

Urea como opción terapéutica en síndrome de antidiuresis inadecuada

Urea as a therapeutic option in inadequate antidiuresis syndrome

Carolina Salas-Rodríguez^{1,2,a}, Miguel A. Vences^{3,4,b}, José Paz-Ibarra^{1,5,c}

¹ Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Essalud. Lima, Perú.

² Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

³ Escuela de Medicina, Universidad César Vallejo. Piura, Perú.

⁴ Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid, España.

⁵ Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú

^a Médico endocrinólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5049-741X>

^b Médico neurólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8538-6242>

^c Médico endocrinólogo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2851-3727>

An Fac med. 2023;84(4):453-457. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.25931>.

Correspondencia:

Miguel Angel Vences
mavences@ucvvirtual.edu.pe

Recibido: 1º de agosto 2023

Aprobado: 18 de octubre 2023

Publicación en línea: 18 de diciembre 2023

Conflicto de intereses: Los autores declaramos ausencia de cualquier relación comercial y de financiamiento que pueda originar un posible conflicto de interés.

Fuentes de financiamiento: El presente estudio ha sido autofinanciado.

Contribuciones de autoría: CSR, MAV, JPI han participado en concepción y diseño del artículo, recolección y obtención de los datos, redacción y revisión crítica del artículo y aprobaron la versión final.

Citar como: Salas-Rodríguez C, Vences M, Paz-Ibarra J. Urea como opción terapéutica en síndrome de antidiuresis inadecuada. An Fac med. 2023; 84(4): 453-457. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.25931>.

Resumen

El síndrome de antidiuresis inadecuada (SADI) se produce por una alteración en el eje hipotálamo-neurohipófisis, por una falla en la respuesta regulatoria osmótica o por factores no osmóticos, con complicaciones en relación directa al grado de hiponatremia e impacto en la calidad de vida y mortalidad del paciente. El tratamiento consiste en la normalización de la natremia, y la búsqueda de la etiología. Presentamos el caso de un paciente adulto con el diagnóstico de SADI idiopático y trastorno neurocognitivo asociado, con respuesta favorable al tratamiento con urea.

Palabras clave: Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH; Hiponatremia; Trastornos Neurocognitivos; Urea (Fuente: DeCS BIREME)

Abstract

Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD), is produced by an alteration in the hypothalamus-neurohypophysis axis due to a failure in the osmotic regulatory response or non-osmotic factors, with complications directly related to the degree of hyponatremia and impact on quality of life and patient mortality. Management consists of normalization of natremia, and the search for the underlying etiology. We present the case of an adult patient diagnosed with idiopathic SIAD and associated neurocognitive disorder, with a favorable response to treatment with urea.

Keywords: Inappropriate ADH Syndrome; Hyponatremia; Neurocognitive Disorders; Urea (source: MeSH NLM)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de antidiuresis inadecuada (SADI) es una entidad con una baja frecuencia de presentación, caracterizada por elevación en los niveles de vasopresina plasmática, producto de una alteración en el eje hipotálamo-neurohipófisis por una falla en la respuesta regulatoria osmótica o por factores no osmóticos⁽¹⁻³⁾, con frecuencia se asocia a neoplasias entre ellas el cáncer de pulmón, trastornos del sistema nervioso central (SNC), enfermedad pulmonar crónica y/o medicación⁽⁴⁻⁶⁾.

Las complicaciones de este síndrome están en relación directa al grado de hiponatremia, puede comprometer la calidad de vida y es potencialmente mortal⁽⁷⁻⁹⁾. El tratamiento del SADI consiste en un control adecuado y oportuno de la hiponatremia, así como la búsqueda de la etiología^(9,10).

