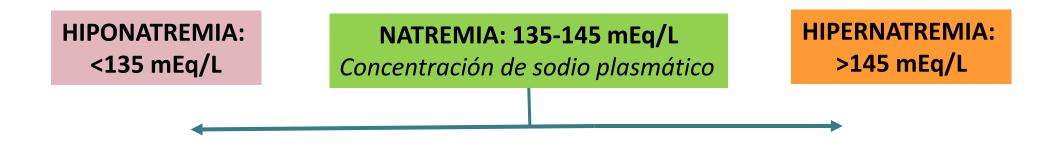
Actualización sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia con urea oral





Definición

La hiponatremia se define como la [Na+]p inferior a 135mEq/L.



Se trata del **trastorno electrolítico más frecuente**. En torno a un **20-30**%₁₋₃ **de los pacientes hospitalizados** tiene alguna alteración en sus niveles de sodio en plasma.



^{1.} Ellison DH, Berl T. N Engl J Med. 2007;356:2064-72.

^{2.} Hoorn EJ, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:70-6.

Clínica Hiponatremia

Predominio Neurológico

GRAVEDAD

HIPONAT. LEVE: 130-135 mEq/L

- ✓ Síntomas inespecíficos
- Alteraciones neuromotoras y de la marcha
- Déficit cognitivos
- Mayor riesgo de caídas y fracturas
- ✓ Infradiagnosticada
- ✓ Infratratada
- ✓ Repercusión clínica banalizada

HIPONAT.MODERADA 130-125 mEq/L

- ✓ Sintomatología:
- Nauseas y vómitos
- Desorientación
- Confusión
- Somnolencia

HIPONAT. GRAVE <125 mEq/L

- ✓ Grave y mortal
- ✓ Síntomatología:
- Arritmias
- Convulsiones
- Distrés respiratorio
- Estupor
- Muerte

RAPIDEZ EN LA INSTAURACIÓN

RÁPIDA O AGUDA

- Se da en <24-48h
- Peor tolerada, grandes síntomas
- Edema cerebral y aumento de la presión intracraneal
- Cefalea, náuseas, vómitos, convulsiones, delirio etc.
- Alta mortalidad directa: 36%

LENTA O CRÓNICA

- Se da a largo plazo:
 - Fármacos: ISRS, antiepiléticos etc.
 - Enf. crónicas: ICC, Cirrosis o ERC
- Baja sintomatología: Alteraciones de la marcha e inestabilidad y déficit de atención.
- Puede ser asintomática por adaptación cerebral

NUTRICION MEDICA

Edema Cerebral y Adaptación

JNa+/↑H₂O

↓K⁺, ↓Na⁺

Chronic hyponatremia

JNa+/↑H₂O-Na⁺/H₂O K+, Na+ Normonatremia Acute hyponatremia Edema cerebral **Mecanismos adaptativos** 1. Verbalis JG. Semin Neph. 1998;18(1):3-19.

Paciente sensible a sobrecorrección y a sufrir el Síndrome de Desmielinización Osmótica (SDO)

Especialmente frecuente en HIPONATREMIAS CRÓNICAS

- Farmacológicas: SNC y otros.
- Alcohólicos y potómanos
- SIADH idiopático u oncológico: neoplasias y leucemias
- Pacientes en hemodiálisis
- Trasplantados renales y hepáticos
- Insuficiencia Cardiaca

Hyponatraemia in elderly emergency department patients: A marker of frailty

S.H.A. Brouns¹*, M.K.J. Dortmans¹, F.S. Jonkers¹, S.L.E. Lambooij¹, A. Kuijper¹, H.R. Haak^{1,2,3}

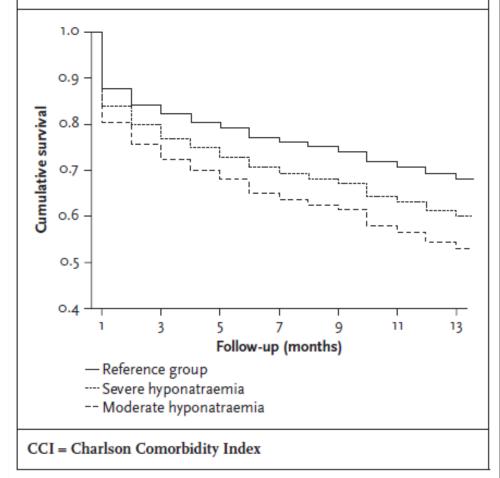
ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO

- Holanda, 2010-2011
- Pacientes >65 años (n=1309)
- Hiponatremia Moderada/Severa

RESULTADOS

- 6,9% pacientes sufrían hiponatremia Moderada/Severa
- Pacientes con hiponatremia tienen mayor mortalidad
- Mortalidad: Hiponatremia Moderada >> Hiponatremia Severa
- Razones:
 - ✓ Infradiagnóstico
 - ✓ Infratratamiento
 - ✓ Baja adherencia a las guías

Figure 1. Survival in patients with moderate, and severe hyponatraemia and the reference group after adjustment for age and CCI



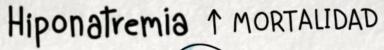
JBMR

Mild Hyponatremia as a Risk Factor for Fractures: The Rotterdam Study

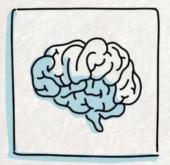
Ewout J Hoorn, ¹ Fernando Rivadeneira, ^{1,2} Joyce BJ van Meurs, ¹ Gijsbertus Ziere, ^{1,2} Bruno HCh Stricker, ² Albert Hofman, Huibert AP Pols, 12 Robert Zietse, André G Uitterlinden, 12 and M Carola Zillikens

¹Department of Internal Medicine, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

²Department of Epidemiology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands







