

Tratamiento con urea oral en paciente con insuficiencia cardiaca e hiponatremia crónica

Cristina Villarejo-Elena¹, María Rocío Pacheco-Yepes¹, Luis Miguel Pérez-Belmonte¹, Ricardo Gómez-Huelgas^{1,2}

¹Servicio Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, España

²Facultad de Medicina, Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

Recibido: 01/09/2024

Aceptado: 30/09/2024

En línea: 30/11/2024

Citar como: Villarejo-Elena C, Pacheco-Yepes MR, Pérez-Belmonte LM, Gómez-Huelgas R. Tratamiento con urea oral en paciente con insuficiencia cardiaca e hiponatremia crónica. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (noviembre); 9(Supl. 1): 8-10. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9s1a4>

Cite this as: Villarejo-Elena C, Pacheco-Yepes MR, Pérez-Belmonte LM, Gómez-Huelgas R. Treatment with oral urea in patients with heart failure and chronic hyponatremia. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2024 (November); 9(Suppl. 1): 8-10. doi: <https://doi.org/10.32818/reccmi.a9s1a4>

Autora para correspondencia: Cristina Villarejo-Elena. cristinavillarejoelena@gmail.com

Palabras clave

- ▷ Hiponatremia
- ▷ Insuficiencia cardiaca
- ▷ Diuréticos
- ▷ Urea

Resumen

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en los pacientes con insuficiencia cardiaca y es, además, un factor de mal pronóstico pues se relaciona con mayor estancia hospitalaria, tasa de reingreso, morbilidad a largo plazo y peor respuesta al tratamiento depletivo.

La etiología de la hiponatremia en este contexto clínico es multifactorial con un componente de secreción inadecuada de hormona antidiurética añadido al uso concomitante de diuréticos, lo que dificulta su manejo. La forma más frecuente de presentación es crónica y leve, sin disponer de estudios de alta calidad y grado de evidencia en cuanto a su adecuado tratamiento.

Keywords

- ▷ Hyponatremia
- ▷ Heart failure
- ▷ Diuretics
- ▷ Urea

Abstract

Hyponatremia is the most common water-electrolyte disorder in patients with heart failure. The presence of hyponatremia is associated with a less favourable prognosis, a longer hospital stays, higher readmission rates, increased long-term morbidity and a poorer response to depletive treatment.

There are several potential causes for hyponatremia in this clinical context. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and the concomitant use of diuretics are contributing factors. This represents a significant challenge regarding clinical management. The most common form of presentation is chronic and mild, and currently there is a lack of high-quality, evidence-based studies available to inform the most appropriate treatment approach.

Puntos destacados

- ▷ La hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardiaca es frecuente y condiciona mal pronóstico.
- ▷ El tratamiento con urea oral es seguro y efectivo, aunque existe poca evidencia sobre su uso, sobre todo a largo plazo.

Introducción

La hiponatremia crónica y las complicaciones asociadas en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica confiere un factor de mal pronóstico a dicha entidad, además de dificultarnos la optimización del tratamiento depletivo. La urea puede ser una opción terapéutica efectiva, segura y costoeficiente en este escenario.

Caso clínico

Antecedentes

Varón de 87 años, independiente para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, deambulaba sin apoyo. Natural de Reino Unido, vivía en Marbella desde hacía más de 15 años. Sin alergias medicamentosas conocidas y

exfumador con índice acumulado de 40 paquetes/año. Como antecedentes médicos destacaba hipertensión arterial, hipercolesterolemia, insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada, grado funcional III/IV NYHA y disfunción ventricular derecha (VD) en relación a cardiopatía isquémica (*triple bypass* en 2020), valvular (estenosis aórtica grave con implante de válvula aórtica transcatheter en 2018) e hipertensiva con hipertrofia del ventrículo izquierdo; además fibrilación auricular con necesidad de implante de marcapasos bicameral (por episodio de fibrilación auricular lenta en 2015), enfermedad arterial periférica estadio 3b no revascularizable e hiponatremia crónica atribuida a toma de diuréticos (natremias habituales en torno a 130 mEq/L). En tratamiento domiciliario con telmisartán 80 mg cada 24 h, bisoprolol 1,25 mg cada 24 h, apixaban 5 mg cada 12 h, atorvastatina 40 mg cada 24 h, furosemida 40 mg cada 24 h y lansoprazol 30 mg cada 24 h.

