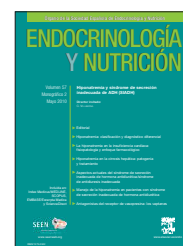


# ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN

www.elsevier.es/endo



## La hiponatremia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología y enfoque farmacológico

Gina González Robledo, Diana Silva Cantillo y Josep Comín Colet\*

*Programa de Insuficiencia Cardíaca, Servicio de Cardiología, Hospital del Mar (IMAS), Barcelona, España*

### PALABRAS CLAVE

Hiponatremia;  
Insuficiencia cardíaca  
crónica;  
Activación  
neurohormonal;  
Antagonistas  
de la vasopresina

### Resumen

La hiponatremia es un factor asociado a mal pronóstico bien conocido en pacientes que presentan insuficiencia cardíaca (IC) crónica. Los mecanismos que conectan la hiponatremia con el mal pronóstico no están plenamente dilucidados, y posiblemente se hallen en relación a la presencia de un manejo inadecuado del agua libre y a la activación neurohormonal típica de los pacientes con IC crónica y que a su vez se asocian a peor evolución en ellos. Posiblemente, el grado de retención de agua libre sea superior a la proporción de retención de sodio en estos pacientes lo que, al menos parcialmente, explicaría la presencia de hiponatremia en la IC crónica. Hay diversas estrategias de tratamiento disponibles de la hiponatremia en la IC, aunque ninguna de ellas se ha mostrado demasiado eficaz, y que incluyen desde la restricción hídrica a la administración de tratamientos agresivos con diuréticos, pasando por la perfusión de suero salino hipertónico. Recientemente, el antagonismo de la vasopresina mediante los antagonistas de los receptores de la vasopresina ha conllevado una nueva vía de tratamiento de la hiponatremia en estos pacientes mediante la estimulación de la acuarexis. Hay diversos agentes disponibles, aunque aún no se ha establecido de forma plena el posible impacto de estos nuevos fármacos en la morbilidad de los pacientes que presentan hiponatremia en el contexto de la IC crónica.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Hyponatremia;  
Chronic heart failure;  
Neurohormonal  
activation;  
Vasopressin  
antagonists

### Hyponatremia in heart failure: pathophysiology and pharmacological approach

### Abstract

Hyponatremia is a well-known adverse prognostic factor in patients with chronic heart failure. The mechanisms linking hyponatremia with poor outcomes in these patients are not well understood and may be related to the presence of the abnormal management of water and neurohormonal activation seen in patients with chronic heart failure, which in turn are associated with a worse prognosis. Possibly, free-water retention exceeds the degree of sodium retention in chronic heart failure, which could partially explain the hyponatremia found in these patients. There are several therapeutic strategies for the management of hyponatremia

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jcomin@hospitaldelmar.cat (J. Comín Colet).

in patients with chronic heart failure, including fluid restriction, high-dose diuretic administration and infusion of hypertonic saline, but none has been proven to be very effective. Recently, vasopressin antagonism through vasopressin receptor antagonists has opened up a new way of treating hyponatremia in these patients by enhancing aquaresis. Several agents are available but their possible impact on morbidity and mortality in patients with hyponatremia and chronic heart failure requires elucidation.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La hiponatremia es un factor asociado a mal pronóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica. Los mecanismos subyacentes de su génesis, y como la hiponatremia, que condicionan peor evolución en los pacientes sólo se han elucidado de forma parcial. Se han empleado diversos fármacos y esquemas terapéuticos en el manejo de la hiponatremia con resultados controvertidos. En esta revisión, se abordará de forma esquemática los principales mecanismos involucrados en la aparición de la hiponatremia en la IC crónica y los aspectos más relevantes de su abordaje terapéutico.

