



Hiponatremia: Índice

- Definición e importancia:
 - » Frecuencia
 - » Consecuencias
- Fisiopatología
- Clínica
- Diagnóstico diferencial de la hiponatremia
- Tratamiento
- Vaptanes
- Tolvaptan: Estudios SALT y SALTWATER
- Conclusiones.

Definición e importancia:

Se define como concentración de Na < 135 mEq/l.

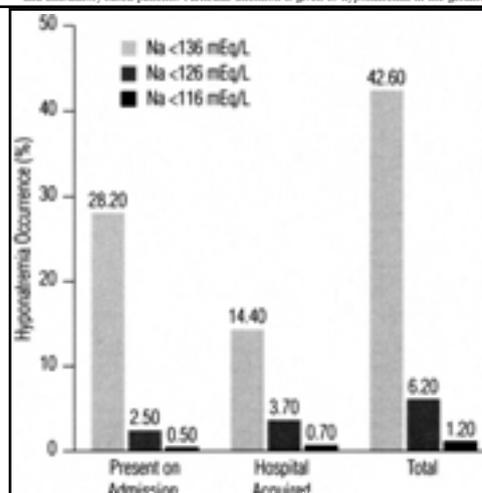
- *Frecuencia.* Hasta 30% de pacientes hospitalizados.
 - < 135 mEq/l ocurre en 15 – 22 %
 - < 130 mEq/l. ocurre en 1 a 7 %
 - La frecuencia aumenta con la edad.
- En el conjunto mínimo básico de datos 2005 – 2006 de MI solo 1,4% lo indicaban, pero tenían más edad, estancia media más larga, mayor complejidad y mayor mortalidad.
- El ingreso hospitalario es un factor de riesgo de agravar la hiponatremia por sueroterapia, dieta sin sal, diuréticos, alimentaciones parenterales...

Prevalencia de la Hiponatremia

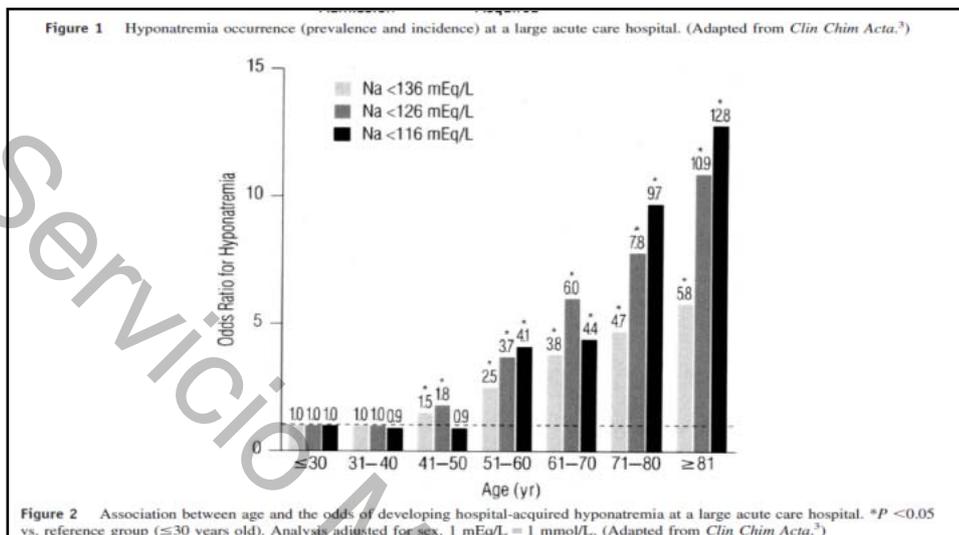
Epidemiology of Hyponatremia

Ashish Upadhyay, MD,* Bertrand L. Jaber, MD, MS,[†] and Nicolaos E. Madias, MD[†]

Summary: Hyponatremia is the most common electrolyte abnormality encountered in clinical practice with wide-ranging prognostic implications in a variety of conditions. This review summarizes the available literature on the epidemiology of hyponatremia in both hospitalized and ambulatory-based patients. Particular attention is given to hyponatremia in the geriatric



Tipo de paciente



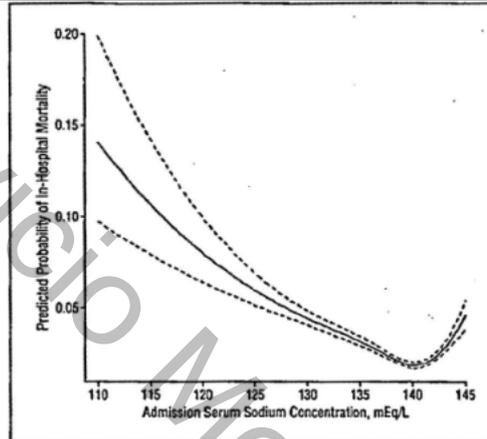
Importancia:

- **Consecuencias:**
 - Factor de mal pronóstico: Mayor gravedad y mayor mortalidad (aumenta la probabilidad de fallecer en el ingreso por cualquier causa)
 - Insuficiencia cardíaca: 20% < 135 mmol/l. índice pronóstico.
 - Cirrosis hepática: hasta 49% de los ingresados. Mayor mortalidad, posibilidades de encefalopatía, ascitis y síndrome hepatorenal.
 - Neumonías: 8% en las primeras 24 horas, mayor ingreso en UCI, ventilación mecánica y mortalidad.
 - Ancianos: Más depresión y deterioro cognitivo. Mayor limitación, inestabilidad y caídas: fracturas de cadera

Incremento de la Mortalidad

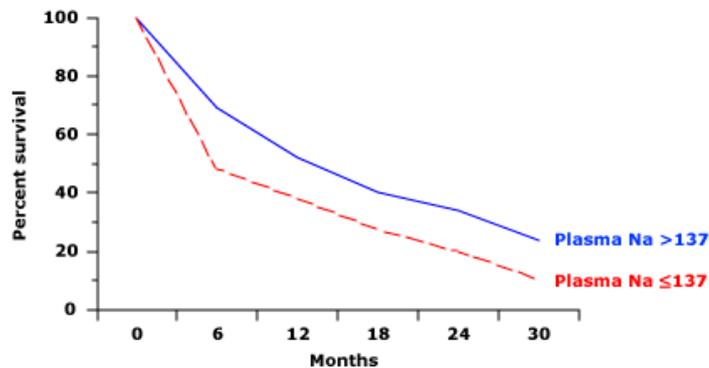
Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes

