

MANEJO DE LA HIPONATREMIA EN EL ANCIANO. PAPEL DE LOS VAPTANES



Dr. Antonio Pose (Medicina Interna, C.H.U. de Santiago de Compostela)

CONFLICTOS DE INTERÉS

Antonio Pose ha trabajado como consultor de Otsuka y ha impartido sesiones esponsorizadas por Otsuka

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

- **PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO**
- MANEJO HIPONATREMIA EUVOLEMICA
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

DALLAS HEART STUDY

3.551 individuos incluidos, con una edad media de 43 años, seguidos durante 8,4 años

| | PREVALENCIA | MORTALIDAD RR | MORTALIDAD AJUSTADA |
|---------------------|-------------|---------------|---------------------|
| HIPONATREMIA | 6.9% | 1.94 | 1,75 |

Ajuste por edad, sexo, etnia, diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, consumo de alcohol, función renal, proteína C reactiva, uso de antiepilépticos, historia de insuficiencia cardiaca, cirrosis y cáncer

HIPONATREMIA: EL TRASTORNO HIDROELECTROLÍTICO MÁS FRECUENTE EN EL HOSPITAL

| ¿DONDE SE VE MAS? | % de Hiponatremia en cualquier momento del ingreso |
|------------------------|--|
| SIDA | 38%*1 |
| Cirrosis | 30-35%**2,3 |
| Cuidados Intensivos | 30%*10 |
| Neumonía | 23%*4 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA | ≈20%***5,6 |
| Postoperatorio | 4.4%**7 |
| Urgencias | 4%*11 |
| Oncología | 3.7%**8 |

1. Tang WW, et al. *Am J Med.* 1993;94(2):169-174.
 2. Porcel A, et al. *Arch Intern Med.* 2002;162:323-328.
 3. Borroni G, et al. *Dig Liver Dis.* 2000;32:605-610.
 4. Torres JM, et al. *Chest.* 1998 Feb;113(2):387-90.
 5. Gheorghide M, et al. *JAMA.* 2004;291:1963-1971.

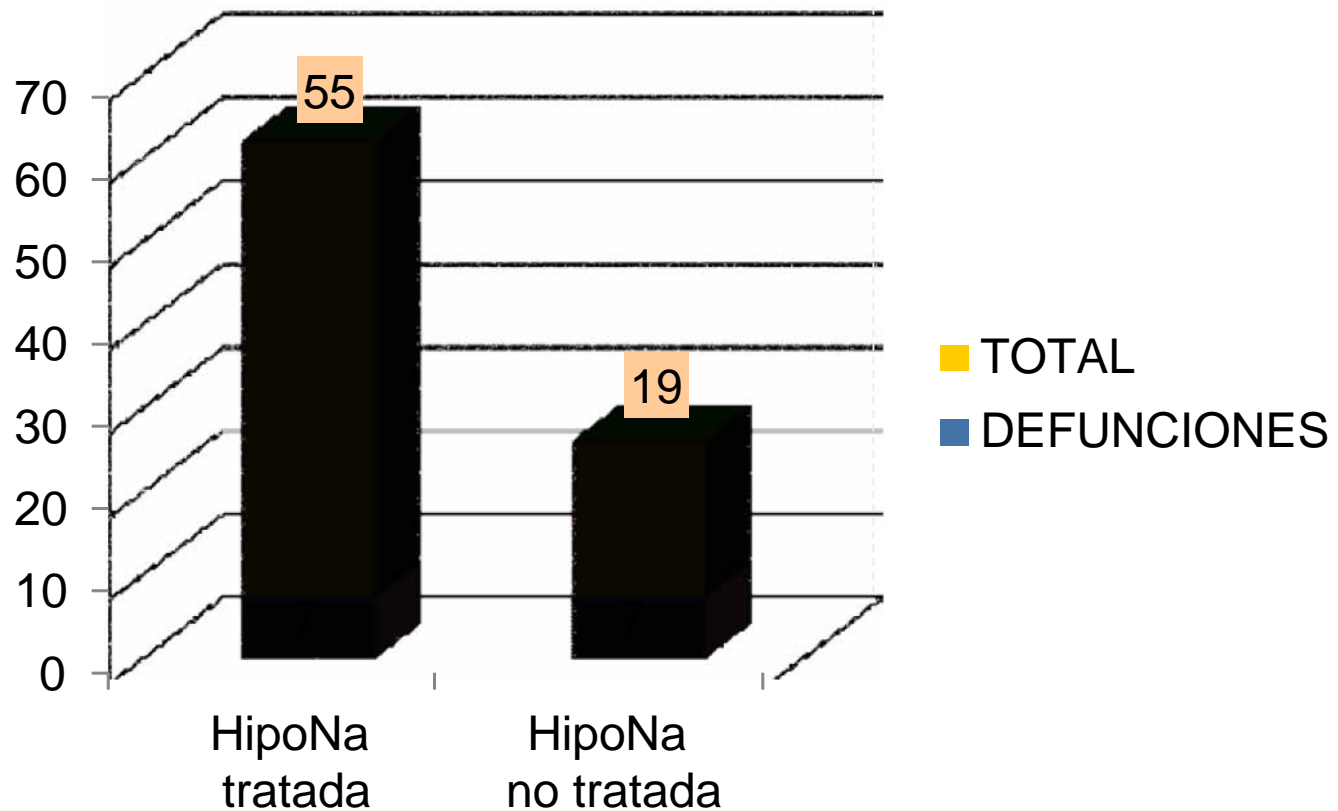
6. Gheorghide M, et al. *Euro Heart J.* 2007;28:980-988.
 7. Chung H-M, et al. *Arch Intern Med.* 1986;146:333-336.
 8. Berghmans T, et al. *Support Care Cancer* 1999; 8(3): 192-197.
 9. Hoorn EJ, et al. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:70-76.
 10. DeVita MV et al *Clin Nephrol* 1990; 34:163-166
 11. Lee CT et al. *Am J Emerg Med* 2000; 18: 264-268

12 Miller M et al. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:1410-1413
 *[Na⁺] en plasma < 135 mmol/l;
 ** [Na⁺] en plasma < 130 mmol/l;
 *** [Na⁺] en plasma < 136 mmol/l

LA HIPONATREMIA ES MÁS UN PROBLEMA DEL AGUA QUE DEL Na!



EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA SE ASOCIA A UNA MENOR MORTALIDAD



| Mortalidad | |
|--------------------|-------|
| Tratados (7/55) | 12,7% |
| No tratados (7/19) | 36,8% |

LOS ERRORES DE MANEJO AUMENTAN LA MORTALIDAD

42% DE LOS DIAGNOSTICOS PRESENTAN ERRORES O INCONSISTENCIAS CON LOS DATOS CLINICOS DIPONIBLES

Mortalidad en 104 pacientes con hiponatremia tratada
[Na⁺] p < 125 mmol/L

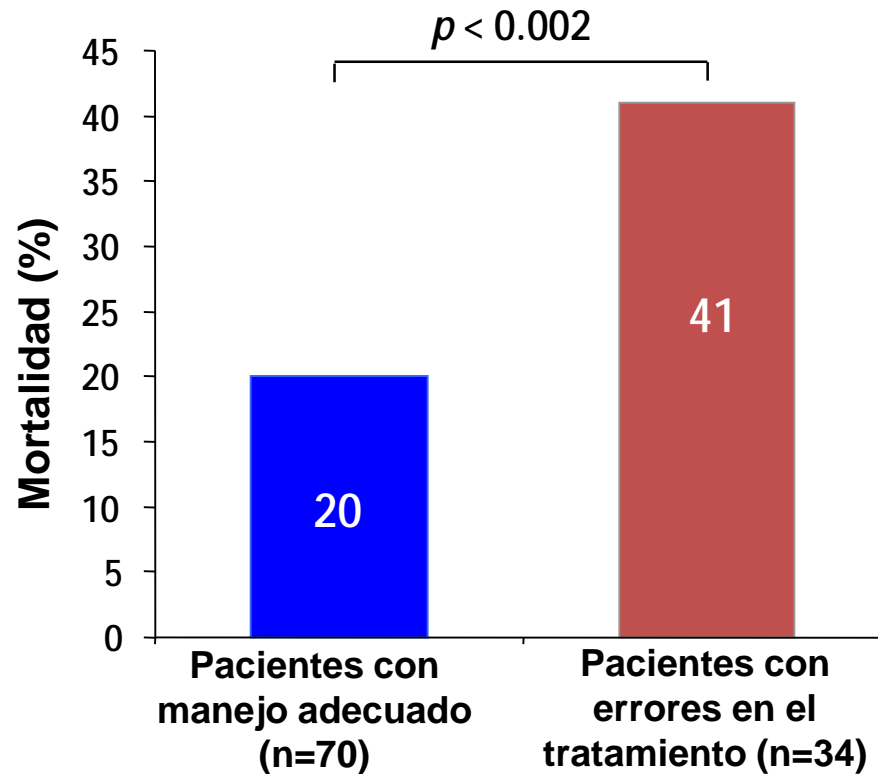


TABLE 2. Primary and Secondary Outcome Measures^{a,b}

| Outcome measure | Undercorrection (n=87) | Optimal correction (n=211) | Overcorrection (n=114) | Total (N=412) | P value |
|---|---------------------------|-------------------------------|---------------------------|------------------|------------|
| Osmotic demyelination syndrome | 0 (0) | 0 (0) | 1 (1) | 1 (0) | .27 |
| Survival to discharge | 78 (88) | 200 (95) | 108 (95) | 386 (94) | .22 |
| Odds ratio (95% CI) of death at discharge | | | | | |
| Unadjusted | 2.1 (0.8-5.3) | 1.0 [Reference] | 1.0 (0.4-2.8) | ... | .23 |
| Adjusted ^c | 2.2 (0.8-5.6) | 1.0 [Reference] | 1.0 (0.4-3.1) | ... | .24 |
| In-hospital length of stay, d | 5 (3-8) | 5 (3-8) | 4 (2-8) | 5 (3-8) | .10 |
| ICU length of stay, d | 2 (1-4) | 2 (1-3) | 2 (1-3) | 2 (1-3) | .98 |
| Between group differences in hospital length of stay, d | | | | | |
| Unadjusted | 9 (2-17) | 0 [Reference] | 1 (-6 to 7) | ... | .02 |
| Adjusted ^c | 9 (2-17) | 0 [Reference] | 1 (-6 to 7) | ... | .04 |
| Between-group difference in ICU length of stay, d | | | | | |
| Unadjusted | 1 (-1 to 2) | 0 [Reference] | 1 (-1 to 2) | ... | .4 |
| Adjusted | 1 (-1 to 2) | 0 [Reference] | 1 (-1 to 2) | ... | .58 |

^aICU = intensive care unit.

^bData are reported as median (interquartile range) or median (range) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables. Between group differences in hospital and ICU length of stay are reported as difference in days (95% confidence interval for difference).

^cAdjusted for use of hypertonic saline, age at admission, Charlson comorbidity score, congestive cardiac failure, cirrhosis or chronic liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, and corrected admission serum sodium level.

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA

COMPROBAR ESTADO DE VOLUMEN

HIPOVOLEMIA

EUVOLEMIA

HIPERVOLEMIA

NA URINARIO

>20 mmol/l
Pérdidas
renales

< 20
mmol/l
Extra
Renales

> 20 mmol/l

> 20
mmol/l

< 20
mmol/l

- Exceso diuréticos
- < Mineralocorticoides
- Nefropatía pierde sal
- Bicarbonaturia con acidosis tubular renal y alcalosis metabólica
- Cetonuria
- Síndrome cerebral pierde sal

- Vómitos
- Diarrea
- Tercer espacio de fluidos en quemados
- pancreatitis
- Trauma

- < Glucocorticoides
- Hipotiroidismo
- Drogas
- SIADH

- Fallo renal agudo o crónico
- Embarazo

- Síndrome nefrótico
- Cirrosis
- Fallo Cardíaco

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- **MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA**
MANEJO DE LA HIPONATREMIA
HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Isabelle Runkle^a, Carles Villabona^b, Andrés Navarro^c, Antonio Pose^d, Francesc Formiga^e, Alberto Tejedor^f, Esteban Poch^g

a Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid

d Servicio Medicina Interna H.U. Santiago de Compostela

b Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona

e Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona

c Servicio Farmacia Hospitalaria, H.Gral. U. de Elche, Alicante

f Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid

g Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona

Definiciones principales

SIADH¹: (diagnóstico de exclusión)

- **Hiponatremia con euvolemia clínica:**
- **Descartado volumen circulante eficaz bajo (TO normal, PV normal, no ortostatismo, no ascitis ni edemas)**
- **No toma de diuréticos**
- **No insuficiencia adrenal, no hipotiroidismo, no insuficiencia renal**
- **No situaciones de estímulo fisiológico de la ADH (post-operatorio, dolor, etc.)**

1 Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

2 Hormona antidiurética

TO = Tensión ocular

[Na+p] = Concentración plasmática de sodio

Osmop = Osmolalidad plasmática

Osmou = Osmolalidad urinaria

[Na+u] = Concentración urinaria de sodio

DIAGNÓSTICO DE SIADH

Isabelle Runkle^a, Carles Villabona^b, Andrés Navarro^c, Antonio Pose^d, Francesc Formiga^e, Alberto Tejedor^f, Esteban Poch^g

a Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid

b Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona

c Servicio Farmacia Hospitalaria, H.Gral. U. de Elche, Alicante

g Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona

d Servicio Medicina Interna H.U. Santiago de Compostela

e Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona

f Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid

- $[\text{Na}^+\text{p}] \leq 135 \text{ mmol/L}$
- $\text{Osmop} < 275 \text{ mOsm/kg}$
- $\text{Osmou} > 100 \text{ mOsm/kg}$
- $[\text{Na}^+\text{u}] > 40 \text{ mmol/L}$ en condiciones de aporte suficiente de sodio

1 Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

2 Hormona antidiurética

TO = Tensión ocular

PV = Presión venosa central

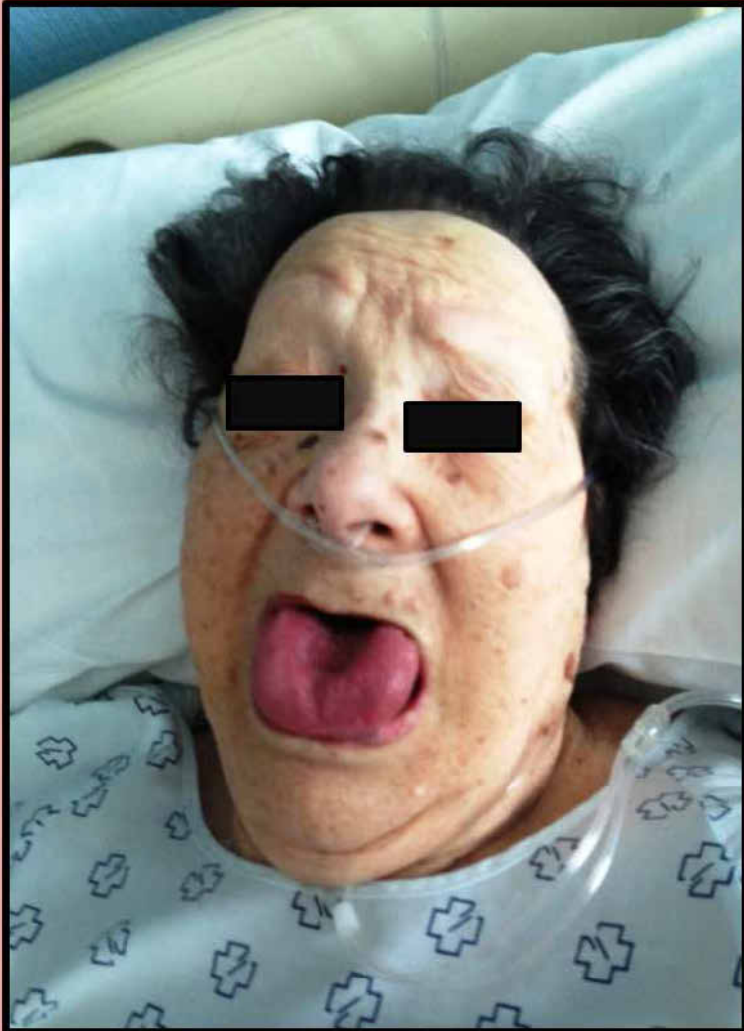
$[\text{Na}^+\text{p}]$ = Concentración plasmática de sodio

Osmop = Osmolalidad plasmática

Osmou = Osmolalidad urinaria

$[\text{Na}^+\text{u}]$ = Concentración urinaria de sodio

INTERCONSULTA COT



Paciente de 93 a, con muy buena calidad de vida, No ttos previos. 2 semanas antes del ingreso se cae, se encama. Apenas come ni bebe, se queja.

