

# Urea como alternativa terapéutica a tolvaptán en el tratamiento de la hiponatremia: reporte de caso

FERRER-MACHÍN A<sup>1</sup>, GARCÍA-GARCÍA PM<sup>2</sup>, PLASENCIA-GARCÍA I<sup>1</sup>, MERINO-ALONSO J<sup>1</sup>

1 Servicio de Farmacia Hospitalaria

2 Servicio de Nefrología

Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife (España)

Fecha de recepción: 24/08/2019 - Fecha de aceptación: 23/09/2019

## RESUMEN

Los pacientes con secreción inadecuada de hormona anti-diurética (SIADH) son propensos a sufrir hiponatremia. El tolvaptán está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al SIADH. Sin embargo la urea se propone como una buena opción terapéutica para el aumento de los niveles de sodio. En este documento informa-

mos del caso de una paciente con hiponatremia asociada a SIAH que es tratado con tolvaptán consiguiendo una concentración plasmática de sodio muy variable. Parece ser que la urea puede contribuir a un mejor control de los niveles de sodio con un ascenso más lento, progresivo y estable, proporcionando mayor seguridad a nuestra paciente y logrando además reducción de costes.

Palabras clave: **Hiponatremia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, urea.**

## *Urea as a therapeutic alternative to tolvaptan in the treatment of hyponatremia: case report*

### SUMMARY

Patients with inadequate antidiuretic hormone secretion (SIADH) are prone to hyponatremia. Tolvaptan is indicated in adults for the treatment of hyponatre-

mia secondary to SIADH. However, urea is proposed as a good therapeutic option for increasing sodium levels. In this document we report the case of a patient with hyponatremia associated with

SIAH who is treated with tolvaptan, achieving a highly variable plasma sodium concentration. It seems that urea can contribute to a better control of sodium levels with a slower, progressive and stable rise, providing greater safety to our patient and also achieving cost reduction.

Key Words: **Hiponatremia, inadequate antidiuretic hormone secretion, urea.**

## INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en los pacientes hospitalizados. Se define como una concentración sérica de sodio inferior a 135 mmol/L. Las causas son múltiples pero las más frecuentes son: diuréticos, diarrea, vómitos, sudoración, quemaduras, insuficiencia cardíaca, enfermedades renales, cirrosis hepática y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)<sup>1</sup>.

El tratamiento de la hiponatremia depende de la repercusión clínica y de su causa, y es muy importante el control exhaustivo de los niveles de sodio en las primeras horas tras el inicio del tratamiento. En caso de SIADH, la restricción hídrica es el pilar del tratamiento y si no se observa mejoría, los antagonistas del receptor de vasopresina, como el tolvaptán, son una alternativa terapéutica, si bien existen otras opciones como la urea<sup>2</sup>. Nuestro estudio tiene como objetivo describir cómo el intercambio de tolvaptán por urea en un paciente con hiponatremia severa debida a SIADH permite mantener de forma más estable los niveles de sodio.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 60 años sin alergias conocidas a fármacos y sin hábitos tóxicos. Destacan, como antecedentes personales de interés, depresión, hipercolesterolemia, diabetes mellitus tipo 2, hiperreactividad bronquial inespecífica, hipertensión arterial esencial, obesidad grado I, osteopenia, fibromialgia y cirrosis hepática no alcohólica.

La paciente ingresa en el hospital por cirrosis hepática descompensada. Desde su ingreso, presenta hiponatremia hipoosmolar hipervolémica, de 116 mEq/l, con osmolalidad plasmática de 270 mOsm/kg, un sodio urinario de 9 mmol/L y una osmolalidad urinaria de 980 mOsm/kg. La hiponatremia era de etiología multifactorial, debido a cirrosis hepática descompensada, tratamiento diurético domiciliario (furose-mida y espironolactona), diarreas y además, tratamiento antidepresivo con desvenlafaxina.

Como primera medida, se suspende el tratamiento diurético, se inicia aporte oral de sodio (5 gramos al día) así como aporte de suero fisiológico con ampollas de cloruro

✉ Alejandro Ferrer-Machín • Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Servicio de Farmacia) • Ctra. Gral. del Rosario, 145 • 38010 Santa Cruz de Tenerife (España)

✉ Alefermac1989@gmail.com

sódico al 20% (aporte de sodio iv de 111 mEq en 24 horas). Tras ello, mejoró ligeramente el sodio hasta 129 mEq/l pero dado el estado de anasarca, tras 7 días se retiraron los aportes de suero. Ante la resistencia al tratamiento, se valoró la posibilidad de que la hiponatremia fuera secundaria al tratamiento antidepressivo, por lo que se retiró dicho tratamiento y se sustituyó por mirtazapina.