Ron Wald, MDCM, MPH; Bertrand L. Jaber, MD, MS; Lori Lyn Price, MS;
Ashish Upadhyay, MD; Nicolaos E. Madias, MD



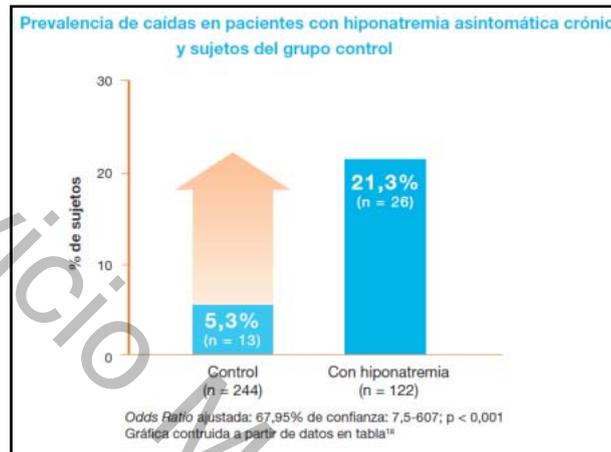
Supervivencia en pacientes con fallo cardiaco crónico y F.E. < 30%, según niveles de Na.

Lee, WH, Packer, M, *Circulation* 1986; 73:257.s



Incremento de las caídas

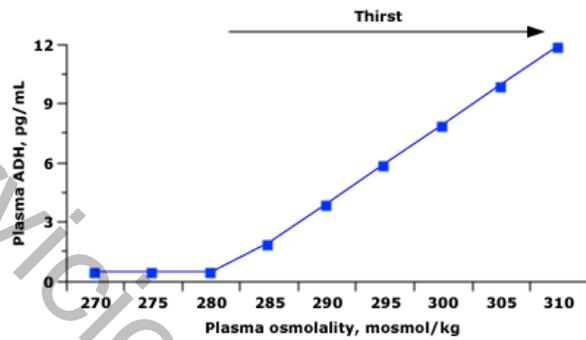
- Los pacientes hiponatémicos (<135mmol/l) sufren 4 veces más caídas que los pacientes normonatémicos



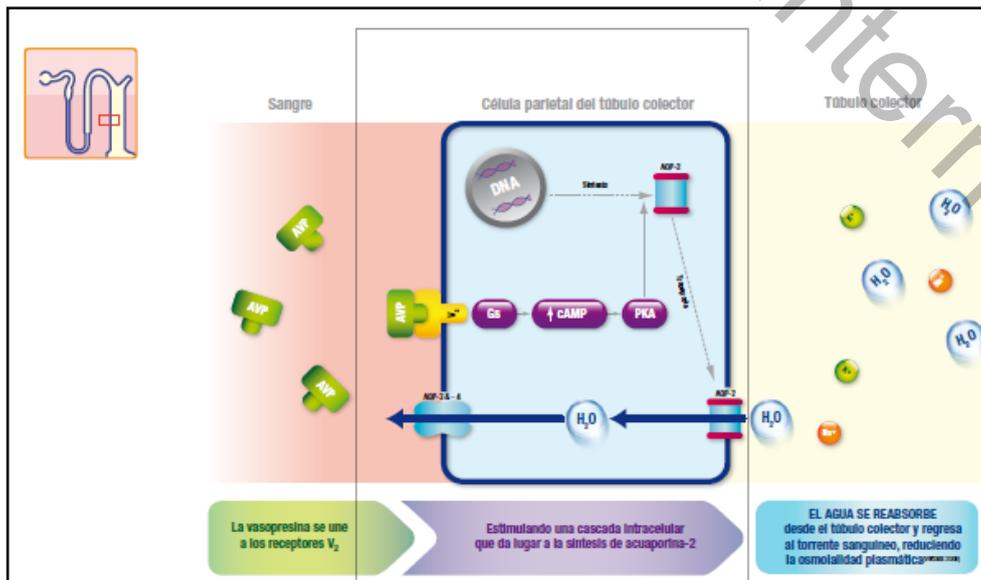
Fisiopatología

- Cuando osmolaridad > 280, se estimulan los osmoreceptores del hipotálamo.
- La hormona antidiurética**, arginina vasopresina se produce en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y se almacena en la neurohipofisis.
- La arginina vasopresina se une al receptor V2 de las células del tubo colector, aumenta la reabsorción de agua libre y baja la osmolaridad plasmática que frena la producción de ADH.
- ADH se estimula por aumento de la osmolaridad y/o descenso del volumen circulante, por náuseas, vómitos, dolor, hipoxia, hipoglucemia. Es una respuesta muy importante en caso de hemorragia, deshidratación etc.

Relación entre la concentración de ADH plasmática y la osmolaridad. El umbral osmótico para la sed es un poco más alto que para la ADH.
 Robertson, GL, Aycinena, P, Zerbe, RL, Am J Med 1982; 72:339.



Esquema de funcionamiento de ADH



Hormona antidiurética

- La ADH se mide por radioinmunoanálisis desde 1973. Tiene una vida media de 15 – 30 minutos. Tiene un efecto presor y antidiurético.
- Los antagonistas eran peptídicos como la desmopresina con una vida muy corta.
- Se encontraron tres receptores:
- **V1a**, dispersos por el organismo, células musculares de los vasos, miocardio, y responsables de **vasoconstricción**, agregación plaquetaria, miometrio y **contracción uterina**.
- **V1b** están en la hipófisis anterior, median liberación de ACTH, páncreas, liberación de insulina y SNC en la respuesta al estrés.
- **V2** en las células del **tubo colector** para la reabsorción del agua libre, cels. endoteliales: segregan factor von Willebrand y factor VIII y neumocitos tipo II.