Resumen

Aumento déficits cognitivos: Edema Cerebral



Alteraciones dela marcha



Caídas y fracturas óseas



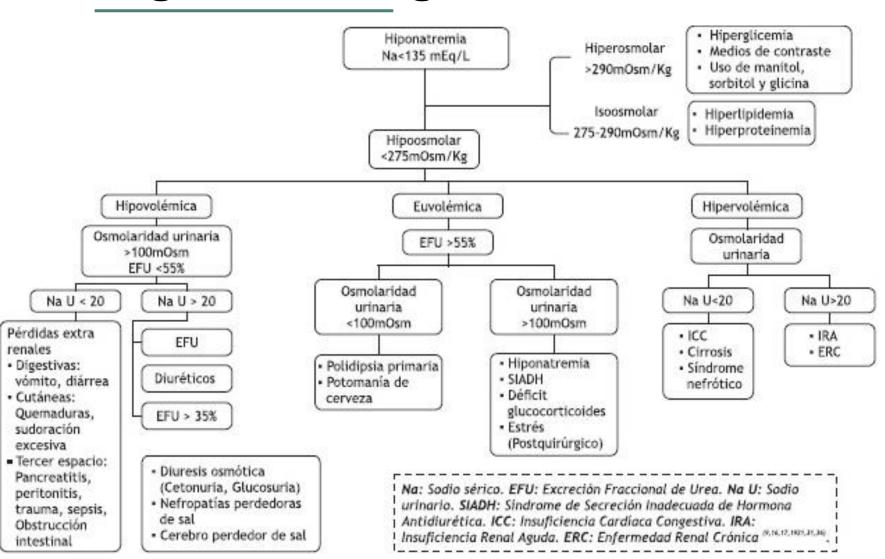
Alta repercusión clínica y económica

- 1. Arieff Al, et al. Medicine. 1976;55:121-9.
- 2. Renneboog B et al. Am J Med 2006;119:71.e1-71.e8.
- 3. Hoorn EJ et al. JBMR 2011;26:1822-1828
- 4. Kengne FG, et al. Q J Med 2008; 101:583-8.
- 5. Verbalis JG et al. J Bone Min Res 2010;25:554-63.



Diagnóstico y Tratamiento

Algoritmo Diagnóstico



1º Descartar una PSEUDOHIPONATREMIA:

Osmoles activos: glucosa, triglicéridos, proteínas, manitol...



2º Determinar VEC:

- VEC disminuido:
 Hipovolémica
- VEC aumentado: Edematosa
 - VEC normal: Euvolémica



3º Determinar la rapidez en la instauración:

- Rápida instauración: aguda (<24-48h)
- Lenta instauración: crónicas



Tratamiento







Original

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia

Goce Spasouski^a, Raymond Vanholder^b, Bruno Allolio^c, Djillali Annane^d, Steve Ball^e, Daniel Bichet^f, Guy Decaux^g, Wiebke Fenske^c, Ewout J. Hoorn^h, Carole Ichaiⁱ, Michael Joannidis^j, Alain Soupart^g, Robert Zietse^h, Maria Haller^k, Sabine van der Veer^l, Wim van Biesen^b, Evi Nagler^b, Liliana Gonzalez-Espinoza^m, Alberto Ortiz^{m,*} y Hyponatraemia Guideline Development Group

GUÍA EUROPEA 2017

HIPONATREMIAS GRAVES <120mEq/L



- Suero Salino Hipertónico (3-5%): Infusión lenta de 150ml/20min hasta corregir ~5mEq/L
- Corrección hasta **niveles de seguridad** (120-125mEq/L)

Solución de Urgencia

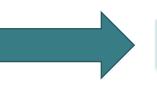
Individualizar tratamiento

HIPONATREMIAS HIPOVOLÉMICAS



Suero Salino Isotónico (0,9%): infusión lenta de suero salino isotónico 0,9%

HIPONATREMIAS HIPERVOLÉMICAS



Restricción hídrica y diuréticos

HIPONATREMIAS EUVOLÉMICAS

- SIADH
- Estrés postquirúrgico
- Déficit de glucocorticoides
- Polidipsia y potomanía
- Alcoholismo



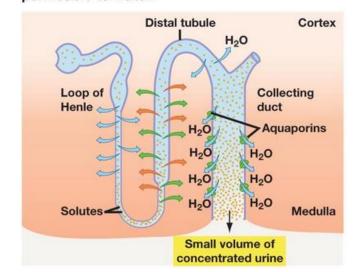


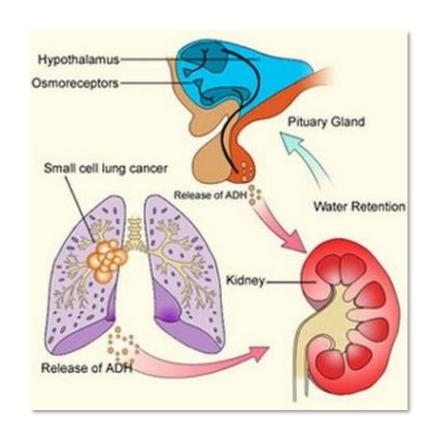
Hiponatremia por SIADH

Hiponatremia por SIADH → Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH

- ✓ La más común de las hiponatremias euvolémicas. 30% idiopática
- ✓ Retención de agua y no de sodio, sin producir edemas ni hipovolemia. Desproporción H₂O-Sodio.
- ✓ La secreción inadecuada de ADH o Vasopresina, la cual actúa a nivel renal, provocando la reabsorción del agua del filtrado urinario. Se genera una orina muy concentrada.

(a) ADH present: Collecting duct is highly permeable to water.





Tratamiento







Original

Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia

Goce Spasovski^a, Raymond Vanholder^b, Bruno Allolio^c, Djillali Annane^d, Steve Daniel Bichet^f, Guy Decaux^g, Wiebke Fenske^c, Ewout J. Hoorn^h, Carole Ichaiⁱ, Michael Joannidis^j, Alain Soupart^g, Robert Zietse^h, Maria Haller^k, Sabine van & Wim van Biesen^b, Evi Nagler^b, Liliana Gonzalez-Espinoza^m, Alberto Ortiz^{m,*} y Hyponatraemia Guideline Development Group

GUÍA EUROPEA 2017

PACIENTE CON SIADH

- En la hiponatremia moderada o grave, proponemos restringir la ingesta de líquidos como tratamiento de primera línea (2D).
- En la hiponatremia moderada o grave, proponemos considerar como tratamientos de segunda línea: aumentar la ingesta de soluto con 0,25 a 0,50 g/kg/día de urea o una combinación de diuréticos del asa a dosis bajas y cloruro de sodio oral (2D).
- En la hiponatremia moderada o grave, recomendamos no usar litio ni demeclociclina (1D).
- En la hiponatremia moderada, no recomendamos usar antagonistas de receptores de la vasopresina (1C).
- En la hiponatremia grave, recomendamos no usar antagonistas de receptores de la vasopresina (1C).