Presentamos el caso de un paciente adulto con el diagnóstico de SADI y trastorno neurocognitivo asociado que respondió favorablemente al tratamiento hospitalario con urea. Es relevante destacar que este paciente no aceptó el tratamiento con litio, y la falta de disponibilidad de vaptanes o demeclociclina en Perú fue un factor limitante en las opciones terapéuticas⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Este manuscrito fue elaborado siguiendo las guías CARE para reporte de casos y se obtuvo el consentimiento del paciente para la publicación del artículo.

REPORTE DE CASO

Varón de 56 años, autosuficiente, con antecedente de consumo habitual de alcohol e ingesta de bebidas azucaradas no mayor a 2 litros diarios e historia de dos ingresos en urgencias de centro médico en los últimos seis meses por crisis epilépticas tratadas con fenitoína endovenosa (dosis 10 mg/kg de peso), con posterior autolimitación de las crisis epilépticas, sin prescripción posterior de continuación de dicho medicamento y sin un estudio etiológico.

El paciente ingresó al servicio de emergencia de un hospital de referencia

nacional de Perú por un nuevo evento de crisis epiléptica tónico-clónico generalizada autolimitada. El examen clínico de ingreso fue normal. Se realizó una tomografía de encéfalo sin evidencia de alteraciones estructurales (Figura 1).

Se realizaron exámenes laboratoriales que tuvieron los siguientes valores: glucosa: 90 mg/dL, urea: 17 mg/dL, creatinina: 0,63 mg/dL y sodio (Na): 123 mEq/L, osmolaridad sérica: 253 mOsm/L, osmolaridad efectiva: 251 mOsm/L, potasio (K): 3,97 mEq/L, cloro (Cl): 91,9 mEq/L, sodio urinario: 302 mEq/L (valor normal: 40 a 220), ácido úrico: 1,9 mg/dL, cortisol sérico: 12,5 mg/dL (valor normal: 5 a 25), TSH: 0,73 mUI/L (valor normal: 0,4 a 4), T4 libre: 1,20 ng/dL (valor normal: 0,8 a 1,9).

Por el hallazgo de hiponatremia, el paciente recibió solución salina al 3% a 80 cc/hora durante las primeras 24 horas, con aumento de sodio a 129 mEq/L. Posteriormente, se reguló la infusión a 30 cc/hora y al completar las 72 horas de inicio de infusión, la natremia fue de 123 mEq/L con una diuresis de 1500 cc y balance hídrico positivo de 1776 cc.

Al quinto día del ingreso por persistencia de hiponatremia (valor mínimo de Na: 121 mEq/L) se agregaron cápsulas de cloruro de sodio (4 gramos/día) y se decidió hospitalización en el servicio de endocrinología para estudio y tratamiento de hiponatremia.

No se pudo realizar el estudio de vasopresina en plasma por no estar disponible en nuestro centro. Los hallazgos de los exámenes laboratoriales se analizaron por médicos de la unidad concluyendo en un cuadro compatible con SADI.

La evaluación neurológica tuvo un puntaje de 16 en la escala de la evaluación cognitiva de Montreal y reportó deterioro cognitivo multidominio moderado, con predominio en la autorregulación de la flexibilidad cognitiva, la memoria operativa y mnésica.

Respecto al estudio etiológico del SADI, la analítica fue negativa para enfermedad autoinmune, neoplásica e infec-

ciosa. Se realizó una resonancia magnética cerebral que mostró signos de atrofia cerebral a nivel fronto-temporal (Figura 2) y una tomografía por emisión de positrones con fluoro dexosigluosa (18F-FDG PET-CT) de encéfalo con ausencia de lesión hipermetabólica focal y con hipometabolismo mesial temporal derecho (Figura 3).

Luego de culminada la evaluación diagnóstica, se concluyó en el diagnóstico de SADI idiopático. Se aumentó el aporte de sal a 15 gramos diarios y se añadió furosemida 40 mg/día vía oral (VO) por 5 días, logrando Na sérico de 126 mEq/L con caída inmediata de natremia posterior al retiro de furosemida (Na: 120 mEq/L), diuresis de 1650 cc y un balance hídrico negativo de 680 cc.