Clínica de la hiponatremia

- Los niveles de ADH mantienen abiertos los canales de aquaporina 2 en los tubulos colectores con osmolaridad plasmática < 280.
- El agua entra en el espacio intracelular provocando edema, compresión de los pequeños vasos producen isquemia. Los ancianos por su atrofia cerebral toleran mejor esta situación.
- El Cloro y K son eliminados de las células, luego los a.a., polialcoholes y aminos tardan 2 o 3 días. Al corregirse la natremia estos osmolitos orgánicos tardan en volver a las células y producen el síndrome de desmielinización osmótica

Clínica de la hiponatremia:

Nivel de Na y rapidez de instauración



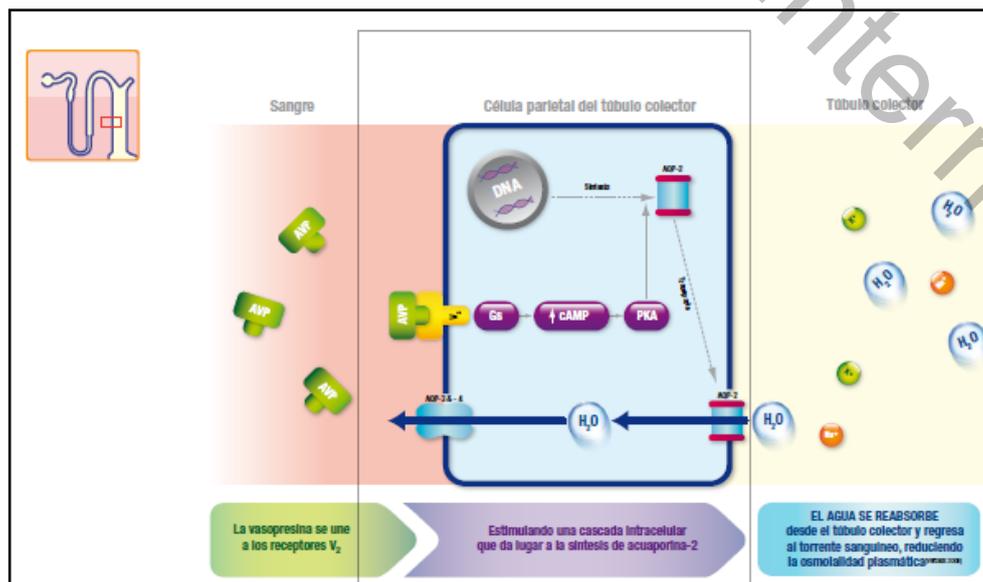
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL de la hiponatremia:

- Normalmente la causa es aparente, a veces hay más de una causa, pero a veces es un reto diagnóstico:
- 1º descartar pseudohiponatremias:
 - Hiper glucemia, hiperproteinemia, hipertrigliceridemia, perfusión de manitol.
- Las auténticas son todas hipoosmolares: < 275 mOsm. $\text{Osmolaridad} = 2 \times \text{Na} + \text{Nurea} / 2,8 + \text{glucosa} / 18 = 275 - 290$

Según volumen

Aumentado	Normal	Descendido
EDEMAS		DESHIDRATACION
Fallo cardiaco Cirrosis hepática Síndrome nefrótico	Hipotiroidismo Déficit glucocorticoide SIADH Potomanía y bebedor de cerveza	Gastroenteritis, quemaduras. 3er espacio Diuréticos Déficit mineralcorticoide
Na: Tiene valor ptco.		
Na en orina > 20 mEq/l	Na en orina > 20 mEq/l	Na en orina < 20 mEq/l
T mto: Restricción de agua Diuréticos Inhibidores de ECA		T mto aporte de líquidos: Suero salino

Secreción Inadecuada de ADH



Causas de secreción inapropiada de ADH:

Aumento de producción de hormona antidiurética

- **Fármacos:**

- Análogos de la vasopresina: oxitocina y desmopresina (diabetes insípida, enuresis nocturna, enf. de von Willebrand)
- Estimulan la liberación de vasopresina: nicotina, narcóticos, *antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina*: fluoxetina, paroxetina, anti psicóticos, carbamapina y antineoplásicos: ciclofosfamida, vincristina, cisplatino.
- Potencia la acción antidiurética de la vasopresina: clorpropamida, metilxantinas, AINES (inhiben la síntesis de prostaglandinas).

- **SNC:** Infecciones, traumatismos, cirugía sobre todo esfenoidal, tumores, ACV sobre todo hipotálamo – hipófisis.
- **Enfermedad pulmonar:** neumonía, insuficiencia respiratoria aguda
- Cirugía, dolor, náuseas intensas
- Idiopática: Mutación activadora del gen V2

Producción ectópica de hormona antidiurética

- Carcinoma de pulmón células pequeñas, neuroblastoma, próstata...

Diagnóstico de SIADH

Criterios de Bartter y Schwartz en 1967. Es un diagnóstico de exclusión:

- Osmolaridad plasmática < 275 mmol/l.
- Osmolaridad urinaria >100 mmol/l.
- Na > 20 – 40 mEq/l.
- Normovolemia:
 - Ausencia de signos de deshidratación: sequedad de piel y mucosas, hipotensión, taquicardia, ortostatis mo.
 - Ausencia de hipervolemia: insuficiencia cardiaca y cirrosis con ascitis y edemas.
- descartar hipotiroidismo, insuficiencia adrenal e insuficiencia renal.
- No siempre el síndrome tiene ADH elevada, se propuso el término de síndrome de inapropiada antidiuresis SIAD.



Tratamiento hiponatremia:

Dar más solutos que la orina del paciente.

- **Restricción hídrica:** 500 ml < diuresis ó < 1l en 24 horas, contar alimentos, sopas, zumos, café. Suele aumentar 1 - 2 mOsm/ l/ día
- **Suficiente soluto:** Dieta con sal, las dietas de hospital son sosas.
- **urea oral:** 30 – 60 gr /día. (mal sabor). Induce la diuresis osmótica.
- **Demeclociclina:** Tetraciclina que se dejó de fabricar hace años.
- **Salinos hipertónicos:** Salinos al 3%. Ver pauta y monitorizar Na cada 3-4 horas. Se puede añadir furosemida.
- **Antagonistas del receptor de ADH:** Son los vaptanes compiten con ADH en unión con el receptor. Produce excreción de agua libre sin natruresis con aumento del Na sérico.