## Fisiopatología de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca

Varios estudios epidemiológicos han permitido establecer que la hiponatremia (definida como una concentración sérica  $< 135$ ,  $136$  e incluso  $138$  mmol/l en datos de algunos registros) es un predictor de mal pronóstico en pacientes con IC, independientemente del grado de descenso del sodio por debajo del punto de corte<sup>1</sup>. Aunque aún no hay una comprensión completa de los procesos fisiopatológicos que llevan al desarrollo de hiponatremia, la explicación de esta asociación está relacionada, principalmente, con los efectos secundarios de la terapia diurética y el grado de activación neurohumoral<sup>2</sup>. Dentro de la amplia gama de alteraciones del sistema nervioso simpático (SNS), el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y otras vías neurohormonales, la liberación de arginina-vasopresina (AVP) parece ser el estímulo primario para el desarrollo de hiponatremia en los pacientes con IC<sup>3</sup>.

La función principal de la AVP es controlar la excreción de agua en el riñón y regular el tono vascular. Del mismo modo, juegan un papel importante en la agregación plaquetaria la liberación de factores de la coagulación, la glucogenólisis y en la liberación de ACTH y de endorfinas<sup>4</sup>.

Hay 2 estímulos para la liberación de AVP: osmóticos y no osmóticos. Estos estímulos están mediados a su vez a través de la estimulación de los receptores de la AVP V1a y V2. Hay un tercer receptor cuyo rol cardiovascular no es relevante.

Antes de estimular otros efectos plasmáticos, la AVP se une al receptor V2 en las células basolaterales de túbulo colector. Esta unión activa, mediante un proceso de señalización dependiente de la adenilciclase, la síntesis y el transporte de aquaporina 2. Cuando hay un aumento de la osmolalidad sérica por encima de  $280$  mOsm/kg, el ascenso de las concentraciones plasmáticas de AVP estimula la expresión de aquaporina 2 incrementando la permeabilidad

del túbulo colector, la reabsorción de agua libre y, por consiguiente, produciendo un descenso de la osmolalidad plasmática<sup>5</sup>.

En condiciones fisiológicas, es el estímulo osmótico el principal regulador de la secreción de AVP debido a que los osmorreceptores que residen en el hipotálamo son extremadamente sensibles a los cambios en la osmolalidad plasmática.

Además de sus efectos sobre la reabsorción de agua en el riñón, la AVP regula también el tono vascular estimulando el receptor V1a localizado en las células del músculo liso de la pared vascular. Estos receptores se hallan también en los miocitos, en los que su estimulación incrementa el calcio intracelular produciendo un efecto inotrópico positivo.

En respuesta a estados de bajo gasto cardíaco, como consecuencia del descenso de la volemia o de la presión arterial, se produce un aumento no mediado osmóticamente de osmolaridad de AVP a través de la estimulación de los barorreceptores como respuesta adaptativa. La consecuencia de ello es una potente vasoconstricción arteriolar mediada por el receptor V1a, que en estados de desequilibrio neurohormonal puede llevar a aumento de la poscarga y remodelación miocárdica, afectando de forma adversa la función ventricular. En condiciones fisiológicas los cambios en la osmolalidad plasmática preceden a los cambios en la volemia como estímulos desencadenantes de la secreción de AVP.

Se ha postulado que en la IC las concentraciones plasmáticas de AVP permanecerían elevadas o incompletamente suprimidas debido a que ni la inhibición de los osmorreceptores ni la supresión baroreflexa son capaces de producir un descenso en los valores de ésta. De esta manera, las concentraciones plasmáticas de AVP permanecen crónicamente elevadas a pesar de una osmolalidad plasmática reducida con mayor expresión de aquaporinas y mayor retención de agua. La pérdida de dicho fenómeno de retroalimentación estaría relacionada con otras vías de activación neurohormonal en las que la liberación de catecolaminas podría incluso ejercer un estímulo directo sobre la síntesis sostenida de AVP en los núcleos supraóptico y paraventricular. Esto explicaría los diferentes perfiles fisiopatológicos observados entre los pacientes con IC y normonatremia, y aquellos con hiponatremia, quizás porque el segundo caso refleja una activación del SRAA y del SNS más grave con mayores concentraciones plasmáticas de AVP<sup>6</sup>.