En Urgencias se confirma fractura de cadera, con paciente estuporosa y se evidencia un Na de 120 Meq/l., con urea 32, K:4 Meq/l. La osmolaridad plasmática: 245 mOsm/l, Osmolaridad en orina: 485 mOsm/kg. Na en orina: 37 MEq/l.

Se trata con salino 1000 cc/día y Seguril, pasando el Na a 124 Meq/l a los 4 días. Ante la persistencia del estado estuporoso e hiponatremia se interconsulta a MI.

Algoritmo de Tratamiento de la **HIPONATREMIA**

Isabelle Runkle¹, Carles Villabona², Andrés Navarro³,
Antonio Pose⁴, Francesc Formiga⁵, Alberto Tejedor⁶,
Esteban Poch⁷

- 1 Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid
- 2 Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona
- 3 Servicio Farmacia Hospitalaria, H. Gral. U. de Elche, Alicante
- 4 Servicio Medicina Interna, H.U. Santiago de Compostela
- 5 Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona
- 6 Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid
- 7 Servicio Nefrología, H.U. Clinic, Barcelona

Documento elaborado en enero de 2012





Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

Guía de
buena práctica clínica
en **GERIATRÍA**

**HIPONATREMIA
EN EL ANCIANO.
MANEJO DE LAS
REPERCUSIONES
CLÍNICAS**

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCCIÓN. ENVEJECIMIENTO Y SODIO | 7 |
| <i>Dr. José Manuel Cancio Trujillo</i> | |
| DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA | 21 |
| <i>Dr. Alfonso González Ramírez</i> | |
| MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL ANCIANO | 41 |
| <i>Dr. José Gutiérrez Rodríguez</i> | |
| HIPONATREMIA EN SITUACIONES ESPECIALES | 49 |
| <i>Dra. Carmen Pablos Hernández</i> | |
| TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA | 59 |
| <i>Dra. Isabelle Runkle de la Vega Dr. Domingo Ruiz Hidalgo</i> | |

CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA SEGÚN GRAVEDAD DE LA SINTOMATOLOGÍA

Generalidades

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO:

Normalización de las concentraciones plasmáticas de sodio
[(Na+ p)] > 135 mmol/l

FACTORES QUE FAVORECEN APLICAR ALGORITMO 1:

- Mujer en edad fértil
- Edad pediátrica
- Patología craneal expansiva
- Hipoxemia ($pO_{2a} < 70$ mmol/L)
- [(Na+ p)] < 1.20 mmol/l

TOLVAPTAN

Habitualmente ≤ 48 horas

FACTORES QUE FAVORECEN APLICAR ALGORITMO 2:

- Malnutrición
- Hipocalemia: asociar ClK*
- Anciano frágil
- [(Na+ p)] > 120 mmol/l

Habitualmente > 48 horas

Recoger muestra de orina reciente al inicio y determinar iones y osmolalidad en plasma y orina
Corregir Hipoxemia

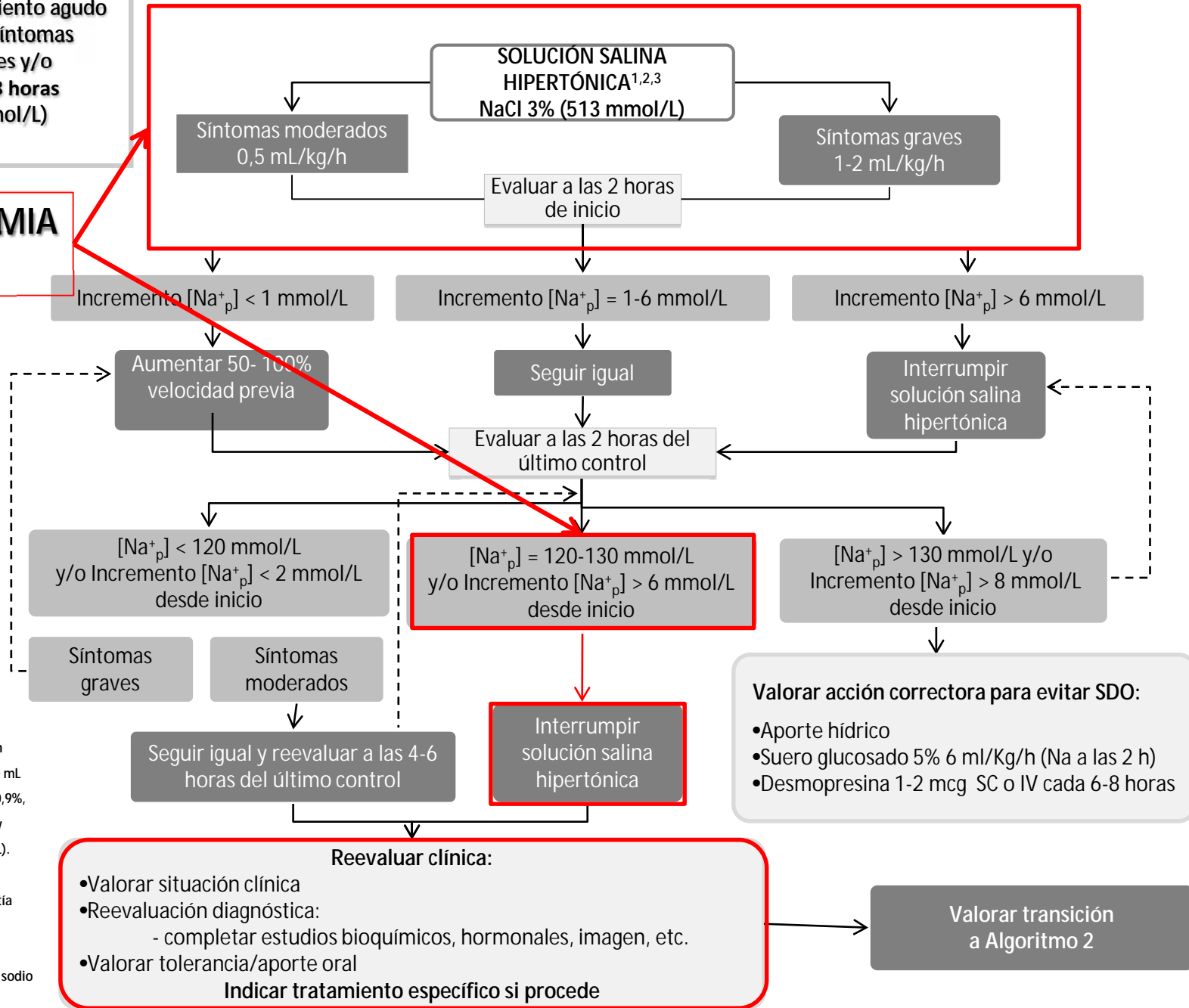
*tomando en cuenta la magnitud y la velocidad del descenso de la natremia

[Na+p] = Concentración plasmática de sodio

pO_{2a} = Presión arterial de oxígeno

ALGORITMO 1: Tratamiento agudo
Hiponatremia con síntomas moderados/graves y/o hiponatremia ≤ 48 horas ($[Na^+_p] < 120$ mmol/L)

HIPONATREMIA GRAVE



^{1,2} Fórmula preparación de la solución salina hipertónica al 3%: Añadir a 500 mL de solución salina fisiológica NaCl al 0,9%, 60 mL de solución salina NaCl al 20% y agitar bien - (EL DOBLE PARA 1000 mL). Administrar por vía periférica.

³ Valorar furosemida 20 mg (cardiopatía y/o $Osmo_u > 2 \times Osmo_p$ u $Osmo_u > 350$ mOsm/kg)

$[Na^+_p]$ = Concentración plasmática de sodio
 SDO = Síndrome de desmielinización osmótica; SC= Subcutánea; IV = Intravenosa

ALGORITMO 2:
TRATAMIENTO NO AGUDO
SÍNTOMAS MODERADOS/LEVES Y/O
HIPONATREMIA > 48 HORAS
ASEGURAR APOORTE MÍNIMO DE 5 G/DÍA DE
NACL VÍA ORAL
($[Na^+]_p \geq 120$ MMOL/L)

- **TRATAMIENTO DE ELECCIÓN LA RESTRICCIÓN HÍDRICA**



CLEARANCE DE AGUA LIBRE DE ELECTROLITOS

- Convertir el clearance de agua libre en clearance de agua libre de electrolitos
 - Sustituir la osmolaridad urinaria por la suma del Na+K urinario
 - Sustituir la osmolaridad sérica por el sodio sérico

$$C_{H_2O} = V \times (1 - Osm_u / Osm_p)$$

Clearance agua libre

$$C_{H_2O} = V \left(\frac{e^{-\frac{U_{osm}}{P_{osm}}}}{e^{-\frac{U_{osm}}{P_{osm}}}} - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \right)$$

Clearance agua libre electrolitos

$$C_{EFW} = V \left(\frac{e^{-\frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}}}}{e^{-\frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}}}} - \frac{U_{Na} + U_K}{P_{Na}} \right)$$

$\frac{Na_{orina} + K_{orina}}{Na_{plasma}}$

≥ 1
0.5-1
< 0.5

Interpretación C°H₂O

negativo (“reabsorción”)
limitado
positivo (“excreción”)

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA "CRÓNICA" ASOCIADA AL SIADH

➔ **Restricción hídrica:** sólo es eficaz si el paciente está eliminando agua libre de electrolitos

*Ingesta de líquido recomendada según electrolitos en orina

| $\text{Na}_{\text{orina}} + \text{K}_{\text{orina}} / \text{Na}_{\text{plasma}}$ | Ingesta líquida |
|--|------------------------|
| < 0,5 | < 1000 ml/día |
| 0,5-1 | < 500 ml/día |
| > 1 | probablemente ineficaz |

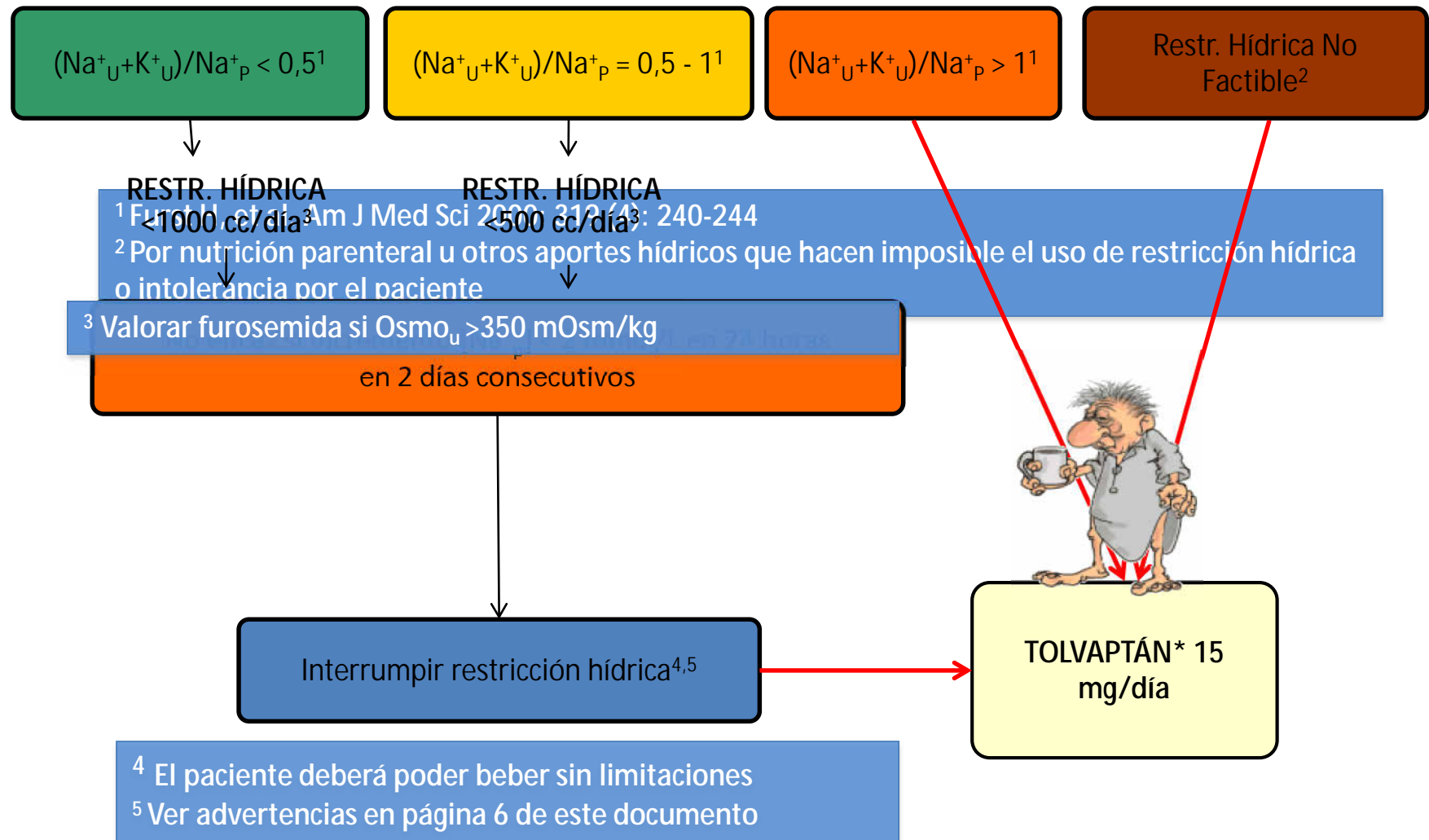
➔ **Aporte de solutos:** aumentan la excreción obligada de agua libre

- Cloruro sódico (cápsulas 1g): 2g/8h v.o.
- Urea (sobres 15g): 15g/12h v.o.

