



## Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes

Carles Villabona

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

### PALABRAS CLAVE

Vasopresina;  
Hiponatremia;  
Receptor AVP;  
Antagonista del  
receptor

### Resumen

Los antagonistas no peptídicos de la vasopresina (AVP), llamados vaptanes, se desarrollaron en la década de los noventa con el fin de antagonizar tanto su efecto presor como antidiurético. Se distinguen 3 subtipos de receptores de la AVP: V1a, V1b y V2. Los primeros se hallan ampliamente distribuidos en el organismo, y las localizaciones en vasos y miocardio son las más destacadas. Los receptores V1b esencialmente están en la hipófisis anterior y median la liberación de corticotropina (ACTH). Por su parte, los receptores V2 se encuentran principalmente en las células del túbulo colector renal. Tanto los receptores V1a como V1b actúan a través del calcio ( $Ca^{++}$ ) intracelular. El receptor V2 actúa a través de la generación de adenosín monofosfato-3',5' cíclico (AMPC), que en último término genera la movilización de la aquaporina 2 (AQP2), que produce un aumento de la permeabilidad y permite la entrada de agua al interior de la célula. Los vaptanes actúan de forma competitiva a nivel de receptor de la AVP. Los más importantes son mozavaptan, lixivaptan, satavaptan y tolvaptan, que son antagonistas selectivos V2 y se administran por vía oral. Conivaptan es un antagonista tanto de V1 como de V2 y su empleo es por vía intravenosa. Las características generales más importantes de todos ellos son su efecto sobre la eliminación únicamente de agua libre sin afectar la excreción de electrolitos. Hay diferentes estudios de todos ellos, tanto en estado de hiponatremia hipervolémica, como la insuficiencia cardíaca o cirrosis hepática, como en la normovolémica, como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Los estudios actuales muestran que los vaptanes son efectivos y bien tolerados, aunque las limitaciones se derivan de un conocimiento insuficiente de estos fármacos. No hay estudios de los vaptanes en cuadros de hiponatremia grave y no se han descrito cuadros de desmielinización osmótica por corrección excesiva de la hiponatremia.

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

### KEYWORDS

Vasopressin;  
Hyponatremia;  
AVP receptor;  
Antagonist receptor

### Vasopressin receptor antagonists: the vaptans

### Abstract

The non-peptide vasopressin antagonists (VPA), called vaptans, were developed in the 1990s to antagonize both the pressor and antidiuretic effects of vasopressin. There are three subtypes of VPA receptors: V1a, V1b and V2. V1a receptors are widely distributed in the body, mainly the blood vessels and myocardium. The V1b receptors are located mainly in the anterior pituitary gland and play a role in ACTH release. V2 receptors are located in the

collecting tubular renal cells. Both V1a and V1b receptors act through the intracellular phosphoinositol signalling pathway,  $Ca^{++}$  being the second messenger. V2 receptors work through AMPc generation, which promotes aquaporin 2 (AQP2) trafficking and allows water to enter the cell.

The vaptans act competitively at the AVP receptor. The most important are mozavaptan, lixivaptan, satavaptan and tolvaptan, all of which are selective V2 antagonists and are administered through the oral route. In contrast, conivaptan is a dual V1 and V2 antagonist administered through the endovenous route. The main characteristics of vaptans are their effect on free water elimination without affecting electrolyte excretion. There are several studies on the effects of these drugs in hypervolemic hyponatremia (heart failure, hepatic cirrhosis) as well as in normovolemic hyponatremia (inappropriate secretion of ADH [SIADH]). Current studies show that the vaptans are effective and well tolerated, although knowledge of these drugs remains limited. There are no studies of the use of vaptans in severe hyponatremia. Osmotic demyelination syndrome due to excessively rapid correction of hyponatremia has not been described.

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

## Recuerdo histórico

La determinación rutinaria en el laboratorio clínico del sodio en suero se remonta a la década de los cincuenta. Poco después, ya se sugirió que la mayor parte de los casos de hiponatremia se producía como consecuencia de un aumento en plasma de la vasopresina (AVP). Dicha hormona inicialmente se cuantificó por bioanálisis y no fue hasta 1973 en que se analizó por radioinmunoanálisis haciendo dicha determinación más exacta<sup>1</sup>. En ese momento se confirmó que en la mayoría de estados de hiponatremia las concentraciones plasmáticas de AVP se hallaban aumentadas o, en todo caso, no suprimidas dada la situación de hipoosmolalidad plasmática correspondiente a la hiponatremia<sup>2</sup>. Se especuló que había un aumento de los estímulos no osmóticos que se hallaban presentes en la mayor parte de las situaciones de hiponatremia<sup>2-9</sup>.

Dado el presumible papel patogenético de la AVP no es de extrañar que rápidamente se pensara en la posibilidad de desarrollar fármacos que antagonizaran tanto el efecto presor como el antidiurético de esta hormona<sup>10</sup>. Los antagonistas estudiados en aquel momento eran análogos peptídicos derivados de agonistas selectivos V2, como la desmopresina (DDAVP). Sin embargo, las características peptídicas de estos compuestos con una corta vida media biológica, daban lugar a que tuvieran una biodisponibilidad oral reducida, una mala penetración en el sistema nervioso central y obligaba a la administración parenteral<sup>11,12</sup>. Además, se observó en estudios en humanos un débil efecto agonístico intrínseco sobre los receptores V2<sup>11,12</sup>. Por todo ello, estos fármacos se abandonaron y no fue hasta inicios de la década de los noventa en que se investigaron sustancias no peptídicas. El primer antagonista no peptídico se caracterizó a primeros de la década de los noventa<sup>13,14</sup>. Estos fármacos tenían una mayor disponibilidad y una vida media más prolongada que las formulaciones anteriores. Los preparados que se disponen en la actualidad se conocen con el nombre genérico de "vaptanes" (*vasopressin antagonists*) y son principalmente mozavaptan, lixivaptan, satavaptan, tolvaptan y conivaptan<sup>15</sup>. Todos ellos son derivados de las benzacepinas o derivados oxindoles<sup>16-20</sup>. La diferencia más importante entre

ellos reside en la afinidad heterogénea por los diferentes subtipos de receptores de la AVP<sup>21</sup>.

## Receptores de la vasopresina

Los receptores de AVP son receptores transmembrana acoplados a la proteína G. Se distinguen 3 subtipos de receptores que median las diferentes acciones de AVP: V1a, V1b (llamados anteriormente V3), y V2<sup>22-24</sup>.

El receptor V1a (V1aR) corresponde a una proteína de 428 aminoácidos y el V1b (V1bR) a una proteína de 424 aminoácidos. Ambos se hallan acoplados a la proteína Gq unida a la fosfolipasa C y a la vía de señalización del fosfoinositol que tiene al calcio ( $Ca^{++}$ ) intracelular como segundo mensajero<sup>22-24</sup>.

Los receptores V1a se hallan ampliamente dispersos en el organismo y se localizan en las células musculares lisas de los vasos, en el miocardio, hepatocitos, plaquetas, cerebro, útero y células de la glándula suprarrenal, y son responsables de diferentes acciones como la vasoconstricción, la mitogénesis, la glucogenólisis hepática y la agregación plaquetaria. Se cree que el aumento de las concentraciones intracelulares de calcio en los miocitos cardíacos y el aumento de la síntesis proteica determinan una hipertrofia de estas células<sup>22-24</sup>.

Por el contrario, los V1bR están principalmente en la hipófisis anterior, donde median la liberación de corticotropina (ACTH) con acción sinérgica con la corticoliberina (CRH). Estos receptores también se hallan localizados en tejidos periféricos, como la médula suprarrenal y páncreas, donde participan en la liberación de insulina. Asimismo, se hallan localizados en el sistema nervioso central donde se han implicado principalmente en la regulación neurohumoral de la respuesta al estrés, aunque su papel fisiológico no está bien determinado<sup>22-24</sup>.

El receptor V2 (V2R) es una proteína de 41 kDa de 371 residuos con 7 dominios transmembrana, 4 extracelulares y 3 intracelulares. Los V2R se encuentran principalmente en la porción basolateral de las células del túbulo colector renal y su activación da lugar a la reabsorción de agua con

reducción de la excreción de agua libre, modificando también la reabsorción de urea y sodio. Los V2R se hallan también en el endotelio vascular donde parecen mediar en la liberación de factores de coagulación (factor von Willebrand y factor VIII). En menor medida se hallan presentes en los neumocitos tipo II<sup>22-24</sup>.

