

# Intervención farmacéutica en un paciente con hiponatremia refractaria por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

ALDIRRA-TAHA MS, SAGALÉS-TORRA M, PÉREZ-QUIRÓS MA, RUDI SOLA N  
Hospital General de Granollers. Granollers (Barcelona)

Fecha de recepción: 02/11/2018 - Fecha de aceptación: 28/12/2018

## RESUMEN

La hiponatremia por síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o vasopresina (SIADH) es la causa más frecuente de hiponatremia y se define por la liberación mantenida de hormona antidiurética (ADH) en ausencia de sus estímulos habituales: hiperosmolalidad, hipotensión e hipovolemia. Cursa con hiponatremia, hipoosmolalidad plasmática, osmolalidad urinaria (OsmU) elevada y natriuresis superior a 40 mmol/l, todo ello derivado de la alteración en la excreción renal de agua libre. El SIADH está descrito como un cuadro paraneoplásico endocrinológico de múltiples tumores<sup>1,2</sup>, aunque también puede ser causado por algunas patologías pulmonares, determinados fármacos, trastornos del sistema nervioso central, etc.

La hiponatremia por SIADH es una de las alteraciones electrolíticas más frecuentes en el entorno hospitalario, representando alrededor del 30% del total de hiponatremias<sup>3</sup>. Presentamos un caso de un paciente varón adulto de 77 años diagnosticado de SIADH secundario a un adenocarcinoma gástrico que tras no responder al tratamiento convencional se decidió administrar urea en sobres, obteniendo resultados satisfactorios y mantenidos que permitió recuperar los niveles normales de sodio (Na<sup>+</sup>) sérico en pocos días.

El caso que describimos presenta la urea como una alternativa eficiente y segura para el tratamiento de la hiponatremia por SIADH.

Palabras clave: **Urea, SIADH, hormona antidiurética, hiponatremia, tolvaptán.**

## *Pharmaceutical intervention in a patient with refractory hyponatremia caused by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*

### SUMMARY

Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is the most frequent cause of hyponatremia and it's defined as the continued secretion of the antidiuretic hormone (ADH) in the absence of the usual stimuli: hyperosmolarity, hypotension and hypovolemia. It's characterized by the hyponatremia,

plasma hypoosmolality, elevated urine osmolality (UOsm) and natriuresis higher than 40 mmol/l, as a result of alterations in free-water excretion. SIADH is recognised as a paraneoplastic endocrine syndrome<sup>1,2</sup>; however, there may be other causes as lung disease, some drugs, central nervous system disorder, etc.

Hyponatremia caused by SIADH is one

of the most common electrolytic alterations in the hospital environment, representing about 30% of the total hyponatremia<sup>3</sup>.

We report a case of a 77 year-old man diagnosed with SIADH secondary to gastric adenocarcinoma who was not responding to conventional therapy and was treated finally with urea. Satisfactory results were obtained in a few days and serum sodium level were corrected and maintained over longer periods of time. This case describes urea as an efficient and safe alternative for the treatment of hyponatremia caused by SIADH.

Key Words: **Urea, SIADH, antidiuretic hormone, hyponatremia, tolvaptan.**

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente varón de 77 años y 60 kg, consultó en urgencias por dolor abdominal, náuseas y cefalea. No presentaba fiebre ni molestias al orinar, únicamente un cuadro de deposición diarreica pastosa dos días antes de acudir al hospital.

Como antecedentes patológicos de interés el paciente presentaba EPOC de grado severo, hipertensión arterial, dislipemia, arteriopatía periférica y obstrucción de la arteria retiniana del ojo derecho.

Se trataba de un ex-fumador y ex-alcohólico, actualmente en abstinencia.

Como medicación habitual tomaba domperidona 10 mg/8h, teofilina 200 mg/12h, salmeterol/fluticasona 25/125 mg/12h, salbutamol 100 mcg si precisa, omeprazol 20 mg/24h, paracetamol 1 g si precisa, atorvastatina 80 mg/24h y ácido acetilsalicílico 100 mg/24h.

