad⁴ de los pacientes ingresados por IC desde un 2 hasta un 22%. Además, hasta un 25% de los pacientes con IC crónica presentan disminución del filtrado glomerular (FG), independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, y esta disminución del FG se asocia de forma inversa y creciente con la mortalidad⁵. Este aumento de riesgo de mortalidad asociado al deterioro de función renal es de magnitud comparable al asociado a otros importantes indicadores pronósticos en la IC como la fracción de eyección, y además tiene implicaciones terapéuticas.

Del mismo modo, se ha mostrado en registros de pacientes ingresados, así como en pacientes incluidos en ensayos clínicos de intervención en IC, que la presencia de hiponatremia, definida como una concentración de Na sérico < 135 mmol/l, es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en la IC, con una incidencia entre el 20 y el 25%. Al igual que lo que ocurre con el FG, es un marcador pronóstico de gravedad, ya que aquellos pacientes con hiponatremia tienen mayor necesidad durante el ingreso de tratamiento con fármacos inotrópicos, mayor necesidad de depuración extrarrenal, una mayor estancia media y el doble de riesgo de mortalidad si se comparan con los normonatremicos tanto en el episodio de ingreso (6 frente al 3%) como en el seguimiento a largo plazo⁶⁻⁸. En cerca de la mitad de los casos, se asocia con una fracción de eyección conservada, lo que demuestra que la hiponatremia es un marcador pronóstico de la IC tanto con disfunción ventricular sistólica como diastólica⁹. Esta asociación entre Na sérico y mortalidad sigue un patrón lineal dosis-dependiente, ya que los niveles más importantes de hiponatremia se asocian con mayor mortalidad y esta relación es independiente, ya que se mantiene aunque se ajuste el análisis por otras covariables con impacto en el pronóstico¹⁰.

Otro de los factores que deben controlarse en los pacientes ingresados con IC es el potasio sérico. Aunque hace años el trastorno más frecuente del potasio en la IC era la hipopotasemia (hasta el 15%) en relación con el tratamiento diurético, en la actualidad es la hiperpotasemia por el tratamiento generalizado en esta situación clínica con betabloqueantes que limitan la traslocación intracelular del potasio, junto con fármacos inhibidores del SRAA o bloqueantes de receptores de aldosterona, además de la disminución del aporte de Na al túbulo distal que limita la eliminación de K, sobre todo en presencia de disminución del FG¹¹, especialmente si es inferior a 30 ml/min. En este sentido, debe señalarse la utilidad del tratamiento diurético con acetazolamida¹² en casos de edema refractario asociado a alcalosis metabólica e hiperpotasemia por el bloqueo aldosterónico frecuente en estos pacientes.

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Varios factores, la mayor parte relacionados con la fisiopatología de la propia IC y otros, aunque sólo de forma marginal, con las medidas terapéuticas empleadas, explican el desarrollo de la hiponatremia en el seno de la IC, que es del tipo hipervolémico¹³ con retención de agua y Na y aumento del volumen extracelular y descenso de la natremia por exceso de agua en relación con el contenido total de Na. En estos pacientes, la hipoosmolalidad resulta de una mayor retención de agua con respecto al Na por una disminución del volumen efectivo circulante que condiciona un aumento en la reabsorción del FG no sólo en el túbulo proximal, sino también en el túbulo colector por el estímulo no osmótico en la secreción de ADH.

Aunque en condiciones normales el aumento de presión en la aurícula izquierda suprime la secreción de ADH, disminuye el tono adrenérgico y aumenta la secreción del péptido natriurético auricular, en la IC estos reflejos están disminuidos y existe una resistencia renal al efecto de los péptidos natriuréticos auriculares. Los factores que contribuyen al aumento en la reabsorción tubular proximal de Na resultan de una disminución de la presión de perfusión renal por el bajo gasto con activación del SNS y del SRAA. La dificultad en la excreción renal de agua libre se debe al aumento de su reabsorción en el túbulo proximal y al trastorno en la capacidad de dilución de los segmentos distales de la nefrona. La activación del SNS en la IC contribuye al aumento de la reabsorción de agua en el túbulo proximal, con la consiguiente disminución de aporte de líquido tubular a los segmentos distales de la nefrona. Además, la liberación de ADH bajo estímulos no osmóticos desempeña un papel crucial en el trastorno de la capacidad de dilución de los segmentos distales de la nefrona. En efecto, se ha demostrado de forma repetida la existencia de niveles desproporcionadamente elevados de ADH en relación con la osmolalidad plasmática en la IC. Además, en estas circunstancias, una sobrecarga acu-