Dichas observaciones se apoyan en estudios que, como el SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), han mostrado un aumento progresivo de las concentraciones plasmáticas de AVP a medida que los síntomas congestivos empeoran, y el OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure Study), con una relación estadísticamente sig-

nificativa entre el aumento de la mortalidad intrahospitalaria y la mortalidad a 60 días y las concentraciones séricas de sodio menores al ingreso<sup>7,8</sup>.

El segundo gran mecanismo implicado en el desarrollo de hiponatremia en pacientes con IC es el uso de diuréticos. Aproximadamente un 85-100% de los pacientes agudamente descompensados y un 16-35% de los asintomáticos con deterioro de la función ventricular reciben tratamiento diurético. Aunque la incidencia de hiponatremia es mayor con el uso de diuréticos tiazídicos (aproximadamente el 63% de los casos frente a sólo el 6% en los que reciben diuréticos de asa), los diuréticos en general producen hiponatremia mediante 3 mecanismos: *a)* el bloqueo de la reabsorción tubular de sodio y cloro en el túbulo distal, limitando la generación de un fluido hipotónico, lo que impide diluir; *b)* la disminución de la filtración glomerular debida a contracción del volumen con alteración de la capacidad para reabsorber solutos, y *c)* la estimulación de AVP dada por la depleción de volumen<sup>9</sup>.

De este modo, los diuréticos no han demostrado mejorar la mortalidad posiblemente debido al exceso de otros efectos secundarios como hipokalemia, trastornos del equilibrio ácido-básico, hipomagnesemia, hiperuricemia, alteraciones del perfil lipídico e intolerancia a la glucosa, pero, principalmente, a que también aumentan la activación neurohormonal generando así un círculo vicioso<sup>10</sup>.

Dado que el bloqueo de vías neurohormonales, como el SNS y el SRAA, sí ha probado mejorar la supervivencia, se están desarrollando nuevas estrategias farmacológicas guiadas a antagonizar los efectos de las concentraciones plasmáticas elevadas de AVP. El bloqueo combinado de V1a/V2 o el antagonismo puro de V2 podrían ser opciones terapéuticas prometedoras para el manejo de la IC, tanto aguda como crónica. Estas estrategias se discutirán en la siguiente sección.

## Tratamiento de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca

Tanto la corrección muy lenta como la corrección muy rápida de la hiponatremia pueden producir potenciales daños neurológicos graves y permanentes. Cuando la hiponatremia es aguda y sintomática, debe corregirse rápidamente para evitar el edema cerebral; no obstante, dicha corrección también debe ser cuidadosa por el riesgo de desmielinización osmótica que esta medida confiere<sup>11</sup>. Habitualmente, entre otras, se usa la siguiente fórmula para el manejo de la hiponatremia (efecto estimado de 1 l de perfusión sobre el sodio sérico)<sup>11</sup>:

$$\text{Cambio en la concentración de Na sérico} = \frac{[\text{Na}] \text{ en 1 l de perfusión} - [\text{Na}] \text{ sérico}}{\text{Agua corporal total} + 1}$$

El déficit se repone con las diversas soluciones disponibles para uso clínico (tabla 1).

Las guías recomiendan corregir la hiponatremia aguda sintomática mediante solución salina hipertónica a una velocidad de perfusión de 1-2 mmol/l/h hasta la mejoría de los síntomas, pero sin exceder de 8-10 mmol/l en las primeras 24 h y 18-25 mmol/l en las primeras 48 h<sup>12</sup>.