Por la persistencia de la hiponatremia a pesar de las intervenciones previamente descritas, la negativa por parte del paciente de usar carbonato de litio y la no disponibilidad de vaptanes y demeclociclina en Perú, se decidió usar fórmula de urea oral cada 8 horas (Fórmula magistral: 10 g de Urea, 2 g de bicarbonato de sodio, 1,5 g de ácido cítrico y 200 mg de sacarosa, disuelto en 100 mL de agua).

En el control el paciente logró un aumento de natremia a las 96 horas de iniciada la fórmula de urea (Na: 129 mEq/L). Se mantuvo el tratamiento con urea a dosis de 10 g al día asociado a cápsulas de 4 g de cloruro de sodio al día. El alta médica fue dada, continuando con la misma terapéutica por un mes



Figura 1. Tomografía de encéfalo en corte axial sin hallazgos relevantes.

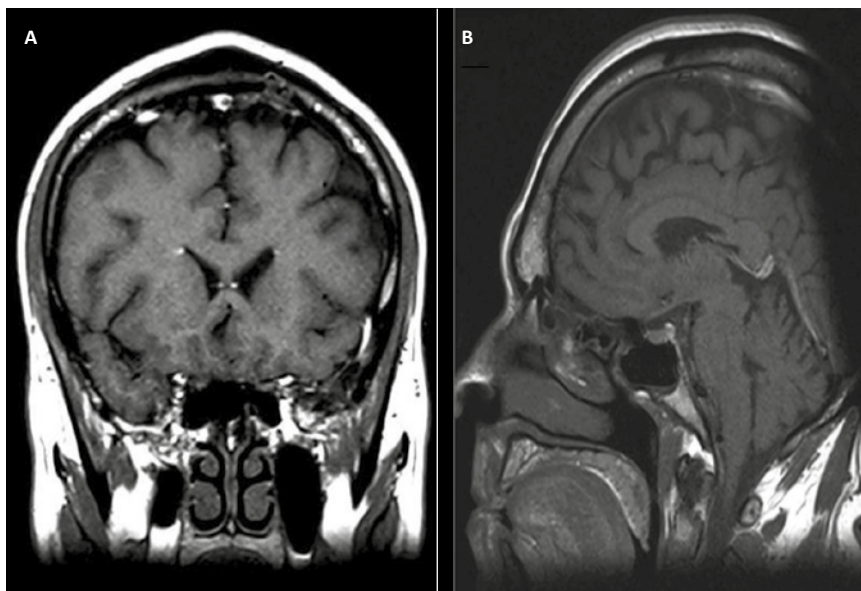


Figura 2. Resonancia de encéfalo con atrofia a nivel fronto-temporal. Ponderación T1. Corte coronal y sagital.

con valores de sodio sérico control encima de 125 mEq/L. El paciente tuvo una buena evolución sin recurrencia de crisis epiléptica y mejora del trastorno neurocognitivo (Evaluación Cognitiva de Montreal de 22 puntos). El resumen de la evolución de natremia según terapéutica durante la estancia hospitalaria se resume en la tabla 1.

Posteriormente al primer control ambulatorio, se reportó poca adherencia al tratamiento sumado a la dificultad

para conseguir urea de manera ambulatoria, por lo que se suspendió el tratamiento con urea, presentando una evolución estacionaria hasta los 6 meses de seguimiento y descontinuo sus atenciones por consulta externa.