La unión de AVP al V2R conduce a cambios conformacionales en el receptor y la conversión de guanosina difosfato a guanosina trifosfato en la subunidad  $\alpha$  de la proteína Gs. Ello determina la activación de la adenilciclase y la generación del segundo mensajero adenosín monofosfato-3',5' cíclico (AMPC). A continuación se producen diferentes activaciones en la vía de señalización intracelular con estimulación de la proteincinasa A (PKA), que determinan en último término la fosforilación del canal de agua aquaporina 2 (AQP2) preformado y localizado en vesículas intracelulares<sup>22-28</sup>. Tras la fosforilación de AQP2 ocurre un desplazamiento de esta proteína a la porción apical de la célula. Se produce una inserción exocítica de las vesículas con AQP2 con la membrana celular, lo que hace a la membrana 100 veces más permeable y permite la entrada de agua del túbulo colector al interior de la célula. Se considera que éste es el paso limitante en la permeabilidad de la célula al agua<sup>22-28</sup>. Además, diferentes estudios han demostrado un aumento en la excreción urinaria de AQP2 independiente del aumento en las concentraciones plasmáticas de AVP<sup>29</sup>. La presencia de AQP2 junto con la existencia de un gradiente osmótico permite la entrada al interior de la célula de agua. Ésta vuelve de nuevo a la circulación a través de la acción de AQP3 y AQP4, situadas en la porción basolateral de la célula del túbulo. La AVP da lugar también a un aumento de la permeabilidad de la urea (transportador de

urea [UT-A1]) y del sodio (canal epitelial de sodio [ENAC]) aumentando el gradiente del intersticio medular e incrementando la antidiuresis. La AQP2 es una proteína de 271 aminoácidos con 6 dominios transmembrana con ambos extremos localizados en la porción intracelular. Los monómeros formados se organizan en la membrana formando complejos homotetrámeros<sup>22-28</sup>.

Al menos hay 2 sistemas de control de la permeabilidad del agua. Por un lado, un control inmediato, que se consigue gracias al desplazamiento de las vesículas que contienen AQP2 hacia la porción apical de la membrana donde se produce la translocación de la aquaporina. Este hecho permite que la excreción de agua se regule rápidamente, en pocos minutos, como respuesta a las concentraciones de AVP en el plasma. Por otro lado, un control tardío que ocurre en general a partir de las 24 h, que requiere concentraciones plasmáticas de AVP elevadas de forma mantenida, y que da lugar a un aumento de la expresión de AQP2 con un aumento de la transcripción y de la expresión proteica<sup>22</sup>.

En la tabla 1 se exponen las funciones fisiológicas y localizaciones de los diferentes subtipos de receptores de la AVP.

## Vasopresina y sistema cardiovascular

En condiciones fisiológicas, la disminución de la osmolalidad plasmática por debajo de un umbral determina una supresión de AVP en plasma que se hace indetectable, dando lugar a una respuesta acuareática. En el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) la liberación de AVP no se halla suprimida completamente a pesar de la hipotonicidad plasmática<sup>10</sup>. En otros estados de hiponatremia

Tabla 1 Localizaciones y funciones fisiológicas de los diferentes subtipos de receptores de la vasopresina

Subtipo	Señalización intracelular	Localización	Funciones
V1a	Acoplamiento con la proteína Gq/IP3/Ca <sup>++</sup>	Células musculares lisas vasculares Cardiomiocitos Hepatocitos Plaquetas Cerebro  Miometrio Suprarrenal	Vasoconstricción  Hipertrofia miocardio Glucogenólisis Agregación plaquetaria Memoria, adaptación al estrés, ritmos circadianos Contracción uterina Estimulación de secreción de cortisol y aldosterona
V1b	Acoplamiento con la proteína Gq/IP3/Ca <sup>++</sup>	Hiipófisis anterior  Médula adrenal Células $\beta$ del páncreas Cerebro	Liberación de ACTH  Secreción de insulina Adaptación al estrés
V2	Acoplamiento con la proteína Gs/AMPC	Membrana basolateral de las células del túbulo colector  Células músculo liso vascular Células endoteliales vasculares  Neumocitos tipo II	Reabsorción de agua libre (inserción de AQP-2 en la membrana apical; inducción de la síntesis de AQP-2) Vasodilatación Secreción de factor von Willebrand y factor VIII Estimulación de la reabsorción de Na

AQP2: aquaporina 2; IP3: fosfatidilinositol.

mia, como la insuficiencia cardíaca (IC) o cirrosis hepática (CH), como consecuencia de la disminución de la llegada de solutos a los segmentos de dilución renal o incluso por una reducción del filtrado glomerular aparece una disminución en la capacidad máxima de excreción de agua. A pesar de ello, la persistencia de la liberación de AVP por estímulos no osmóticos es el mecanismo predominante responsable de la disminución de la excreción de agua<sup>7,8</sup>.

En la homeostasis cardiovascular, el sistema de la AVP-AQP2 está integrado con los otros 2 sistemas presores, el sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona (RAA). En condiciones normales, los barorreceptores de alta presión situados en los ventrículos, senos carotídeos y arco aórtico actúan por vía vagal suprimiendo la liberación de AVP. La distensión arterial y la disminución del tono vasomotor en la IC inhiben ese tono vagal. En la CH, la vasodilatación esplácnica da lugar a una repleción arterial insuficiente que da lugar a la liberación no osmótica de AVP<sup>5</sup>.

En la actualidad se sabe que en la patogenia de la IC participa un estado de hiperestimulación de sistemas neurohormonales, como el sistema adrenérgico y el eje RAA, de manera que el bloqueo de dichos ejes, con bloqueadores beta e inhibidores del sistema RAA a diferentes niveles, respectivamente, forma parte de la terapéutica estándar de la IC. No es de extrañar, por tanto, que toda vez que se considera que el tercer eje, el sistema AVP-AQP2, también se halla hiperestimulado, se planteen desde hace años estrategias terapéuticas que inhiban o bloqueen dicho eje<sup>30</sup>. Desde hace más de 20 años diferentes estudios han mostrado que las concentraciones plasmáticas de AVP se hallaban elevadas en la IC. Sin embargo, incluso en la actualidad no se conoce con exactitud el verdadero papel de la AVP. De hecho, para algunos autores todavía está por elucidar si el aumento de las concentraciones de AVP en plasma en esta patología es tan sólo un marcador de la enfermedad o bien juega realmente un papel causante o al menos agravante en su patogenia. Se acepta que el aumento en las concentraciones plasmáticas de AVP puede causar vasoconstricción en pacientes con IC avanzada<sup>31-33</sup>.

## Antagonistas de la vasopresina

### Características generales

Los vaptanes, antagonistas no peptídicos de la AVP, dan lugar a una eliminación únicamente de agua libre, sin afectar la excreción de sodio o potasio. Al reducir el agua libre total corporal se incrementa la osmolalidad plasmática y la concentración sérica de sodio<sup>34-37</sup>. Esta clase de preparados reciben genéricamente el nombre de fármacos "acuáticos" dado que producen una diuresis acuosa, preservando los electrolitos, en contraposición a los diuréticos clásicos, que producen, en mayor o menor medida, una excreción aumentada de sodio ("natriuresis" o "saliuresis"). Algunos de estos compuestos producen aumento de la sed que limita en parte el incremento de la natremia<sup>21,34-37</sup>.

Diferentes estudios con modelos moleculares muestran que los lugares de unión de la AVP y los antagonistas no peptídicos en parte se solapan, aunque la AVP nativa parece unirse a lugares de la superficie del receptor mientras que los antagonistas actúan más profundamente a nivel de la

**Tabla 2** Antagonistas de los receptores de la vasopresina

Antagonistas del receptor V1a	Relcovaptan (SR-49059) OPC-21268 YM-218
Antagonista del receptor V1b	SSR-149415
Antagonistas del receptor V2	Mozavaptan (OPC-31260) Lixivaptan (VPA-985) Satavaptan (SR-121463B) Tolvaptan (OPC-41061)
Antagonista del receptor V1a/V2	Conivaptan (YM-087)

región transmembrana del receptor<sup>38</sup>. De esta forma, estos antagonistas impiden la unión de la hormona nativa con el *locus* de la hélice H1, que es el lugar crítico para la actuación de la proteína G mediada por el receptor<sup>14</sup>.

