

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 mEq/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 ambulatorios¹ u hospitalizados². 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 mEq/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 una promesa en esta indicación. La restricción de líquidos causa un mínimo incremento del sodio, con una persistencia de hiponatremia alta⁷. La demeclociclina (una tetraciclina) y el carbonato de litio pueden tener unos efectos secundarios graves a nivel cardiovascular y renal. La urea en la hiponatremia ha tenido indicación en la ascitis, cirrosis y el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH), y puede ser una alternativa más económica al tolvaptan en la IC.

La urea es un compuesto orgánico de carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno, producido en el hígado. Se trata de un diurético osmótico que incrementa la osmolaridad del plasma, extrae agua del compartimento extracelular, origina un aumento en la osmolaridad de la orina, que promueve la excreción de agua y causa una reducción de la natriuresis. Algunas cortas publicaciones (algunas *vintage*) sobre el uso de la urea oral (existe una formulación intravenosa) en la IC con hiponatremia han mostrado efectividad y seguridad (en 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 ($\text{Na}^+ = 135 \pm 3$ mEq/l),

con el tratamiento con urea oral, en pacientes con IC e hiponatremia ($\text{Na}^+ < 135$ 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%).

La dosis media de urea oral fue de 22,5 g/día. La natremia al inicio era de $126,34 \pm 5,41$ mEq/l, a las 24 h $126,75$ mEq/l, a las 48 h $129,74$ mEq/l, y la media el día de la normalización fue de $136,45 \pm 3,22$ mEq/l ($p < 0,001$). Los días para conseguir la normalización del sodio fueron $4,28 \pm 2,37$ días. La uremia al inicio del tratamiento era de $85,77 \pm 50,51$ mg/dl, y la media el día de la normalización del Na^+ fue de $137,90 \pm 56,66$ mg/dl ($p < 0,001$). Desde la adición de la urea se producen incrementos significativos y clínicamente relevantes del volumen de diuresis con respecto a la situación basal (1.322,73 ml/día): a las 24 h $2.284,23$ ml/día ($p < 0,002$), a las 48 h $2.586,45$ ml/día ($p < 0,005$) y el día normalización $2.596,67$ ml/día (incremento de un 96,31%; $p < 0,006$). También se produjeron cambios significativos en la osmolaridad plasmática ($p < 0,001$), así como una leve disminución del potasio sérico ($p < 0,001$). No hubo cambios significativos en cuanto a las cifras de creatinina ni tasa de filtrado de glomerular estimado por MDRD.

La evolución de los parámetros clínicos y analíticos del efecto de la urea oral se resumen en la [tabla 1](#).

Hubo un caso de encefalopatía urémica leve en un individuo que presentaba un filtrado de 32 ml/min/ $1,73$ m² y uremias previas elevadas (> 150 mg/dl) y que se resolvió en 48 h tras la suspensión del fármaco. Otro paciente abandonó el tratamiento por mal sabor del preparado de urea. Hubo 5 casos (14,70%) de hipotensión arterial asintomática

Tabla 1 Evolución de parámetros analíticos y clínicos

Variables	Día 0	Día denormalización Na ⁺	Valor de p
Glucosa (mg/dl); media (DT)	130,68 ± 52,86	120,92 ± 58,68	0,346
Urea plasmática (mg/dl); media (DT)	85,77 ± 50,51	137,90 ± 56,66	< 0,001
Creatinina plasmática (mg/dl); media (DT)	1,19 ± 0,642	1,11 ± 0,522	0,926
TFG (MDRD ml/min/1,73m ²); media (DT)	66,6 ± 32,45	64,96 ± 27,45	0,629
Sodio (mEq/l); media (DT)	126,34 ± 5,41	136,45 ± 3,22	< 0,001
Potasio (mEq/l); media (DT)	4,59 ± 0,759	4,16 ± 0,481	0,001
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg); media (DT)	272,72 ± 14,33	301,42 ± 12,58	< 0,001
Diuresis (ml); media (DT)	1.322,73 ± 617,39	2.596,67 ± 1.101,67	0,006
Tensión arterial sistólica (mmHg); media (DT)	123,56 ± 21,88	120,28 ± 19,06	0,452
Tensión arterial diastólica (mmHg); media (DT)	71,64 ± 15,52	68,64 ± 10,18	0,974
Frecuencia cardíaca (lat/min); media (DT)	78,72 ± 12,79	79,83 ± 15,03	0,542

DT: desviación estándar; TFG: tasa de filtración glomerular.