Tratamiento con salino hipertónico

Table 4. Formulas for Calculating Initial Saline Infusion Rates.*

Source	Step 1	Step 2	Example of Rate (ml/hr)
Traditional ¹	Na required = TBW × ([Na] ₂ - [Na] ₁)	Volume (liter) = $\frac{\text{Na required (mmol)}}{513 \text{ mmol/liter}}$	82
Adrogue and Madlas ¹	$\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)} = \frac{[\text{Na}]_{\text{inf}} - [\text{Na}]_1}{\text{TBW} + 1}$	Volume (liter) = $\frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$	107
Barsoum and Levine ³⁹	$\Delta[\text{Na}]_s = \frac{(V_{\text{inf}})[\text{Na}]_{\text{inf}} - (V_u)[\text{E}]_{\text{urine}} - (\Delta V)[\text{Na}]_1}{\text{TBW} + \Delta V}$	Volume (liter) = $\frac{\text{Desired } \Delta[\text{Na}]_s}{\Delta[\text{Na}]_s \text{ (with 1 liter)}}$	107
Nguyen and Kurtz ⁴⁰		Volume (liter) = $\frac{\text{TBW} \times \left(1 - \frac{[\text{Na}]_1 + 23.8}{[\text{Na}]_2 + 23.8}\right) + V_{\text{input}} \frac{[\text{E}]_{\text{input}} \times V_{\text{input}}}{[\text{E}]_{\text{urine}}}}{\frac{[\text{E}]_{\text{inf}}}{[\text{E}]_{\text{urine}}} - 1}$	90
Janicic and Verbalis ⁹		Rate (ml/hr) is the goal rate of [Na] _s rise (mmol/liter/hr) per kg of body weight	70

* The examples assume a body weight of 70 kg, current serum sodium ([Na]_s) level of 110 mmol per liter, desired [Na]_s level of 120 mmol per liter, total body water (TBW) of 42 liters, time of 10 hours, urinary volume of 1 liter, urinary sodium level of 80 mmol per liter, urinary potassium level of 40 mmol per liter, and treatment fluid (infusion) of 513 mmol per liter, where [Na]₁ is the current [Na]_s and [Na]₂ represents the [Na]_s level desired after treatment. $\Delta[\text{Na}]_s = [\text{Na}]_2 - [\text{Na}]_1$; [E] is [Na] + [K]. If the actual rate of correction is different from that predicted, it may be useful to calculate the electrolyte-free water clearance, to help guide treatment. The electrolyte-free water clearance is calculated as

$$C_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{e}} = V \left(1 - \frac{U_{\text{Na}} + U_{\text{K}}}{P_{\text{Na}}}\right)$$

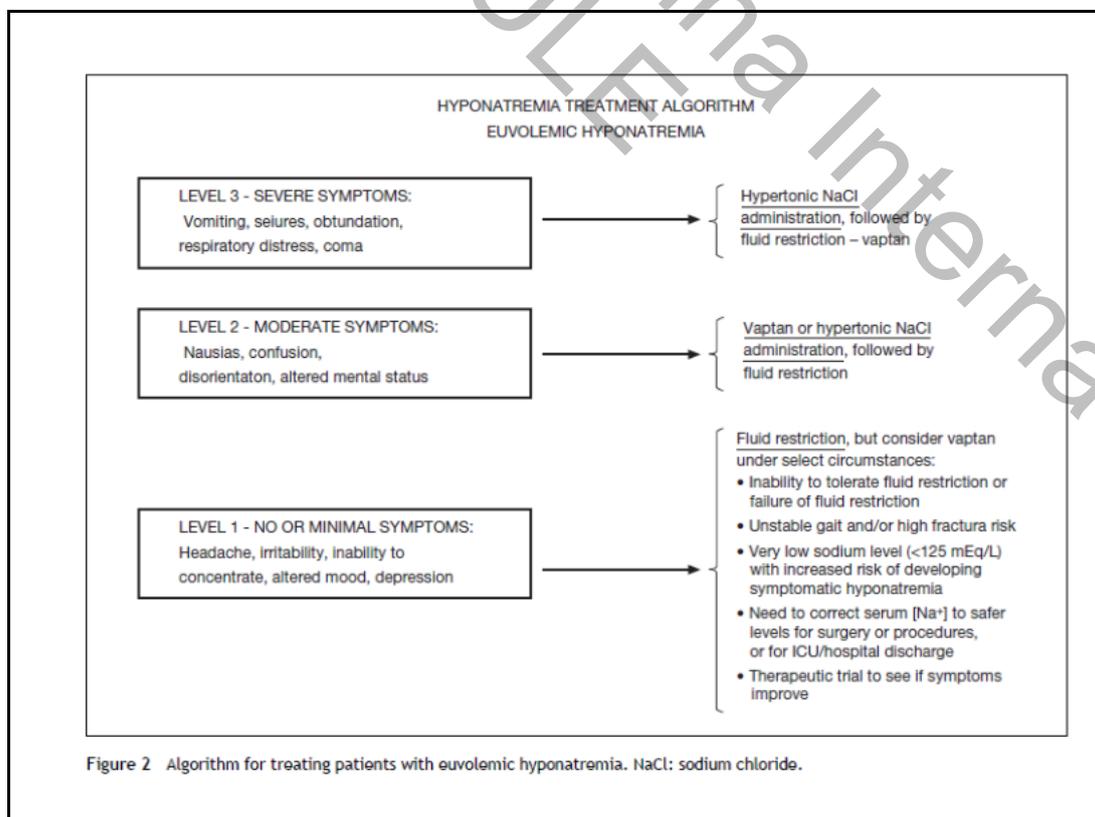
where $C_{\text{H}_2\text{O}}^{\text{e}}$ denotes electrolyte-free water clearance, U_{Na} urinary sodium, U_{K} urinary potassium, and P_{Na} plasma sodium. If the clearance value is greater than 0, then ongoing losses of free water are contributing to the rise in [Na]_s. In all cases, the formulas are used only to estimate the initial infusion rate; the rate must be adjusted on the basis of the measured rate of the rise in serum sodium. Inf denotes infused fluid.

Tratamiento con suero salino hipertónico

- Se recomienda corregir 1 mmol/l / hora hasta la mejoría de los síntomas pero sin exceder de 10 - 12 mmol en las primeras 24 horas. Cuanto más crónico y más asintomático el cuadro más lenta la corrección.
- El suero salino al 3% tiene 513 mEq. de Na por litro.
- Déficit de Na = agua corporal x (Na normal - Na actual). El agua corporal es el 0,5 de peso en las mujeres y 0,6 en los hombres.
- El cálculo del déficit de Na: peso x 0,5 ó 0,6 (Na deseado - Na actual). Para aumentar la concentración de Na de 115 a 125 mmol/L en un hombre de 70 Kg requiere (125-115) x 70 x 0.6 = 420 mEq.
- También se utiliza en casos agudos: bolo de 100 ml de ClNa al 3% sube de 2 a 4 mmol/l para reducir el edema y la presión intracraneal.
- El riesgo de corregir la hiponatremia demasiado rápidamente es el desarrollo de mielinosis central pontina que comienza con letargia y cambios afectivos, seguido por mutismo o disartria, disfagia, síndrome pseudobulbar y parálisis flácida.