**Tabla 1** Concentración de sodio en las soluciones de uso terapéutico

Solución disponible	Concentración de sodio
Cloruro de sodio al 5%	855 mmol/l
Cloruro de sodio al 3%	513 mmol/l
Cloruro de sodio al 0,9%	154 mmol/l
Lactato de Ringer	130 mmol/l

La hiponatremia crónica se debe corregir lentamente, en especial cuando hay factores de riesgo para desmielinización osmótica, como malnutrición e hipokalemia<sup>13</sup>.

En pacientes con hiponatremia crónica sintomática, la concentración sérica de sodio no debe ser incrementada a más de 12 mmol/l en las primeras 24 h, porque la corrección rápida se relaciona con desmielinización osmótica, concretamente mielinolisis pontina.

En la hiponatremia crónica —la más comúnmente observada en los pacientes con IC— el cerebro tiene mecanismos adaptativos ante el déficit de osmolitos para evitar el edema. Es así cómo la hiponatremia de instauración lenta puede ser asintomática, incluso siendo grave<sup>12</sup>.

Un gran porcentaje de los pacientes en tratamiento de la IC crónica recibe diuréticos dentro de su terapia farmacológica estándar; además, éstos son sin duda la principal herramienta del clínico en el tratamiento sintomático de las descompensaciones. El uso de diuréticos resulta ser un arma de doble filo, pues así como cumplen eficazmente la función de depleción de volumen, desencadenan una serie de respuestas neurohormonales que pueden perpetuar los mecanismos de retención hídrica y favorecer complicaciones metabólicas en los pacientes con IC, como la activación del SRAA, la activación del SNS y la liberación de AVP. Principalmente, los diuréticos tiazídicos son responsables de complicaciones metabólicas como la hiponatremia secundaria a natriuresis como parte del tratamiento depleitivo. Sin embargo, como se ha comentado, a pesar de la eficacia de la terapia depleitiva con la combinación de diuréticos, ésta tampoco ha demostrado tener un impacto en la supervivencia<sup>14</sup>.

Enfocados en los episodios neurohormonales descritos previamente, el tratamiento de la sobrecarga hídrica, con y sin hiponatremia, en la IC tiene como objetivo interrumpir el ciclo de activación de la AVP. Es así cómo los antagonistas del receptor V2 y V1a, principalmente, los cuales actúan produciendo acuarexis (excreción de agua con ahorro de sodio), ofrecen un tratamiento de los síntomas congestivos sin los efectos adversos más comunes de los diuréticos como diselectrolitemia, deterioro de la función renal, alteraciones en la capacidad para concentrar la orina, activación compensatoria del SRAA y alteraciones en la sensibilidad de osmorreceptores. Los vaptanes son los antagonistas no peptídicos de los receptores AVP. Se han desarrollado tanto antagonistas selectivos del receptor de V1a o V2 como un antagonista dual. Los datos acerca de los antagonistas del receptor V2 en la IC son muy limitados<sup>15</sup>.

Los antagonistas selectivos del receptor V2 aumentan el volumen urinario, disminuyen la osmolalidad urinaria y aumentan la concentración sérica de sodio sin producir tras-

**Tabla 2** Los vaptanes. Propiedades farmacológicas

	Tolvaptan	Lixivaptan	Conivaptan
Receptor	V2	V2	V2 y V1A
Vida media	6-8	7-10	31-78
Administración	Oral	Oral	Endovenosa
Metabolismo	Hepático	Hepático	Hepático
	CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4/D4
Eliminación	Fecal	Fecal	Fecal
Unión a proteínas	99%	99%	98,5%
Dosis	15-60 mg/día	50-100 mg/12 h	40-80 mg/día

Tomada de Cardiovascular Drugs Therapy. 2009;23:307-15.

tornos del potasio ni magnesio. Son, principalmente, tolvaptan, satavantan y lixivaptan. El antagonista dual es el conivaptan (tabla 2). Una descripción más detallada de los antagonistas de la AVP se efectúa en el capítulo "Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes", de la presente monografía.