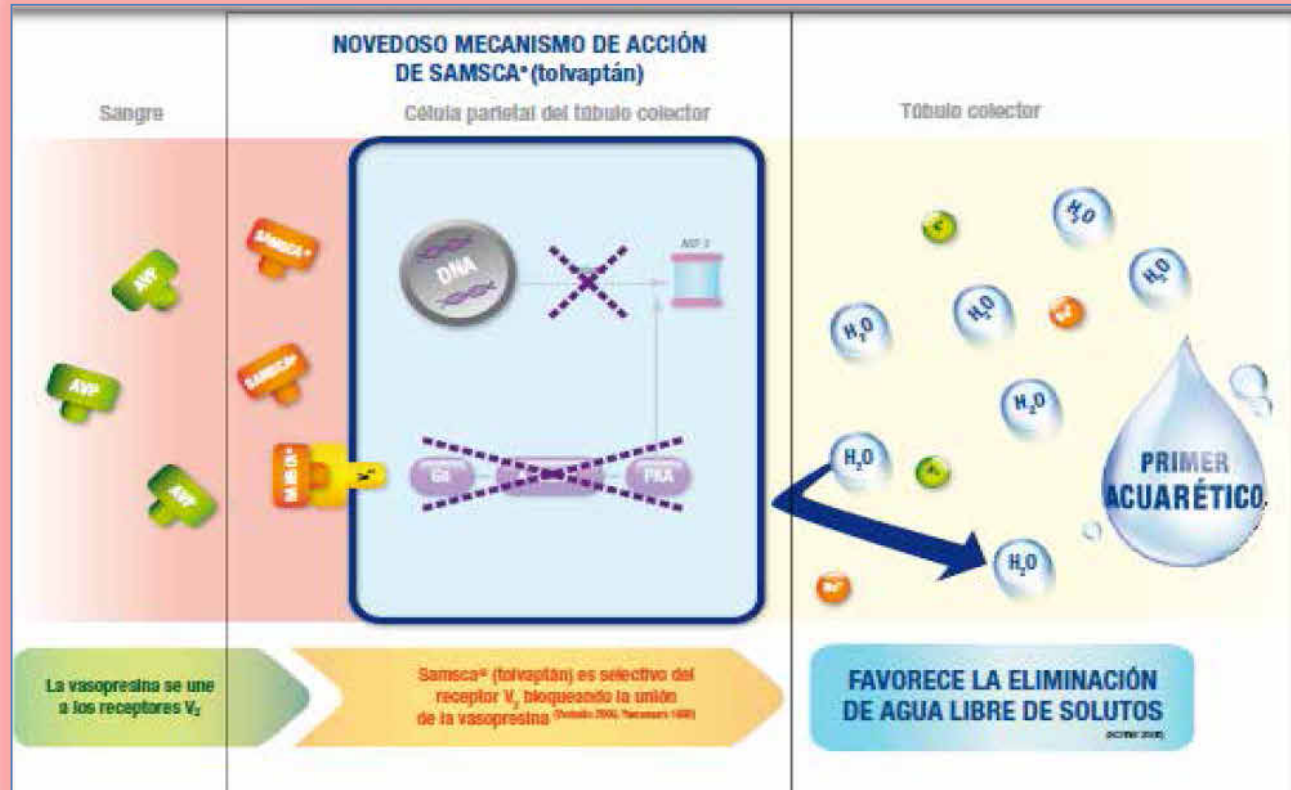
$$\text{CH}_2\text{O} = V \times (1 - \text{Osm}_o / \text{Osm}_p)$$

➔ **Fármacos** (demeclociclina, litio, vaptanes)

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo
Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas
Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral
([Na⁺_p] ≥ 120 mmol/L)

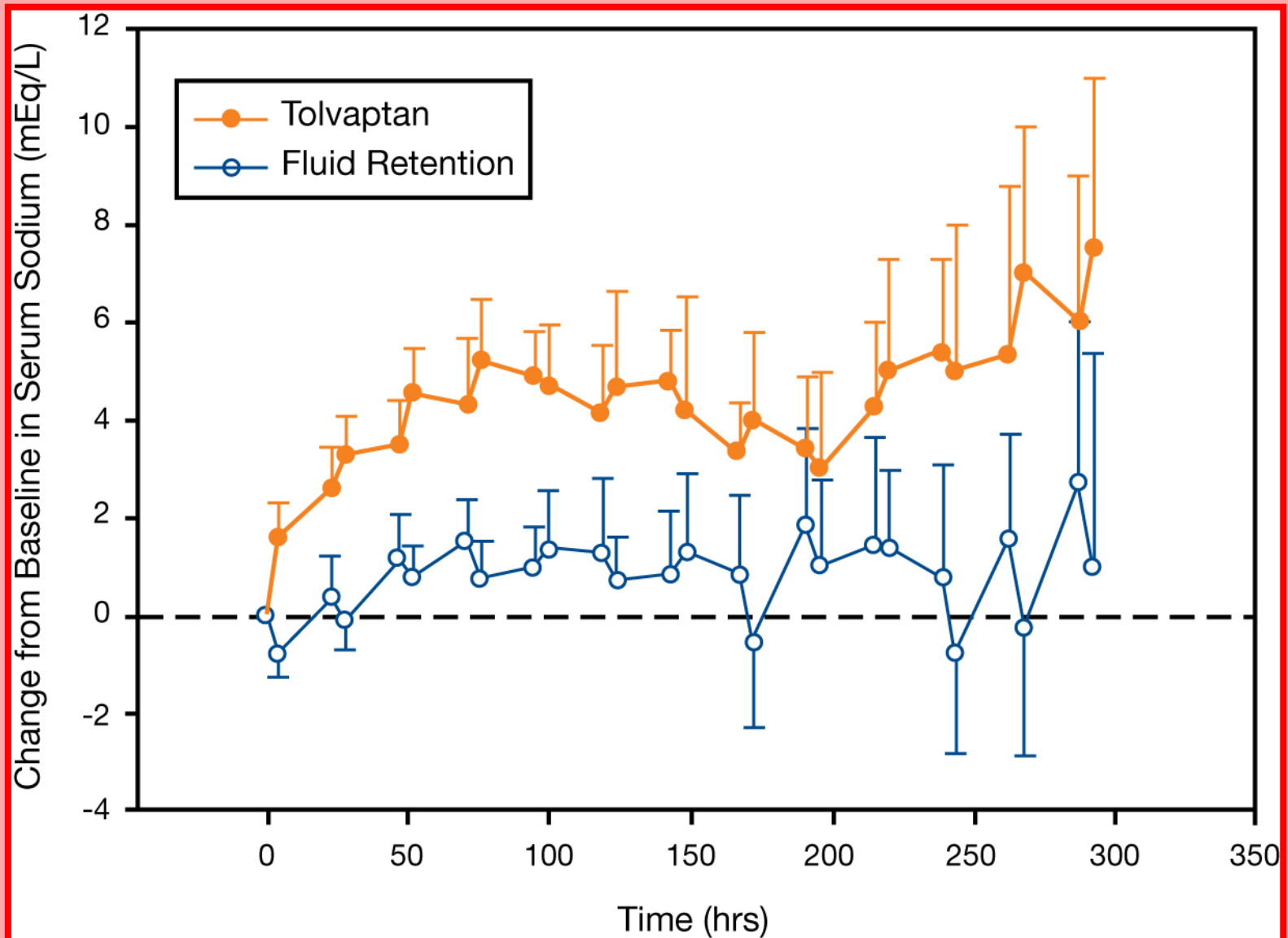


MECANISMO DE ACCIÓN



1. Yamamura Y, et al. OPC41061 a highly potent human vasopressin V₂ receptor antagonist: Pharmacological profile and aquaretic by single and multiple oral dosing in rats. J Pharmacol Exp Therp 1998; 287(3):860-867

Tolvaptán vs. Restricción hídrica



EFICACIA A CORTO PLAZO DE TOLVAPTÁN

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

Robert W. Schrier, M.D., Peter Gross, M.D., Mihai Chergashidi, M.D., Thomas Star, M.D., Joseph C. Verbalis, M.D., Frank S. Conrains, M.D., Ph.D., and Cecelia Orloff, M.D., for the SALT Investigators*

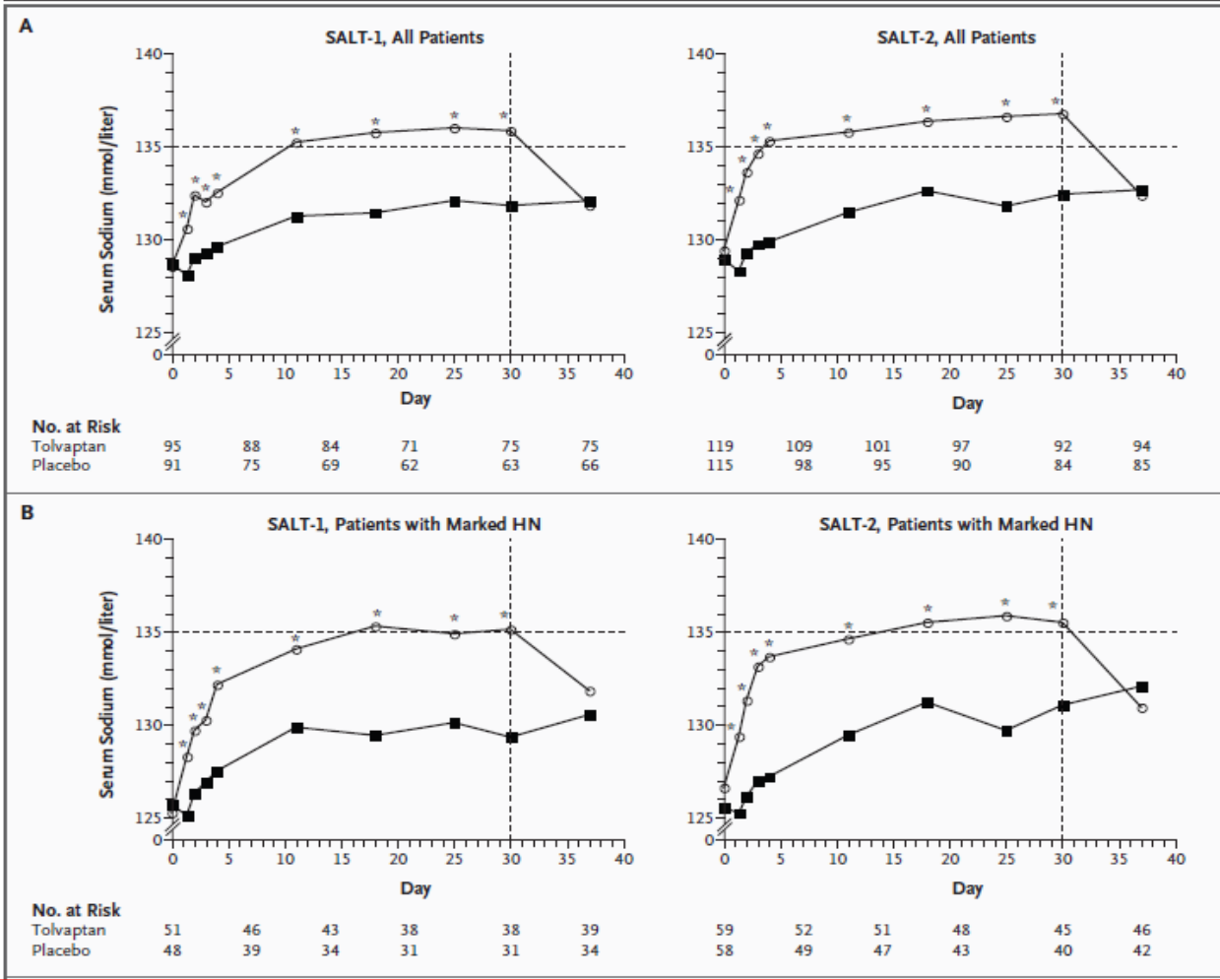
ABSTRACT

BACKGROUND: Hyponatremia (serum sodium concentration, <135 mmol per liter) is a predictor of death among patients with chronic heart failure and cirrhosis. As possible therapy for acute and chronic hyponatremia is often ineffective and poorly tolerated, we investigated tolvaptan, an orally active vasopressin V₂-receptor antagonist that promotes aquaresis — excretion of electrolyte-free water — despite de-creased renal excretion.

DESIGN: In two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials, the efficacy of tolvaptan was evaluated in patients with acute or hypotonic hyponatremia. Patients were randomly assigned to oral placebo (231 patients) or oral tolvaptan (225) at a dose of 15 mg daily. The dose of tolvaptan was increased to 30 mg daily and then to 60 mg daily, if necessary, on the basis of serum sodium concentrations. The two primary end points for all patients were the change in the average daily urine output and the change in serum sodium concentration from baseline to day 4 and the change from baseline to day 30.

RESULTS: Serum sodium concentrations increased more in the tolvaptan group than in the placebo group during the first 4 days (P<0.001) and after the full 30 days of therapy (P<0.001). The incidence of patients with mild or marked hyponatremia improved (P<0.001) for all comparisons. During the week after discontinuation of tolvaptan on day 30, hyponatremia recurred. Side effects associated with tolvaptan included increased thirst, dry mouth, and increased urination. A placebo analogue that contained the two salts showed significant improvement from baseline to day 30 in the tolvaptan group according to scores on the Medical Outcomes of the Medical Outcomes Study 12-item Short-Form General Health Survey.