DISCUSIÓN

El SADI es un diagnóstico de exclusión, se debe investigar otras etiologías de hiponatremia (potomania, síndrome perdedor de sal o reseteo de osmorreceptores) ^(2,11,12,15). Nuestro paciente cumple con los criterios diagnósticos de SADI establecidos por Bartter y Schwartz, así mismo para determinar la etiología de este síndrome, el estudio hormonal e imágenes no evidenciaron alteraciones, ni uso de drogas, por lo que se concluyó en el diagnóstico de SADI idiopático ^(1,2,4)

En el tratamiento de la hiponatremia crónica, la administración de solución salina hipertónica, ya sea mediante bolo o infusión continua, se ha mostrado efectiva para lograr una corrección rápida de 6 a 8 mEq/L en un período de 24 horas. La decisión de suspender este tratamiento recae en el médico tratante, quien evalúa la ausencia de síntomas moderados o graves de hiponatremia, el nivel de so-

dio alcanzado en las primeras 24 horas y la capacidad del paciente para tolerar la ingesta de alimentos por vía oral. En caso de que se determine la viabilidad, se puede iniciar el tratamiento con aporte de sal, con una cantidad que puede llegar hasta 18 g al día ^(3,4,5,14).

Según el cálculo de la fórmula de Furst, se determinó que la restricción hídrica con un valor igual o superior a 1 no sería efectiva. Esto indica que la nefrona no elimina agua libre de manera significativa. Ante esta situación, se exploraron alternativas para elevar los niveles de natremia ⁽¹⁶⁾.

El empleo de furosemida se consideró como una medida para aumentar el aclaramiento de agua libre a través de la nefrona, y se demostró su eficacia en este paciente con una osmolaridad urinaria superior a 350. Este enfoque se respalda en la literatura, donde se describe la utilidad de la furosemida en el tratamiento inicial de la hiponatremia. A pesar de las opciones disponibles, el paciente rechazó el uso fuera de etiqueta del carbonato de litio. Además, la falta de disponibilidad de demeclociclina limitó las opciones terapéuticas. Este escenario subraya la importancia de considerar alternativas viables y personalizadas en el tratamiento, adaptándose a la situación del paciente ⁽¹⁷⁾. Algunas revisiones de tratamiento de SADI crónico recomiendan el uso de vaptanes como una alternativa útil en no candidatos a restricción hídrica ni a furosemida, pero este fármaco no estaba disponible en nuestro país ⁽¹⁸⁻²¹⁾.

El uso previo de la solución de urea se ha descrito en una serie de 58 pacientes con hiponatremia, en donde se reportó un aumento 6 mEq/L de sodio a las 24 horas. En otros artículos, se ha reportado su uso en pacientes con SIHAD presentando elevaciones de natremia en los siguientes 4 a 5 días y pocos efectos adversos ^(12,18,22,23). En nuestro caso se administró 28 mg al día, con un seguimiento de la respuesta positiva tras evidenciar la elevación de la natremia mínimo de 2 mmol/l cada día durante 2 días seguidos.

La urea al ser un soluto que se excreta en orina, favoreciendo la eliminación de agua libre en orina, origina una diuresis osmótica al interferir en la reabsorción

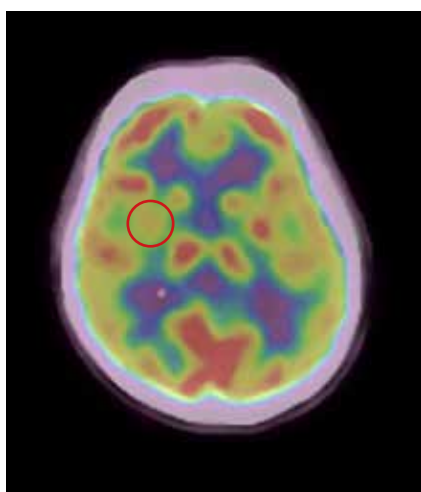


Figura 3. Corte Axial que muestra hipometabolismo a nivel temporal mesial derecho y ausencia de lesión hipermetabólica focal.

Tabla 1. Valores de laboratorio durante hospitalización.