Tras recuperación clínica progresiva, y normalización de la función hepática, la paciente continuó presentando hiponatremia, incluso más severa, hasta 114 mEq/l. Tras varios días de control irregular del sodio con descensos severos, y ante la sospecha de SIADH como diagnóstico de exclusión, se inicia tratamiento con tolvaptán a dosis bajas (7,5mg/24h). En el control a las 12 horas, el sodio había aumentado 8 mEq, por lo que se omite una segunda dosis. A las 48 horas, con un sodio de 117 mEq/l se inicia nuevamente 7,5 mg de tolvaptán, reduciéndose al día siguiente a 114 mEq/l. Por este motivo, se aumentó dosis a 15 mg, presentando al día siguiente un ascenso brusco de 16 mEq. Los días siguientes presentó nuevamente hiponatremia progresiva, por lo que se reinicia tolvaptán a dosis aún más bajas (3,75 mg/día). Sin embargo, no se consigue un adecuado control del sodio, con ascensos bruscos del sodio cada vez que se inicia el tratamiento con tolvaptán.

Este control irregular del sodio hizo plantearse al equipo médico un cambio de estrategia terapéutica. En base a una revisión bibliográfica realizada por el médico y el farmacéutico hospitalario, se decidió suspender el tolvaptán y comenzar con la administración oral de urea (urea NM). Hasta esa fecha había recibido un total de 14 dosis de tolvaptán en 48 días, de forma irregular, periodo durante el cual la mediana de los niveles de sodio fueron  $121,1 \pm 5,9$  mEq/L, y con una gran variabilidad (Figura 1).

La dosis de inicio de urea NM fue de 15 gr cada 24 horas. Debido a su mal sabor se propone diluir la urea en zumo para mejorar las características organolépticas. Con este tratamiento

se consiguió un ligero aumento de los niveles de sodio y dos días más tarde se aumentó la dosis a 30g/24 h, que se corresponde con una dosis de 0,6g/kg de peso. Tras alcanzar esta dosis, se consiguió un mejor control del sodio, con un ascenso lento pero estable, durante 76 días, alcanzando un nivel medio de  $126,1 \pm 6,6$  mEq/L (Figura 1). Sin embargo, dado que presentó nuevamente diversas complicaciones médicas, fue imposible la administración de la urea oral todos los días y esto se refleja en los descensos de la gráfica (Figura 1).

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La hiponatremia está presente en el 15-20% de los ingresos hospitalarios urgentes y en hasta el 20% de los pacientes críticos. Los síntomas clínicos tienen un amplio espectro, desde sutiles hasta graves o incluso potencialmente letales. La hiponatremia se asocia a mayor mortalidad, morbilidad y duración de la estancia hospitalaria<sup>2</sup>.

El tratamiento de la hiponatremia debe ser lento, progresivo y monitorizado, y debe centrarse en la etiología. Sin embargo, en ocasiones resulta muy complicado establecer una única etiología, especialmente en pacientes hospitalizados con elevada morbilidad. Por ello se plantea el tratamiento con fármacos que favorezcan la eliminación de agua libre a nivel renal, como es el caso del tolvaptán, que produce una diuresis selectiva del agua (también llamada acuarexis) sin afectar la excreción de sodio y potasio. La consiguiente pérdida de agua libre tenderá a corregir la hiponatremia<sup>3</sup>.

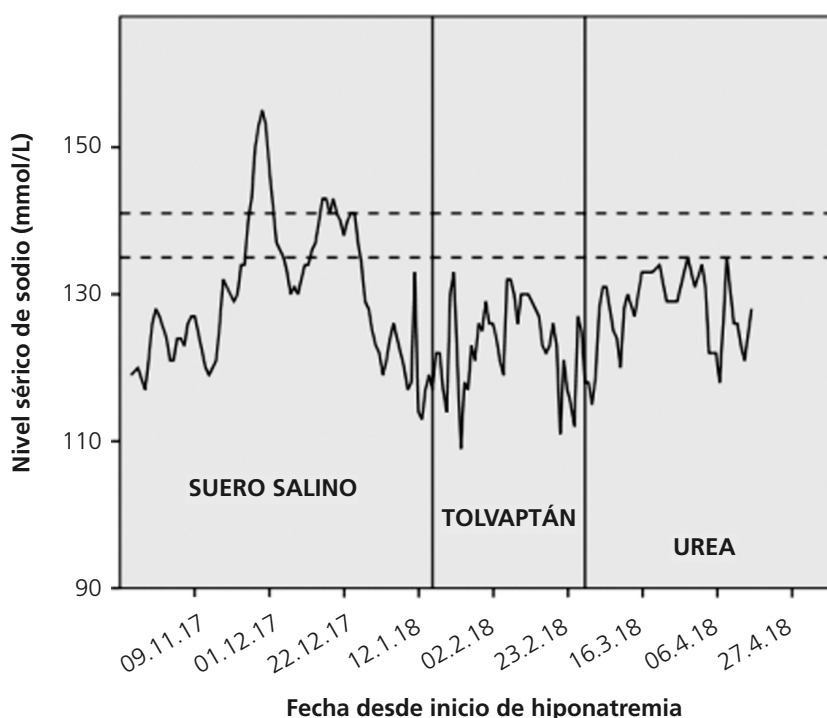
El tolvaptán es un antagonista selectivo del receptor de vasopresina V2 que está indicado en adultos para el tratamiento de hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), si bien puede ser útil en otras circunstancias de hiponatremia hipervolémica<sup>4</sup>.