1º LÍNEA. RESTRICCIÓN HÍDRICA

- Eficacia variable: 30-40% pacientes
- ¿Duración?: 24-48-72h...
- Imposibilidad: polidipsias y potomanías

2ª LÍNEA.

UREA 0.25-0-5g/kg 1-2 sobres: 15-30g/día DIURÉTICOS ASA DOSIS BAJA + NaCl oral





Urea NM

TRATAMIENTO

Historia de la urea

UREA FÓRMULA MAGISTRAL

- Años 1920-30, formula magistreal hospitalaria en EEUU y Europa. Diurético para ICC.
- Años 70-80, manejo hiponatremias euvolémicas e hipervolémicas



• En 2013 **Nutrición Médica** lanza la primera urea saborizada y estandarizada como alimento de uso médico especial (AUME).

UREA AUME EN EEUU COMO ORPHAN DRUG

• En 2016 es aprobada por la **FDA** en EEUU para su comercialización en el tratamiento de la hiponatremia, incluyéndola en **Orphan Drug – Medical Food**.

UREA MEDICAMENTO

• En 2017, Urea NM se convierte en medicamento de diagnóstico hospitalario (D.H.), financiado por el Sistema Nacional de Salud.













Mecanismo Acción

Doble mecanismo

- DIURÉTICO OSMÓTICO: La urea es un osmol eficaz a nivel del túbulo colector. La urea oral aumenta la osmolaridad del filtrado urinario, arrastrando agua y favoreciendo su eliminación.
- FAVORECE LA REABSORCIÓN DE SODIO: al aumentar la concentración del filtrado urinario, favorece la reabsorción del sodio en diferentes tramos de la nefrona, evitando su pérdida urinaria (natriuresis).

*EFECTO PRESIÓN INTRACRANEAL Y NEUROPROTECTOR:

- Tras su administración oral, la urea aumenta de manera ligera y transitoria la osmolaridad plasmática, favoreciendo:
 - Salida de agua del espacio intracerebral
 - La bajada de la presión intracraneal
 - La mejora cognitiva por reducción del edema cerebral
- Prevención apoptosis astrocitos frente a estrés hipertónico.

CLINICAL INVESTIGATION

2015

Early Effects of Enteral Urea on Intracranial Pressure in Patients With Acute Brain Injury and Hyponatremia

Filippo Annoni, MD, Vito Fontana, MD, Serge Brimioulle, MD, Jacques Creteur, MD, PhD, Jean-Louis Vincent, MD, PhD, and Fabio S, Taccone, MD, PhD

Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline

Fabrice Gankam Kengne¹, Bruno S. Couturier¹, Alain Soupart^{1,2} and Guy Decaux¹

¹Erasme Hospital, Department of General Internal Medicine, Research Unit on Hydromineral Metabolism, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium and ²Hopital de Tubize, Department of Internal Medicine, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgium

FT Urea NM

INDICACIÓN

DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO (D.H.)

DISPENSACIÓN HOSPITALARIA A PACIENTES DOMICILIARIOS

- Tratamiento de la hiponatremia por SIADH (Hiponatremia Euvolémica)

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- Posología varía de 15-45g/día (1-3 sobres).
- Polvo para solución oral, saborizado a mandarina. Utilizable por sonda naso-gástrica.

EFICACIA Y SEGURIDAD

- Aumenta la natremia **4 mEq/L cada 12h**, sin llegar a superar 12mEq/24h. Acción mantenida. **Semivida 1,17h**
- No requiere estrecha monitorización.
- **No produce sobrecorrección** ni Síndrome de Desmielinización Osmótica (SDO)
- No produce hepatotoxicidad.

LIMITACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

- **Limitación:** Puede utilizarse en paciente con insuficiencia renal o hepática con seguridad siempre que la uremia no supere los 75-100mg/dL, y se dé eliminación urinaria.
- **Contraindicación:** No utilizar durante encefalopatía hepática o renal en curso, en casos de hipovolemia o deshidratación, casos de hemorragia intracraneal activa, y abortos.



Evidencia científica

Estudios y casos

Resumen estudios hasta 2019

Study	Design	Control group	Sample size	Setting	Baseline PNa, mEq/L	PNa outcomes, mEq/L	Duration, days
Decaux and Genette [5], 1981	Observational prospective	No	7	Outpatient	115±6	136±3.5	270
Decaux et al. [4], 2010	Observational retrospective	No	(I) 50 (II) 35	ICU	(I) 128±4 (II) 111±3	(I) 135±4 (II) 122±4	(I) 2 (II) 1
Coussement et al. [3], 2012	Observational retrospective	No	24	ICU	124.8±5.9	131.4±3.5	2
Pierrakos et al. [6], 2012	Observational prospective	No	42	ICU	127±2	Change at 24 h = +3 (IQR 1-6)	5
Soupart et al. [7], 2012	Quasiexperimental	Yes	13	Outpatient	126±5	135±3	365
Rondon-Berrios et al. [13], 2018	Observational retrospective	Yes	58	Inpatient	124 (IQR 122–126)	131 (IQR 127–134)	4.5 (IQR 3-8)
Lockett et al. [14], 2019	Observational retrospective	Yes	69	Inpatient	127 (IQR 122–128)	>130 at 72 h in 64.1%	5
Nervo et al. [15], 2019	Observational retrospective	No	36	Outpatient	123±4	>135 at 60 days in 91.7%	60

PNa, plasma sodium concentration; ICU, intensive care unit; IQR interquartile range: SIADH syndrome of inappropriate antidiu-

retic hormone secretion

Review - Advances in CKD 2020



Blood Purif DOI: 10.1159/000503773 Received: September 12, 2019 Accepted: September 28, 2019 Published online: December 18, 2019

Urea for Chronic Hyponatremia

Helbert Rondon-Berrios

27/10/20

Renal-Electrolyte Division, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, USA



Expert Review of Endocrinology & Metabolism

ISSN: 1744-6651 (Print) 1744-8417 (Online) Journal homepage: https://www.tandfonline.com/loi/iere20

Hypertonic saline, isotonic saline, water restriction, long loops diuretics, urea or vaptans to treat hyponatremia

Guy Decaux & Fabrice Gankam Kengne

RESUMEN Y CLAVES DE ARTÍCULO LOCKETT (Australia)

"Tratamiento de la urea en la hiponatremia refractaria por restricción de líquidos"

DR JACK LOCKETT, PROFESOR WARRICK J INDER.