Momento de medición	Terapéutica	Na+ sérico (mEq/L)	Osmolaridad sérica (mOsm/Kg)	Osmolaridad efectiva (mOsm/Kg)
Ingreso Emergencia	Solución salina hipertónica (80 cc/h)	124	258,16	255
24 horas	Solución salina hipertónica (30 cc/h)	129	265,78	258,8
72 horas	Solución salina hipertónica (30 cc/h)	123	253,83	251
Quinto día	Solución salina hipertónica (41 cc/h) + Cápsulas de NaCl (4 g al día)	121	253	251
Sexto día	Solución salina hipertónica (41 cc/h) + Na en dieta mínimo 6 g + Cápsulas de NaCl (6 g al día)	126	252,7	245,9
Segunda semana	Solución salina hipertónica (41 cc/h) + Cápsulas de NaCl (15 g al día) + Furosemida 40 mg al día	126	264	257,9
48 horas posterior a retiro de furosemida	Solución salina hipertónica (10 cc/h) + Cápsulas de NaCl (15 g al día)	120	252,7	245,9
Inicio de fórmula con urea	Cápsulas de urea oral + Cápsulas de NaCl (15 g al día)	121	254,07	248
96 horas después de tratamiento con urea	Cápsulas de urea oral + Cápsulas de NaCl (10 g al día)	129	270	264
Alta médica	Cápsulas de urea oral + Cápsulas de NaCl (4 g al día)	125	262,07	256

de agua en toda la nefrona. Por lo que se ha planteado utilizarlo en casos de hiponatremia eurolémica o hipervolémica con síntomas leves a moderados, con una dosis de aporte de 7,5 a 90 g/día. En casos de hiponatremia con síntomas moderados a graves se puede administrar 0,25 a 0,5 g/kg de urea y la dosis en paciente adulto mayor es 15 g cada 12 horas^(22,23).

Se ha reportado que el uso de urea se puede asociar a una hipercorrección inicial de sodio, deshidratación franca en caso de adultos mayores que no beban agua libremente, además, puede inducir náuseas interfiriendo con la ingesta del paciente⁽²⁴⁻²⁶⁾.

Se debe considerar que el tratamiento y seguimiento del paciente con hiponatremia se realiza en función de la gravedad neurológica, diagnóstico y características del paciente, siendo necesaria la reevaluación para asegurar que la terapia sea indicada en cada momento⁽²⁶⁾. En el caso de nuestro paciente no se pudo realizar un tratamiento continuo con urea y el control ambulatorio no se pudo realizar más allá de los 6 meses del egreso hospitalario, por lo que no se puede des-

cartar una recurrencia de su sintomatología neurológica posterior a ello.

En conclusión, se reporta el caso de un paciente peruano adulto con síndrome de antidiuresis inadecuada idiopático y trastorno neurocognitivo asociado, con una respuesta favorable al tratamiento con urea durante hospitalización, la cual puede ser una opción terapéutica por considerar en los pacientes con afección de este síndrome. Es importante el seguimiento adecuado y adherencia al tratamiento para evitar posibles recurrencias del cuadro clínico en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 2008;3(4):1175-84. DOI: 10.2215/CJN.04431007
- Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIADH: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):991-1001. DOI: 10.1007/s40618-016-0463-3.
- Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Suter-Widmer I, Arici B, Bally M, *et al*. Characteristics and outcomes of patients with profound hyponatraemia due to primary polydipsia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87(5):492-9. DOI: 10.1111/cen.13384.
- Spasovski G, Vanholder R, Alolli B, Annane D, Ball S, Bichet D, *et al*. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología*. 2017;37(4):370-80. DOI: 10.1016/j.nefro.2017.03.021.
- Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017;28(5):1340-9. DOI: 10.1681/ASN.2016101139.
- Goldvaser H, Rozen-Zvi B, Yerushalmi R, Gaftner-Gvili A, Lahav M, Shepshelovich D. Malignancy associated SIADH: Characterization and clinical implications. *Acta Oncologica*. 2016;55(9-10):1190-5. DOI: 10.3109/0284186X.2016.1170198.
- Gross P. Clinical management of SIADH. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2012;3(2):61-73. DOI: 10.1177/2042018812437561.
- Galizia L, Marino GI, Kotsias BA. El litio y su relación con la acuaporina-2 y el canal de sodio ENaC. *Med B Aires*. 2012;72(2):171-5. PMID: 22522861
- Fenske W. Hyponatriämie in der Notaufnahme – häufig gefährlich. *Internist*. 2017;58(10):1042-52. DOI: 10.1007/s00108-017-0315-z.
- Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):788-92. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2001.49157.x.
- García-Maldonado G, Castro-García R de J. Alteraciones endocrinas vinculadas a la prescripción médica de carbonato de litio. Una revisión narrativa. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2019;48(1):35-43. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.01.003.
- de Solà-Morales O, Riera M. Urea for management of the syndrome of inappropriate secretion of