No obstante, existen varios efectos adversos potenciales asociados con los antagonistas del receptor de vasopresina

V2 oral como el aumento de las enzimas hepáticas<sup>5</sup>. En base a estos datos, la Food and Drug Administration (FDA) emitió una advertencia de seguridad en pacientes con enfermedad hepática<sup>6</sup>. Por otro lado, puede producirse una corrección demasiado rápida de la hiponatremia, que puede provocar una lesión neurológica irreversible.

La suplementación de urea produce un incremento de la uremia que va a condicionar dos hechos importantes en el paciente con hiponatremia: 1. Diuresis osmótica por arrastre de solutos (urea), y 2. Neuroprotección y reducción de edema cerebral, al menos de forma transitoria, por aumento de la osmolaridad extracelular. Ambas situaciones contribuyen de forma secuencial a la reducción del daño neurológico por hiponatremia y a la corrección de la misma por pérdida de agua. El hecho de tratarse de un osmol que pierde su efectividad osmolar con el paso del tiempo, al di-

**Figura 1. Evolución de los niveles séricos de sodio con los distintos tratamientos**



fundirse libremente por las membranas, hace de su uso una terapia segura con bajo riesgo de corrección ultrarrápida y excesiva de la hiponatremia, con menor riesgo de desmielinización osmolar, riesgo que a su vez se minimiza por el efecto protector que ejerce la urea sobre las células sometidas a estrés hipertónico.

Los efectos secundarios de la toma de urea son fundamentalmente de tipo digestivo, con náuseas y vómitos, aunque en general es bien tolerada a las dosis recomendadas de 15-30 g por día.

Por otro lado, el coste del tratamiento con urea es de 5,6 euros al día (usando la dosis de 30 g diarios), en comparación con los 18,1 euros al día del tolvaptán (usando una dosis de 7,5 mg cada 24 horas).

En base al caso descrito, consideramos que la administración de urea oral supuso un mejor control de los niveles de sodio comparado con la administración previa de tolvaptán, consiguiendo un ascenso de sodio más lento, progresivo y estable, proporcionando mayor seguridad a nuestra paciente y logrando además reducción de costes.

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Spasovski, G., Vanholder, R., Alolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., De-caux, G., Fenske, W., Hoorn, E., Ichai, C., Joannidis, M., Soupart, A., Zietse, R., Haller, M., van der Veer, S., van Biesen, W., Nagler, E., Gonzalez-Espinoza, L. and Ortiz, A. (2017). Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología*, [online] 37(4), pp.370-380. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28619670> [Accessed 1 Aug. 2017].
2. Librizzi M. S., Auñón Rubio P., Torralba Morrón A. Trastornos del equilibrio hidroelectrolítico. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Fluidoterapia. En: Suárez Pita D., Vargas Romero J.C., Salas Jarque J. et al. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 8ª edición. Madrid: Merck, Sharp & Dohme de España, S.A. (MSD); 2016. p. 1127-1150.
3. Schrier, R., Gross, P., Gheorghide, M., Berl, T., Verbalis, J., Czerwiec, F. and Orlandi, C. (2006). Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *New England Journal of Medicine*, [online] 355(20), pp.2099-2112. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=17105757> [Accessed 16 Nov. 2006].
4. Samsca®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Europea del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09539001/FT\\_09539001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09539001/FT_09539001.pdf).
5. Samsca (Tolvaptan): Drug Safety Communication - FDA Limits Duration and Usage Due To Possible Liver Injury Leading to Organ Transplant or Death. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm350185.htm> (Accessed on May 20, 2013).
6. Samsca (tolvaptan): Drug Warning - Potential Risk of Liver Injury <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm336669.htm?source=govdelivery> (Accessed on January 28, 2013).