Tratamiento hiponatremia por SIADH

- El único tratamiento definitivo es eliminar la enfermedad subyacente:
- La mayoría de los causados enfermedad maligna se resuelven con tratamiento apropiado
- la mayoría por fármacos responden rápidamente cuando se retiran.
- Vigilar el síndrome de desmielinización osmótica.





VAPTANES:

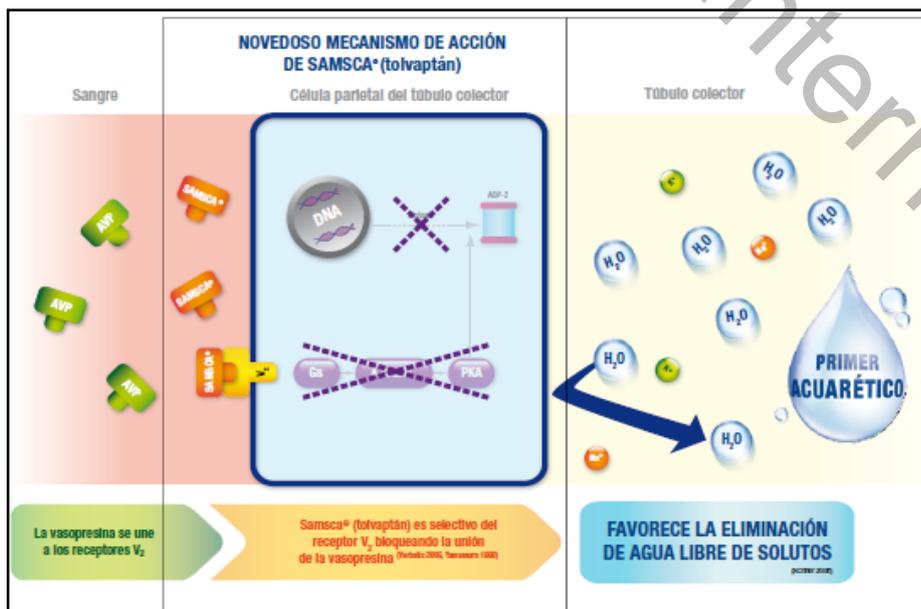
- Son antagonistas de la vasopresina, bloquean el receptor V1 y V2. Se les llama **acuaréticos** porque producen una diuresis acuosa, sin afectar la excreción de Na o K, en contraposición a los diuréticos clásicos.
- Se han estudiado en la hiponatremia hipervolémica: insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática y en la hiponatremia normovolémica, especialmente en SIADH.
- Respuesta más rápida en el SIADH, buena en la insuficiencia cardíaca y menor en la cirrosis hepática. No actúan en el síndrome nefrogénico o SIADH tipo D.

Vaptanes

	Tolv aptan	Lixiv aptan	Coniv aptan
Receptor	V2	V2	V2 y V1A
Vida media horas	6 - 8	7 - 10	31 - 78
Dosis	15 - 60 mg/ dia	50 - 100 mg/12h.	40 - 80 mg/ dia
Administración	oral	oral	IV
Metabolismo	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4

Servicio Medicina Interna

Mecanismo de acción de los vaptanes:



Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V₂-Receptor Antagonist, for Hyponatremia

Robert W. Schrier, M.D., Peter Gross, M.D., Mihai Gheorghiadu, M.D., Tomas Berl, M.D., Joseph G. Verbalis, M.D., Frank S. Czerwiec, M.D., Ph.D., and Cesare Orlandi, M.D., for the SALT Investigators*

SALT-1 y 2 (Sodium Assessment with increasing Levels of Tolvaptán in hyponatremia).

- Na < 130 hiponatremia moderada,
- Na entre 130 y 134 hiponatremia leve.
- Se excluyó a los pacientes sintomáticos con un sodio sérico < 120, los pacientes con hiponatremia aguda asociada a traumatismo craneoencefálico o estado postoperatorio y los pacientes con hiponatremia por polidipsia primaria, insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo

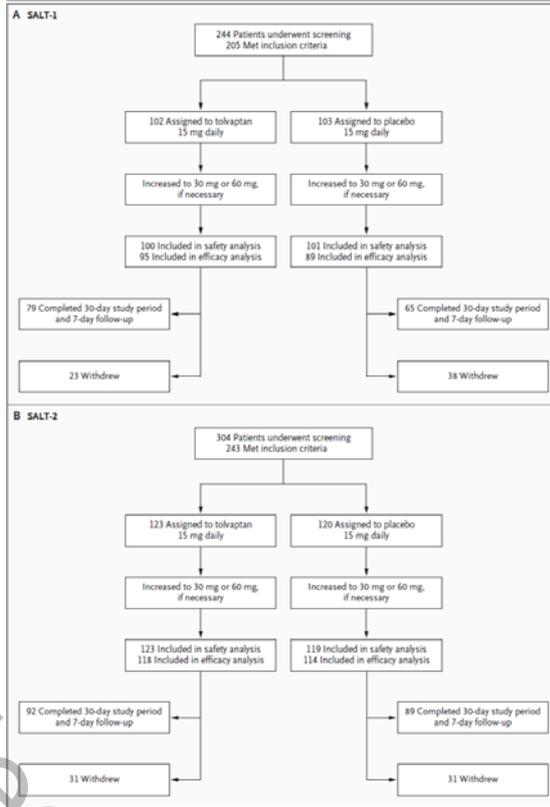
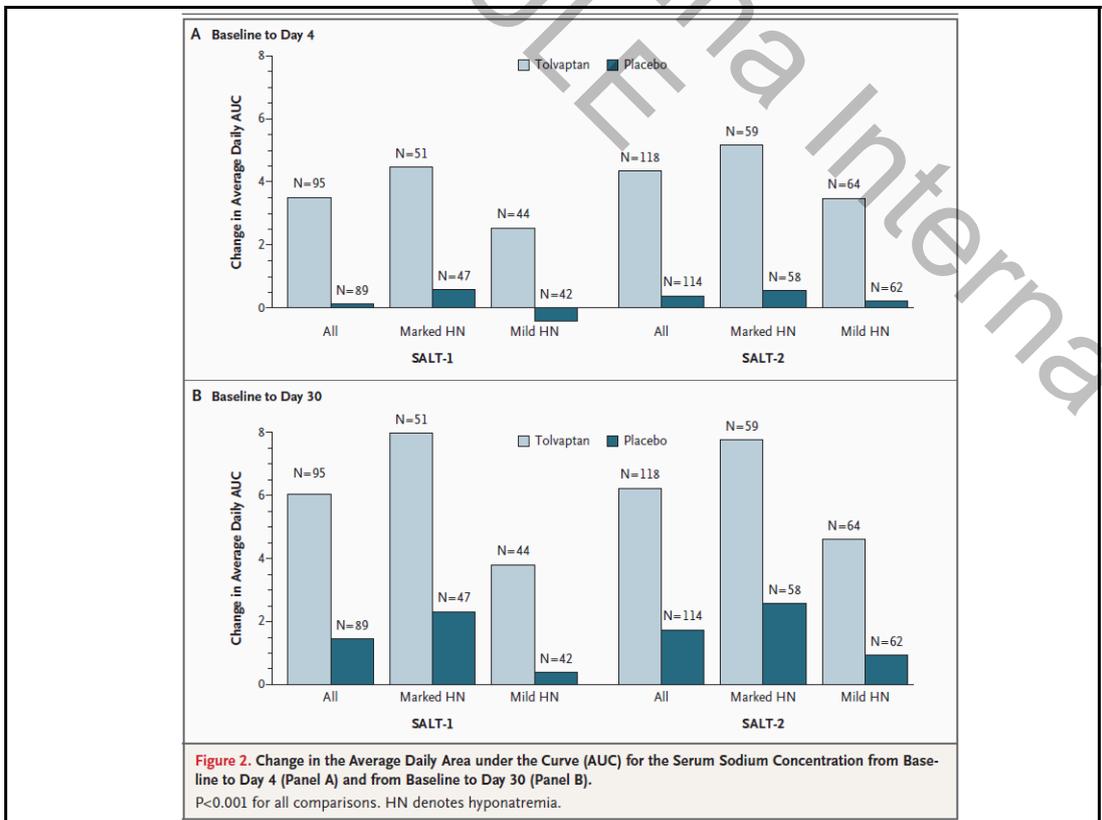