En urgencias se realizó una analítica general que objetivó un sodio sérico de 123 mmol/L. Se inició tratamiento con suero fisiológico para la corrección de la natremia, medicación analgésica y se decidió ingreso en planta.

El paciente estuvo hemodinámicamente estable, con dolor abdominal, náuseas y cefalea que no cedieron pese al tratamiento. Se realizó ionograma el día del ingreso en planta que mostró Na<sup>+</sup> sérico=119 mmol/L, K<sup>+</sup> sérico=4,5 mmol/L y un equilibrio ácido-base con el bicarbonato ligeramente elevado (30,3 mmol/L).

Para realizar el estudio de posible SIADH paraneoplásica, se retiraron todos sus fármacos habituales (incluidos los broncodilatadores) y se hicieron varias pruebas de imagen (endoscopia digestiva alta y baja, ecografía abdominal, TC craneal y abdominal, ecografía abdominal y enteroRMN). El paciente cumplió con los criterios de SIADH: hiponatremia hiposmolar (122 mmol/L), normovolemia, osmolalidad urinaria elevada (>1.000 mOsm/kg de agua) con Na<sup>+</sup> urinario alto (332 mmol/24h). TSH normal (1,2 mUI/L), ausencia de insuficiencia suprarrenal y no interferencia con diuréticos.

Se realizó fibrogastroscoopia que evidenció gastritis erosiva severa, con lesión medular indurada en fundus. Se recogieron biopsias que, tras el estudio anatomopatológico, resultaron compatibles con adenocarcinoma gástrico de patrón intestinal.

Se intervino quirúrgicamente mediante gastrectomía total con linfadenectomía y reconstrucción posterior con esófago-yeyunostomía.

La evolución post-operatoria del paciente fue favorable, a excepción de una disminución de los niveles plasmáticos de sodio sérico de forma persistente y reiterada prolongando así la estancia hospitalaria.

El paciente inició suero fisiológico el primer día de ingreso, que se sustituyó al 4º día por solución salina hipertónica 3% (SSH 3%) a dosis de 250 ml/12h. Aumentaron los niveles de sodio rápidamente, pero volvieron a disminuir a pesar del tratamiento. Se añadió nutrición parenteral con un contenido de sodio de 70 mmol por la intolerancia digestiva que presentaba (Tabla 1).

Se intentó de forma reiterativa tratamiento a base de restricción hídrica, se aumentó el aporte de suero hipertónico al 3% 250 ml/6h y se administró un aporte oral de sodio en forma de NaCl 500 mg/8h, dosis que posteriormente se incrementó a 1.000 mg/8h. Como diurético se pautó furosemida oral 40 mg/día durante los primeros días, que se cambió a furosemida endovenosa 10 mg/8h, a ad-

ministrar si el paciente presentaba una diuresis inferior a 500 ml/día. El paciente mantuvo unos niveles de sodio muy oscilantes.

Ante la falta de respuesta al tratamiento convencional, se planteó desde el equipo médico la administración de tolvaptán, medicamento cuya indicación es el tratamiento de la hiponatremia causada por SIADH.

Dado que el tratamiento con tolvaptán podía producir toxicidad hepática como efecto adverso importante, y el paciente era ex-alcohólico, lo cual podría incrementar el riesgo de afectación hepática, el Servicio de Farmacia propuso urea como alternativa.

Finalmente, el paciente inició tratamiento con urea 15 g/12 horas durante 2 meses, seguido de 15 g/día durante 3 meses adicionales, alcanzando resolución completa y mantenida de la hiponatremia.

## DISCUSIÓN

El tratamiento habitual de la hiponatremia por SIADH se basa en la restricción hídrica, SSH 3%, furosemida y suplementos de sodio orales. En casos refractarios se puede utilizar además tolvaptán o urea.