Todos estos fármacos son inhibidores del citocromo (CYP) P450 3A4, aunque el conivaptan es el inhibidor más potente. Es por este motivo que, si bien este vaptan es activo oralmente con el fin de reducir la posibilidad de interacciones medicamentosas, la Food and Drug Administration restringió su distribución al preparado parenteral para su empleo durante breves períodos en pacientes hospitalizados<sup>35</sup>. Los otros vaptanes tienen una actividad inhibitoria del CYP 450 3A4 más limitada y se desarrollan como preparados orales. Dado que la mayor parte de estos fármacos tiene una vida media inferior a 12 h, se precisa su administración diaria<sup>39,40</sup>.

En Estados Unidos están autorizados sólo el conivaptan y el tolvaptan, ambos con indicaciones de empleo en la hiponatremia eurolémica (principalmente el SIADH) y la hiponatremia hipervolémica. En Japón también se ha autorizado el mozavaptan, y en agosto de 2009 se ha aceptado en Reino Unido el uso del tolvaptan en el SIADH. En España se prevé a lo largo del presente año la autorización de tolvaptan con indicación terapéutica de tratamiento de pacientes adultos con hiponatremia secundaria al SIADH<sup>35-40</sup>.

En la tabla 2 se enumeran los diferentes antagonistas de los receptores de AVP y en la tabla 3 se describen las características generales más relevantes de los principales vaptanes.

### Principales vaptanes

#### *Mozavaptan*

Mozavaptan u OPC 31260 fue el primer antagonista no peptídico de la nueva clase de vaptanes descrito en 1992<sup>13</sup>. Se trata de un derivado benzacepínico que se une con gran afinidad al receptor renal V2 de la AVP y tiene una débil acción antagonista sobre el receptor vascular V1. No tiene propiedades agonísticas intrínsecas. Cuando se administra en humanos a dosis de 1 mg/kg la diuresis se incrementa 8 veces y la osmolalidad urinaria se diluye máximamente (< 100 mOsm/kg), aunque la excreción del sodio urinario apenas se modifica<sup>14</sup>. Únicamente está disponible en Japón con la indicación terapéutica del SIADH paraneoplásico. No obstante, mozavaptan tiene una acción de escasa potencia y su eficacia se ve superada por nuevos agentes de la misma clase, por lo que no tiene en la actualidad aplicación en la clínica.

Tabla 3 Características generales de los vaptanes

Fármaco	Lixivaptan	Satavaptan	Tolvaptan	Conivaptan
Receptor	V2	V2	V2	V1a/V2
Vía de administración	Oral	Oral	Oral	Intravenosa
Volumen urinario	↑	↑	↑	↑
Osmolalidad urinaria	↓	↓	↓	↓
Excreción urinaria de sodio (24 h)	↔ a dosis bajas ↑ a dosis altas	↔	↔	↔
Na <sub>p</sub>	↑	↑	↑	↑

↑: aumento; ↓: disminución; ↔: sin modificaciones; Na<sub>p</sub>: natremia.

### Lixivaptan

Lixivaptan es un antagonista oral no peptídico que se descubrió en 1998<sup>41</sup>. La mayoría de los estudios con lixivaptan en humanos presentaba hiponatremia dilucional.

El estudio de Wong et al<sup>42</sup> es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en 44 pacientes hospitalizados con hiponatremia estable (< 130 mmol/l). De los pacientes incluidos, 33 tenían CH, 6 IC y 5 SIADH. Los pacientes tenían una ingesta de sodio y una restricción hídrica constantes, y se distribuyeron de forma aleatorizada a placebo o a 3 dosis diferentes de lixivaptan (25, 125 o 250 mg, 2 veces al día), manteniéndose a lo largo de 7 días. Los objetivos primarios fueron las modificaciones en el balance hídrico, el aclaramiento de agua libre y la osmolalidad sérica. Los resultados mostraron un aumento en el aclaramiento de agua libre con dosis de 125 o 250 mg, 2 veces al día, frente a placebo a lo largo del estudio. La natremia se incrementó de forma proporcional a la dosis del fármaco, aunque parecía haber un *plateau*, en parte debido al abandono del estudio de un 27% de los pacientes, la mitad de los cuales fue como consecuencia de hipotensión ortostática. No hubo cambios significativos en la presión arterial ni en las concentraciones de creatinina sérica o en la excreción urinaria de sodio en ninguno de los grupos con fármaco respecto al placebo. Sin embargo, la dosis máxima de 250 mg, 2 veces al día, se toleró peor en algunos casos, se asoció a un aumento de la sed, valorada por una escala visual analógica, y a un incremento de la natremia a valores que aconsejaron la supresión de 1 o más dosis. Los valores plasmáticos de AVP aumentaron de forma significativa en los grupos con las dosis más elevadas de fármaco. Las concentraciones séricas de renina y aldosterona no se modificaron. No se especifican los resultados según cada una de las patologías<sup>42</sup>.

Otro ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego se efectuó en 60 pacientes con CH e hiponatremia dilucional<sup>43</sup>. Los pacientes recibieron placebo, 100 o 200 mg de lixivaptan durante 7 días o bien hasta que la natremia se normalizara. La ingesta hídrica se limitaba a 1 l/día. El primer objetivo fue la normalización de la natremia (definida como  $\geq 136$  mmol/l). Los 3 brazos presentaban una natremia basal similar (oscilaba entre 127 y 128 mmol/l). La natremia se consiguió normalizar en el 27% de los pacientes con la dosis de 100 mg/día y en el 50% con la dosis de 200 mg/día, comparado con 0% en el grupo placebo. Los grupos tratados con el fármaco, con ambas dosis, se asociaban a reducciones significativas en la osmolalidad urinaria, mientras que la reducción de peso

corporal sólo fue significativa en el grupo tratado con la dosis más elevada. Igualmente, apareció incremento de la sed en el grupo con la dosis de 200 mg pero no en el de 100 o en el grupo placebo. En general, lixivaptan fue bien tolerado y no se describieron complicaciones neurológicas<sup>43</sup>.

El estudio de Abraham et al<sup>44</sup> con lixivaptan se centraba únicamente en pacientes con IC. El estudio era aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se incluyó a 42 pacientes con IC con grado funcional II-III de la New York Heart Association (NYHA) y se dieron dosis escalonadas desde 10 hasta 400 mg. La excreción urinaria aumentó de 1,8 l/día con placebo frente a 3,9 l/día con 400 mg del fármaco y se acompañó de un aumento significativo en la excreción de agua libre de solutos e igualmente de aumento significativo de la natremia<sup>44</sup>.

En la actualidad se halla en curso el estudio THE BALANCE en pacientes con hiponatremia e IC grado III-IV de la NYHA (ver capítulo "Hiponatremia en la insuficiencia cardíaca" de la presente monografía).

### Satavaptan

Satavaptan es un antagonista oral selectivo del V2R, con una vida media prolongada, descrito por primera vez en 1996<sup>17</sup>. El estudio más destacado con satavaptan se efectuó en 34 pacientes con SIADH en un ensayo clínico fase 2 multicéntrico, aleatorizado<sup>45</sup>. Los pacientes recibieron 25 o 50 mg 1 vez al día o placebo. La ingesta hídrica se limitó a 1,5 l/día, y el estudio abarcó 5 días en la fase de ciego y hasta 23 días más en la fase abierta. Las concentraciones séricas de sodio basales oscilaron entre 125 y 127 mmol/l en los 3 brazos. La respuesta, definida como la normalización de la natremia o un incremento de la concentración sérica de sodio  $\geq 5$  mmol/l desde el día de inicio al día 5, se consiguió en un 13% en el grupo placebo ( $130 \pm 5$  mmol/l), en un 79% en el grupo con 25 mg ( $136 \pm 3$  mmol/l) y en un 83% en el brazo con 50 mg/día ( $140 \pm 6$  mmol/l). La osmolalidad urinaria disminuyó de forma significativa en los grupos que recibieron el fármaco, aproximadamente un 50%. No hubo disminución de peso a pesar de la acuareisis y no se describieron efectos indeseables destacados. Se observó una excesiva corrección de la natremia ( $> 12$  mmol/l en 24 h) en alrededor de un 10% de los pacientes. Se realizó una extensión del protocolo de forma abierta hasta alcanzar en 10 pacientes los 12 meses, en un régimen abierto, confirmando la eficacia y seguridad del fármaco. Se concluyó que satavaptan es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH<sup>45,46</sup>.