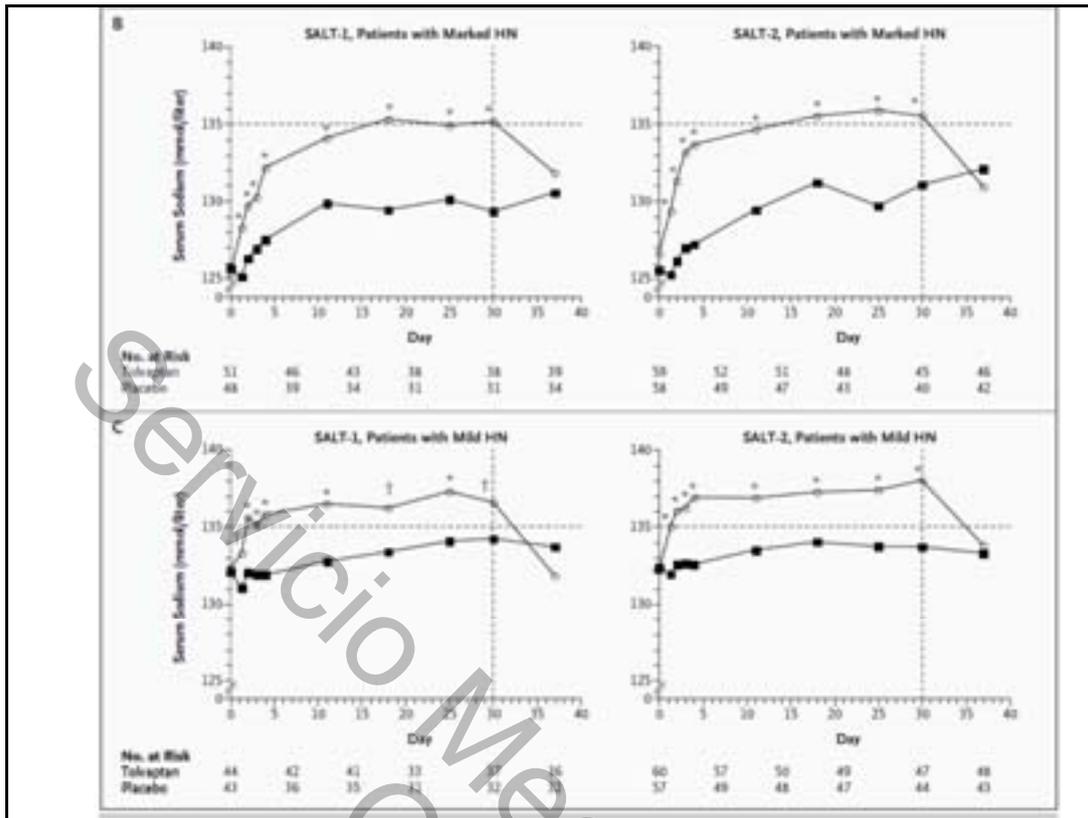
Table 1. Demographic and Baseline Characteristics of Patients in the SALT-1 and SALT-2 Trials.*

Characteristic	SALT-1		SALT-2	
	Tolvaptan (N=102)	Placebo (N=103)	Tolvaptan (N=123)	Placebo (N=120)
Age — yr				
Mean	60±14	60±13	62±15	63±14
Range	18–86	35–90	27–92	28–100
Female sex — no. (%)	50 (49)	41 (40)	48 (39)	47 (39)
Race — no. (%)				
White	71 (70)	76 (74)	118 (96)	109 (91)
Black	13 (13)	17 (17)	1 (1)	3 (2)
Hispanic	13 (13)	9 (9)	3 (2)	6 (5)
Other	5 (5)	1 (1)	1 (1)	2 (2)
Mean body weight — kg	78±23	75±22	73±19	75±21
Mean height — cm	167±10	170±11	168±11	167±9
Fluid status — no. (%)				
Euvolemic	61 (60)	67 (65)	63 (51)	60 (50)
Hypervolemic	41 (40)	34 (33)	58 (47)	60 (50)
Cause of hyponatremia — no. (%)				
Chronic heart failure	35 (34)	33 (32)	36 (29)	34 (28)
Cirrhosis	25 (25)	21 (20)	38 (31)	36 (30)
SIADH and other	42 (41)	49 (48)	49 (40)	50 (42)
Mean serum sodium — mmol/liter	128.7±4.5	128.8±4.1	129.5±3.5	129.1±4.5