### Tolvaptan

Gheorghiade et al<sup>16</sup> publicaron en 2003 resultados de un estudio doble ciego, placebo controlado con tolvaptan en 254 pacientes en clase funcional NYHA II-III, que recibieron dosis de 30, 45 o 60 mg al día del fármaco o placebo durante 25 días. Los resultados obtenidos fueron disminución de peso, mejoría de los signos y síntomas congestivos, y ligero aumento de las concentraciones séricas de sodio (con un 28% de pacientes con hiponatremia basal).

En el ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure) se aleatorizaron 319 pacientes en terapia estándar para IC con 3 diferentes dosis de tolvaptan (30, 60 o 90 mg al día) frente a placebo durante 60 días de tratamiento asociado a la terapia estándar para IC. Los grupos que recibían tolvaptan presentaron disminución de peso, ligero aumento de los valores de sodio (el 21,3% de los pacientes tenía hiponatremia basal), sin deterioro de la función renal, sin alteraciones del potasio y sin cambios en la frecuencia cardíaca ni hipotensión arterial<sup>17</sup>.

En el programa EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan), con 4.133 pacientes aleatorizados a tolvaptan 30 mg frente a placebo más la terapia estándar, se halló a corto plazo reducción de peso, sin cambios significativos en el estado clínico global del paciente. En el grupo de tolvaptan hubo, además de la reducción significativa de peso, una discreta mejoría de la disnea. El seguimiento a largo plazo no mostró diferencias en todas las causas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en ambos grupos. El 8% de los pacientes tenía hiponatremia de base, y en ellos se observó un incremento de 5,5 mmol/l de la concentración sérica de sodio en el grupo de tolvaptan, frente a 1,8 mmol/l en el grupo de placebo; sin embargo, este hallazgo tampoco significó un impacto en la mortalidad a largo plazo<sup>4</sup>.

En pacientes con IC avanzada, el grupo de pacientes que recibían tolvaptan mostraba disminución de las presiones de

llenado con mejoría del gasto urinario a dosis de entre 15 y 60 mg al día.

### Conivaptan

El antagonista dual es el conivaptan, disponible comercialmente desde 2006. Conivaptan es sustrato y potente inhibidor del citocromo P450 3 A4, la isoenzima responsable del metabolismo del medicamento; por lo tanto, este fármaco sólo está aprobado para uso parenteral<sup>15</sup>.

La eficacia de conivaptan se ha evaluado en 3 estudios aleatorizados doble ciego, controlados con placebo. Se analizaron los datos de los 3 estudios en pacientes con hiponatremia e IC. De 241 pacientes incluidos, 94 (39%) tenían IC (placebo, n = 31; conivaptan 40 mg/día, n = 25; conivaptan 80 mg/día, n = 28). Comparado con placebo, la concentración sérica de sodio se incrementó significativamente sobre el basal después de recibir el principio activo por vía intravenosa. Se observaron resultados similares con el fármaco por vía oral (40-80 mg/día) que tienden a mostrar una potencia dependiente de la dosis<sup>18</sup>.

En un estudio reciente, con 142 pacientes con IC en clases funcionales III y IV de la NYHA, con una dosis única de conivaptan de 10, 20 o 40 mg o placebo, se encontró disminución de la presión capilar pulmonar ( $-5,4 \pm 0,7$  mmHg con 20 mg de conivaptan,  $-4,6 \pm 0,7$  con 40 mg de conivaptan y  $-2,6 \pm 0,7$  con placebo), reducción en la presión de la aurícula derecha y aumento del gasto urinario<sup>19</sup>.