Artículo original - Australia, Japón, Sudeste Asiático.

OBJETIVO Y DISEÑO

- Estudio RETROSPECTIVO en pacientes con Hiponatremia refractaria por restricción hídrica.
 2º serie de casos más grande de Urea, la 1º fuera de UCI
- Evaluar la SEGURIDAD y EFICACIA de la Urea.
 - Efectos secundarios derivados del tratamiento
 - Proporción de pacientes que alcanzaron un sodio sérico ≥130 mmol/L a las 72 h.

MUESTRA

- N= 69 pacientes. Edad media: 67 años. Etiología: SIADH (64,3%). Condición: resistencia a la restricción hídrica.
- 41% Hiponatremias Agudas, 45% Hiponatremias Crónicas. 4% Desconocidas.
- 15% Desarrollada tras Hemorragia Subaracnoidea

ORIGINAL ARTICLE

Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia

Jack Lockett^{1,2} | Kathryn E. Berkman¹ | Goce Dimeski^{2,3} | Anthony W. Russell^{1,2} | Warrick J. Inder^{1,2}

¹Department of Diabetes and Endocrinology, Princess Alexandra Hospital, Woolloongabba, Queensland, Australia

²Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

³Department of Chemical Pathology, Pathology Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

Correspondence

Jack Lockett, Department of Diabetes and Endocrinology, Princess Alexandra Hospital, Woolloongabba, QLD, Australia. Email: jack.lockett@outlook.com

Summary

Objective: Hyponatraemia in hospitalized patients is common and associated with increased mortality. International guidelines give conflicting advice regarding the role of urea in the treatment of SIADH. We hypothesized that urea is a safe, effective treatment for fluid restriction-refractory hyponatraemia.

Design: Review of urea for the treatment of hyponatraemia in patients admitted to a tertiary hospital during 2016-2017. Primary end-point: proportion of patients achieving a serum sodium ≥130 mmol/L at 72 hours.

Patients: Urea was used on 78 occasions in 69 patients. The median age was 67 (IQR 52-76), 41% were female. Seventy (89.7%) had hyponatraemia due to SIADH—CNS pathology (64.3%) was the most common cause. The duration was acute in 32 (41%), chronic in 35 (44.9%) and unknown in the rest.

Results: The median nadir serum sodium was 122 mmol/L (IQR 118-126). Fluid restriction was first-line treatment in 65.4%. Urea was used first line in 21.8% and second line in 78.2%. Fifty treatment episodes (64.1%) resulted in serum sodium ≥130 mmol/L at 72 hours. In 56 patients who received other prior treatment, the mean sodium change at 72 hours (6.9 ± 4.8 mmol/L) was greater than with the preceding treatments (-1.0 ± 4.7 mmol/L; P < 0.001). Seventeen patients (22.7%) had side effects (principally distaste), none were severe. No patients developed hypernatraemia, overcorrection (>10 mmol/L in 24 hours or >18 mmol/L in 48 hours), or died.

Conclusions: Urea is safe and effective in fluid restriction-refractory hyponatraemia. We recommend urea with a starting dose of ≥30 g/d, in patients with SIADH and moderate to profound hyponatraemia who are unable to undergo, or have failed fluid restriction.

KEYWORDS

fluid restriction, hyponatraemia, inappropriate ADH syndrome, sodium, urea

1 | INTRODUCTION

Hyponatraemia, defined as a serum sodium <135 mmol/L, is the most frequent electrolyte abnormality amongst hospital inpatients and is associated with increased morbidity and mortality.^{1,2} An improvement in hyponatraemia is associated with a reduced risk of mortality.⁴ The most common cause of hyponatraemia in

inpatients is the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH).* Antidiuretic hormone (ADH) secreted from the posterior pituitary regulates free water excretion in the nephric collecting ducts. Nonosmotic elevation of ADH (or lack of suppression) in SIADH leads to excess water accumulation and subsequent dilutional hyponatraemia.* The diagnosis of the syndrome typically requires hyponatraemia in the setting of reduced serum osmolality,

630 © 2019 John Wiley & Sons Ltd

wileyonlinelibrary.com/journal/cen

Clinical Endocrinology. 2019;90:630-636.

WILEY



RESULTADOS

- La urea fue utilizada 22% de las veces como tratamiento de primera línea, y 78% tras restricción hídrica.
- Dosis inicial media: ≥30g/día. Mediana de las Dosis Máximas: 45g/día.
- > 64,1% pacientes Na sérico ≥ 130mOsm/L tras 72h (la mayoría en 2 días)



LA CORRECCIÓN DEL 64,1% DE LAS SITUACIONES ES MAYOR QUE CUALQUIER OTRO AGENTE EXISTENTE DE SEGUNDA LÍNEA

- No se produjeron muertes ni sobrecorrecciones.
- 17 pacientes se quejaron del sabor. Es la principal causa de incumplimiento terapéutico, por lo que los resultados hubieran sido mejores en el caso de utilizar una urea saborizada



Efficacy and Tolerance of Urea Compared with Vaptans for Long-Term Treatment of Patients with SIADH

Alain Soupart,* Michel Coffernils,* Bruno Couturier, Fabrice Gankam-Kengne, and Guy Decaux

DESCRIPCIÓN ESTUDIO

- Bélgica, 2007-2011
- Pacientes SIADH crónico (n=13)
 - ➤ Vaptanes (Satavaptan/Tolvaptan): 1 año