### Tolvaptan

Tolvaptan es un antagonista selectivo oral del V2R que ha demostrado una gran potencia acuareática, tanto en estudios en animales como en humanos. Tolvaptan tiene una vida media de 6 a 8 h<sup>47</sup>. La administración simultánea con ketoconazol reduce el aclaramiento del fármaco en más del 80% y aumenta las concentraciones plasmáticas 3 veces<sup>47</sup>.

Hay diversos estudios de este antagonista, especialmente en pacientes con IC y también con hiponatremia, en diferentes patologías<sup>48</sup>.

Los ensayos clínicos efectuados por Gheorghiade et al (2003), el ACTIV in CHF (Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure) y el EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure) en pacientes con IC se exponen en detalle en el capítulo "Hiponatremia en la insuficiencia cardíaca" de la presente monografía.

El estudio VICTOR (Vasopressin Inhibition in Congestive Heart Failure [CHF] by Tolvaptan Oral Regimen) se llevó a cabo en 83 pacientes con IC grado II-II de la NYHA, con restricción de sodio en la dieta y a los que se les suspendió el tratamiento diurético 2 días. En ese momento se aleatorizaron a placebo, o tolvaptan 30 mg/día en monoterapia, furosemida (80 mg) o ambos, 1 vez al día. El análisis a los 7 días demostró que la terapia con tolvaptan redujo el peso y los edemas tanto en monoterapia como en combinación con furosemida respecto al grupo con placebo y al que recibía únicamente furosemida<sup>49</sup>.

El estudio METEOR (Multicenter Evaluation of Tolvaptan Effect On Remodeling) valoraba el efecto de tolvaptan sobre el tamaño y la función del ventrículo izquierdo<sup>50,51</sup>. Se reclutó a 240 pacientes con IC sintomática (grados II y III de la NYHA) con una fracción de eyección < 30%, que se aleatorizaron a tolvaptan 30 mg/día o placebo. Tras 1 año de tratamiento, no se observó diferencias en el volumen del ventrículo izquierdo o en la fracción de eyección<sup>50,51</sup>.

Probablemente, los estudios más relevantes con tolvaptan en pacientes con hiponatremia sean el SALT-1 y SALT 2 (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia), 2 estudios multicéntricos, en Estados Unidos e internacionales, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluían 448 pacientes con hiponatremia euvolémica o hipervolémica<sup>52</sup>. La dosis de tolvaptan fue inicialmente de 15 mg, que se aumentó a 30 mg y, finalmente, hasta 60 mg en caso necesario, en función de las concentraciones séricas de sodio. Los 2 criterios principales de evaluación fueron la modificación del área bajo la curva media diaria de la concentración sérica de sodio desde la visita basal hasta el día 4 y el cambio desde la visita basal hasta el día 30. Comparado con placebo (n = 223), el grupo con tolvaptan (n = 225) aumentó de forma significativa la natremia al día 4 (130 frente a 134 y 135 mmol/l), así como en el día 30 (131 frente a 136 mmol/l). Los efectos secundarios más destacados fueron aumento de la sed, sequedad de boca e incremento de la micción. Cuatro pacientes (1,8%) superaron el límite impuesto de un aumento superior a 12 mmol/l al día. Las limitaciones del tratamiento con tolvaptan oral son que precisa la hospitalización para el inicio y reinicio del tratamiento<sup>52-54</sup>. En este estudio, además, no se describen los resultados por separado de cada uno de los subgrupos incluidos (pacientes con SIADH, IC o CH)<sup>55</sup>.

### Conivaptan

Se trata del principal antagonista mixto V1aR y V2R. El uso de este agente tiene la ventaja teórica de reducir la activación no antagonizada de V1a que ocurre en la mayor parte de los vaptanes<sup>35,48</sup>. Esto es de especial relevancia en la IC.

El primer estudio con este fármaco por vía oral fue el de Decaux et al<sup>56</sup> en 2001, empleando conivaptan 20 mg oral 2 veces al día en 2 pacientes con hiponatremia crónica por SIADH. La restricción hídrica como único tratamiento había sido infructuosa y el empleo combinado del fármaco junto con la restricción hídrica a lo largo de 90 días consiguió mantener la natremia dentro de rango de la normalidad. La supresión del fármaco dio lugar de nuevo al desarrollo de la hiponatremia, con mejoría parcial con la administración de urea por vía oral<sup>56</sup>.

Un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego evaluó 2 dosis de conivaptan oral en pacientes hospitalizados con hiponatremia euvolémica o hipervolémica. Se aleatorizaron 74 pacientes con natremia basal entre 115 y 130 mmol/l bien a recibir 40 mg/día (n = 24) u 80 mg/día (n = 27) del fármaco o placebo (n = 23) durante 5 días. El porcentaje de pacientes que consiguieron una natremia normal, por encima de 135 mmol/l o un incremento de 6 mmol/l, fue de un 48% en el grupo placebo, un 71% en el grupo con 40 mg/día y un 82% con 80 mg/día de conivaptan. Los efectos indeseables fueron muy similares en ambos grupos con el fármaco: cefalea, náusea, hipotensión, constipación e hipotensión postural<sup>57</sup>.

El estudio de Uldeson et al<sup>58</sup> incluye 142 pacientes con IC clase III o IV de la NYHA, que se aleatorizaron a recibir placebo o una dosis única de conivaptan, 10, 20 o 40 mg. A la dosis de 40 mg se comprobó una reducción de la presión capilar pulmonar frente a placebo. De igual forma, se observó una disminución en la presión auricular derecha. Aunque la osmolalidad urinaria disminuyó y aumentó la diuresis en los grupos con el fármaco, no se observó modificaciones en la frecuencia cardíaca, presión arterial media, índice cardíaco, resistencias vasculares sistémica o pulmonar. La natremia no se modificó de forma significativa. Las concentraciones plasmáticas de AVP aumentaron discreta aunque significativamente.

Otro estudio valora la administración intravenosa (i.v.) de conivaptan en un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en grupos paralelos. Se incluyó a 84 pacientes adultos con hiponatremia euvolémica o hipervolémica (SIADH o IC) con una natremia que oscilaba entre 115 y 130 mmol/l. El grupo placebo (n = 29) se comparó frente a un grupo tratado con conivaptan 20 mg i.v. en bolos, seguido de una perfusión continua de 40 mg/día (n = 29) u 80 mg/día (n = 26) durante 4 días, junto a una restricción moderada de agua (2 l/día). El criterio principal de valoración fue el incremento de la natremia desde el valor basal, medida por el área bajo la curva desde el inicio al final del periodo de tratamiento. Ambas dosis del fármaco consiguieron frente a placebo aumentos significativos en el cambio medio del sodio sérico en el día 4, así como en el porcentaje de pacientes con normalización de la natremia y aumento del aclaramiento de agua, reflejo del efecto acuareático del fármaco. La tolerancia al fármaco fue buena salvo por frecuentes reacciones (flebitis, etc.) en el lugar de la administración. La corrección de la natremia en las primeras 24 h fue más rápida que con cualquiera de los otros antagonistas

administrados por vía oral, lo que quizás sugiere una mayor disponibilidad del fármaco cuando se administra por vía parenteral<sup>59,60</sup>.

Dos estudios recientes han empleado conivaptan en pacientes con patología neurológica (accidente vascular cerebral, hemorragia subaracnoidea, otras lesiones vasculares, tumores cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, infecciones, hidrocefalia, síndrome de Guillain-Barré) en unidades de pacientes neurocríticos. En estos estudios se tuvo especial atención en excluir pacientes con vasospasmo o síndrome de pérdida de sal de origen cerebral (CSW, *cerebral salt wasting*). El estudio de Murphy et al<sup>61</sup> incluyó a 19 pacientes con hiponatremia en los que se empleó conivaptan a dosis de 20 o 40 mg en bolos i.v. En este estudio, el 71% de los pacientes respondió a una dosis única del fármaco con un incremento de, al menos, 4 mmol/l en la natremia en 12 h y la respuesta se mantuvo > 72 h en la mayor parte de los casos. El estudio de Wright et al<sup>62</sup> analizó 22 pacientes a los que se administró conivaptan 20 mg en bolos, seguido por una perfusión de 20 o 40 mg/día. Ambos estudios sugieren que conivaptan puede ser un fármaco útil en algunas situaciones en el paciente neurocrítico. Cabe tomar los resultados con precaución, en parte porque se incluían pacientes con patologías muy diversas, y es difícil precisar qué pacientes pueden realmente beneficiarse de este tratamiento. Por otra parte, dada la posibilidad de la presencia de CSW en la que el empleo de los vaptanes está contraindicado, se debe ser especialmente cauto en excluir esta patología o la presencia de vasospasmo<sup>63</sup>.