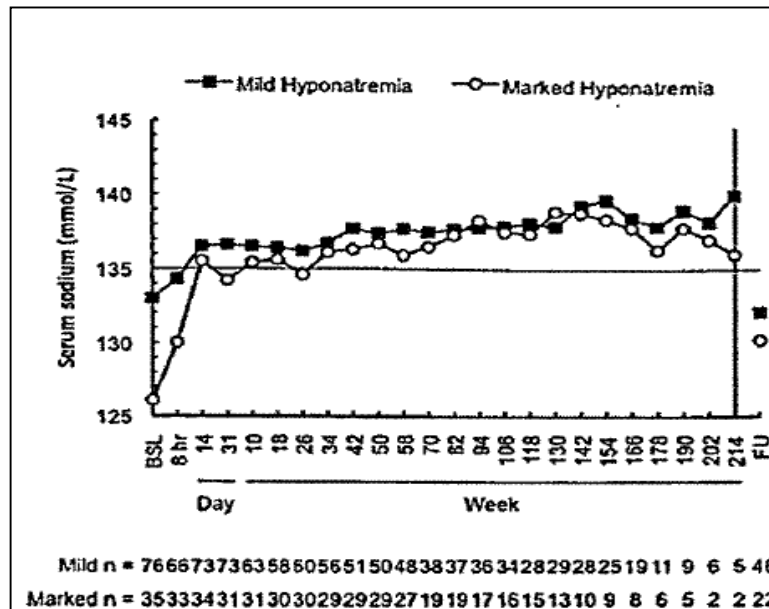
CONCLUSIONS: In patients with acute or hypotonic hyponatremia, tolvaptan, an oral vasopressin V₂-receptor antagonist, was effective in increasing serum sodium concentrations at day 4 and day 30 (ClinicalTrials.gov numbers, NCT00072083 [SALT-1] and NCT00201994 [SALT-2]).



EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO TRAS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO (SALTWATER)

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



111 patients, congestive heart failure [CHF] 29.7%, cirrhosis 18.0%, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [SIADH]/other 52.3%

1. Berl T et al. Oral Tolvaptan is save and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 21; 700-712. 2010

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 Endocrine and Hypertension, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado,; School of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; †; Division of Endocrinology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ‡; Division of Endocrinology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; §; Division of Endocrinology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ||; Division of Endocrinology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada; ||; Division of Endocrinology, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

ABSTRACT

Tolvaptan increases the serum sodium concentration in patients who have asymptomatic and symptomatic hyponatremia in the short term (20 days), but their safety and efficacy with longer-term administration is unknown. SALTWATER was a multicenter, open-label extension of the study of ascending levels of tolvaptan in hyponatremia (SAL1 and SAL2). In total, 111 patients with hyponatremia received tolvaptan for a mean duration of 201 days, providing 11,202 patient-days of exposure. All patients had hyponatremia at randomization to SAL1 and SAL2, and 80% continued to have hyponatremia at entry to SALTWATER. The most common adverse effects observed in tolvaptan were polyuria, thirst, fatigue, dry mouth, polydipsia, and polyuria. No significant adverse effects led to study discontinuation. The increase in serum sodium exceeded the desired 1 mmol/L in 80% of patients, hyponatremia resolved in 100% of patients, and the duration of hyponatremia was significantly shorter in patients who received tolvaptan compared with those who received placebo. In conclusion, prolonged administration of tolvaptan maintains an increase in serum sodium with an acceptable rate of safety.

J Am Soc Nephrol 21:700–712, 2010. doi:10.1681/ASN.2009080887

KEY WORDS: hyponatremia, tolvaptan, safety, efficacy, chronic hyponatremia, polyuria, polydipsia, thirst, fatigue, dry mouth, polydipsia, polyuria

INTRODUCTION Hyponatremia is a common electrolyte abnormality, and its prevalence is increasing. It is associated with a variety of clinical conditions, including congestive heart failure (CHF), cirrhosis, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). Hyponatremia is associated with a variety of adverse outcomes, including mortality, morbidity, and hospitalization. The most common cause of hyponatremia is SIADH, which is a disorder of water balance regulation. The pathogenesis of SIADH is unclear, but it is thought to be related to inappropriate secretion of antidiuretic hormone (ADH). The treatment of SIADH is controversial, but the use of vasopressin receptor antagonists (vaptans) has been shown to be effective in increasing serum sodium levels and improving symptoms. Tolvaptan is a selective vasopressin receptor antagonist that has been shown to be effective in increasing serum sodium levels in patients with hyponatremia. The SALTWATER study was a multicenter, open-label extension of the study of ascending levels of tolvaptan in hyponatremia (SAL1 and SAL2). The purpose of this study was to evaluate the safety and efficacy of tolvaptan in patients with hyponatremia who had been treated with tolvaptan in the SALTWATER study. The study included 111 patients who had been treated with tolvaptan for a mean duration of 201 days. The patients were randomized to receive either tolvaptan or placebo. The primary endpoint was the change in serum sodium concentration from baseline to the end of the study. The secondary endpoints were the percentage of patients who achieved a serum sodium concentration of at least 135 mmol/L, the percentage of patients who had their hyponatremia resolved, and the duration of hyponatremia. The results of the study showed that tolvaptan was effective in increasing serum sodium levels and improving symptoms in patients with hyponatremia. The increase in serum sodium was significantly greater in patients who received tolvaptan compared with those who received placebo. In conclusion, prolonged administration of tolvaptan maintains an increase in serum sodium with an acceptable rate of safety.

RESULTS (Efficacy of Tolvaptan in Increasing Serum Sodium Concentration in Patients with Hyponatremia) The study included 111 patients who had been treated with tolvaptan for a mean duration of 201 days. The patients were randomized to receive either tolvaptan or placebo. The primary endpoint was the change in serum sodium concentration from baseline to the end of the study. The secondary endpoints were the percentage of patients who achieved a serum sodium concentration of at least 135 mmol/L, the percentage of patients who had their hyponatremia resolved, and the duration of hyponatremia. The results of the study showed that tolvaptan was effective in increasing serum sodium levels and improving symptoms in patients with hyponatremia. The increase in serum sodium was significantly greater in patients who received tolvaptan compared with those who received placebo. In conclusion, prolonged administration of tolvaptan maintains an increase in serum sodium with an acceptable rate of safety.

CONCLUSIONS (Efficacy of Tolvaptan in Increasing Serum Sodium Concentration in Patients with Hyponatremia) The study included 111 patients who had been treated with tolvaptan for a mean duration of 201 days. The patients were randomized to receive either tolvaptan or placebo. The primary endpoint was the change in serum sodium concentration from baseline to the end of the study. The secondary endpoints were the percentage of patients who achieved a serum sodium concentration of at least 135 mmol/L, the percentage of patients who had their hyponatremia resolved, and the duration of hyponatremia. The results of the study showed that tolvaptan was effective in increasing serum sodium levels and improving symptoms in patients with hyponatremia. The increase in serum sodium was significantly greater in patients who received tolvaptan compared with those who received placebo. In conclusion, prolonged administration of tolvaptan maintains an increase in serum sodium with an acceptable rate of safety.

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo
Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas
Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral
($[Na^+_{p}] \geq 120$ mmol/L)

TOLVAPTÁN* 15 mg/día

Valorar a las 6 horas^{6,7}

⁶ Evaluar iones en sangre; Osmolalidad plasma/orina
⁷ Evaluar diuresis e ingesta líquida cada 6 horas. Si balance excesivamente negativo: aplicar medidas correctoras; especialmente importante en pacientes con $[Na^+_{p}] < 125$ mmol/L de partida

$[Na^+_{p}]$ = Concentración plasmática de sodio

$[Na^+_{U}]$ y $[K^+_{U}]$ Concentración urinaria de sodio y potasio respectivamente

Osmo_U = Osmolalidad urinaria

SDO = Síndrome de desmielinización osmótica

SC = Subcutáneo; IV = Intravenoso;

SIADH = Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

Incremento $[Na^+_{p}] \leq 5$ mmol/L desde el inicio

Valorar a las 12-24 horas^{6,7}

5-10 mmol/L

correctora para evitar SDO:

- Aporte hídrico
- Suero glucosado 5% (6 mL/kg/h durante 2 horas) y medir natremia a las 2 horas
- Desmopresina 2 mg SC o IV cada 6 horas
- Omitir la siguiente dosis de tolvaptán

Desmopresina: frena
> el aumento
Glucosado: desciende

Comprobar incremento $[Na^+_{p}]$ y clínica:

Incremento $[Na^+_{p}] \leq 0,4$ mmol/L/h
y

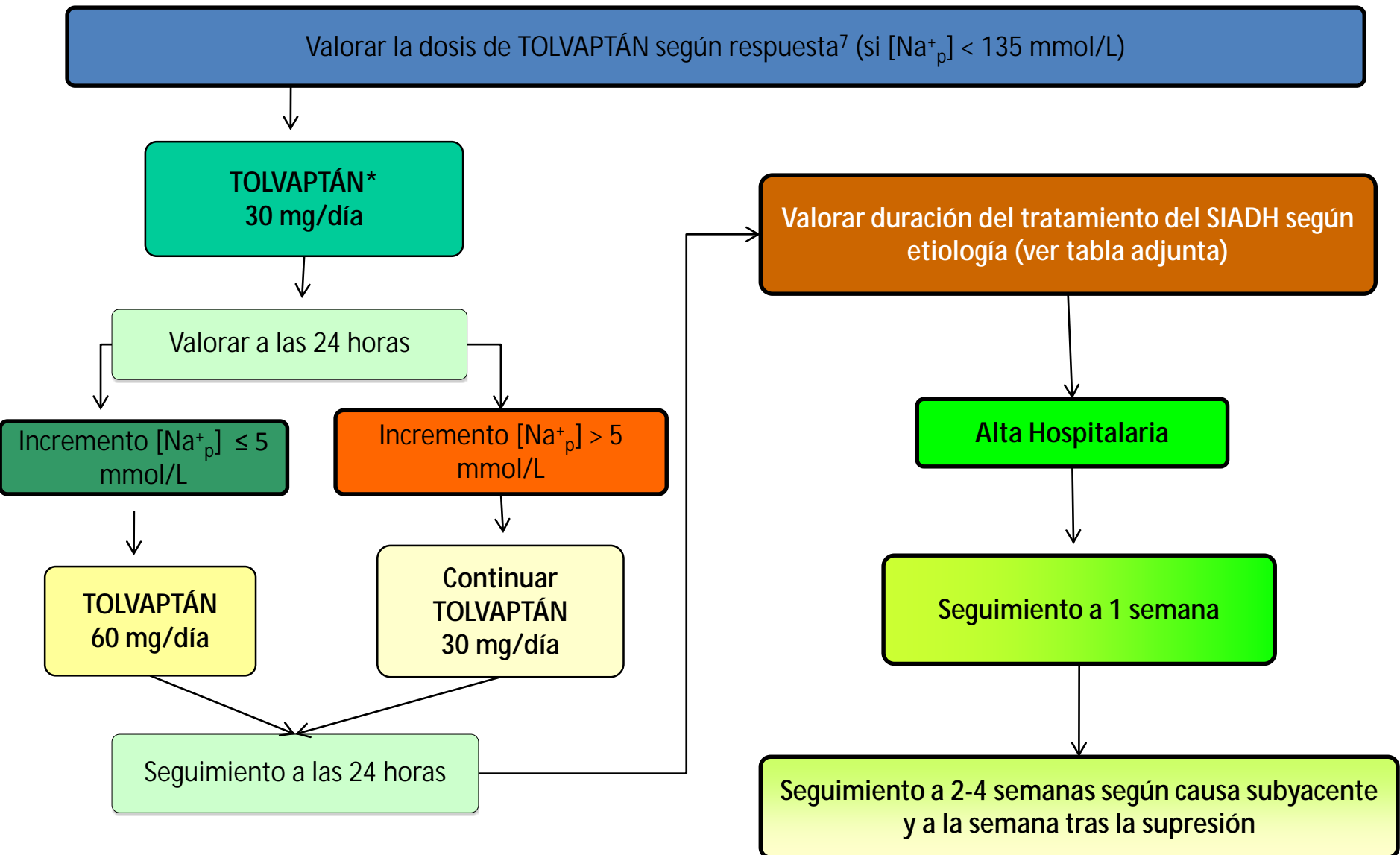
$[Na^+_{p}] < 128$ mmol/L

o

Incremento $[Na^+_{p}] \leq 8$ mmol/L desde el inicio

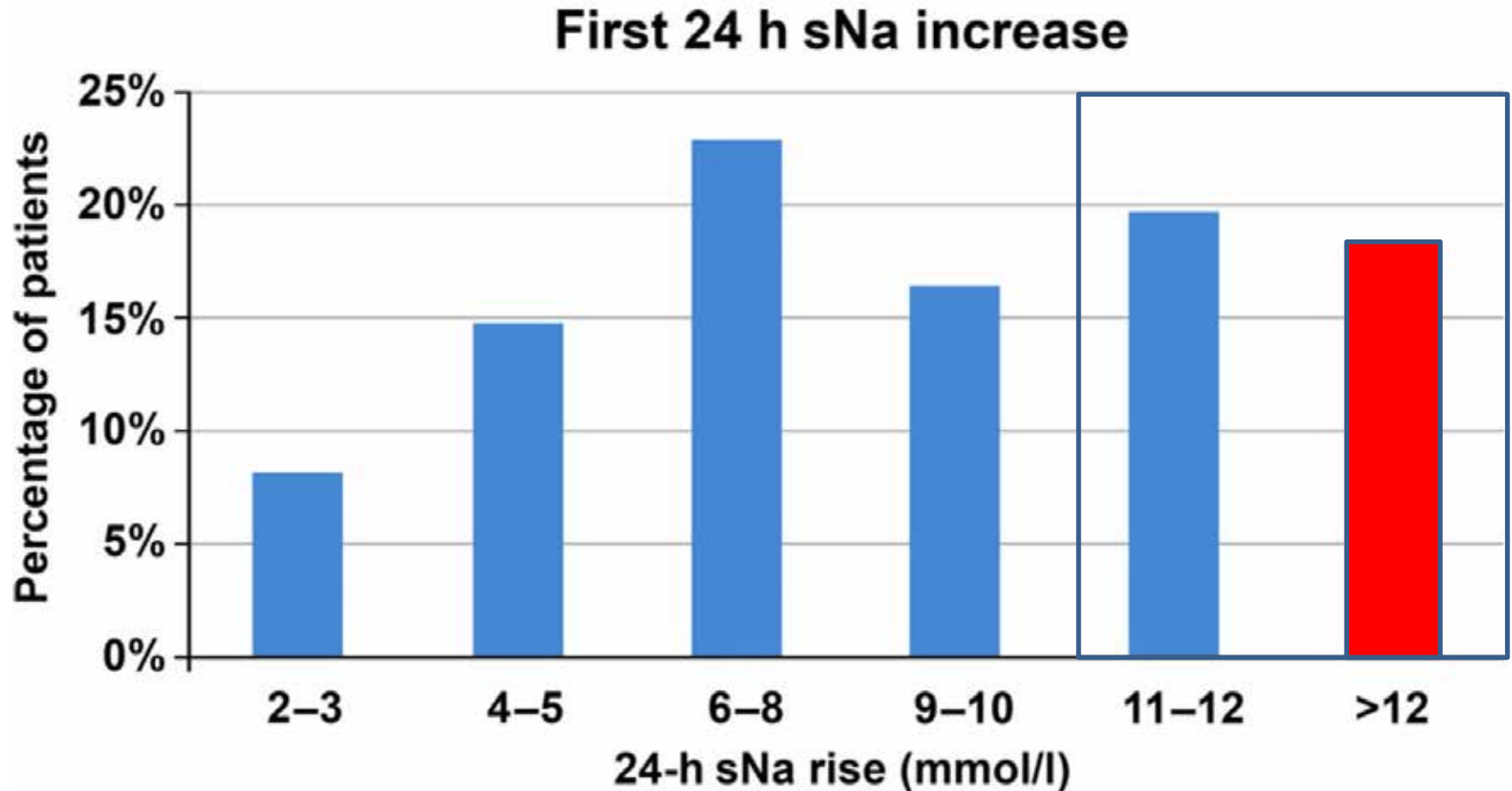
Valorar la dosis de TOLVAPTÁN según respuesta⁷ (si $[Na^+_{p}] < 135$ mmol/L)