### Lixivaptan

Lixivaptan, igual que tolvaptan, tiene un efecto dependiente de la dosis en el aumento del gasto urinario así como en el aclaramiento de agua libre y ahorro de sodio. Los estudios publicados hasta el momento no incluyen pacientes en clase funcional III-IV de la NYHA. Se halla en curso el estudio THE BALANCE (Treatment of Hyponatremia Based on Lixivaptan in NYHA Class III/IV Cardiac Patient Evaluation), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, en pacientes hospitalizados por IC descompensada. Su objetivo primario es evaluar la eficacia y seguridad del lixivaptan en el incremento de la concentración sérica de sodio en pacientes con IC descompensada con hiponatremia hipervolémica comparado con placebo. Como objetivo secundario, las tasas de mortalidad, mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC<sup>20</sup>.

Los diuréticos de asa hasta ahora se consideran el tratamiento estándar de la congestión asociada a IC, aun en los pacientes con hiponatremia asociada. Los antagonistas no peptídicos de los receptores de AVP han mostrado resultados prometedores en el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con IC descompensada, pero faltan más estudios clínicos que apoyen el uso de estos agentes de forma rutinaria.

En resumen, los mecanismos finales por los cuales la hiponatremia influye en el pronóstico de los pacientes no son del todo conocidos. Diversos fármacos han mostrado efectos benéficos en la corrección de la hiponatremia promoviendo acuæresis. A pesar de ello, está por dilucidar el impacto en cuanto a pronóstico de estos nuevos agentes terapéuticos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Kearney M, Fox K, Lee A, Prescott R, Shah A, Batin P, et al. Predicting death due to progressive heart failure in patients with mild-to-moderate chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40:1801-8.
2. Sica D. Sodium and water retention in heart failure and diuretic therapy: basic mechanisms. *Cleve Clin J Med*. 2006;73 Suppl 2: S2-7.
3. Lee C, Watkins M, Patterson J, Gattis W, O'Connor C, Gheorghiade M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J*. 2003;146:9-18.
4. Rosner M. Hyponatremia in heart failure: the role of arginine vasopressin and diuretics. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009;23: 307-15.
5. Dunn F, Brennan T, Nelson A, Robertson G. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest*. 1973;52:3212-9.
6. Goldsmith S. The role of vasopressin in congestive heart failure. *Cleve Clin J Med*. 2006;73 Suppl 3:S19-23.
7. Francis G, Benedict C, Johnstone D, Kirlin P, Nicklas J, Liang C, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 1990;82:1724-9.
8. Klein L, O'Connor C, Leimberger J, Gattis-Stough W, Pina I, Felker G, et al. Lower serum sodium is associated with increased short-term mortality in hospitalized patients with worsening heart failure: results from the Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) study. *Circulation*. 2005; 111:2454-60.
9. Greenberg A. Diuretic Complications. *Am J Med Sci*. 2000;319: 10-24.
10. Burnier M, Brunner H. Neurohormonal consequences of diuretics in different cardiovascular syndromes. *Eur Heart J*. 1992; 13 Suppl G:28-33.
11. Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342: 1581-9.
12. Ellison D, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;356:2064-72.
13. Hoorn E, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol*. 2008;108:46-59.
14. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin A. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993;103:601-6.
15. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet*. 2008;371:1624-32.
16. Gheorghiade M, Niazi I, Ouyang J, Czerwiec F, Kambayashi J, Zampino M, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation*. 2003;107:2690-6.
17. Gheorghiade M, Gattis W, O'Connor C, Adams K Jr, Elkayam U, Barbagelata A, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:1963-71.
18. Goldsmith S. Treatment options for hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2009;14:65-73.
19. Udelson J, Smith W, Hendrix G, Painchaud C, Ghazzi M, Thomas I, et al. Acute hemodynamic effects of conivaptan, a dual V(1a) and V(2) vasopressin receptor antagonist, in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2001;104:2417-23.
20. THE BALANCE Study: treatment of hyponatremia based on lixivaptan in NYHA class III/IV cardiac patient evaluation. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). 14122009. U.S National Institutes of Health, Web. 11 Jan 2010. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00578695>