(TAS < 100 y/o TAD < 60 mmHg) durante el tratamiento. En cuanto a la mortalidad, a los 30 días del inicio del tratamiento hubo 4 casos (11,43%) con ningún incremento a los 60 días. Las causas de mortalidad fueron: infecciones, un caso, y 3 casos por IC refractaria.

Nuestro estudio ha presentado como limitaciones la ausencia de un grupo control, así como un tamaño muestral pequeño. Son necesarios estudios aleatorizados y controlados para confirmar el beneficio de la urea oral en pacientes con IC e hiponatremia.

En conclusión, el presente estudio nos muestra seguridad y eficacia de la urea oral para corregir la hiponatremia en pacientes con IC avanzada que, empleada en cortos periodos de tiempo, no causa perjuicios a nivel renal y produce un aumento de la diuresis, que pudiera tener indicación en el alivio de los síntomas de la IC.

Un inconveniente de la urea es una pobre palatabilidad, que puede inducir no repetir su ingesta. A recordar que el empleo de la urea estaría contraindicado en la insuficiencia renal avanzada, sangrado intracraneal e insuficiencia hepática.

Bibliografía

- Bavishi C, Ather S, Bambhroliya A, Jneid H, Virani SS, Bozkurt B, et al. Prognostic significance of hyponatremia among ambulatory patients with heart failure and preserved and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2014;113:1834–8.
- Arévalo Lorido JC, Carretero Gómez J, Formiga F, Montero Pérez-Barquero M, Trullás Vila JC, Aramburu Bodas O, et al. Hyponatremia as predictor of worse outcome in real world patients admitted with acute heart failure. *Cardiol J.* 2013;20:506–12.
- Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: An analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J.* 2007;28:980–8.
- Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, Matsushima S, Sakakibara M, Ishimori N, et al. Hyponatremia is an independent predictor of adverse clinical outcomes in hospitalized patients due to worsening heart failure. *J Cardiol.* 2014;63:182–8.
- Park JJ, Cho Y, Oh I, Park H, Lee H, Kim KH, et al. Short and long-term prognostic value of hyponatremia in heart failure with preserved ejection fraction versus reduced ejection fraction: An analysis of the Korean Acute Heart Failure registry. *Int J Cardiol.* 2017;248:239–45.
- Ng TMH, Cao DX, Patel KA, Wong YM, Prasad M, Lou M, et al. Association of hyponatremia to diuretic response and incidence of increased serum creatinine levels in hospitalized patients with acute decompensated heart failure. *Cardiology.* 2014;128:333–42.
- Dunlap ME, Hauptman PJ, Amin AN, Chase SL, Chiodo JA III, Chiong JR, et al. Current management of hyponatremia in acute heart failure: A report from the hyponatremia registry for patients with euvolemic and hypervolemic hyponatremia (HN Registry). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005261.
- Berghmans T, Meert A, Sculier J. Correction of hyponatremia by urea in a patient with heart failure. *Acta Clin Belg.* 2005;60:244–6.
- Cauchie P, Vincken W, Decaux G. Urea treatment for water retention in hyponatremic congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 1987;17:102–4.

Ángel Martínez^{a,*}, Avelino Rodríguez^b,
Mónica Corral^c, Emmanuel Reyes^c y Samuel Rodríguez^d

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^c Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^d Unidad de Medicina y Cirugía Oral, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Coruña, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: angelmg88@hotmail.com (Á. Martínez).

<https://doi.org/10.1016/j.endinu.2021.01.004>
2530-0164/ © 2021 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.