Table 2. Results of Efficacy Analysis.*

Variable	SALT-1			SALT-2		
	Tolvaptan (N=102)	Placebo (N=103)	P Value	Tolvaptan (N=123)	Placebo (N=120)	P Value
Primary end point: change in average AUC for serum sodium — mmol/liter						
All patients						
Day 4	3.62±2.68	0.25±2.08	<0.001	4.33±2.87	0.42±2.56	<0.001
Day 30	6.22±4.10	1.66±3.59	<0.001	6.20±3.92	1.84±3.83	<0.001
Mild hyponatremia						
Day 4	2.52±1.95	-0.32±2.27	<0.001	3.59±2.34	0.18±2.01	<0.001
Day 30	3.87±3.01	0.68±2.78	<0.001	4.68±2.91	0.94±2.89	<0.001
Marked hyponatremia						
Day 4	4.56±2.88	0.76±1.77	<0.001	5.06±3.16	0.7±2.99	<0.001
Day 30	8.24±3.84	2.54±4.01	<0.001	7.60±4.31	2.72±4.41	<0.001
Absolute change in serum sodium — mmol/liter						
Baseline	128.5±4.5	128.7±4.1		129.±3.5	128.9±4.5	
Day 4						
Mean	133.9±4.8	129.7±4.9	<0.001	135.3±3.6	129.6±5.2	<0.001
No. of patients	95	88		115	112	
Day 30						
Mean	135.7±5.0	131.0±6.2	<0.001	135.9±5.9	131.5±5.7	<0.001
No. of patients	95	89		114	98	





Acontecimientos adversos:

- Los perfiles de acontecimientos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento con tolvaptan y placebo.
- Ocho pacientes en cada grupo de tratamiento se retiraron del estudio por acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el tratamiento.
- Los acontecimientos adversos más frecuentes asociados al uso de Samsca (tolvaptan) incluyeron sed y xerostomía.
- Se observaron tasas excesivas de corrección de sodio solo en 4 de los 223 pacientes (1,8%) en el grupo tratado con tolvaptan durante las primeras 24 horas del estudio; la tasa deseada definida en el protocolo de $\leq 0,5$ mmol/l.
- Además, en 4 pacientes (1,8%), se superó la concentración máxima predefinida de sodio sérico (> 146 mmol/l).

Conclusiones:

- Tolvaptan eleva y mantiene de forma eficaz la concentración de sodio sérico durante el tratamiento. Este incremento tiene lugar en un plazo de 8 horas desde la primera dosis y sin obligación de restringir los líquidos.
- La mejoría de la concentración de sodio sérico está correlacionada con una mejoría de la función mental.
- En los ensayos SALT, tras la suspensión del tratamiento con tolvaptan, la hiponatremia reapareció. El tolvaptan no trata la causa subyacente de la hiponatremia y, si esta persiste, es probable que la hiponatremia reaparezca una vez que se retire el tratamiento.
- El tolvaptan es bien tolerado; los efectos secundarios asociados al tratamiento con Samsca (tolvaptan) incluyen sed y xerostomía.
- Los pacientes incluidos en el ensayo eran leves y moderados en cuanto a la hiponatremia, ya que no se consideró apropiado aleatorizar a placebo a pacientes con hiponatremia sintomática severa ($\text{Na} < 120 \text{ mmol/l}$).
- El efecto de Samsca (tolvaptan) en pacientes sintomáticos con hiponatremia severa está por determinar en ensayos clínicos.

El ensayo SALTWATER (Safety and sodium Assessment of Long-term Tolvaptan With hyponatraemia: A year-long, open-label Trial to gain Experience under Real-world conditions)

CLINICAL RESEARCH www.jasn.org

Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia

Tomas Berl,^{*} Friederike Quittnat-Pelletier,[†] Joseph G. Verbalis,[‡] Robert W. Schrier,^{*} Daniel G. Bichet,[§] John Ouyang,^{||} and Frank S. Czerwiec,^{||} for the SALTWATER Investigators

^{*}Division of Renal Diseases and Hypertension, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado; [†]Renal Division, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; [‡]Endocrine Division, Georgetown University, Washington, DC; [§]Renal Division, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada; and ^{||}Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc., Rockville, Maryland

Fue una extensión en fase III, abierta y a largo plazo. En total 111 pacientes: 56 habían recibido previamente tolvaptan y 55 habían recibido placebo en los ensayos SALT. En el periodo basal, los pacientes tenían una concentración media de sodio sérico similar a la entrada en los estudios SALT-1 y 2.

Tras la suspensión del tratamiento, se siguió a los pacientes hasta 7 días.

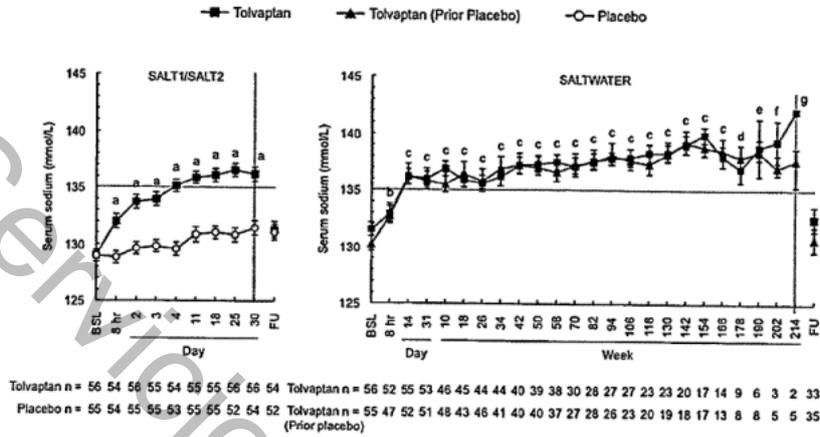


Figure 2. Serum sodium levels obtained in the course of the SALT-1, SALT-2 and SALTWATER trials. Rate of correction of serum sodium levels and the plateaus reached afterwards were similar in both studies. The left-hand figure includes only patients in the SALT-1 and SALT-2 who continued into SALTWATER. Error bars are \pm SE. BSL, baseline; FU, follow-up visit 7 days after early withdrawal or trial completion. ^a $P < 0.001$, tolvaptan versus placebo; ^b $P \leq 0.0011$, tolvaptan and tolvaptan (before placebo) versus baseline; ^c $P < 0.001$, tolvaptan and tolvaptan (before placebo) versus baseline; ^d $P = 0.021$, tolvaptan versus baseline and $P < 0.001$ tolvaptan (before placebo) versus baseline; ^e $P < 0.001$, tolvaptan (before placebo) versus baseline; ^f $P = 0.005$, tolvaptan (before placebo) versus baseline; ^g $P = 0.016$ tolvaptan (before placebo) versus baseline.