Tolvaptán es un antagonista de los receptores de vasopresina V2. Al unirse a ellos bloquea la hormona ADH, provocando la excreción urinaria de agua libre, lo que aumenta la concentración sérica de sodio<sup>4</sup>.

Sus efectos adversos más frecuentes son el aumento de la micción y la sequedad bucal. Puede provocar también toxicidad hepática en un 4% de los pacientes.

Tolvaptán es un fármaco financiado en España por la Seguridad Social para dispensación

Un envase de 10 comprimidos tiene un coste de 869,35 euros (PVP+IVA). La dosis diaria supondría 86,9 euros/día de tratamiento.

La urea es un diurético osmótico que se usa en el SIADH por su capacidad para aumentar la excreción de agua por los riñones. También disminuye la excreción de sodio y ayuda a corregir el estado hiponatremico<sup>5</sup>.

Los efectos adversos más importantes son náuseas, cefalea, molestias gástricas, hipernatremia y alteración de la uremia, aunque en general los estudios publicados concluyen que la urea se tolera bien por los pacientes<sup>6</sup>. Por otro lado, cabe mencionar que tiene sabor desagradable.

En España está catalogada como "Medicamento de diagnóstico hospitalario", cuya indicación principal es el tratamiento de la hiponatremia.

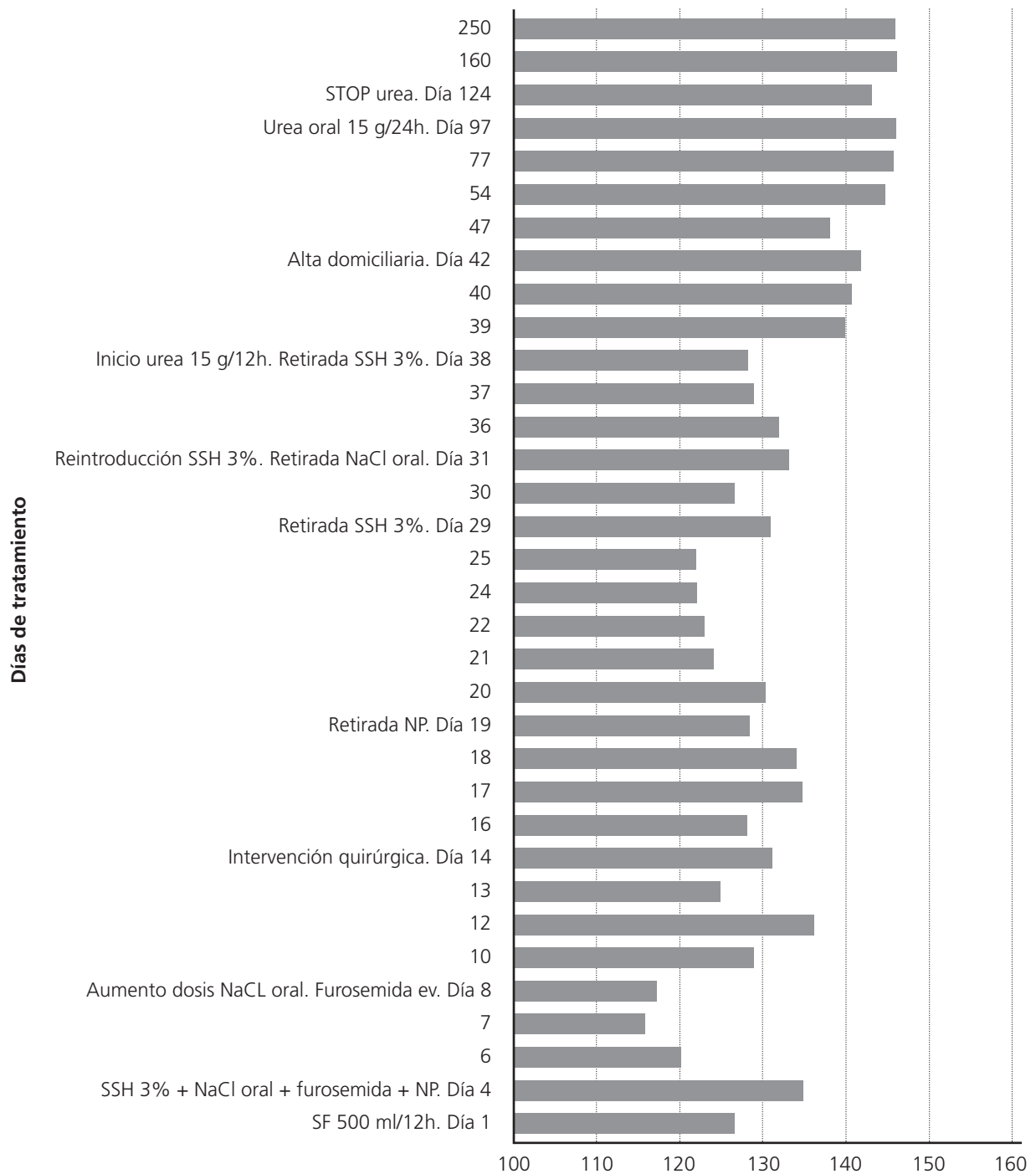
El coste por envase de 30 sobres es de 141,28 euros (PVP+IVA), lo que supone 9,41 euros/día de tratamiento y está financiado por la Seguridad Social en España.