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo
Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas
Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral
([Na⁺_p] ≥ 120 mmol/L)



MODIFICACION DE LA NATREMIA TRAS 24 HORAS DE TOLVAPTAN EN PRÁCTICA CLÍNICA

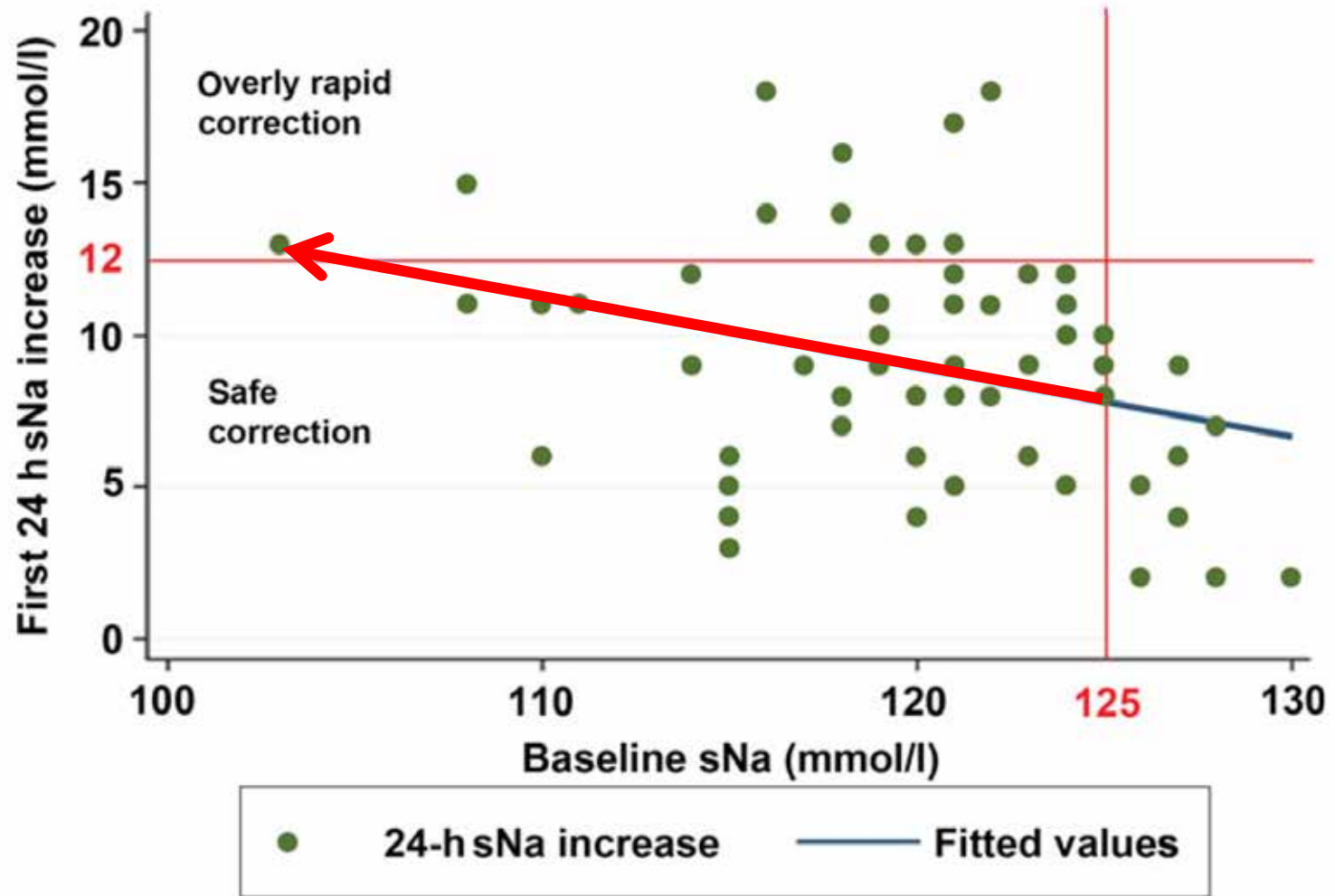
61 pacientes de 74.5 ± 15.3 años con Na: 119.9 ± 5.5 mmol/l. El incremento fue de 9 ± 3.9 mmol/l



59 of 61 (**96,7%**) de los pacientes fueron respondedores con aumento del sNa de ≥ 5 mmol/l

MODIFICACION DE LA NATREMIA TRAS 24 HORAS DE TOLVAPTAN EN PRÁCTICA CLÍNICA

Sobrecorrección en 23% de pacientes con Na < 125 mmol/l, ninguna D. Osmótica



Estimación de la duración del tratamiento del SIADH¹ según la etiología

| ETIOLOGÍA | DURACIÓN PROBABLE | Riesgo Relativo* |
|---|--|------------------|
| Tumores productores de ADH ² de forma ectópica (<i>oat-cell</i> , etc.) | Determinada por evolución patología subyacente | Alto |
| Inducido por fármacos, con continuación del uso del fármaco (carbamazepina, etc.) | Duración del tratamiento con el fármaco | |
| Tumores cerebrales | Determinada por evolución patología subyacente | |
| Idiopático (senil) | Indefinido | Medio |
| Hemorragia subaracnoidea | 1-4 semanas | |
| Accidente vascular cerebral | 1-4 semanas | |
| Lesiones cerebrales inflamatorias | Depende de respuesta al tratamiento | |
| Insuficiencia Respiratoria (EPOC) | Depende de respuesta al tratamiento | |
| Infección HIV | Depende de respuesta al tratamiento | |
| Traumatismo craneoencefálico | 2-7 días a indefinido | |
| Inducido por fármacos, con supresión del uso del fármaco (carbamazepina, etc.) | Duración del tratamiento con el fármaco | Bajo |
| Neumonía | 2-5 días | |
| Náuseas, dolor, ejercicio prolongado | Variable, depende de la causa | |
| Hiponatremia post-operatoria | 2-3 días post-operatorio | |

¹ Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

² Hormona antidiurética

*Riesgo Relativo de desarrollar SIADH crónico

Adaptado de "Clinical Guidelines for the use of Tolvaptan in patients with hyponatremia and SIADH". Prof J G Verbalis 52 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. 26/27/28 Mayo 2010

NOTA. La utilización de cualquier medicamento en condiciones distintas de las autorizadas en su ficha técnica, deberá realizarse siguiendo el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.



Solicitud de Tolvaptán para SIADH

Solicitado por: Dr/a.

Servicio:

Firma:

Fecha:

Pegatina paciente

Para la solicitud de Tolvaptán se deben de cumplimentar todos los apartados siguientes:

1-Natremia

<120mmol/L¹ 120-130mmol/L

2-Osmolalidad plasmática

<275mOsm/Kg >275mOsm/Kg

¹Ver al dorso algoritmo de tratamiento agudo

²Ver al dorso algoritmo de tratamiento no agudo

3-Na urinario

>40mmol/L
 <40mmol/L

4-Osmolalidad urinaria

>100mOsm/Kg
 <100mOsm/Kg

5-R restricción hídrica:

Inefectiva²
 Inadecuada

6-¿Considera adecuado el uso inicial de solutos osmóticos como ClNa o urea?

SI
 NO

7-¿Se ha retirado medicación que afecta a la natremia (tiazidas, ISRS, anticomiciales)?

SI No es posible
 NO

| | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|
| Los valores de Hormonas tiroideas son normales..... | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Existe insuficiencia adrenal..... | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Existen situaciones de estímulo fisiológico de la ADH..... | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Existe presencia de ascitis o edemas..... | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |
| Se descarta Hipovolemia(incluyendo el Sd pierde sal cerebral)..... | <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> NO |

Según los datos anteriores, la dosis inicial de Tolvaptán para tratar el SIADH* es:

15mg/día 7,5 mg/día

*Otras indicaciones no aprobadas

Advertencia: No administrar tolvaptán junto a o en el mismo día que salinos hipertónicos. El primer día no combinarlo con restricción hídrica o furosemida. Tolvaptán sufre metabolización hepática por CYP3A4. Precaución con inhibidores potentes(Ketoconazol, macrólidos, diltiazem) e inductores potentes(rifampicina, barbitúricos)

RETIRADA DEL TOLVAPTAN

- Cuando se considere que el SIADH está curado.
- Se han alcanzado dosis bajas y no diarias con buen control en el valle.
- Tras la retirada puede haber efecto residual hasta 7 días.
- Valorar Natremia a la semana y antes si clínica

TABLA 6. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS ENTRE LA HIPONATREMIA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA Y SECUNDARIA

| | Insuficiencia suprarrenal primaria (síndrome de Addison) | Insuficiencia suprarrenal secundaria |
|------------------------------|--|---|
| Etiología | <ul style="list-style-type: none"> • Autoinmune (principal), asociada o no a un síndrome poliglandular. • Tuberculosis. • Otras: infecciones fúngicas, vascular, VIH, metástasis, infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis). | <ul style="list-style-type: none"> • Suspensión de tratamiento prolongado con corticoides. • Cirugía hipofisaria o suprarrenal en síndrome de Cushing. • Tumores hipofisarios, craneofaringioma, metástasis en sistema nervioso central (SNC). • Necrosis posparto, apoplejía hipofisaria. • Infiltrativas (igual que en la primaria). • Infecciosas. • Silla turca vacía. |
| Volemia | Hipovolemia | Euvolemia |
| Potasio en plasma | Normal o ↑ | Normal |
| Sodio en orina | > 20 mmol/l | > 20 mmol/l |
| Osmolalidad en plasma | ↓ | ↓ |
| Osmolalidad en orina | ↑ | ↑ |
| Gases arteriales | Acidosis metabólica | Normal |
| Ácido úrico | Normal o ↑ | Normal o ↓ |

HIPONATREMIA POR DEFICIT DE ACTH

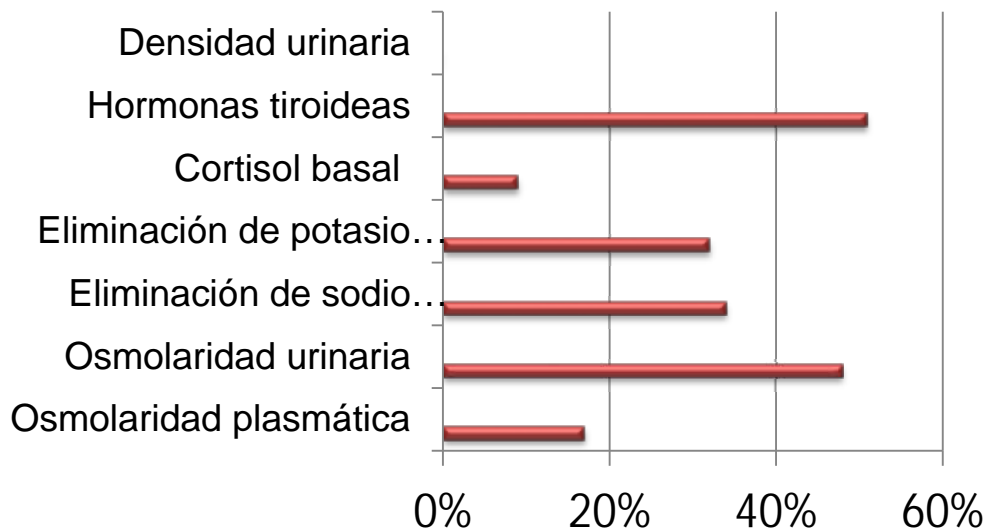
- **HIDROCORTISONA 20 mg/8 h.**
- **NATREMIA A LAS 12, 18 Y 24 HORAS**
- **INCREMENTOS 6-8 mmol/l en 24 horas**
- **SI EL INCREMENTO ES MAYOR DESMOPRESINA
1 mcg c/6-8 h**
- **SI NO ELEVACIÓN DE LA NATREMIA EN 24-48 h,
PENSAR EN OTRO DIAGNÓSTICO**

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA
- **MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC**
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

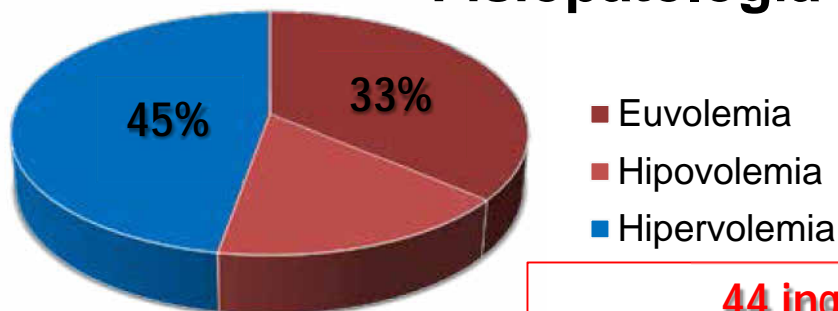
HIPONATREMIA MODERADA-SEVERA AL INGRESO EN MI

- 172 pacientes en 9 meses, (54,4% hombres)
- Edad media de $76,8 \pm 13,4$ años.
- Mortalidad intrahospitalaria: 18%
- Estancia media de: $16,17 \pm 11$ días
- Prevalencia: 4,8%