En el momento actual, conivaptan está disponible en Estados Unidos para su empleo i.v. con las indicaciones terapéuticas de hiponatremia euvolémica e hipervolémica. El

régimen recomendado consiste en una dosis de inicio de 20 mg i.v. en 30 min, seguida por una perfusión continua a lo largo de 24 h de 20 mg/día. Esta dosis se puede prolongar de 1 a 3 días más al mismo ritmo, hasta un máximo de 4 días. La dosis puede incrementarse a 40 mg/día si la natremia no se incrementa al ritmo deseado<sup>15,35</sup> (tabla 4).

## Otros vaptanes

### *Relcovaptan (SR-49059)*

Es un antagonista del V1aR, especialmente de la musculatura lisa. Se ha probado en estudios fase II en animales y humanos. Se ha estudiado en la enfermedad de Raynaud, en el trabajo del parto y en la dismenorrea<sup>64-66</sup>. También, debido a su mecanismo de acción, podría ser de utilidad en la hipertensión arterial<sup>40</sup>.

### *OPC-21268*

Se trata de un fármaco desarrollado antes que el recolvaptan, también es un antagonista del V1aR. Se ha empleado en pacientes con síndrome de Cushing con hiperplasia adrenal macronodular con expresión aberrante de receptores, produciendo una disminución de las concentraciones séricas de cortisol<sup>67,68</sup>.

### *SSR-149415*

La presencia de receptores V1b en el sistema límbico ha dado lugar la búsqueda de fármacos que actúen a dicho nivel. El antagonista SSR-149415 es el primer antagonista no peptídico específico de los receptores V1b<sup>20</sup>. Inhibe de forma potente la liberación de ACTH producida por la AVP y el CRH<sup>20</sup>. Igualmente, bloquea el aumento inducido por el es-

**Tabla 4** Recomendaciones generales del empleo de los vaptanes actualmente disponibles

Antagonista	
Conivaptan	Hiponatremia euvolémica o hipervolémica Paciente hospitalizado Vía parenteral 20 mg i.v. en 30 min Seguir con perfusión continua de 20 mg durante 24 h Continuar, si precisa, con 20 mg/24 h, 1 a 3 días más, máximo 4 días Incrementar a 40 mg/día en función de la natremia
Tolvaptan	Hiponatremia euvolémica o hipervolémica Paciente hospitalizado Vía oral. Una dosis/día Iniciar con dosis de 15 mg/día. Ajustar en función de respuesta hasta 60 mg/día Monitorización frecuente de Na <sub>p</sub> No ajuste de dosis por edad, sexo, función renal (aunque no evaluado con FG < 10 ml/min), hepática o cardíaca No se debe restringir demasiado la ingesta hídrica por peligro de incremento demasiado rápido de Na <sub>p</sub> , especialmente las primeras 24 h Evitar corrección demasiado rápida de de hiponatremia (No Δ Na <sub>p</sub> > 12 mmol/l/24 h) Si la Na <sub>p</sub> aumenta demasiado rápido: Suspender tratamiento Valorar administración de suero hipotónico Si desarrollo de signos o síntomas de hipovolemia (especialmente si reciben diuréticos y hay restricción de líquidos): suspender tratamiento

FG: filtrado glomerular; i.v.: intravenoso; Na<sub>p</sub>: natremia.

trés de la ACTH plasmática. Tiene un efecto ansiolítico con efectos que remedan los antidepresivos<sup>68</sup>. Se halla en desarrollo un ensayo fase II para evaluar la eficacia de este agente en los síndromes depresivos y ansiosos<sup>69</sup>.

## Tratamiento convencional de la hiponatremia

En los estados de hiponatremia hipovolémica, el uso de *suerro salino isotónico* da lugar a una repleción de volumen que adecuadamente inhibirá el estímulo no osmótico responsable del aumento de la AVP<sup>15,70-74</sup>. Consecuentemente, la adecuada inhibición de las concentraciones plasmáticas de AVP dará lugar a una excreción del exceso de agua y a la corrección de la hiponatremia<sup>15,70-74</sup>.

Sin embargo, en las hiponatremias que ocurren con euvo-lemia o hipervolemia la situación es más compleja. En estos estados se emplea el *suerro salino hipertónico* en hiponatremias muy graves, independientemente de la etiología concreta con el fin de corregir los efectos deletéreos de la hiponatremia profunda<sup>15,70-74</sup>. No obstante, este enfoque se halla lejos de ser un abordaje fisiopatológico. Se ha de tener presente el riesgo de sobrecarga de volumen, o una corrección demasiado rápida de la hiponatremia con el riesgo del desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica<sup>15,70-76</sup>. Una dificultad añadida es que las fórmulas para el cálculo del aporte de sodio son inexactas y con frecuencia no predicen el ritmo de incremento de la natremia, lo que exige una monitorización frecuente de ésta<sup>71-73</sup>.

Un tratamiento estándar es la *restricción de líquidos*, con el fin de conseguir un balance hídrico negativo e incrementar la natremia. Este enfoque es con frecuencia de difícil aplicación, limitada eficacia y de resultados insatisfactorios. Frecuentemente, el paciente presenta sensación de sed, que de forma adecuada debería estar suprimida, lo que limita la eficacia de esta medida<sup>77</sup>.

Desde hace años se introdujeron diferentes agentes, muchos de los cuales determinan una diabetes insípida nefrogénica. El *litio* es un inhibidor de la adenilato ciclase inducida por AVP a nivel del túbulo colector. No obstante, es una sustancia potencialmente nefrotóxica y es difícil conseguir el rango terapéutico adecuado<sup>78,79</sup>.

La *demeclociclina*, un derivado de las tetraciclinas, se empleó durante años prácticamente como único agente farmacológico en el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH. No obstante, es un fármaco que da lugar a azotemia y es nefrotóxico, especialmente en la CH<sup>80</sup>. Desde hace años no está disponible en nuestro país, por lo que hoy en día apenas se emplea.

La *urea* en forma de cápsulas en dosis de varios gramos da lugar a una diuresis osmótica y a un incremento de la excreción de agua libre. Tiene dificultades respecto a la palatabilidad, por lo no tiene una gran aceptación por los pacientes<sup>71,81,82</sup>.

Por último, el empleo de *diuréticos de asa*, como la furosemida, se ha considerado en combinación con el suero salino hipertónico un tratamiento estándar en el SIADH<sup>83</sup>. El uso de dosis elevadas de furosemida produce una diuresis copiosa con un bajo contenido de sodio. El empleo de suero salino hipertónico repleccionará el sodio excretado corrigiéndose la hiponatremia. Es un tratamiento efectivo aunque laborioso y no goza de gran predicamento<sup>83</sup>.

Por tanto, en conjunto, los tratamientos disponibles hasta la actualidad no son de gran eficacia, son poco específicos y de manejo difícil.

Por ello, el advenimiento de los antagonistas de la AVP abre las puertas a un tratamiento más racional y fisiopatológico de las hiponatremias euvo-lemicas e hipervolemicas.

## Vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia

### Consideraciones terapéuticas de los vaptanes

El empleo de los antagonistas de la AVP tiene en la actualidad sus limitaciones derivadas de un conocimiento insuficiente de estos fármacos y de numerosas incógnitas que están por desvelar.

En primer lugar, debe haber una selección precisa del paciente a quien se indica esos fármacos<sup>84</sup>. Naturalmente, su empleo está contraindicado en las situaciones de hiponatremia por depleción de volumen en el que el uso de estos fármacos podría agravar la contracción de volumen y ocasionar hipotensión. Ello exige, por tanto, efectuar un correcto diagnóstico diferencial de las hiponatremias<sup>84-87</sup>.

En pacientes hospitalizados en los que no es posible el tratamiento por vía oral o en aquellos en que se precisa una corrección rápida de la hiponatremia, el conivaptan es el antagonista de elección<sup>15,74,84</sup>. El incremento de la natremia ocurre a la 1-2 h de su administración y, como se ha comentado, se aconseja su uso durante un período que no supere los 4 días. Los otros antagonistas (tolvaptan, satavaptan y lixivaptan) se pueden utilizar cuando es posible la administración por vía oral y en las formas más crónicas de hiponatremia<sup>84-87</sup>.