Enfermedad actual

Consultó por astenia, debilidad generalizada, bradipsiquia y aumento progresivo de su disnea habitual de semanas de evolución. Negaba aumento de edemas distales, dolor torácico o sensación de palpitaciones; tampoco presentaba fiebre ni clínica respiratoria, digestiva o miccional asociada.

Exploración física

A su llegada a Urgencias el paciente se encontraba afebril, presión arterial (PA) 100/60 mmHg, SatO₂ 94% basal sin tolerancia al decúbito y con habla entrecortada. En la auscultación: soplo rudo multifocal con abolición del segundo ruido y crepitanes bibasales. Abdomen sin ascitis y miembros inferiores con signos de insuficiencia venosa crónica, edemas en tercio distal y pulsos distales débiles.

Pruebas complementarias

Análiticamente se objetivó hiponatremia en 127 mEq/L con osmolaridad en sangre en rango (273 mOsm/kg), natriuresis de 20 mEq/L y osmolaridad urinaria de 104 mOsm/L así como elevación del proBNP (14013 pg/mL); la función renal se encuentra conservada con filtrado glomerular >60mL/min, la proteína C reactiva (PCR) es negativa sin presentar leucocitosis ni neutrofilia, hemoglobina en rango, sin alteraciones en la coagulación básica.

Se realizó tomografía computarizada (TC) de cráneo que descartó patología aguda intracraneal, aunque evidenciaba lesiones vasculodegenerativas crónicas.

Se realizó ecocardiograma sin encontrar cambios significativos respecto a los previos (ventrículo derecho dilatado con contractilidad global deprimida, desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) <9mm, ventrículo izquierdo no dilatado con hipertrofia ventricular moderada y función sistólica global conservada, FEVI 65%. Septos y pared libre anatómicamente libres. Calcificación juxtaanular mitral, insuficiencia mitral leve, insuficiencia tricuspídea funcional grave, presión sistólica de la arteria pulmonar 70 mmHg, prótesis aórtica normoposicionada sin gradientes significativos y con regurgitación perivalvular leve-moderada. No se detecta derrame pericárdico. Vena cava inferior con diámetro de 2 cm sin colapso inspiratorio).

Evolución

Se intensificó el tratamiento diurético por la situación de descompensación cardíaca y tras descartar otra alteración endocrinometabólica que justificase la alteración cognitiva, se atribuyó dicha alteración a la hiponatremia pautándose tratamiento con urea 15 g diarios.

Dada la buena evolución clínica tanto a nivel congestivo como neurológico y la mejoría de la natremia (136 mEq/L) el paciente fue dado de alta con tratamiento con urea 15 g cada 24 h y se modificó su tratamiento crónico habitual añadiendo espironolactona 25 mg cada 24 h y aumentando dosis de furosemida a 40 mg cada 12 h.

Fue revisado en consultas externas a las dos semanas con control analítico donde la natremia es de 137 mEq/L por lo que se espació la toma de urea y se pautaron 15 g cada 48 h, con revisión posterior tras dos semanas del cambio de dosis donde se objetivaron niveles de sodio sérico en 136 mEq/L, por lo que se mantuvo la pauta de urea 15 g cada dos días (figura 1).

Al mes el paciente regresó a su país de origen abandonando el tratamiento con urea, aunque manteniendo su tratamiento diurético habitual.

Dos meses después de la interrupción del tratamiento, reingresó por isquemia arterial aguda del miembro inferior izquierdo y en la analítica del ingreso se apreciaba nuevamente hiponatremia de 129 mEq/L con osmolaridad en sangre de 270 mOsm/kg, natriuresis de 25 mOsm/L con osmolaridad urinaria normal. Se volvió a pautar urea 15 g diarios durante el ingreso y al alta los valores de natremia eran de 135 mEq/L, por lo que se volvió a pautar de forma ambulatoria como tratamiento crónico. A las dos semanas del alta, en Consultas Externas, se realizó control analítico con natremia en 137 mEq/L y se decidió pautar urea 15 g cada 48 h de forma indefinida (figura 2).

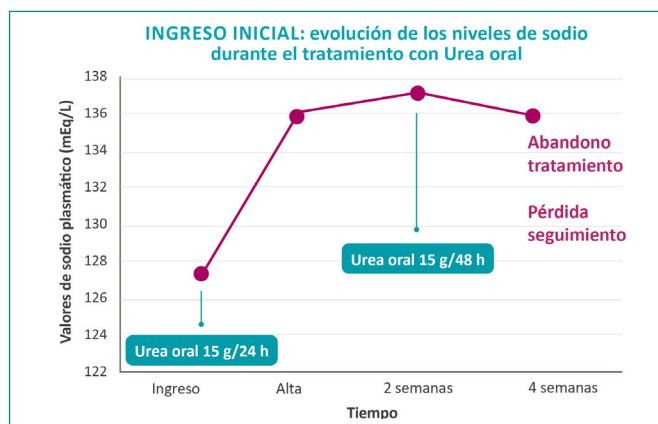


Figura 1. Evolución de la natremia con urea oral durante el primer ingreso.