En los pacientes en quienes se suspendió el tratamiento durante el ensayo la concentración de sodio sérico volvió a niveles por debajo de lo normal. El tratamiento a largo plazo con tolvaptan es bien tolerado y mantiene la normalización de las concentraciones séricas de sodio. Buena respuesta en el SIADH y en la insuficiencia cardiaca y menor en la cirrosis hepática

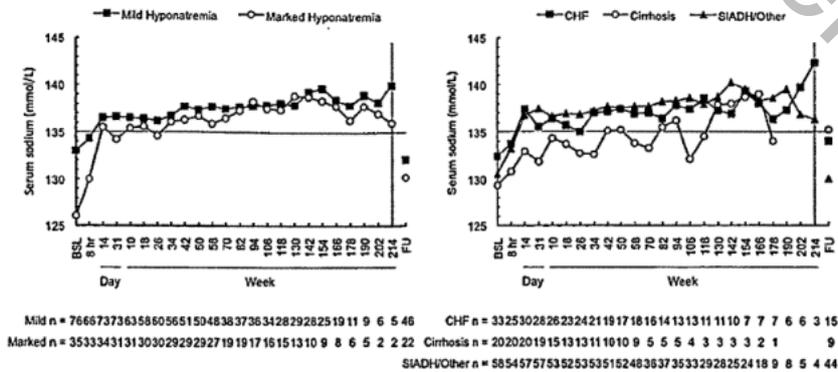


Figure 3. Serum sodium measured according to severity of hyponatremia (left) and underlying cause (right). The correction rate had similar kinetics for all groups, except a steeper initial response for the marked hyponatremia subgroup (left). Comparisons versus baseline were statistically significant ($P < 0.05$) for patients with mild hyponatremia at all time points but week 214 and the follow-up visit; for patients with marked hyponatremia at all visits but weeks 202 and 214; for patients with CHF at all time points but weeks 190, 202, and 214 and the follow-up visit; for patients with cirrhosis at 8 hours, day 31, weeks 10, 18, and 50, and the follow-up visit; and for patients with SIADH/other at all visits but week 214 and the follow-up visit.

Duración del tratamiento

Table 3 Probability of need for long-term treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) depending on underlying etiology

Etiology of SIADH	Likely duration of SIADH	Relative risk of chronic SIADH
Tumors producing AVP ectopically (small-cell lung carcinoma, head and neck carcinoma)	indefinite	1.0
Drug-induced, with continuation of offending agent (carbamazepine, SSRI)	duration of drug therapy	1.0
Subarachnoid hemorrhage	1-4 weeks	0.8
Brain tumors	indefinitely	0.8
Idiopathic (senile)	indefinitely	0.6
CVA	1-2 weeks	0.5
Respiratory failure (chronic obstructive lung disease)	dependent on response to therapy	0.5
Inflammatory brain lesions	dependent on response to therapy	0.4
HIV infection	dependent on response to therapy	0.2
Traumatic brain injury	0.5-2 years	0.2
Nausea, pain, prolonged exercise	variable depending on cause	0.1
Post-operative hyponatremia	2-3 days postoperatively	0
Drug-induced, with cessation of offending agent	duration of drug therapy	0
Pneumonia	2-5 days	0

AVP: arginine vasopressin; CVA: cardiovascular accident; HIV: human immunodeficiency virus; SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors.

Posología de Samsca (tolvaptán)

💧 Dosis recomendada y ajuste de dosis

Iniciar a una dosis de 15 mg/día, incrementar hasta un máximo de 60 mg/día a intervalos de 24 horas o más*

Comenzar con
15
mg/día

Si puede tolerarlo
30
mg/día

Máximo
60
mg/día

- 💧 El tratamiento debe iniciarse en el hospital
- 💧 Los comprimidos deben administrarse preferiblemente por las mañanas
- 💧 Debe monitorizarse frecuentemente los niveles de sodio
- 💧 Los pacientes pueden y deben beber según su sed

Riesgos:

- Corrección de la natremia: no superar 8- 12 mmol/l en 24 horas
- Hipotensión en los antagonistas V1a
- No usar el antagonista V1a en la cirrosis hepática: vasodilatación esplácica, hipertensión portal, riesgo de sangrado por varices esofágicas.
- Enfermedad de von Willebrand.
- **Interacciones medicamentosas:** por el metabolismo a través de CYP 450 3A4
 - (aumenta con ketoconazol, diltiacem, zumo de pomelo)
 - (disminuye con rifampicina, barbitúricos)

Conclusiones finales:

- La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente. Afecta al 15-30% de los pacientes hospitalizados.
- La Hiponatremia (<135 mmol/L) es un factor de mal pronóstico:
 - incremento de la mortalidad,
 - de la estancia hospitalaria,
 - de las caídas y fracturas óseas,
 - deterioro de la calidad de vida.
- Una de las causas más frecuentes de la Hiponatremia es la secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH)
- Los tratamientos convencionales son difíciles de aplicar y no son eficaces .

Conclusiones finales:

- Los antagonistas de la vasopresina, vaptanes, son muy eficaces en el tratamiento de la hiponatremia hiper y euvolemica de diferentes causas. El Tolvaptan:
 - Específico del receptor V2: Es el primer acuarético
 - Eleva de forma eficaz y controlada los niveles de sodio sérico
 - Desde la primera dosis
 - Normaliza los niveles de sodio a partir del tercer día.
 - Mejora la calidad de vida de estos pacientes
- Los vaptanes son seguros: Tolvaptan
 - Estudiado en 3.294 pacientes
 - Efectos secundarios debidos a su actividad fisiológica (Sed, Xerostomia y Poliuria)
 - Ningún caso de desmielinización osmótica
 - Experiencia hasta 4 años de tratamiento

Bibliografía:

- Harrison 18 edición, cap 46. 2008.
- Up to date, versión 18.3, setiembre 2010.
- Robert W. Schrier, M.D., Peter Gross, M.D., Mihai Gheorghide, et al., for the SALT Investigators. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. N Engl J Med 2006; 355: 2099.
- David H. Ellison, M.D., and Tomas Berl, M.D. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis N Engl J Med 2007; 356: 2064- 2072.
- Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, et al., SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol 2010;21: 705-12.
- Ficha técnica de Samsca



Servicio Medicina Interna
CAULE