sa no es capaz de suprimir los niveles de ADH, lo que pone de manifiesto la discordancia entre los niveles de ADH y la osmolalidad plasmática. Aunque la sensibilidad del control osmótico se mantenga, cambia el umbral, lo que produce una elevación persistente de ADH en presencia de hiponatremia e hipoosmolalidad.

Aunque la disminución del FG y del flujo tubular distal contribuye a limitar la excreción de agua libre, es realmente el efecto mediado por la liberación no osmótica de la ADH el factor dominante en la patogenia de la retención de agua libre e hiponatremia secundaria en la IC, ya que en condiciones normales la capacidad de excreción renal de agua libre supera los 20 l¹⁴. Otro factor que contribuye al desarrollo de la hiponatremia es la inducción de sed por los niveles elevados de angiotensina II, con el consiguiente aumento de ingesta hídrica.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de la hiponatremia hipervolémica en este contexto es evidente por la historia y exploración física con síntomas y/o signos de sobrecarga de volumen extracelular como edema periférico, ascitis, derrame pleural o edema pulmonar e hiponatremia por retención de exceso de agua. Los niveles de BNP elevados proporcionan una confirmación del laboratorio a la situación de expansión del volumen extracelular. La eliminación urinaria de Na suele ser baja (<30 mmol/l) como reflejo de la activación de los sistemas de compensación (SRAA y SNS) por el bajo volumen circulante efectivo.

Sin embargo, no hay que olvidar que existen otros factores que pueden contribuir o incluso ser los responsables de la hiponatremia asociada a la IC, como comorbilidades entre las que cabría destacar una descompensación hiperglucémica en la diabetes mellitus (en cuyo caso se trataría de una hiponatremia no hipoosmolar) o la presencia de un hipotiroidismo inducido por el tratamiento con amiodarona, así como complicación del tratamiento con diuréticos tiazídicos, especialmente en mujeres de edad avanzada y con bajo índice de masa corporal¹⁵. Los diuréticos tiazídicos bloquean el transporte de Na y Cl en el túbulo contorneado distal en la corteza renal, sin interferir con la función medular y la reabsorción de agua mediada por la ADH. Además, algunos datos *in vivo* sugieren que las tiazidas aumentan la permeabilidad y la reabsorción de agua en el túbulo colector medular por un efecto independiente de la ADH¹⁶. La combinación de un aumento en la excreción urinaria de Na y K (por el efecto diurético) más una reabsorción aumentada de agua (por efecto de ADH), resulta en la excreción de orina con concentración de Na y K más alta que la del plasma, lo que promueve directamente el desarrollo de hiponatremia independientemente del grado de ingesta de agua.

TRATAMIENTO CONVENCIONAL

El tratamiento de la hiponatremia en el SCR basado en la restricción hídrica y el uso de diuréticos, a pesar de sus importantes limitaciones, sigue siendo el tratamiento habitual de esta patología.

Como se ha comentado, la depleción de volumen es un potente activador del SRAA, y la angiotensina es un potente estímulo para la sed y mediador para la secreción de vasopresina. Por ello, la restricción de la ingesta de agua, aunque fisiopatológicamente es un buen acercamiento, es una medida poco confortable y con resultados dudosos a medio plazo.

Por otro lado, los diuréticos de asa interfieren en la capacidad de concentración medular, aumentan el aclaramiento de agua libre, producen orina hipotónica (Na⁺ hasta de 60 mEq/l) y por tanto mejoran la hiponatremia. Sin embargo, a corto plazo estimulan la secreción del SRAA y a largo plazo por su efecto natriurético producen disminución del contenido corporal de sodio. Además, paradójicamente, en determinadas circunstancias los diuréticos de asa pueden inducir hiponatremia.