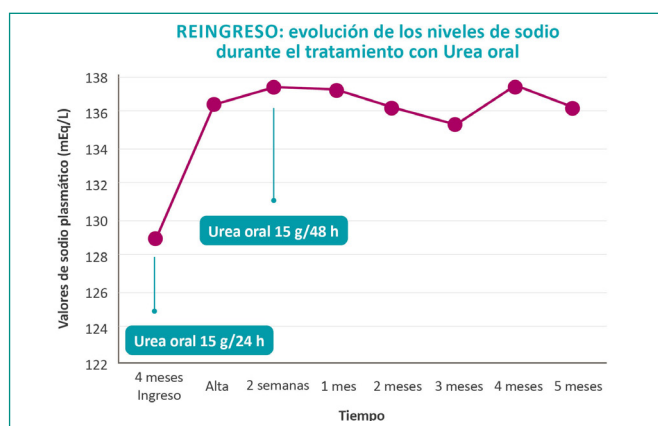


Figura 2. Evolución de la natremia con urea oral durante el reingreso.

Desde ese momento se han ido realizando controles mensuales con natremias en rango siendo el último control 3 meses después del alta con niveles de sodio sérico en 136 mEq/L y sin volver a presentar alteraciones neurológicas.

Diagnóstico

Hiponatremia moderada sintomática de origen multifactorial por el uso de diuréticos y componente hipervolémico por la descompensación cardíaca.

Discusión

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente que encontramos en la práctica clínica diaria¹, siendo también el más prevalente en los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) estando presente en el 15% de ellos independientemente de su fracción de eyección o de si son pacientes ambulatorios u hospitalizados. Además, la hiponatremia se considera un factor de mal pronóstico en estos pacientes ya que se ha relacionado con un incremento de la estancia hospitalaria, de la tasa de reingreso y de la morbimortalidad a largo plazo, así como con una peor respuesta al tratamiento depleitivo precisando mayores dosis de diuréticos por resistencia a los mismos².

Este trastorno puede presentarse de forma aguda (menos de 48 h de evolución) o crónica y con una intensidad leve (Na 130-134 mmol/mL), moderada (Na 120-129 mmol/mL) o grave (Na <120 mmol/mL). El debut grave y agudo es infrecuente, aunque requiere hospitalización y tratamiento urgente. Lo más común es que los pacientes presenten una hiponatremia crónica no grave con escasa expresividad clínica. No obstante, en estos casos se ha descrito un mayor riesgo de alteraciones del equilibrio, de la marcha, caídas, fracturas y osteoporosis, mayor deterioro cognitivo y aumento en el grado de fibrosis cardíaca que conlleva un aumento de la tasa de mortalidad¹.

La etiología más frecuente de la hiponatremia crónica es el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) en el que se produce un aumento de la reabsorción de agua libre en el túbulo contorneado distal debido a un aumento de la hormona antidiurética (ADH) y cierto aumento de la natriuresis, provocando una hiponatremia euvolémica sin disfunción renal ni endocrina¹. En la insuficiencia cardíaca, la disminución del gasto cardíaco activa el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona y se produce una mayor liberación de ADH; además el uso concomitante de diuréticos también influye en la aparición de hiponatremia³.

Respecto al tratamiento de la hiponatremia crónica existe escasa evidencia de ensayos clínicos de los distintos tratamientos. En general, la restricción hídrica es segura, pero plantea problemas de cumplimiento del paciente a largo plazo; el uso de suero salino hipertónico en la hiponatremia por IC tiene riesgo de empeorar la sobrecarga hídrica del paciente; el uso de tolvaptán ha demostrado ser útil tanto en el aumento de la natremia como en el ritmo de diuresis contribuyendo a mejorar la congestión, aunque presenta un coste elevado, riesgo de hipercorrección y de hepatotoxicidad².