Table 1. Clinical characteristics and treatment in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

- > **Descontinuación:** 8 días
- Urea: 1 año

12

13

Patient No.	Sex	Age (yr)	Origin of SIADH	Vaptan Dose (mg)	Urea Dose (g)
1	F	86	Idiopathic	Satavaptan, 25	30
2	M	88	Idiopathic	Satavaptan, 12.5	30
3	F	89	Idiopathic	Satavaptan, 5	15
4	M	70	Idiopathic	Satavaptan, 5	15
5	M	76	Idiopathic	Satavaptan, 25	30
6	M	84	Idiopathic	Satavaptan, 12.5	30
7	M	56	Idiopathic	Satavaptan, 10	30
8	F	85	Idiopathic	Satavaptan, 5	15
9	F	70	CNS hemorrhage	Satavaptan, 25	15
10	F	70	Neurolupus	Tolvaptan, 60	30
11	M	59	Idiopathic	Satavaptan, 50	15-30

SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; F, female; M, male; CNS, central nervous system; NA, not applicable.

Idiopathic

Olfactive neuroblastoma

Tolvaptan, 30

Tolvaptan, 30

30

NA



Eficacia y tolerancia a largo plazo - SIADH

RESULTADOS

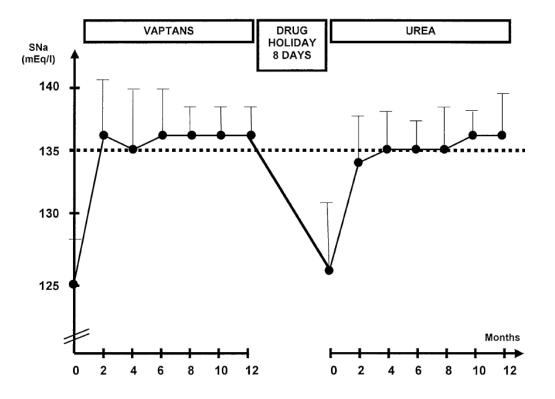


Table 2. Evolution of serum sodium during 2-year follow-up treatment period

	Dationt	Bas	Basal		s (1 yr)	Sodium during	Urea	Urea (1 yr)	
Patient Sodium Urea (mEq/L) a (mg/dl)	Sodium (mEq/L) ^b	urea (mg/dl) ^b	Drug Holiday (8 d) (mEq/L)	Sodium (mEq/L) ^b	urea (mg/dl) ^b				
	1	124	41	131±3	52±5	123	133±4	106±35	
	2	122	23	136 ± 0.4	29 ± 2	120	138 ± 2	93 ± 15	
	3	125	23	133 ± 1.8	48 ± 5	131	134 ± 2	52 ± 9	
	4	121	25	139 ± 1.5	34 ± 2	130	135 ± 1	41 ± 9	
	5	120	23	134 ± 2	40 ± 8	116	131 ± 1	101 ± 25	
	6	131	41	136 ± 1	63 ± 2	126	137 ± 1	56 ± 6	
	7	123	18	134 ± 1	22 ± 4	125	131 ± 6	42 ± 3	
	8	129	28	137 ± 1	52 ± 4	130	138 ± 2	74 ± 5	
	9	130	28	140 ± 2	36 ± 6	132	134 ± 4	49 ± 6	
	10	128	21	141 ± 1	24 ± 1	133	137 ± 2	44 ± 17	
	11	125	25	129 ± 0.8	31±1	131	133 ± 2	48 ± 6	
	12	124	19	141 ± 1	23 ± 4	124	135 ± 4	35 ± 2	
	Overall	125 ± 3	26 ± 7	135 ± 3	37 ± 13	126 ± 5	135 ± 2	61 ± 25	
	means								

Values expressed with a plus/minus sign are mean \pm SD.



^aBasal values: n=2.

^bMean value of six levels measured over 1-year follow-up.

Received: 29 January 2019 Revised: 7 March 2019 Accepted: 7 March

DOI: 10.1111/cen.13966

ORIGINAL ARTICLE

WIL

Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence

Alice Nervo¹ | Valentina D'Angelo¹ | Daniela Rosso¹ | Eleonora Castellana² | Francesco Cattel² | Emanuela Arvat¹ | Emidio Grossi¹

Urea en paciente oncológico con hiponatremia inducida por SIAD crónico: fármaco antiguo, nueva evidencia

Alice Nervo a, Valentina D'Angelo a, Daniela Rosso a, Eleonora Castellana b, Francesco Cattel b, Emanuela Arvat a, Emidio Grossi a – TORINO (ITALY)

OBJETIVO Y DISEÑO

- Estudio RETROSPECTIVO en pacientes oncológico con Hiponatremia derivada de un cáncer productor de ADH.
- > Evaluar la UTILIDAD Y FUNCIONAMIENTO de la Urea en paciente oncológico con SIAD.

MUESTRA

- N= 36 pacientes oncológicos con SIAD. Edad media: 68 años. Sexo: 69% hombres.
- La mayoría de los pacientes con cáncer de pulmón. La hiponatremia también puede verse inducida por la estimulación de la producción de ADH por quimioterapia: ciclofosfamia y cisplatino.
- Cohorte dividida en 2 grupos.
 - Moderadas: 130-125 mEq/L
 - Profunda/Grave: <125mEq/L
 - Leve: 130-135 mEq/L NO incluidos en el estudio.
- Se administró urea oral con zumo, sin aplicar restricción hídrica.