Aunque el bloqueo del SRAA forma parte del tratamiento habitual de la IC puesto que mejora el gasto cardíaco, debería ser obligada su indicación en caso de hiponatremia asociada. Además de antagonizar en cierta medida el estímulo por depleción de volumen de los diuréticos, parece que antagoniza el efecto de la ADH en los túbulos colectores, disminuyendo la reabsorción hídrica en este punto¹⁷.

NUEVOS TRATAMIENTOS

En los últimos años se han planteado nuevos abordajes terapéuticos con resultados *a priori* alentadores, que es posible que cambien nuestra estrategia ante este tipo de enfermos.

El suero salino hipertónico es de uso habitual en casos de hiponatremia severa y sintomática; sin embargo, en las asociadas a IC se había restringido su uso por la sobrecarga salina y congestión pulmonar que condicionan.

Con el apoyo en casos clínicos previos, se diseñó un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con IC e hiponatremia (n = 107). Los pacientes fueron tratados con suero hipertónico y furosemida intravenosa o con furosemida intravenosa¹⁸. Mientras que el primer grupo mostró un aumento de la natremia (135 a 142 mEq/l), en el segundo se redujo (135 a 130 mEq/l). El uso de salino hipertónico no supuso la aparición de congestión pulmonar ni el empeoramiento de la clase funcional y, por el contrario, redujo significativamente el porcentaje de reingresos y la mortalidad a largo plazo. Resultados similares se han observado en otros estudios más modestos¹⁹. Estos resultados han propiciado que las Guías Canadienses

de IC²⁰ consideren esta posibilidad terapéutica, insistiendo en que su utilización requiere de una supervisión activa por parte de personal experto.

Los antagonistas de los receptores de vasopresina, también llamados acuaréticos o vaptanes, representan una nueva estrategia terapéutica para la hiponatremia en pacientes con IC. La vasopresina incrementa el volumen circulante y disminuye la natremia al promover la retención de agua libre por las células corticales del túbulo colector a través del receptor V2. Diversas moléculas han sido estudiadas como antagonistas selectivas del V2 (tolvaptán, satavaptán y lixivaptán) o antagonistas duales de receptores V1a y V2, como el conivaptán. Los primeros son de administración oral mientras que el segundo es intravenoso.

En Estados Unidos el tolvaptán y el conivaptán tienen aprobada la indicación para el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con IC, mientras que en la Unión Europea ningún vaptán tiene esta indicación hasta el momento. El tolvaptán es el único acuarético aprobado en la Unión Europea y con la única indicación de tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

En diversos ensayos clínicos se ha evaluado el papel de los acuaréticos en la IC y en la hiponatremia secundaria a ésta. En el estudio EVEREST²¹, que incluyó a 4.100 pacientes con IC descompensada, los tratados con tolvaptán experimentaron una mejoría significativa en la sensación de disnea, un mayor balance negativo reflejado por una disminución significativa del peso y de los edemas, así como en aquellos con hiponatremia <134 mmol/l, un ascenso significativo en la natremia de 5,5 frente a 1,9 mmol/l en los tratados con placebo. Sin embargo, estos cambios sintomáticos y en el balance hídrico no se tradujeron en una reducción de la mortalidad global o cardiovascular, ni en la tasa de reingresos por IC. En un análisis *post hoc* del ensayo EVEREST realizado sobre 92 pacientes con natremia <130 mEq/l en el momento de la aleatorización, se observó que los tratados con tolvaptán tenían menor mortalidad cardiovascular, aunque tampoco hubo diferencias en la mortalidad global²².

En los estudios²³ SALT-1 y SALT-2 se incluyeron pacientes con hiponatremia de diversas etiologías (cirrosis, IC, SIADH). Los pacientes tratados con tolvaptán subieron 7 mmol/l la natremia frente a 2,5 mmol/l los que recibieron placebo. Sin embargo, la diferencia no fue clínicamente relevante y la duración del estudio fue sólo de 30 días. En una extensión abierta a largo plazo de este estudio²⁴, con una mediana de seguimiento >dos años, 111 pacientes tratados con tolvaptán mantuvieron una natremia media por encima de 135 mmol/l (basal 131 mmol/l). Al estratificar por grupos, la respuesta fue similar en pacientes con hiponatremia secundaria a SIADH e IC y más modesta en los pacientes con cirrosis.