La urea es un diurético osmótico que no presenta grandes toxicidades y de bajo coste⁴. Se absorbe en un 96% antes de llegar al colon donde lo que queda es transformado en amonio, y se excreta a nivel glomerular, reabsorbiéndose el 50% en el túbulo contorneado proximal de forma pasiva y el 20% en el distal (en presencia de vasopresina) lo que hace que aumente la concentración de urea en la médula renal y, por tanto, la absorción pasiva de agua en el asa descendente incrementando la concentración de sodio en el asa ascendente y favoreciendo su difusión pasiva al intersticio disminuyendo así la natriuresis. El 30% de la urea ingerida es excretada por la orina y al aumentar la osmolaridad en ella se incrementa la excreción de agua por arrastre.

Existen varios estudios observacionales que demuestran la eficacia y seguridad de la urea en el tratamiento de la hiponatremia por SIADH^{5,6}; su principal limitación radica en el mal sabor de los preparados, que inicialmente conllevaban el abandono del tratamiento en algunos casos, aunque a día de hoy existen nuevas formulaciones con mejorías considerables en este aspecto. Las principales contraindicaciones para su uso son la enfermedad renal crónica urémica y la insuficiencia hepática. Se ha observado que la efectividad es mayor en pacientes con SIADH puro respecto a los pacientes con IC, ya que en estos existen otros mecanismos asociados que contribuyen a la hiponatremia. Existe un único estudio comparativo⁷ del tratamiento con urea frente a otra terapia, en este caso tratamiento con vaptán durante un año en pacientes con hiponatremia moderada crónica por SIADH donde se objetivó eficacia, seguridad y tolerancia similares en ambos grupos⁷.

En nuestro caso el paciente presentaba una hiponatremia crónica moderada secundaria a insuficiencia cardíaca. Con los datos analíticos del primer ingreso vemos que no cumple estrictamente todos los criterios de SIADH, ya que hay un cierto componente de efecto de los diuréticos de su tratamiento habitual y de los pautados en el ingreso que contribuyen a la hiponatremia y modifican estos valores analíticos. Dada la situación del paciente resulta imposible la suspensión total del tratamiento diurético, aunque el objetivo es dejar la mínima dosis necesaria tras estabilización. No obstante, tras el inicio del tratamiento

con urea se objetivó un aumento de la natremia llegando a corregirse por completo y pudiendo espaciar sus tomas incluso hasta cada 48 h. Asimismo vemos como tras el abandono del tratamiento el paciente vuelve a presentar hiponatremia que se vuelve a corregir tras retomar el tratamiento. Destacar que el abandono del tratamiento no fue por mala tolerancia sino porque el paciente regresó a su país de origen durante un tiempo donde no tuvo acceso a dicha medicación.

Conclusiones

Existen pocos estudios sobre el uso, sobre todo a largo plazo, de urea en hiponatremia y sería necesario la realización de ensayos clínicos, sin embargo, su uso en la práctica clínica diaria es cada vez más frecuente dado su perfil de seguridad, su bajo coste y efectividad con un riesgo mínimo de hipercorrección.

Financiación, conflicto de intereses y consentimiento informado

El presente trabajo no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro. Los autores declaran carecer de conflicto de intereses y disponen de la autorización o consentimiento informado de los involucrados en este caso.

Bibliografía

1. Rondon-Berrios H. Urea for chronic hyponatremia. *Blood Purif.* 2020; 49(1-2): 212-218. doi: <https://doi.org/10.1159/000503773> (último acceso sept. 2024).
2. Martínez González Á, Rodeiro Escobar P, Llópez Castedo J, Díaz Vázquez M, Sánchez Juanas FL, Villar Carballo M, *et al.* Efectividad de la administración de urea para el tratamiento de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc).* 2024; 162(2): 56-59. doi: <https://doi.org/10.1016/j.med-clip.2023.08.001> (último acceso sept. 2024).
3. Mondellini GM, Verbrugge FH. Evaluation and management of hyponatremia in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2024; 21(3): 252-261. doi: <https://doi.org/10.1007/s11897-024-00651-3> (último acceso sept. 2024).
4. Hammonds WM, Keating EA, Smetana ME, Smetana KS, Bond MM. Safety and efficacy of urea for hyponatremia. *Hosp Pharm.* 2022; 57(3): 365-369. doi: <https://doi.org/10.1177/00185787211037548> (último acceso sept. 2024).
5. Lockett J, Berkman KE, Dimeski G, Russell AW, Inder WJ. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90(4): 630-636. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13930> (último acceso sept. 2024).
6. Nervo A, D'Angelo V, Rosso D, Castellana E, Cattel F, Arvat E, Grossi E. Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 90(6): 842-848. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13966> (último acceso sept. 2024).
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(5): 742-747. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.06990711> (último acceso sept. 2024).