- ADH: A systematic review. *Endocrinol Nutr Engl Ed.* 2014;61(9):486-92. DOI: 10.1016/j.endonu.2014.04.006.
13. Giraldo, J. A., Mejía, M. C. B., & González, J. F. C. Intoxicación por litio. *Revista CES Medicina.* 2016; 30(1), 129-134. DOI: 261146219016.
 14. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, *et al.* Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2018;71(6):772-82. DOI: 10.1053/j.ajkd.2017.12.002.
 15. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Milo G, Shochat T, *et al.* The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Distribution and characterization according to etiologies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):819-24. DOI: 10.1016/j.ejim.2015.10.020.
 16. Mentrastrì G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, *et al.* Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:663-72. DOI: 10.2147/TCRM.S206066.
 17. Miell J, Dhanjal P, Jamooskeeah C. Evidence for the use of demeclocycline in the treatment of hyponatraemia secondary to SIADH: a systematic review. *Int J Clin Pract.* 2015;69(12):1396-417. DOI: 10.1111/ijcp.12713.
 18. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Shochat T, Green H, *et al.* Yield of workup for patients with idiopathic presentation of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Intern Med.* 2016;32:60-4. DOI: 10.1016/j.ejim.2016.03.008.
 19. Mentrastrì G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, Morgese F, Rinaldi S, Berardi R. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag.* 2020;16:663-672. DOI: 10.2147/TCRM.S206066.
 20. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, *et al.* A systematic review of known interventions for the treatment of chronic non-hypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(6):761-71. DOI: 10.1111/cen.13315.
 21. Martin-Grace J, Tomkins M, O'Reilly MW, Thompson CJ, Sherlock M. Approach to the Patient: Hyponatremia and the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD). *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(8):2362-76. DOI: 10.1210/clinem/dgac245.
 22. Rondon-Berrios H. Urea for Chronic Hyponatremia. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):212-8. DOI: 10.1159/000503773.
 23. Barajas-Galindo DE, Ruiz-Sánchez JG, Fernández A, de la Vega IR, Ferrer JC, Roperio-Luis G, *et al.* Consensus document on the management of hyponatraemia of the Acqua Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición (English ed).* 2022;S2530-0180(22):00164-0. DOI: 10.1016/j.endien.2022.11.006
 24. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Critical Care.* 2010;14(5):R184. DOI: 10.1186/cc9292
 25. Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract.* 2012;120(3):c168-72. DOI: 10.1159/000338539
 26. Cancio J, Gonzales A, Gutierrez J, Hernández C, Ruiz D, Runkle I. Guía de buena práctica clínica en Geriátria : Hiponatremia en el Anciano. Manejo de las repercusiones clínicas. 2da Edición. Sociedad Española de Geriátria y Gerontología, Príncipe de Vergara, 57-59. Disponible en: https://www.segg.es/media/descargas/GBPCG_Hiponatremia.pdf