Received: 29 January 2019

Revised: 7 March 2019 | Accepted: 7 March 2019

DOI: 10.1111/cen.13966

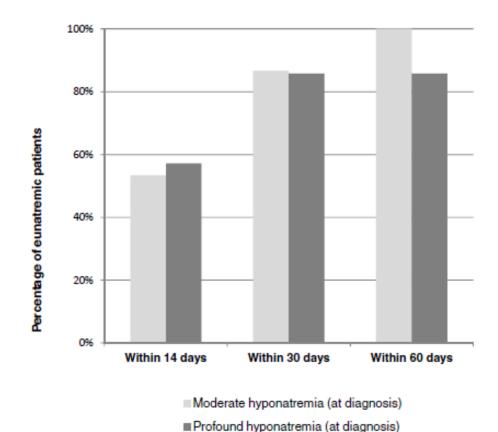
ORIGINAL ARTICLE



WILEY

Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence

Alice Nervo¹ | Valentina D'Angelo¹ | Daniela Rosso¹ | Eleonora Castellana²
Francesco Cattel² | Emanuela Arvat¹ | Emidio Grossi¹



RESULTADOS

- Dosis utilizada: 15-60g/día. Natremia medida tras al inicio, tras las primeras 24h y luego en función de la tendencia de la corrección.
- > % de pacientes que recuperan la EUNATREMIA tras 14-30-60 días de tratamiento:
 - Alrededor del 45% de los pacientes corrigieron la natremia en los primeros 14 días.
 - Alrededor del 85% la corrigieron a los 30 días.
 - El 100% y el 85% de los pacientes con hiponatremia moderada y grave, respectivamente, la corrigieron a los 60 días

CONCLUSIONES

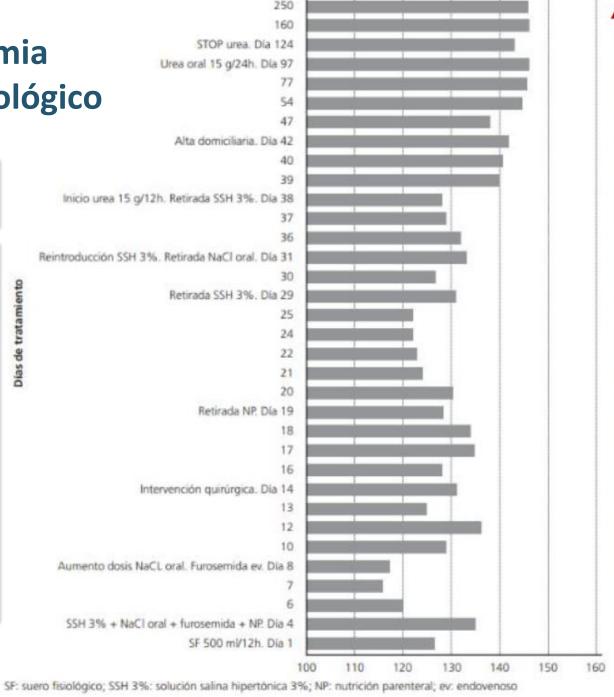
- > La urea es un tratamiento eficaz para corregir la hiponatremia en paciente oncológico con SIAD.
- ➤ La urea corrige de manera controlada la hiponatremia, corrigiendo el 55% de los casos en las primeras 2 semanas, y consiguiendo los mismos niveles de eficacia (>90%) que los vaptanes en tratamientos de 30 días o más.
- No se han detectado casos síndrome de desmielinización osmótica (SDO). Se ha descrito el posible efecto neuroprotector de la urea frente a la SDO, por inhibición de la apoptosis de los astrocitos. Estudios animales y en cultivos celulares humanos así lo sugieren.
- La corrección sosegada de la materia permite tratar domiciliariamente al paciente, sin depender de una estrecha monitorización de este.
- ➤ El tratamiento fue descontinuado en 5 casos debido a la mala palatabilidad de la fórmula magistral neutra. (En España existe el medicamento saborizado.)
- El tratamiento con urea es un tratamiento coste-efectivo, especialmente en tratamientos de larga duración.

PRIMER ESTUDIO QUE ANALIZA EL TRATAMIENTO CON UREA DE LA HIPONATREMIA POR SIAD EN PACIENTE ONCOLÓGICO DEMOSTRANDO EFICACIA Y SEGURIDAD.

CASO CLÍNICO: Hiponatremia refractaria por SIADH oncológico

DESCRIPCIÓN DEL CASO. **Granollers, Octubre 2019**

- Paciente: varón, 77 años y 60 kg.
- Sintomatología: dolor abdominal, náuseas y cefalea. Sodio sérico 123 mmol/L.
- Diagnóstico: tumor gástrico y SIADH.
- Cumple criterios SIADH:
 - Hiponatremia hipoosmolar.
 - Osmolaridad urinaria >1000mOsm/kg
 - Sodio urinario alto: >332mol/24h.



DÍA 39

Normalización Natremia

DÍA 38

Administración Urea 15a/12h

DÍA 4

SSH + Sal oral + Furosemida + NP

DÍA 1

Inicio Tratamiento

+Model ENDINU-1135; No. of Pages 2

ARTICLE IN PRESS

Endocrinología, Diabetes y Nutrición xxx (xxxx) xxx-xxx



Endocrinología, Diabetes y Nutrición





CARTA CIENTÍFICA

Tratamiento de la hiponatremia en la insuficiencia cardiaca con urea oral

Hyponatremia treatment with oral urea in heart failure

La hiponatremia definida como un sodio en sangre menor de 135 mEg/l es la alteración electrolítica más frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC). Está presente entre el 13 al 15% de los casos, tanto en pacientes con fracción de eyección reducida como preservada, ya sean pacientes ambulatorios u hospitalizados. Dicha alteración es considerada como un marcador de mal pronóstico, objetivándose una relación inversamente significativa entre la natremia y la mortalidad, con un incremento en el número de rehospitalizaciones, de la estancia hospitalaria y de la morbimortalidad a largo plazo³⁻⁵. Los pacientes con hiponatremia, tienen además una peor respuesta al tratamiento, requiriendo mayores dosis de diuréticos para alcanzar un nivel de diuresis similar a los pacientes con normonatremia, especialmente en aquellos con niveles de sodio menores de 130 mEa/dl6.

Las opciones terapéuticas actuales de la hiponatremia en la IC incluyen: suero salino hipertónico, restricción de líquidos y fármacos como diuréticos del asa, el carbonato de litio, la demeclociclina y la urea. Los antagonistas del receptor de la vasopresina como tolvaptan, lixivaptan y conivaptan son

especial en el SIADH), si bien su indicación en la IC no está generalizada^{8,9}.