Los principales efectos secundarios fueron aumento de la frecuencia miccional y aumento de la sed con sensación de boca seca, aunque sólo el 5,4% de los pacientes tuvieron que abandonar el estudio por efectos secundarios.

En general, el tratamiento con acuareéticos presenta tres limitaciones. En primer lugar, el aporte adicional de agua libre derivado del aumento de sed. En segundo lugar, la rapidez de corrección de la hiponatremia. En los estudios SALT, el 1,8% de los pacientes tuvieron una corrección diaria >12 mEq, por lo que se recomienda que el inicio del tratamiento se realice bajo régimen hospitalario y estrecha vigilancia analítica. Finalmente, hay que valorar su precio (v. el artículo «Aspectos actuales en el tratamiento del SIADH. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua», en este mismo número). Los acuareéticos podrían convertirse en una alternativa muy atractiva en el tratamiento de la hiponatremia, si además de corregir la misma consiguen demostrar en futuros estudios que reducen la elevada morbimortalidad de este grupo de pacientes.

Finalmente, se debería considerar el tratamiento renal con hemodiálisis en aquellos pacientes refractarios al tratamiento diurético secuencial y/o con disfunción renal grave concomitante.

CONCLUSIONES

Recomendaciones clínicas

[www.gradeworkinggroup.org]

1. El tratamiento básico de la hiponatremia asociada a IC continúa siendo la restricción hídrica y los diuréticos de asa (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte).
2. Se debe asegurar la presencia de bloqueantes del SRAA en el tratamiento de base del paciente (nivel de evidencia alto, grado de recomendación fuerte).
3. En situaciones determinadas y con supervisión estrecha, valorar el tratamiento puntual con bolos de suero salino hipertónico (nivel de evidencia moderado, grado de recomendación débil).
4. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina son eficaces para corregir la hiponatremia hipervolémica a corto plazo, aunque aún existen interrogantes sobre su efecto sobre la morbimortalidad en este grupo de pacientes (nivel de evidencia moderado, grado de recomendación débil).
5. Considerar el tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis, especialmente en pacientes con disfunción renal grave concomitante (nivel de evidencia moderado, grado de recomendación débil).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ronco C, McCullough P, Anker SD. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010;31:703-11.
2. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005;365:1877-89.
3. Rosamond W, Flegal K, Furie K. Heart Disease and Stroke Statistics 2008 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008;117:e25-e146.
4. Fonarow GC, Adams Jr KF, Abraham WT. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005;293:572-80.
5. Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1987-96.
6. Gheorghiadu M, Rossi JS, Cotts W. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE trial. *Arch Intern Med* 2007;167:1998-2005.
7. Gheorghiadu M, Abraham WT, Albert NM. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-8.
8. Lee DS, Austin PC, Rouleau JL. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA* 2003;290:2581-7.
9. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:76-84.
10. Rusinaru D, Buiciuc O, Leborgne L. Relation of serum sodium level to long-term outcome after a first hospitalization for heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2009;103:405-10.
11. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Engl J Med* 2004;351:585-92.
12. Caramelo C, Albalade M, Tejedor A. Vigencia de la acetazolamida en la terapéutica diurética actual: aplicaciones en el edema refractario y la hiperpotasemia relacionada al bloqueo aldosterónico. *Nefrología* 2008;28:234-8.
13. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1582-9.
14. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(Suppl 1):S1-21.
15. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatremia. *QJM* 2003;96:911-7.
16. César KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol* 1999;277:F756-60.
17. Rouse D, Dalmeida W, Williamson FC, Suki WN. Catopril inhibits the hydroosmotic effect of ADH in the cortical collecting tubule. *Kidney Int* 1987;32:845-50.

18. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003;145:459-66.
19. Issa VS, Bacal F, Mangini S. Hypertonic saline solution for renal failure prevention in patients with decompensated heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2007;89:251-5.
20. Arnold JM, Howlett JG, Dorian P. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference recommendations on heart failure update 2007: prevention, management during intercurrent illness or acute decompensation, and use of biomarkers. *Can J Cardiol* 2007;23:21-45.
21. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett Jr JC. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
22. Zimmer C. Otsuka Pharmaceutical, 2010. [personal communication].
23. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerniewiec F, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-12.
24. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. for the SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.