Pruebas complementarias

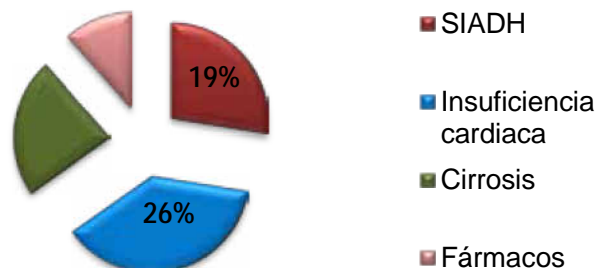


Fisiopatología

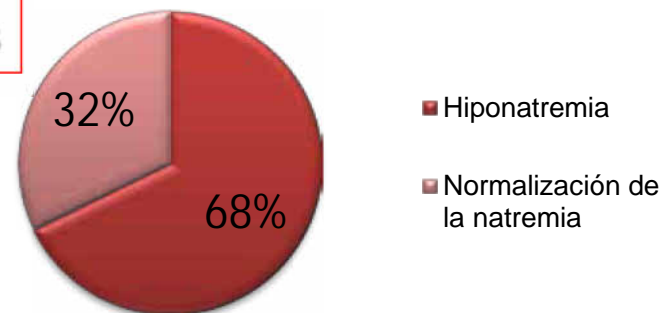


**44 ingresos
Con IC con hiponatremia
moderada-severa en 9 meses**

Etiología de la hiponatremia



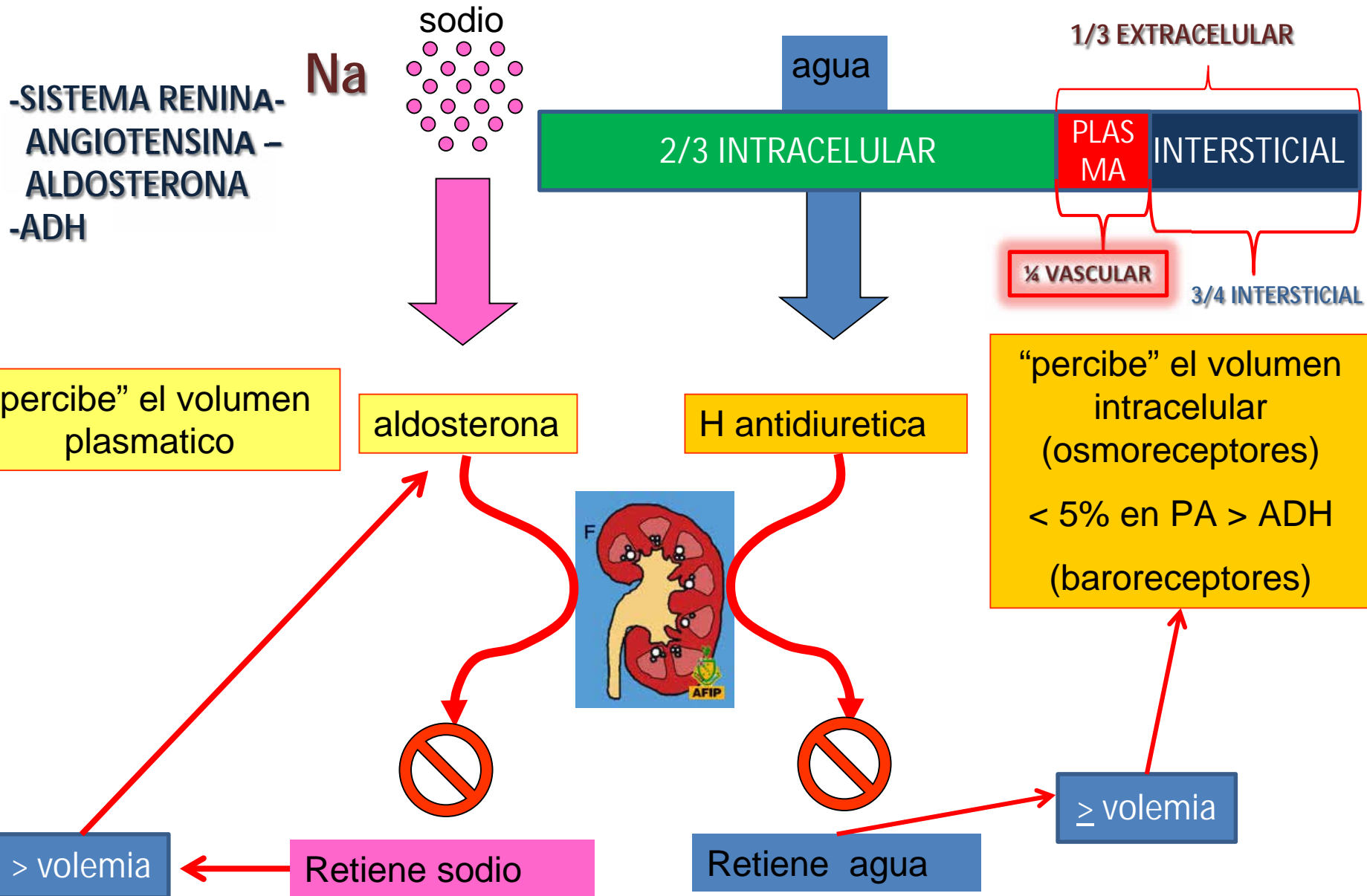
Al alta

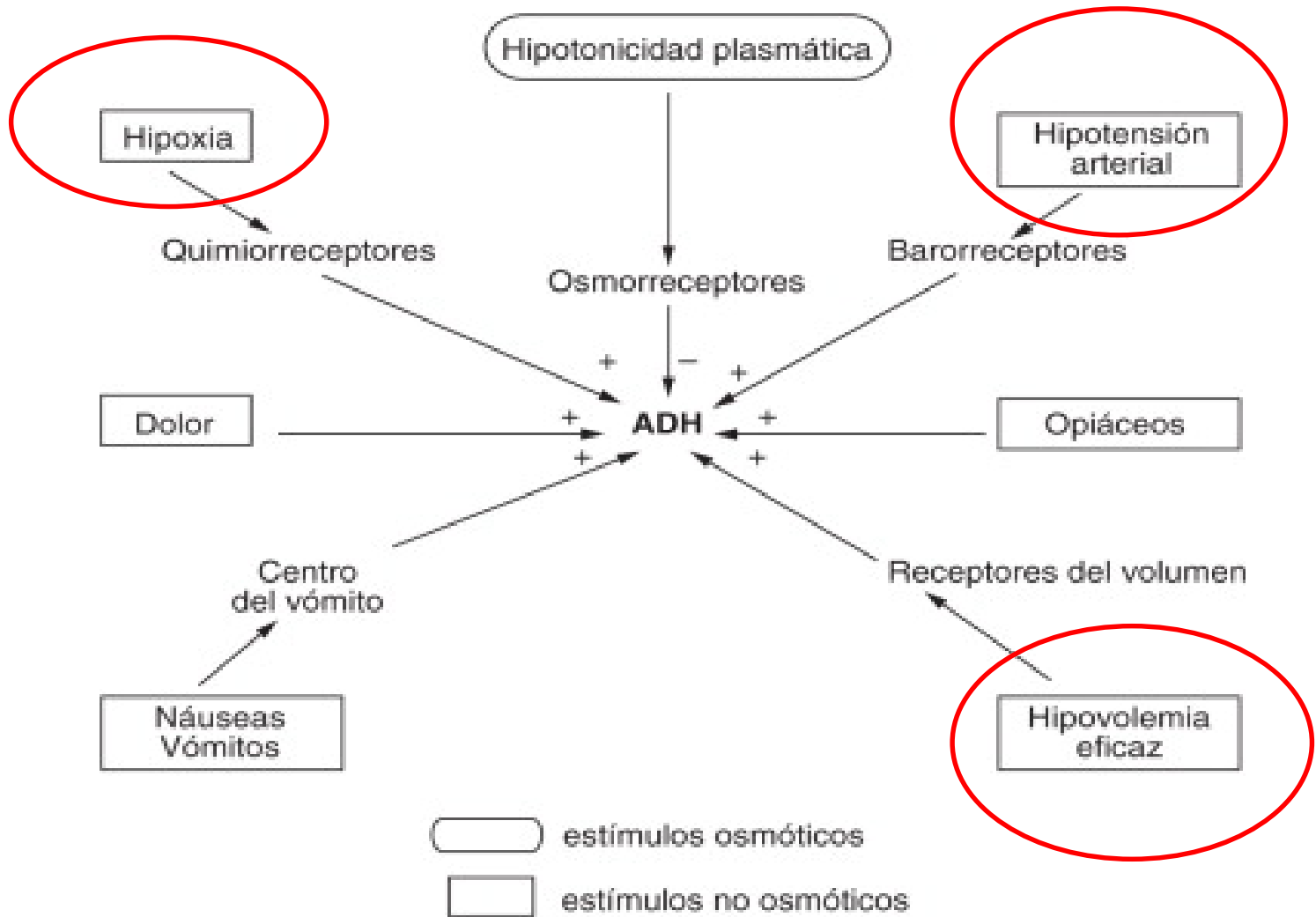


Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry

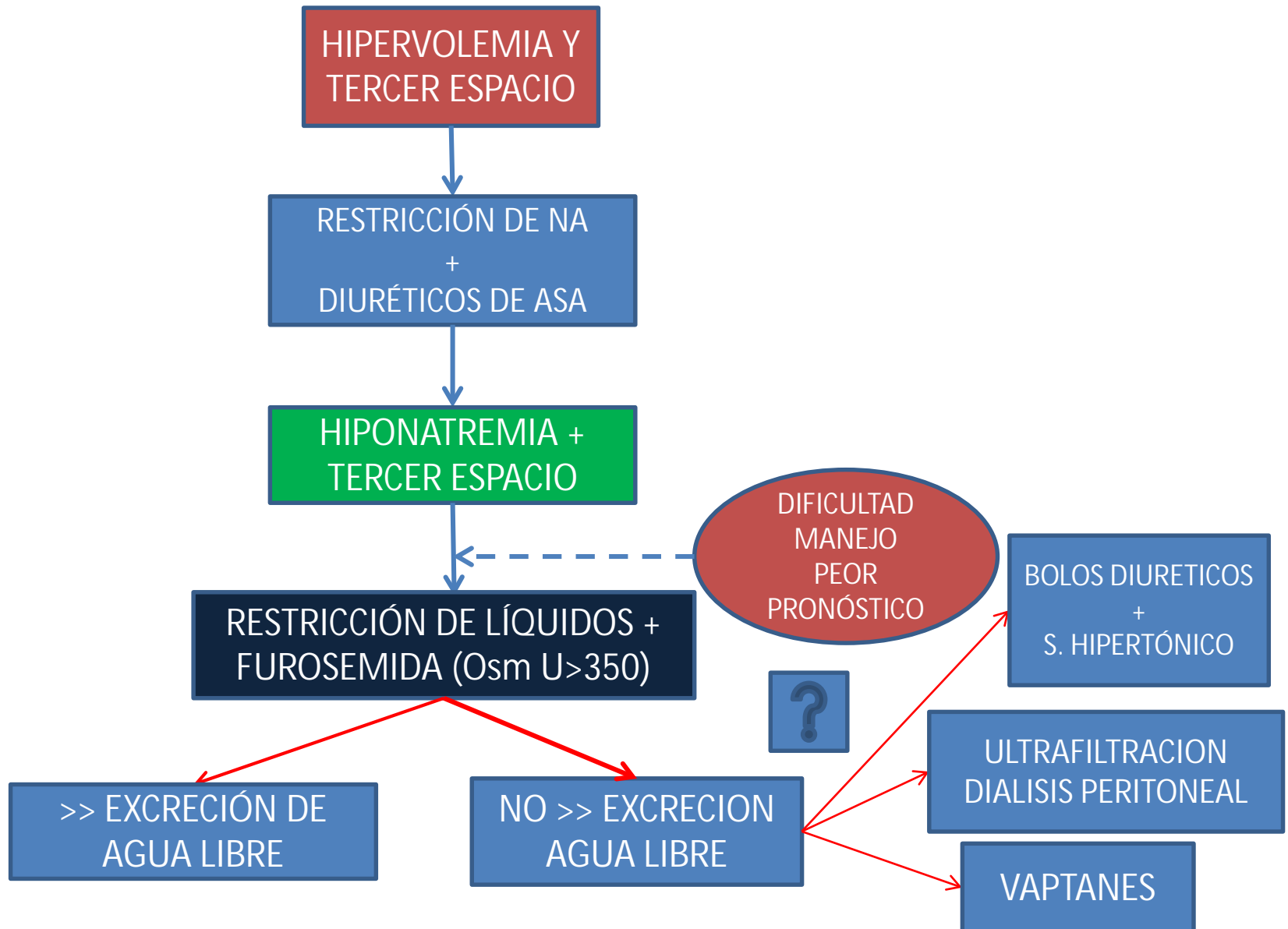
- En el estudio *Hyponatremia registry (HN registry)*, de los pacientes con hiponatremia eurolémica el 95% (1.524 pacientes) correspondía al SIADH.
- Sin embargo, la **osmolalidad plasmática y urinaria** tan solo se determinó en un 66 y 68% de los casos, respectivamente, mientras que la **excreción urinaria de sodio** en un 63%.
- **En conjunto, estos tres criterios considerados esenciales para el diagnóstico del SIADH solo se determinaron a la vez únicamente en un 47% de los pacientes.**
- En un 11% de los casos registrados no se determinó ninguno de los tres parámetros.
- Otros criterios considerados imprescindibles para llevar a cabo un diagnóstico de certeza del SIADH, como la medición del cortisol sérico, se realizó únicamente a un 33% de los pacientes y la tirotropina sérica a un 64% de los casos.
- Estos cinco parámetros se determinaron conjuntamente tan solo en un 21% de los casos.
- En resumen, el estudio *HN registry* pone de manifiesto que, con una frecuencia inaceptable, no se llega a un diagnóstico de SIADH bien establecido.