El presente estudio observacional retrospectivo evaluó la normalización de los niveles de sodio ($Na^+ = 135 \pm 3 \, mEq/l$), con el tratamiento con urea oral, en pacientes con IC e hiponatremia ($Na^+ < 135 \, mEq/l$), tanto hospitalizados como no hospitalizados, en seguimiento por la unidad de insuficiencia cardiaca entre enero de 2013 y mayo de 2018. La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica electrónica. Criterios de exclusión: glucosa en sangre > 250 o 180-250 mg/dl junto con un Na^+ de 133-135 mEq/l al ingreso; insuficiencia renal grave (filtrado glomerular: < 30 ml/min/1,73 m²); hepatopatía grave.

Se incluyeron 34 pacientes, todos con tratamiento estándar de la IC. La edad media fue de 79,94 años; mujeres 24 (70,58%); hospitalizados 25 (73,5%) y ambulatorios 9 (26,5%); HTA 29 (85,3%); diabetes 16 (47,1%); dislipemia 18 (52,9%); fibrilación auricular 20 (58,8%); etiología: hipertensiva 16 (47,1%), isquémica 11 (32,4%) y dilatada 7 (20,6%); fracción de eyección: conservada (>50%) 19 (55,9%), intermedia (40-50%) 5 (14,7%) y deprimida (<40%) 10 (29,4%); clasificación funcional NYHA I: 0 (0%), II: 11 (32,4%), III: 19 (55,9%) y IV: 4 (11,8%); tasa de filtrado glomerular MDRD (ml/min/1,73 m²): 30-60 (58,8%) y > 60 (47,1%); NT-proBNP (pg/ml): 7.283,69 \pm 8.752,30. Tratamiento farmacológico: furosemida oral 9 (26,5%); furosemida endovenosa 25 (73,5%); tiazidas 6 (17,6%); espironolactona 19 (55,9%); IECA/ARA II 21 (61 1%) y betabloqueantes 25 (73,5%)





Endocrinología, Diabetes y Nutrición

2021

www.elsevier.es/endo



Tratamiento de la hiponatremia en la insuficiencia cardiaca con urea oral.

- Dr. Avelino Rodríguez González Especialista en MI Ud. de día Pluripatológicos. Hosp. Álvaro Cunquerio. Vigo.
- Dr. Ángel Martínez González Especialista en Endocrinología y Nutrición. Hosp. Álvaro Cunquerio. Vigo.

ESTUDIO OBSERVACIONAL RETROSPECTIVO

- España, 2013-2018
- Pacientes con IC e hiponatremia hospitalizados y ambulatorios (n=35)
- Objetivo: Valorar la eficacia y la seguridad de la urea en conseguir la la normalización del sodio sérico
- Criterios de inclusión:
 - Pacientes con diagnóstico de IC e hiponatremia definida como Na <135 mEq/L.
- Criterios de exclusión:
 - Pacientes con hiponatremia de etiología distinta a la IC.
 - Hepatopatía grave.
 - Enfermedad renal grave (definida como FG<30 ml/min/m2).





Eficacia * Días en conseguir normalización de Sodio: 4 ± 3,5 días.

Variable	Día 0 (n=35)	Día normalización del Na ⁺ (n= 29)	p-value
Sodio (mEq/L), media (DT)	125,86 ± 5,43	136,86 ± 2,7	< 0,001
Urea plasmática (mg/dL), media (DT)	94,83 ± 51,96	137,53 ± 56,84	< 0,001
Creatinina plasmática (mg/dL), media (DT).	1,32 ± 0,73	1,09 ± 0,53	NS
Tasa filtrado glomerular (MDRD), Media, (DT).	57 ± 38,40	69,5 ± 27,66	NS

• A pesar de que los pacientes presentaron una elevación esperable de la urea sérica, de un 40% de media, no se produjo un deterioro de la función renal, teniendo en cuanto las cifras de creatinina y la estimación del filtrado glomerular.

Variable	N	%
Alcanzan objetivo de normalización del estudio (Na $^+$ = 135 \pm 3 mEq/L)	N: 29	(82,5%)
Alcanzan cifras normales de sodio sérico ((Na $^+ \ge 135~\text{mEq/L})$	N: 25	(71,32%)
No alcanzan objetivo de normalización del estudio (Na $^+$ = 135 \pm 3 mEq/L)	N: 6	(17,14%)

Seguridad. Efectos adversos documentados

Variables	N %
Hipotensión (TAS < 100 mm/Hg)	N: 5 14,3%
Desorientación/Encefalopatía	N: 1 2,85%
Intolerancia por mal sabor	N: 1 2,85%

• No hubo ningún caso de: Sobrecorreción, Síncope, distensión abdominal, diarrea, nauseas, vómitos, oliguria.

Conclusiones

- 1. El tratamiento con urea oral en pacientes con hiponatremia e IC, tanto en pacientes ambulatorios como hospitalizados, normaliza de forma eficaz el sodio e incrementa la diuresis, con una media de 4 días para alcanzar el objetivo de sodio.
- La urea oral es un tratamiento seguro y bien tolerado en estos pacientes, sin producir un empeoramiento de la función renal, ni otros efectos adversos importantes.
- 3. La hiponatremia es un factor de mal pronostico en la IC, que se asocia a una elevada mortalidad.
- **4. La urea oral es una buena opción terapéutica y de bajo coste**, para intentar mejorar la calidad de vida en estos pacientes.

Tratamiento con Urea NM

TRATAMIENTO COSTE-EFICAZ



INFORMES FARMACOTERAPÉUTICOS

Información

Farmacoterapéutica

de la Comunitat Valenciana

nº12

Publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios

Tratamiento
del síndrome
de secreción
inadecuada
de hormona
antidiurética (SIADH)
con urea oral

Poquet Jornet JE ¹, Llerena García G ², Pintos Martínez S ³, Pedro Font MT ⁴, Martin Rico P ³

- 1. Área Clínica de Farmacia, Hospital de Denia, Denia,
- Servicio de Medina Interna. Hospital General. Valencia.
- Área Clínica de Medicina Interna. Hospital de Denia. Denia.
- Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Denia. Denia.