En la tabla 4 se exponen las recomendaciones generales del uso terapéutico de los vaptanes disponibles en la actualidad: conivaptan y tolvaptan<sup>15,84,88,89</sup>.

En el caso de la hiponatremia grave y aguda que compromete la vida, si bien el empleo de fármacos con acción acuárética parece muy atractivo, los estudios disponibles no permiten conocer el verdadero papel de estos fármacos sin el empleo de suero salino hipertónico<sup>15,70,84</sup>. Todos los ensayos clínicos efectuados hasta la actualidad con los vaptanes son aleatorizados, controlados con placebo, que excluían los pacientes que no podían, por consideraciones éticas, ser aleatorizados a recibir placebo. Ello no incluía, por tanto, a los pacientes con hiponatremias graves y profundas (en ningún estudio controlado se incluían pacientes con natremia < 115 mmol/l). En teoría, los vaptanes se podrían utilizar de inicio y en combinación con el suero salino hipertónico siendo en realidad un tratamiento complementario<sup>15,71,84-87</sup>. El suero salino hipertónico daría lugar a una expansión de volumen que podría eliminar cualquier situación de depleción de volumen que resultara de la acuareta. Más adelante podría suspenderse el suero salino hipertónico tras incrementar en pocos mmol/l la natremia y se hubiera reducido el riesgo de edema cerebral. Ello evitaría el riesgo de sobrecarga de volumen continuando posteriormente tan sólo con los vaptanes para conseguir una diuresis acuosa. La velocidad de corrección de la natremia parece más fácil ajustando la dosis de los vaptanes que con el suero salino hipertónico. Obviamente, la monitorización frecuente de la natremia es imprescindible. Aunque este abordaje parece



racional se halla pendiente de comprobar su eficacia y seguridad<sup>15,71,84-87</sup>.

Los vaptanes parecen útiles en la hiponatremia crónica debida a SIADH, IC y CH. Como se ha comentado, el empleo de antagonistas puros del V2R incrementa varias veces las concentraciones plasmáticas de AVP<sup>90</sup>. La mayor parte de los estudios con los antagonistas demuestran que aumentan la sensación de sed en los sujetos con hiponatremia y, salvo que se restrinja la ingesta hídrica, el aumento de la sed puede limitar el efecto beneficioso de los antagonistas. Por ello, el uso de los antagonistas podría reducir pero no suprimir la necesidad de la restricción hídrica<sup>90</sup>.

Diversos estudios con los vaptanes han demostrado que la respuesta terapéutica es diferente según la etiología. Así, algunos estudios indican que los pacientes con hiponatremia por SIADH tienen una respuesta más rápida y mejor que los pacientes con hiponatremia secundaria a IC y, especialmente, la CH<sup>36,90</sup>. En este sentido, un estudio indica que tan sólo algo más de la mitad de los pacientes con CH presenta un incremento de la natremia<sup>90</sup>. Esto implica que se debe individualizar siempre la dosis. Una dosis puede ser excesiva para un paciente SIADH, e insuficiente en otro con CH. Aunque el empleo prolongado de los vaptanes es reducido, no se han descrito fenómenos de taquifilaxis<sup>90</sup>.

Desde el inicio del empleo de los vaptanes, en diferentes estudios se constató que algunos pacientes no responden en absoluto a la terapia con un antagonista. Hay diferentes explicaciones a este hecho. Por una parte, algunos pacientes incrementan considerablemente la ingesta hídrica como consecuencia del aumento de la sed, contrarrestando de esta forma el efecto de los vaptanes<sup>90</sup>. En segundo lugar, puede haber variaciones farmacocinéticas individuales que dan lugar a una disminución en la eficacia del fármaco. Un paciente que recibía satavaptan con hiponatremia por SIADH no tuvo respuesta alguna al antagonista, dado que recibía también carbamacepina. Se trata de un bien conocido inductor de CYP450 3A 4 que reducía las concentraciones del antagonista en un 90%<sup>45</sup>. Por último, hay la posibilidad, en pacientes con hiponatremia por SIADH que presenten mutaciones constitutivas y activadoras del V2R, dando lugar a un cuadro descrito en los últimos años —conocido con el nombre de síndrome nefrogénico— de antiuresis inapropiada y que cursa con concentraciones plasmáticas de AVP indetectables<sup>91,92</sup>. Al parecer, esta posibilidad podría ocurrir en un 10% de los pacientes con SIADH<sup>70</sup>. Este estado sería asimilable, en parte, a los casos de SIADH tipo D<sup>93</sup>.

### Riesgos del empleo de los vaptanes

Dado que hasta la fecha el empleo de esta nueva clase de fármacos es limitado, hay una especial atención a la seguridad de éstos. Si bien existe la posibilidad de una corrección excesiva de la hiponatremia en los diferentes estudios con estos nuevos fármacos, no se ha descrito ningún caso de síndrome de desmielinización osmótica. Ello se puede deber a que todos los estudios seleccionaban de forma muy precisa los pacientes a incluir, el control del incremento de la natremia era muy riguroso y los investigadores tenían muy presente esta posible complicación, por lo que eran habituales las determinaciones frecuentes y seriadas de la natremia. Como es bien conocido, la velocidad de incremento de la natremia no debe superar los 8-12 mmol/l/24 h, y los

18 mmol/l las primeras 48 h<sup>15,72,94-96</sup>. Por tanto, si es preciso, la suspensión temporal de estos fármacos permitirá reducir el rápido incremento en la natremia. Incluso si la velocidad de aumento de la natremia es exagerada puede estar indicado el empleo de soluciones hipotónicas. En cualquier caso, y a pesar de estas medidas que previenen la rápida corrección de la natremia, es obligada la cuantificación frecuente de la natremia<sup>15,72,94-96</sup>.

Un efecto posible del empleo de los antagonistas de la AVP es la hipotensión, especialmente con el empleo de los agentes con bloqueo tanto de los V1aR como de los V2R, como el conivaptan. En los estudios con estos fármacos no se ha descrito hasta la actualidad dicho efecto adverso. Sin embargo, el empleo de un antagonista dual como el conivaptan podría dar lugar a una vasodilatación esplácnica, aumento de la presión portal y posible sangrado de varices esofágicas, por lo que el uso de este antagonista en la CH se halla contraindicado<sup>84,90,97,98</sup>.

Aunque es bien conocido el uso de DDAVP en pacientes con enfermedad de von Willebrand, no se han descrito complicaciones de sangrado con el empleo de un antagonista del V2R, si bien se requieren estudios más extensos y a más largo plazo<sup>84,90</sup>.

### Interacciones medicamentosas

Como se ha comentado previamente, los antagonistas de la AVP pueden interferir con el metabolismo de otros fármacos a través de CYP 450 3A4. Esta posibilidad no parece de importancia en el uso de estos fármacos en breves períodos; sin embargo, el empleo a largo plazo no se conoce y puede requerir una monitorización estrecha cuando se emplean otros fármacos que se metabolizan por esa vía<sup>84,90</sup>.

No se aconseja el empleo de un vaptan con inhibidores del CYP 450 3A4 (p. ej., ketoconazol, diltiazem, etc.) dado que se incrementarían considerablemente los valores del antagonista. Inversamente, el empleo de un vaptan con un inductor del enzima CYP 450 3A4 (p. ej., rifampicina, barbitúricos, etc.) puede requerir un aumento en la dosis a emplear del antagonista<sup>88,89</sup>.

### Vaptanes e insuficiencia cardíaca

Como se ha comentado previamente, la activación neurohormonal en la IC parece jugar un papel que contribuye a agravarla. Algunos estudios sugieren que el empleo, junto a los bloqueadores beta y los inhibidores del eje RAA, de los vaptanes podría reducir la mortalidad cardiovascular en algunos pacientes con IC<sup>31-33</sup>.

De hecho, y como se ha comentado como resultado del análisis *post hoc* del estudio ACTIV, se planteó el estudio EVEREST, que tenía como objetivo evaluar la mortalidad, morbilidad y *status* clínico global del paciente en sujetos tratados con tolvaptan comparados con el tratamiento estándar. El estudio, sin embargo, no consiguió demostrar una mejoría en la mortalidad en el grupo que se hallaba en tratamiento con este fármaco. Para algunos autores, estos resultados no invalidan la aproximación terapéutica del bloqueo del sistema AVP-AQP2 como complemento al bloqueo neurohormonal en la IC con el tratamiento estándar<sup>70</sup>.