DOS SISTEMAS IMPLICADOS EN HIPONATREMIA





MANEJO IC CON HIPONATREMIA



ENSAYOS CLÍNICOS EN IC CON ANTAGONISTAS ADH

| ESTUDIO | PACIENTES | DOSIS | OBJETIVO 1 | RESULTADO | ADVERSOS |
|--------------------|---|--|---|---|--|
| Gheorghia-de et al | N:254 IC ambulatoria NYHA 1-4 Sobrecarga volumen | Tolvaptan:30, 45, 60 mg/d 25 días vs placebo | < peso | < peso* en todos los grupos en 24 h | Boca seca Sed poliuria |
| ACTIV | N:319 FE< 40% Ingresados por fallo | Tolvaptan:30, 60, 90 mg/d >60 días vs placebo | 1) en hospital: <peso en 24 h 2)Ambulatorio: empeoramiento del fallo a 60 días | 1)< peso independiente de dosis en 24 h 2) No diferencia empeoramiento a 60 días | Boca seca Sed Mareo, nausea, hipotensión |
| SALT 1 Y 2 | N1:205, N2:243 IC y otros eu e hipervol. con <Na | Tolvapatan 15-60 mg/d 30 días vs placebo | > En Na sérico a 4º y 30º día | >Na a los 4 días p<0.001 >a los 30 p<0.001 | Sed Sequedad boca > Frecuencia urinaria |
| Udelson | N:240 IC NYHA III/IV Y FE≤ 30% | Tolvaptan 30 mg/d 1 año vs placebo | Efecto Tolvaptan sobre remodelado ventricular | No dif. en volúmenes An. post-hoc: Mejoría en supervivencia con Tolvaptan | Sed Sequedad boca > Frecuencia urinaria |

Estudio ACTIV in CHF - Resultados

Acute Cardiac Care, 2007; 9: 82-86

informa
healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial

JOSEPH ROSSI¹, MELIKE BAYRAM¹, JAMES E. UDELSON², DONALD LLOYD-JONES¹, KIRKWOOD F. ADAMS³, CHRISTOPHER M. OCONNOR⁴, WENDY GATTIS STOUGH^{4,5}, JOHN OUYANG⁶, DAVID D. SHIN¹, CESARE ORLANDI⁶ & MIHAI GHEORGHIADÉ¹

¹Feinberg School of Medicine Northwestern University, Chicago, Illinois, USA, ²New England Medical Center, Boston, Massachusetts, USA, ³University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA, ⁴Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, USA, ⁵Campbell University School of Pharmacy Department of Clinical Research, Research Triangle Park, North Carolina, USA, and ⁶Otsuka Maryland Research Institute, Rockville, Maryland, USA

Ü En un estudio *post hoc* publicado a posteriori, se analizó la relación entre el Na⁺ basal, los cambios en el Na⁺ sérico y la mortalidad por IC a los 60 días, en este grupo de pacientes hospitalizados por IC:

à - de un 26% en la mortalidad por cada mmol/L de - en el Na⁺ sérico, que fue mayor en el grupo **tolvaptán**

à La mejoría de la natremia se podría asociar a una mejoría pronóstica de la IC

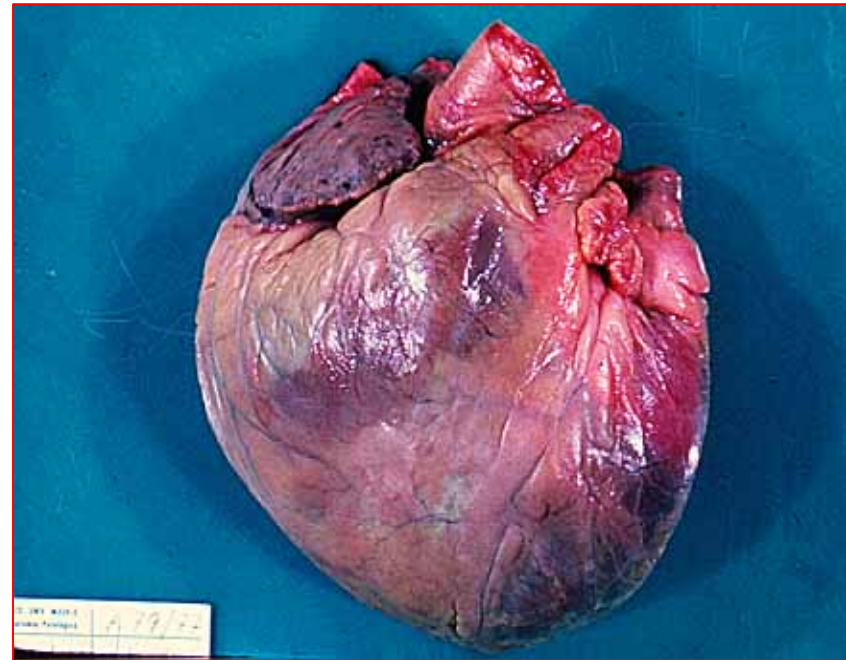
ENSAYOS CLÍNICOS EN IC (CONT.)

| ESTUDIO | PACIENTES | DOSIS | OBJETIVO 1 | RESULTADO | ADVERSOS |
|------------------------------|--|--|--|--|------------------|
| EVEREST ingresados | N:4133 IC FE \leq 40% NYHA III-IV Ingresados por fallo | Tolvaptan:30 mg/d vs placebo mínimo 60 días | 1) Cambio en el status clínico global 2) Cambio en peso a 7 días alta | Mejoría en muchos no todos los síntomas y síntomas de IC | Boca seca Sed |
| EVEREST ambulato- rios | N:4133 IC FE \leq 40% NYHA III-IV Ingresados por fallo | Tolvaptan:30 mg/d vs placebo 2 años de seguimiento | 1) Todas las causas de mortalidad 2) Compuesto de muerte CV u hospitalización por IC | No efecto favorable ni desfavorable a largo plazo | Boca seca Sed |



EVEREST

- En el EVEREST, que incluyó 4133 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y con depresión de la función sistólica ventricular izquierda, la **hiponatremia estaba presente en el 11.5% de los pacientes**, mientras que la **hiponatremia moderada-severa estuvo presente en el 4.5% del total de pacientes**



MEJORIA SINTOMÁTICA

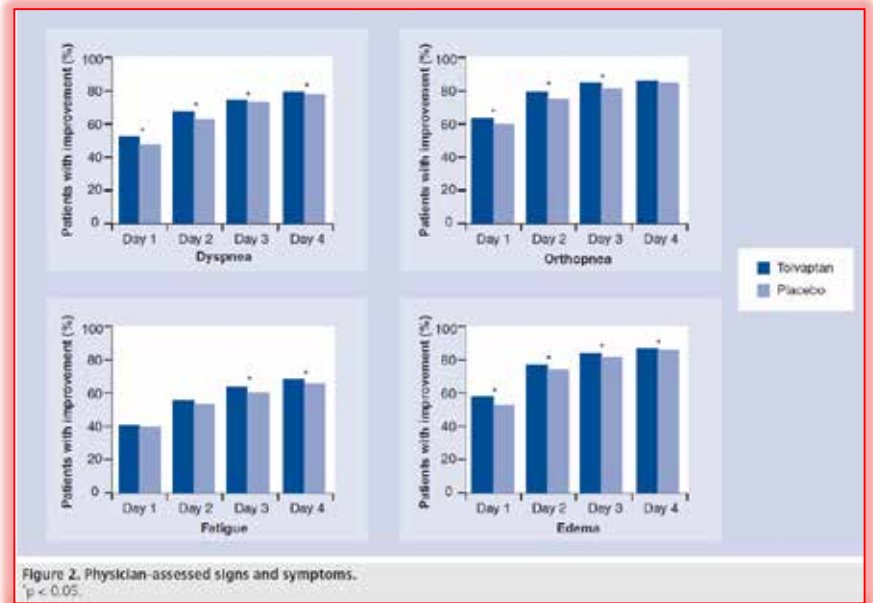
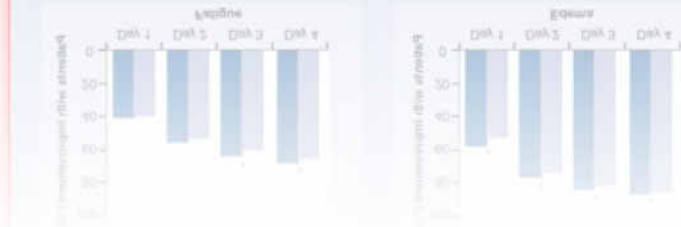


Figure 2. Physician-assessed signs and symptoms. $p < 0.05$.



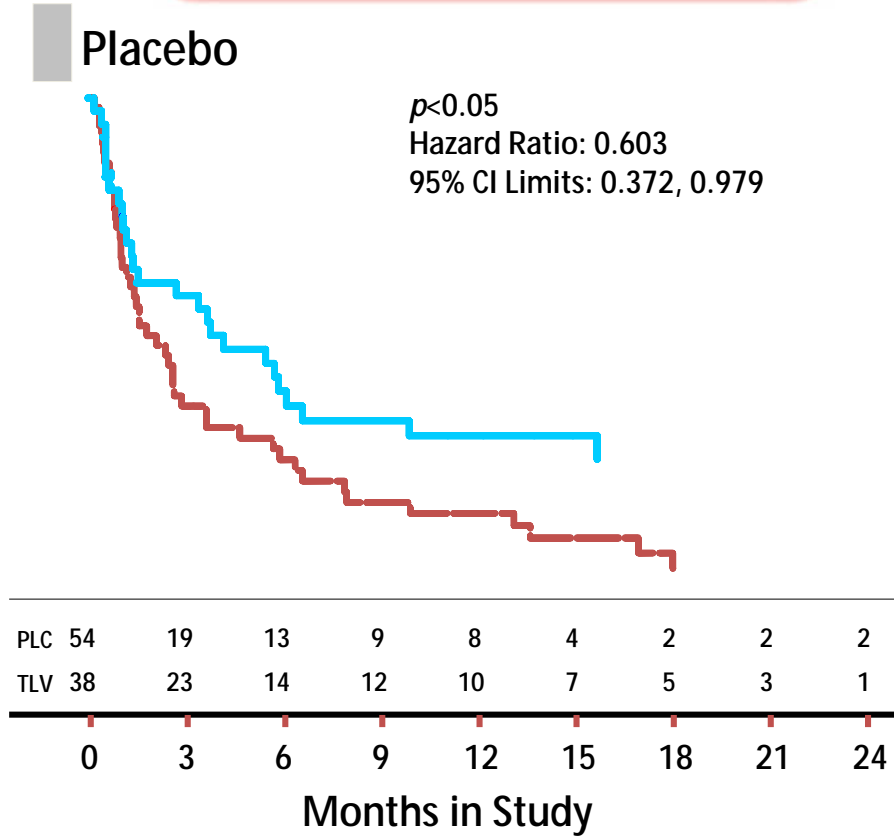
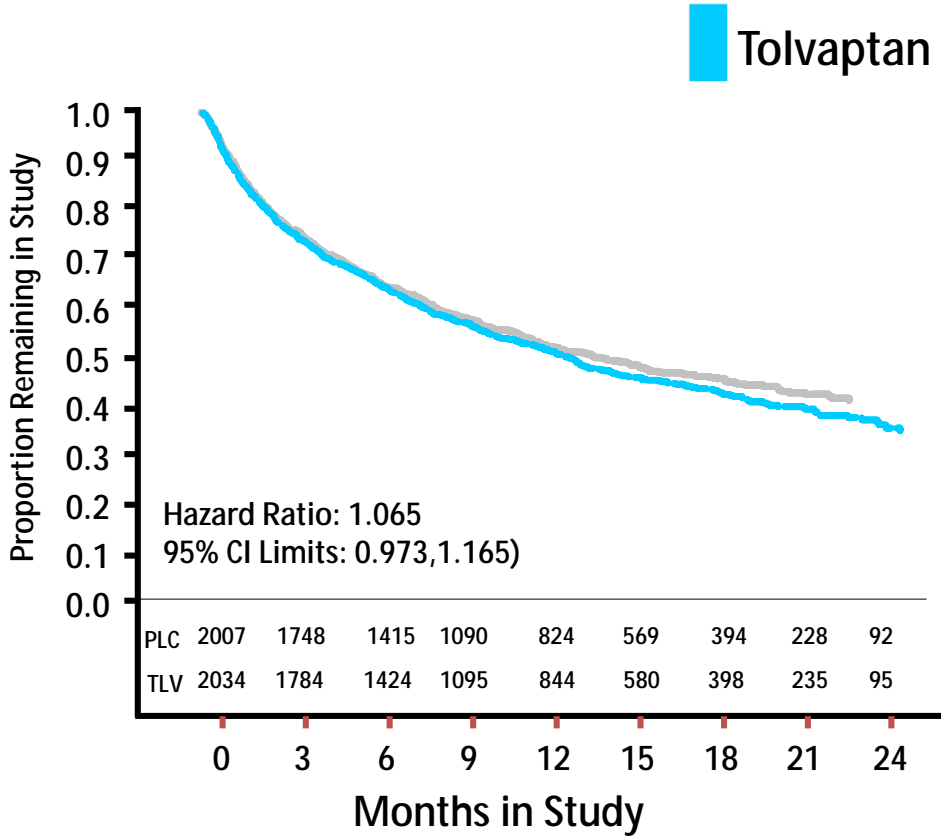
SUBANÁLISIS *POST-HOC* : ESTUDIO EVEREST



Adjudicated CV Mortality/Morbidity EVEREST Trial: Patients with HF and Hyponatremia MEJORÍA PRONÓSTICA

Subjects with Baseline Sodium
≥130 mEq/L (ITT Population)

Subjects with Baseline Sodium
<130 mEq/L (ITT Population)



Overall CV Mortality/Morbidity (ITT) HR 1.04; 95%CI (.95-1.14)
Treatment of Hyponatremia: Medical Utility of Vasopressin V2 Receptor Antagonism
Briefing Document Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs
Division of the US Food and Drug Administration 25 June 2008
<http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/08/briefing/2008-4373b1-05.pdf>

DIFERENCIAS ACUARÉTICOS vs NATRIURÉTICOS

| EFFECTOS | ACUARÉTICOS | NATRIURÉTICOS |
|---|-----------------|---------------|
| EXCRECIÓN DE Na | = | >>> |
| EXCRECIÓN DE H2O LIBRE | >>> | <<< |
| POTASIO SÉRICO | = | <<< |
| OSMOLARIDAD SÉRICA | No cambio o >>> | <<< |
| HIPO TENSION ORTOSTÁTICA | No | Si |
| ACTIVACIÓN DE NOREPINEFRINA Y RENINA PLASMÁTICA | No | Si |
| NITROGENO UREICO Y CREATININA | = | >>> |
| FGR | = | <<< |

DIFERENCIAS ACUARÉTICOS vs NATRIURÉTICOS



DIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA



- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- **PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO**
- CONCLUSIONES