Los autores declaran no incurrir en conflictos de intereses

INF. FARMACOTERAPÉUTICA COMUNIDAD VALENCIANA

1. Poquet JE, Llerena García G. Tratamiento del sÍndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) con urea oral. Información Farmacoterapeútica de la Comunidad Valenciana. 12/2014 Volumen V





Hipomagnesemia y Magnesio NM





Magnesio



El magnesio es un mineral electrolítico, responsable de catalizar más de 300 reacciones bioquímicas en el cuerpo.

Es el segundo catión intracelular más abundante tras el potasio. Tiene funciones muy variadas como:

SISTEMA MUSCULAR Y NERVIOSO.

• Mantener el funcionamiento normal de músculos y nervios. La ausencia de Mg2+ hará que el Ca2+ contraiga el músculo, produciéndose calambres musculares y rampas.

CALCIFICACIÓN ARTERIAL

• El Mg2+ evita que el Ca2+ se deposite en las paredes arteriales, reduciendo su rigidez y la HTA

RITMO CARDIACO NORMAL

• Mantener constantes los latidos del corazón, usado para el tratamiento y control de las arritmias por digoxina

ESTRUCTURA ÓSEA

• Es uno de los minerales que componen el hueso, junto con Ca2+ y HPO42-.

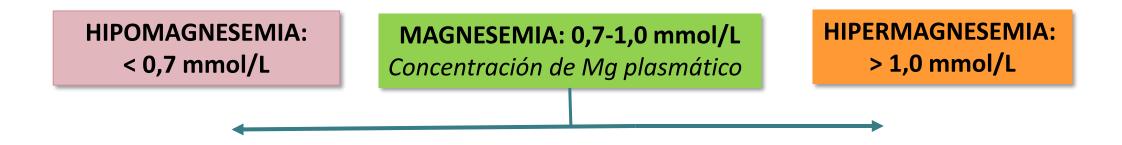
CONTROL METABÓLICO Y ENERGÉTICO

• Ayudar a regular los niveles de glucosa en la sangre, especialmente en DM2. Participa en la producción de energía en las mitocondrias y en la síntesis proteica.



Definición

La hipomagnesemia se define como la concentración plasmática de Mg2+ por debajo de <0,7mmol/L. Normalmente es reflejo del nivel de Mg corporal total.



Tiene una incidencia elevada, que va del 11% en pacientes hospitalizados al 60% en pacientes en UCI, asociándose a una mayor mortalidad.

Etiología

DISMINUCIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL

- MALAABSORCIÓN / MALAGIDESTIÓN:
 - Cirugía intestinal: SII ileostomías y yeyunostomías.
 - O Uso de IBPs crónicos.
 - Diarreas: Ell,
 Celiaquía,
 esteatorreas, gastritis
 atrófica etc.
- NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL NO SUPLEMENTADA
- HIPOMAGNESEMIA PRIMARIA

AUMENTO DE LA EXCRECIÓN RENAL:

- HIPERCALCEMIA: evita reabsorción Mg por competición transporte
- FARMACOS
- **O**liuréticos
- ONefrotóxicos:
- ✓ Cetuximab (50%)
- ✓ Panitumumab (50%)
- ✓ Cisplatino (100% 50mg/m2)
- OAnfotericina B
- TUBULOPATÍAS HERED:
- OHipomagnesemia familiar
- Síndrome Bartter
- OSíndrome Gitelman

PÉRDIDAS EXTRARENALES:

- EJERCICIO FÍSICO EXTENUANTE CON ALTA SUDORACÓN
- GRANDES QUEMADOS

PACIENTES CON ALCOHOLISMO CRÓNICO (25%)

 El alcohol dificulta su absorción, provoca vómitos y, además, aumenta su excreción renal.



Diagnóstico

PEDIR MAGNESEMIA EN BIOQUÍMICA – PACIENTES DE RIESGO

Fármacos

Patologías asociadas



Magnesuria < 10mg/día / FEM < 2%

Magnesuria 10-30mg/día / FEM>2%

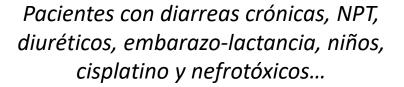
CAUSAS PÉRDIDA RENAL – MEDIR CALCIURIA

Hipercalciuria:

nefrotóxicos, diurético o, Bartter Hipocalciuria: Defectos túbulo distal, tiazidas o Gitelman Calcio normal:
Cetuximab u otras
mutaciones
cantabria labs

Tratamiento

PREVENIR - PACIENTES DE RIESGO





- IDR en mujeres: 320 mg/día
- Si no es suficiente con la dieta, administrar diariamente suplemento oral. Absorción 33% de la dosis ingerida.
- **NPT:** suplementarla con 10mEq/día

HIPOMAGNESEMIA LEVE-MODERADA

Pocos síntomas o asintomática

Suplementos de magnesio oral*

- 1-2 sobres al día para cubrir IDRs.
- 4-6 sobres al día en patologías complejas (tubulopatías Bartter/Gitelman, intestino corto, resecciones etc.)

HIPOMAGNESEMIA SEVERA/SINTOMÁTICA



Niveles Mg: <1,4mg/dL Coexistencia con hipocalcemia/hipopotasemia Ampollas IV de sulfato de magnesio. Dosis inicial dependiente de situación clínica.



Magnesio NM – Características

En el mercado podemos encontrar gran cantidad de sales de magnesio: sulfato de magnesio, óxido de magnesio, cloruro de magnesio, carbonato de magnesio o lactato de magnesio.







NO TIENE EFECTO LAXANTE

• De todas las formulaciones es la única que no produce diarreas, por lo que es más seguro que el resto de los complementos de magnesio.

✓ Formulado con "Lactato de magnesio" y "óxido de magnesio"

SUABOR SUAVE

• El lactato de magnesio es muy suave y no deja regusto, a diferencia de otros magnesios los cuales tienen sabor amargo y picante. Se puede mezclar con alimentos para facilitar su toma.

ES SEGURO EN ÚLCERA ESTOMACAL, REFLUJO O HERNIA DE HIATO:

• El lactato de magnesio se puede utilizar con seguridad en pacientes con estas patologías, al contrario que el cloruro de magnesio el cual se encuentra contraindicado.



cantabria luisi

Gracias por vuestra atención



Turno de preguntas