Más bien consideran que el bloqueo debía haberse efectuado con un bloqueador del V1R de la AVP o, en todo caso, con un antagonista combinado de los V1AR y V2R, dado que, como se ha comentado, el bloqueo tan sólo del V2R daría lugar a un aumento de la concentración plasmática de AVP y como consecuencia unos efectos sobre el sistema cardiovascular con aumento de las resistencias periféricas, incremento del remodelado cardíaco y estimulación de la proliferación de los miocitos, lo que contrarrestaría los efectos favorables del vaptan empleado y resultaría en una ausencia de beneficio sobre la mortalidad cardiovascular<sup>70,98,99</sup>.

## Otras posibles indicaciones de los vaptanes

Además del empleo de los vaptanes como agentes acuaréticos, hay otras posibles indicaciones de estos fármacos extensamente estudiadas en los últimos años. Quizás la más destacada sea la poliquistosis renal. Se conoce un papel de la AVP en la patogenia de esta enfermedad, dado que tras la interacción con el V2R, la generación de AMPc estimula la proliferación de las células del epitelio quístico<sup>100</sup>. En los últimos años, diferentes estudios con OPC-31260 y tolvaptan han demostrado una reducción de AMPc renal, inhibiendo el desarrollo y progresión de la enfermedad posiblemente a través de la disminución del mitógeno Ras protein cinasa activada, cuyos valores se hallan muy elevados en la poliquistosis renal<sup>101-103</sup>.

En resumen, la llegada de los antagonistas de la AVP, los vaptanes, abre nuevos horizontes, especialmente en el manejo de la hiponatremia, aunque en la actualidad todavía hay numerosos interrogantes por resolver.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Robertson GL, Mahr EA, Athar S, Sinha T. Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J Clin Invest.* 1973; 52:2340-52.
- Gross P, Pehrish H, Rascher W, Schöming A, Hackenthal E, Ritz E. Pathogenesis of clinical hyponatremia. Observations of vasopressin and fluid intake in 1 000 hyponatremic medical patients. *Eur J Clin Invest.* 1987;17:123-9.
- Leaf A, Mamby AR. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. *J Clin Invest.* 1952;31:60-71.
- Schrier RW, Berl T. Nonosmolar factors affecting renal water excretion. *N Engl J Med.* 1975;292:81-7, 141-4.
- Schrier RW. Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy. *N Engl J Med.* 1988;319: 1065-72.
- Boykin J, De Torrente A, Robertson GL, Erickson A, Schrier RW. Persistent plasma vasopressin levels in the hypoosmolar state associated with mineralcorticoid deficiency. *Miner Electrolyte Metab.* 1979;2:310-5.
- Bichet D, Szatawicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med.* 1982;96:413-7.
- Goldsmith SR, Francis GS, Cowley AW. Arginine vasopressin and the renal response to water loading in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1986;58:295-9.
- Usberti M, Federico S, Meccariello S, Cianciaruso B, Balletta M, Pecovaro C, et al. Role of plasma vasopressin in the impairment of water excretion in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 1984;25: 422-9.
- Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Ann Rev Med.* 1980;31: 315-27.
- Manning M, Sawyer WH. Development of selective agonists and antagonists of vasopressin and oxytocin. En: Schrier RW, editor. *Vasopressin.* New York: Raven Press; 1985. p. 131-44.
- Manning M, Sawyer WH. Antagonists of vasopressin and oxytocin: current status and future perspectives. En: Jard S, Jamison R, editores. *Vasopressin.* Paris: John Libbey Eurotext; 1991. p. 297-309.
- Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, et al. Characterization of a novel aquaretic agent OPC-31260 as an orally effective nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Br J Pharmacol.* 1992;105:787-91.
- Ohnishi A, Orita Y, Okahara R, Fujihara R, Inoue T, Yamamura Y. Potent aquaretic agent. A novel nonpeptide selective vasopressin 2 antagonist (OPC-31260) in men. *J Clin Invest.* 1993; 92:2653-9.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120:S1-21.
- Serradeil-Le Gal G, Wagnon J, Garcia G, Lacour C, Guinaudou P, Christophe B, et al. Biochemical and pharmacological properties of SR 49059, a new potent non-peptide antagonist of rat and human vasopressin V1 receptors. *J Clin Invest.* 1993;92: 224-31.
- Serradeil-LeGal C, Lacour C, Valette G, Garcia G, Foulon L, Galindo G, et al. Characterisation of SR 121 463A, a highly potent and selective, orally active vasopressin V2 receptor antagonist. *J Clin Invest.* 1996;98: 2729-38.
- Matsuhisa A, Tanaka A, Kikuchi K, Shimada Y, Yatsu T, Yanagisa WA. Non peptide arginine vasopressin antagonists for both V1a and V2-receptors: synthesis and pharmacological properties of 2-phenyl4-(2,3,4,5-tetrahydro-1H-1-benzazepin-1-y)-Carbonyl) benzamide derivations. *Chem Pharm Bull.* 1997;45: 1870-4.
- Tahara A, Tomura Y, Wada K, Kusayama T, Tsukuda J, Takashi M, et al. Pharmacological profile of YM087, a novel potent nonpeptide vasopressin V1a and V2 receptor antagonist, in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997;282:301-8.
- Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Simiand J, Griebel G, Lacour C, Guillon G, et al. Characterization of SSR149415, a selective and orally-active vasopressin V1b receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002;300: 1122-30.
- Bolignano D, Coppolino G, Criseo M, Campo S, Romeo A, Buemi M. Aquaretic agents: What's beyond the treatment of hyponatremia? *Curr Pharmaceut Desig.* 2007;13:865-71.
- Bichet DG. Vasopressin receptors in health and disease. *Kidney Int.* 1996;49:1706-11.
- Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: vasopressin and the cardiovascular system part 1-receptor physiology. *Crit Care.* 2003;7:427-34.
- Bankir L. Antidiuretic action of vasopressin: quantitative aspects and interaction between V1a and V2-receptor-mediated effects. *Cardiovasc Res.* 2001;51:372-90.
- Knepper MA, Wade JD, Terris J, Ecelbarger A, Marples D, Mandon B, et al. Renal aquaporins. *Kidney Int.* 1996;49: 1712-7.