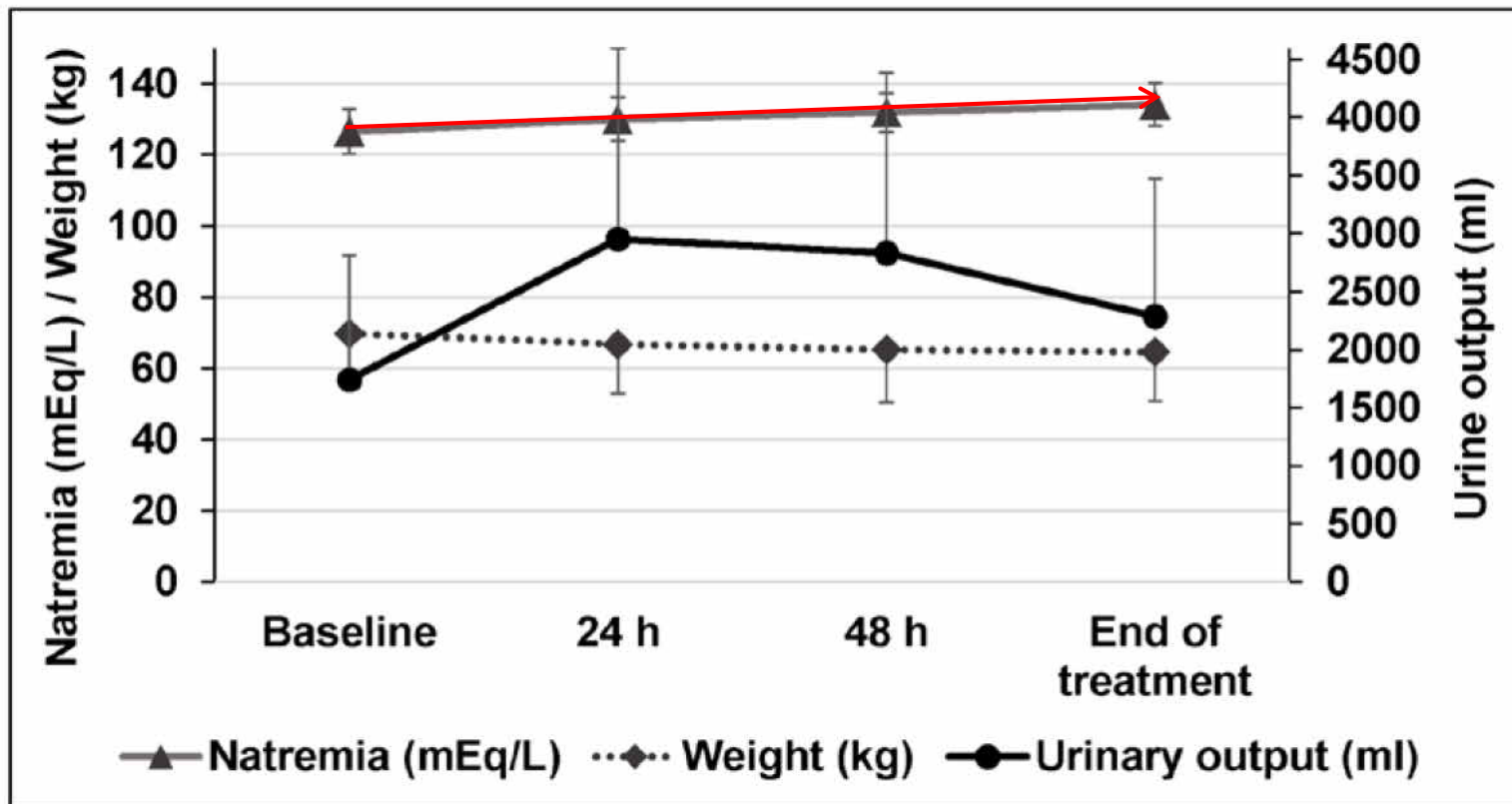
ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project

| Table 1. General patient characteristics | | |
|---|------------------|--------------|
| n = 241 | Mean ± SD | n (%) |
| Age (years) | 67.5 ± 14.0 | |
| Sex (men) | | 141 (58.5%) |
| Etiology of heart failure | | |
| Idiopathic dilated cardiomyopathy | | 44 (18.6%) |
| Arterial hypertension | | 25 (10.5%) |
| Ischemic heart disease | | 72 (30.4%) |
| Valvular disease | | 56 (26.6%) |
| Pulmonary hypertension | | 9 (3.8%) |
| Other | | 31 (13.1%) |
| Heart failure parameters (n = 232) | | |
| Ejection fraction (%) | 41.5 ± 18.7 | |
| Ejection fraction ≤ 40% | | 125 (53.9%) |
| Ejection fraction > 40% | | 107 (46.1%) |
| Systolic blood pressure (mmHg) | 110.8 ± 19.6 | |
| Diastolic blood pressure (mmHg) | 62.7 ± 9.8 | |
| Serum sodium | | |
| Baseline [Na⁺] (mEq/L) | 126.5 ± 6.2 | |
| Patients with [Na⁺] ≥ 135 mEq/L | | 16 (6.6%) |
| Admission to intermediate/intensive care units | | 34 (14.4%) |
| No. of admissions in previous 12 months | 1.8 ± 2.3 | |
| SD, standard deviation | | |

ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project



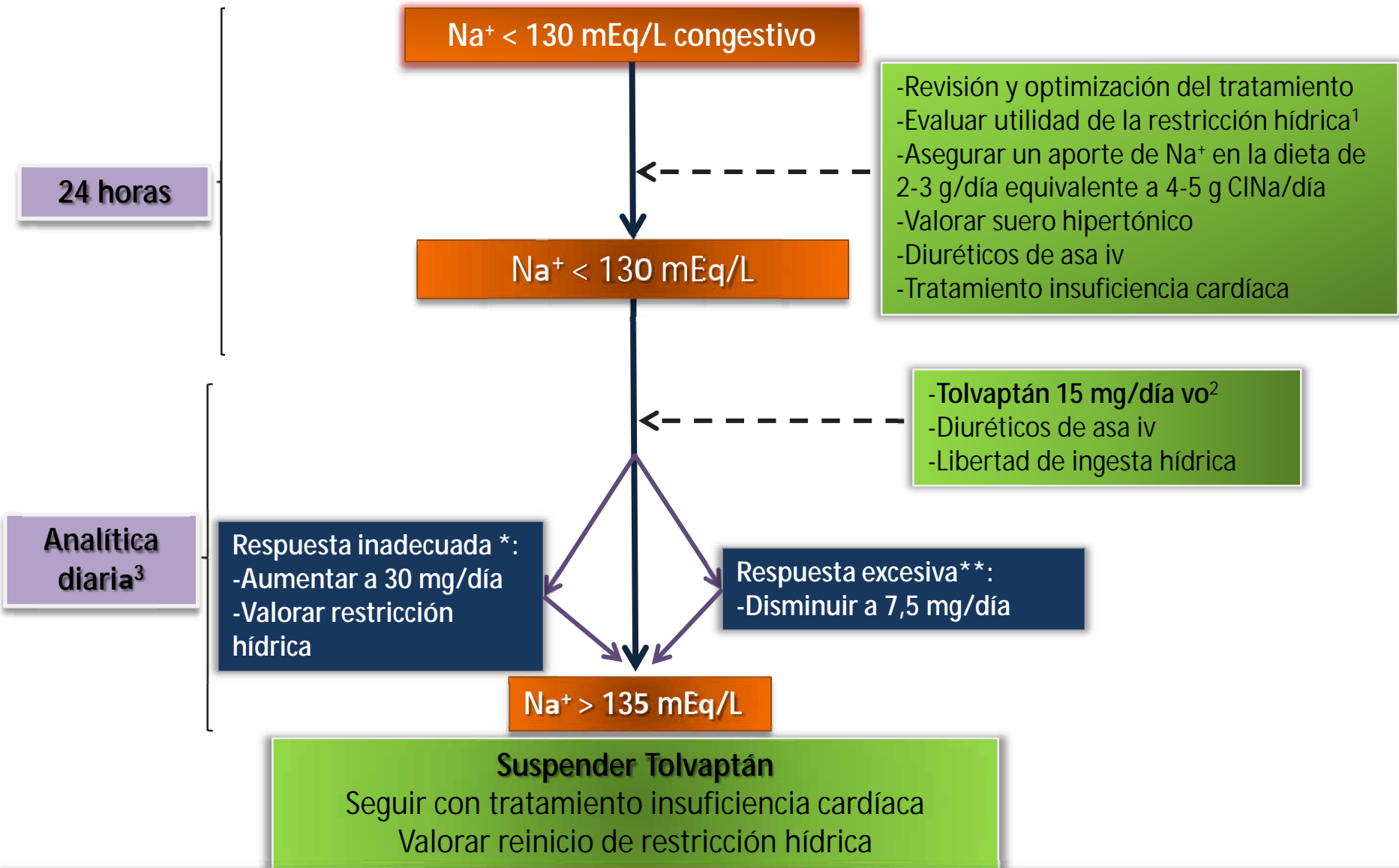
ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project

Table 3. Multivariate analysis of factors associated with achieving criteria for treatment benefit with tolvaptan according to the 4 premises.

| | % patients | Factor | B | p-value | OR | 95% CI |
|--|------------|-----------------------|-------|---------|-------|--------------|
| Premise 1. Final [Na⁺] ≥ 135 mEq/L, Δ Urine output = +500 ml | | | | | | |
| Final [Na ⁺] ≥ 135 mEq/L | 23.2% | Final blood potassium | -1.02 | 0.036 | 0.36 | 0.14 - 0.94 |
| | | Final GFR | 0.05 | 0.006 | 1.05 | 1.02 - 1.09 |
| Δ Urine output = +500 ml | 31.9% | Final GFR | 0.05 | 0.007 | 1.05 | 1.01 - 1.09 |
| Final [Na ⁺] ≥ 135 mEq/L and Δ Diuresis = +500 ml | 35.7% | Final blood potassium | -1.04 | 0.02 | 0.35 | 0.15 - 0.85 |
| No benefit | 9.2% | | | | | |
| Premise 2. Final [Na⁺] ≥ 4 mEq/L, Δ Diuresis = +500 ml | | | | | | |
| Δ [Na ⁺] ≥ 4 mEq/L | 28.8% | Final GFR | 0.03 | 0.009 | 1.03 | 1.01 - 1.05 |
| | | T > 10 days | 1.61 | 0.035 | 4.98 | 1.12 - 22.15 |
| | | T = 2-10 days | 1.25 | 0.035 | 3.49 | 1.09 - 11.10 |
| Δ Urine output = +500 ml | - | | | | | |
| Δ [Na ⁺] ≥ 4 mEq/L and Δ Urine output = +500 ml | 50.7% | Final GFR | 0.03 | 0.004 | 1.03 | 1.01 - 1.06 |
| | | T > 10 days | 1.79 | 0.022 | 6.00 | 1.30 - 27.79 |
| | | T = 2-10 days | 2.10 | 0.0001 | 8.17 | 2.55 - 26.18 |
| No benefit | 20.5% | | | | | |
| Premise 3. Final [Na⁺] ≥ 135 mEq/L, Δ Urine output = +300 ml | | | | | | |
| Final [Na ⁺] ≥ 135 mEq/L | 20.3% | Final blood potassium | -1.14 | 0.021 | 0.32 | 0.12 - 0.88 |
| | | Final GFR | 0.04 | 0.024 | 1.05 | 1.01 - 1.09 |
| Δ Urine output = +300 ml | 33.8% | Final GFR | 0.04 | 0.021 | 1.05 | 1.01 - 1.09 |
| Final [Na ⁺] ≥ 135 mEq/L and Δ Urine output = +300 ml | 38.6% | Final blood potassium | -1.00 | 0.033 | 0.37 | 0.15 - 0.92 |
| | | Final GFR | 0.04 | 0.054* | 1.04 | 1.00 - 1.08 |
| No benefit | 7.2% | | | | | |
| Premise 4. Δ [Na⁺] ≥ 4 mEq/L, Δ Urine output = +300 ml | | | | | | |
| Δ [Na ⁺] ≥ 4 mEq/L | 25.1% | Final blood potassium | -1.17 | 0.044 | 0.31 | 0.10 - 0.97 |
| | | T = 2-10 days | 2.39 | <0.014 | 10.89 | 1.61 - 73.80 |
| Δ Urine output = +300 ml | 15.3% | DBP | 0.09 | 0.032 | 1.10 | 1.01 - 1.20 |
| Δ [Na ⁺] ≥ 4 mEq/L and Δ Urine output = +300 ml | 54.4% | DBP | 0.10 | <0.012 | 1.11 | 1.02 - 1.20 |
| | | T = 2-10 days | 2.59 | <0.006 | 13.28 | 2.12 - 83.26 |
| No benefit | 5.1% | | | | | |

For clarity, this table generally includes only factors significantly associated with each criterion, but the p-value marked * is given as it is indicative of a trend. Δ [Na⁺] = increase of serum sodium between start and end of treatment; Δ Urine output = increase of urine output between start and end of treatment and at 24h-48h; GFR = glomerular filtration rate (MDRD); T = treatment time; DBP = diastolic blood pressure



1. Cociente en orina $(Na^+_u + K^+_u) / Na^+_p < 0,5$: Restricción hídrica < 1.000 mL/día. **0,5-1**: Restricción hídrica < 500 mL/día. >1: Probablemente no sea eficaz la restricción hídrica (Furst H et al. Am J Med Sci 2000; 319: 240-4).
2. Dosis inicial de 15 mg/día vía oral, (*): si no se incrementa el Na⁺ en 24 h ≥ 3 Meq/l o ≥ 5 Meq/l en 48 h, aumentar a 30 mg/día vía oral. (**): respuesta excesiva: > 10 Meq/l en 24 horas y/o 18 Meq/l en 48 h.
3. Analítica diaria bajo tratamiento con tolvaptán y hasta corrección del Na⁺.

CONCLUSIONES

- LA HIPONATREMIA ES EL TRASTORNO HIDROELECTROLÍTICO MÁS FRECUENTE EN EL MEDIO HOSPITALARIO Y ESPECIALMENTE EN EL ANCIANO E IMPLICA MAL PRONÓSTICO INDEPENDIEMENTE DE LA CAUSA.
- VARIOS MECANISMOS IMPLICADOS (SRAA, ADH, SNS)
- LA HIPONATREMIA EN EL ANCIANO REQUIERE UN DIAGNÓSTICO CORRECTO PARA SU MANEJO ADECUADO, CON LO QUE EL PRONÓSTICO MEJORA.
- LA HIPONATREMIA HIPOTÓNICA EUVOLEMICA PRECISA DE UN MANEJO ADECUADO QUE DEPENDE DE LOS NIVELES DE NA Y DEL TIEMPO DE INSTAURACION. EL SALINO HIPERTÓNICO ES DE INDICACION EN LA GRAVE, LA RESTRICCIÓN HÍDRICA EN LA MODERADA Y EL **TOLVAPTAN** UNA ALTERNATIVA CUANDO FALLA O SE PREVÉ INEFICACIA.
- LA IC CON HIPONATREMIA (HIPONATREMIA HIPOTÓNICA HIPERVOLÉMICA), TIENE MAL PRONÓSTICO Y EL **TOLVAPTAN** PUEDE APORTAR BENEFICIOS CLÍNICOS, EN LA CONGESTIÓN Y EN LA CORRECCIÓN DE LA NATREMIA, INCLUSO PODRÍA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA.
- SON PRECISOS PROTOCOLOS Y REGISTROS PARA ESTABLECER LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS PACIENTES CON HIPONATREMIA, ESPECIALMENTE LA RELACIONADA CON IC Y BUSCAR LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA MAS ADECUADA.