Atendiendo a las características del paciente y de los fármacos descritos anteriormente se propuso urea como alternativa a tolvaptán, ya que son varios los estudios<sup>7,8</sup> que demuestran que la urea tiene una efectividad similar a tolvaptán, con un perfil de seguridad más favorable (Tabla 2).

## CONCLUSIÓN

En casos refractarios de hiponatremia asociada a SIADH la urea constituye una opción de tratamiento efectiva, segura y económica. En el caso descrito, se observa como un paciente refractario al tratamiento convencional consigue estabilizar los niveles de sodio y mantenerlos tras el tratamiento con urea.

Tabla 1. Evolución de los niveles de sodio sérico durante el tratamiento



SF: suero fisiológico; SSH 3%: solución salina hipertónica 3%; NP: nutrición parenteral; ev: endovenoso

Tabla 2. Tabla comparativa de las opciones de tratamiento de hiponatremia refractaria por SIADH

	Urea	Tolvaptán
<b>Efectividad</b>	Niveles Na <sup>+</sup> entre 133 mmol/L-138 mmol/l durante el tratamiento <sup>7,8</sup>	Niveles Na <sup>+</sup> entre 128 mmol/L-132 mmol/l durante el tratamiento <sup>7,8</sup>
<b>Efectos adversos</b>	Nauseas, vómitos	Toxicidad hepática
<b>Financiación</b>	Está financiado para el hospital. 9,41 €/día tratamiento	Está financiado para el hospital. 86,9 €/día tratamiento

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

#### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Pérez Romano N, Poch López de Briñas E. Hiperonatremia en oncología. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2:61-6.
2. Gill G, Leese G. Hyponatremia: biochemical and clinical perspectives. *Postgrad Med J.* 1998;74:516-23.
3. Franco Hidalgo S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, Martín Carbayo JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. *Se mergen.* 2011;37:142-147.
4. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. Tratamiento de la hiperonatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar español. *Nefrología.* 2014;34:439-50.
5. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:70-6.
6. de Solà-Morales O, Riera M. La urea en el manejo del síndrome de secreción inadecuada de la ADH: una revisión sistemática de la literatura. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:486-492.
7. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:742-7.
8. Gómez Valbuena I, Alonso Pérez L, Alioto D, Cañamares Orbis I, Ferrari Piquero JM. Tratamiento con urea como alternativa al tolvaptán en el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Farm Hosp.* 2014;38: 379-80.