26. Nielsen S, Marples D, Frokiaer J, Knepper M, Agre P. The aquaporin family of water channels in kidney: an update on physiology and pathophysiology of aquaporin-2. *Kidney Int.* 1996;49:1718-23.
27. Nielsen S, Kwon T, Christensen M, Promeneur D, Frokiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:647-63.
28. Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, Kwon T, Agre P, Knepper MA. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev.* 2002;82:205-44.
29. Buemi M, Corica F, Di Pasquale G, Aloisi C, Sofi M, Latassa G, et al. Water immersion increases urinary excretion of aquaporin-2 in healthy humans. *Nephron.* 2000;85:20-6.
30. Pool PE. The clinical significance of neurohormonal activation. *Clin Ther.* 1997;19 Suppl A:53-73.
31. Thibonnier M. Vasopressin receptor antagonists in heart failure. *Curr Opin Pharmacol.* 2003;3:683-7.
32. Lee CR, Watkins ML, Patterson JH, Gattis W, O'Connor CM, Gheorghiadu M, et al. Vasopressin: a new target for the treatment of heart failure. *Am Heart J.* 2003;146:9-18.
33. Goldsmith SR. The role of vasopressin in congestive heart failure. *Clev Clin J Med.* 2006;73 Suppl 3:S19-23.
34. Verbalis JG. Vasopressin V2 receptor antagonists. *J Mol Endocrinol.* 2002;29:1-9.
35. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int.* 2006;69:2124-30.
36. Palm C, Pistroch F, Herbrig K, Gross P. Vasopressin as aquaretic agents for the treatment of hyponatremia. *Am J Med.* 2006;119:S87-92.
37. Quittnat F, Gross P. Vaptans and the treatment of water-retaining disorders. *Semin Nephrol.* 2006;26:234-43.
38. Macion-Dazard R, Callahan N, Xu, Z, Wu N, Thibonnier M, Sholam M. Mapping the binding site of six nonpeptide antagonists to the human V2-renal vasopressin receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;316:564-71.
39. Ali F, Guglin M, Vaitkevicius P, Ghali JK. Therapeutic potential of vasopressin receptor antagonists. *Drugs.* 2007;67:847-58.
40. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet.* 2008;371:1624-32.
41. Chan PS, Coupet J, Park HC, Lai F, Hartupee D, Cervoni P, et al. VPA-985 a nonpeptide orally active and selective vasopressin V2 receptor antagonist. In: Zingg HH, Bourque CW, Bichet DG, editors. *Vasopressin and oxytocin: molecular, cellular and clinical advances.* New York: Raven Press; 1998. p. 439-43.
42. Wong F, Blei AT, Biendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology.* 2003;37:182-91.
43. Gerbes AL, Gulberg V, Gines P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology.* 2003;124:933-9.
44. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, Oren RM, Schrier RW. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association Functional Class II and III Chronic Heart Failure Patients. *J Am Coll Card.* 2006;47:1615-21.
45. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane S, Heshmati H, et al. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR 121 463 B), an orally active non peptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:1154-60.
46. Long-term efficacy of satavaptan in patients with SIADH-related hyponatremia (editorial). *Nat Clin Pract.* 2007;3:122.
47. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, et al. OPC 41061, a highly potent human vasopressin V2 receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287:860-7.
48. Verbalis JG. AVP receptor antagonists as aquaretics: review and assessment of clinical data. *Clev Clin J Med.* 2006;73:S24-33.
49. Udelson JE, Orlalindi C, O'Brien T, et al. Vasopressin receptor blockade in patients with congestive heart failure: results from a placebo-controlled, randomized study comparing the effects of tolvaptan, furosemide, and their combination (abstract). *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:156A.
50. Uldeson JE, the METEOR Trial Investigators. Multicenter randomized double-blind, placebo-controlled, efficacy study on the effects of oral tolvaptan on LV dilatation and function in patients with HF and LV systolic dysfunction. The 9th Annual Scientific Meeting of Heart Failure Society of America; 2005 Sep 18-21; Boca Raton (FL).
51. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, Ibrahim H, Katz S, Koshkarian G, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function inpatient with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2151-9.
52. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-112.
53. Weise WL, Rimmer JM, Hood VL. Tolvaptan for hyponatremia (letter). *N Engl J Med.* 2007;356:961.
54. Hays RM. Vasopressin antagonists-Progress and Promise. *N Engl J Med.* 2006;355:2146-8.
55. Adler SM, Verbalis JG, Ouyang J, et al. Management of SIADH with tolvaptan: a subanalysis from the SALT trials. American Association of Clinical Endocrinologists Conference. Seattle. Washington. 2007. Abstract 368.
56. Decaux G. Long-term treatment of patients with inappropriate secretion of antidiuretic hormone by the vasopressin antagonist conivaptan, urea, or furosemide. *Am J Med.* 2001;110:582-4.
57. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2145-52.
58. Udelson JE, Smith WB, Hendrix GH, Painchaud CA, 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.
59. Zeltser D, Rosanasky S, Van Rensburg H, Verbalis JG, Smith N. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in euvolemic and hypervolemic hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2007;27:447-57.
60. Verbalis JG, Zeltser D, Smith N, Barve A, Andoh M. Assessment of the efficacy and safety of intravenous conivaptan in patients with euvolemic hyponatremia: subgroup analysis of a randomized, controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:159-68.
61. Murphy T, Dhar R, Diringer M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care.* 2009. Epub ahead of print.
62. Wright WL, Asbury WH, Gilmore JL, Samuels OB. Conivaptan for hyponatremia in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care.* 2008. Epub ahead of print.
63. Fields JD, Bhardwaj A. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists (vaptans) for the treatment of hyponatremia in neurocritical care: a new alternative? *Neurocrit Care.* 2009;1;1-4.
64. Hayoz D, Bizzini G, Noel B, Depairon M, Burnier C, Faveau A, et al. Effect of SR49059, a V1a vasopressin receptor antagonist in Raynaud's phenomenon. *Rheumatology.* 2000;39:1132-8.
65. Steinwall M, Bossmar T, Brouard R, Laudanski T, Olofsson P, Urban R, et al. The effect of Relcovaptan (SR 49059), an orally

- active vasopressin V1a-receptor antagonist on uterine contraction in preterm labor. *Gynecol Endocrinol.* 2005;20:104-9.
66. Brouard R, Bossmar T, Fournie-Lloret D, Chassard D, Akerlund M. Effect of SR 49059, and orally active V1a vasopressin receptor antagonist in the prevention of dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999;106:1047-53.
  67. Daidoh H, Morita H, Hanafusa J, Mune T, Murase H, Sato M, et al. In vivo and in vitro effects of AVP and V1a receptor antagonist on Cushing's syndrome due to ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49:403-9.
  68. Sonino N, Boscaro M, Fallo F. Pharmacologic management of Cushing syndrome: new target for therapy. *Treat Endocrinol.* 2005;4:87-94.
  69. Griebel G, Simiand J, Serradeil-Le Gal C, Wagnon J, Pascal M, Scatton B, et al. Anxiolytic-and-antidepressant-like effects of the non-peptide vasopressin V1b-receptor antagonist. SSR149415, suggest an innovative approach for the treatment of stress-related disorders. *PNAS.* 2002;99:6370-5.
  70. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Inter Med.* 2008;47:885-91.
  71. Decaux G, Soupart A. Treatment of symptomatic hyponatremia. *Am J Med Sci.* 2003;326:25-30.
  72. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2009;29:282-99.
  73. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med.* 2007;120:653-8.
  74. Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Phys.* 2004;69:2387-94.
  75. Abbott R, Silber E, Felber J, Ekpo E. Osmotic demyelination syndrome. *Br Med J.* 2005;331:829-30.
  76. Adrogué HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2005;25:240-9.
  77. Furst H, Hallows K, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci.* 2000;319:240-4.
  78. White MG, Fetner CD. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med.* 1975;292:81-7.
  79. Juurlink DN, Mamdani MM, Kopp A, Rochon PA, Shulman KI, Redelmeier DA. Drug-induced lithium toxicity in the elderly: a population-based study. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:794-8.
  80. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1978;298:178-9.
  81. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel JI. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med.* 1980;69:99-106.
  82. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med.* 1981;83:1081-3.
  83. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier R. Rapid correction of hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. An alternative treatment to hypertonic saline. *Ann Intern Med.* 1973;78:870-6.
  84. Lehrich RW, Greenberg A. When is it appropriate to use vasopressin receptor antagonists? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1054-8.
  85. Rai A, Ehale-Connell A, McFarlane, Sowers JR. Hyponatremia, arginine vasopressin dysregulation, and vasopressin receptor antagonism. *Am J Nephrol.* 2006;26:579-89.
  86. Yeates KE, Moreton AR. Vasopressin antagonists: role in the management of hyponatremia. *Am J Nephrol.* 2006;26:348-55.
  87. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol.* 2008;108:46-59.
  88. Jennings DL, Kalus JS. Tolvaptan. *Formulary.* 2008;43:236-49.
  89. Ghali JK, Hamad B, Yasothan U, Kirkpatrick P. Tolvaptan. *Nat Rev.* 2009;8:611-2.
  90. Gross P, Marczewski T, Herbrig K. The vaptans ante portas: a status report. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:1371-3.
  91. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005;352:1884-90.
  92. Decaux G, Vandergheynst F, Bouko Y, Parma J, Vassart G, Vilain C. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis in adults: high phenotypic variability in men and women from a large pedigree. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:606-12.
  93. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *Semin Nephrol.* 2009;29:239-56.
  94. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:1495-9.
  95. Ellison DH, Berl T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064-72.
  96. Halperin MJ, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3:2-3.
  97. Fernández-Varo G, Ros J, Cejudo-Martín P, Cano C, Arroyo V, Rivera F, et al. Effect of the V1a/V2-AVP receptor antagonist. Conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascitis. *J Hepatol.* 2003;38:755-61.
  98. Goldsmith SR. Is there a cardiovascular rationale for the use of combined vasopressin V1a/V2 receptor antagonists? *Am J Med.* 2006;119:S93-6.
  99. Goldsmith SR. Treatment options for hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev.* 2009;14:65-73.
  100. Wang X, Ward CJ, Harris PC, Torres VE. Cyclic nucleotide signaling in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2009; doi:10.1038/ki.2009.438
  101. Torres VE, Harris PC. Autosomal dominant polycystic kidney disease: the last 3 years. *Kidney Int.* 2009;76:149-58.
  102. Torres VE. Vasopressin in chronic disease: an elephant in the room? *Kidney Int.* 2009;76:925-8.
  103. Torres VE. Vasopressin in polycystic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68:2405-18.