



TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA CON SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

Andrés Navarro Ruiz
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario de Elche

Esquema de la presentación

2

- Qué es hiponatremia
- Qué ocurre durante la hiponatremia
- SIADH
- Tratamiento de las diferentes hiponatremias
- Acuaréticos
- Consecuencias de la hiponatremia
- Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia
- Respuestas del algoritmo a las evaluaciones
- Preguntas



Qué es la hiponatremia

3

- El agua y el sodio están fisiológicamente relacionados
- El sodio es el catión más importante del espacio extravascular.
- Su concentración plasmática normal es de 135-150 mEq/L
- $[\text{Na}^+]$ es el factor más importante para la determinación de la osmolaridad plasmática.
- Definimos la hiponatremia como la reducción de la concentración plasmática $[\text{Na}^+] < 135 \text{ mEq/L}$.

Qué es la hiponatremia

4

- No es una patología sino una consecuencia de algo subyacente
- Es el resultado de una situación patológica en la que el organismo no se puede deshacer del exceso de agua.
- Todas las hiponatremias tienen un componente dilucional, la hiponatremia es un problema del metabolismo del agua
 - ✓ Deficiente ingestión de sodio
 - ✓ Perdida excesiva de sodio
 - ✓ Aporte excesivo de agua
 - ✓ Eliminación anormal de líquidos orgánicos

Distribución líquido en el organismo

5

LIC(2/3)	LEC(1/3)	
	Agua intersticial (2/3)	Plasma (1/3)

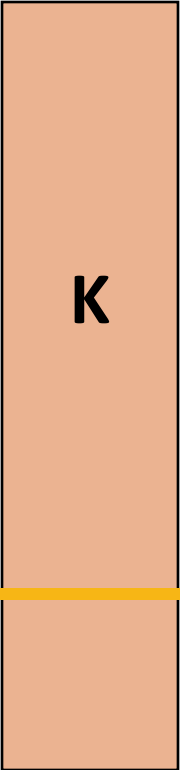
LIC= líquido intracelular

LEC= líquido extracelular

- Ej. En un hombre de 70 Kg, el 60% del peso es agua= 45L
- LIC= 30L
- LEC= 15L → Agua intersticial=10L: Plasma= 5L

$$Osmolalidad\ sérica = 2(Na^+ mEq/L) + \frac{Glucosa\ mg/100ml}{18} + \frac{BUN\ mg/100ml}{2.8}$$

Liquido intracelular



Proteinas

Liquido extracelular

Qué es la hiponatremia

7

- La hiponatremia puede surgir con facilidad cuando:
 - ▣ se administra agua para reponer pérdidas de líquidos que contienen sodio
 - ▣ ingreso de agua mayor que sus pérdidas. (oliguria).
 - ▣ Liberación de agua endógena por catabolismo celular excesivo (ayuno).
 - ▣ Paso de agua al medio intracelular. Ej: sepsis bacteriana.
 - ▣ Bebidas sin solutos (cerveza)

Clasificación de las hiponatremias:

9

OSMOLARIDAD PLASMÁTICA	NORMAL (280-295)	HIPOSMOLAR (<280)	HIPEROSMOLAR (>295)
	<u>Hiponatremia isotónica</u>	<u>Hiponatremia hipotónica</u>	<u>Hiponatremia hipertónica</u>

Hiponatremia isotónica o pseudohiponatremia

10

- Por incremento de otros componentes sanguíneos:
 - Lípidos
 - Proteínas (ej mielóma múltiple)

Hiponatremia hipertónica

11

- Aumento de la osmolalidad por otros solutos
- Hiperglicemia
- Perfusión de soluciones hipertónicas (manitol o glicerol) (en cirugía de próstata y urológica)

Se crea un gradiente osmótico pasando moléculas de agua del LIC al espacio extracelular y provocan la dilución del sodio.

- Al normalizar glucosa o eliminar solutos, se normaliza el sodio.
- No son necesarias medidas especiales para su corrección.

Hiponatremia hipotónica. Verdadera hiponatremia

12

- El sodio está bajo y la osmolaridad también.
- Valorar el estado de hidratación del paciente para descartar hiperhidratación

Clasificación de las hiponatremias:

13

Volúmen plas mático	HIPOVOLÉMICA	ISOVOLÉMICA O EUVOLÉMICA	HIPERVOLÉMICA
	Pérdidas GI Piel Pérdidas renales	SIADH Hipotiroidismo E. Addison	ICC Insuf. Hepática Insuf. Renal

Hiponatremia: causas y tratamiento

15

		OSMOLARIDAD PLASMÁTICA (280-295 mOsmol/L)					
		FALSA HIPONATREMIA		VERDADERA HIPONATEMIA			
		ISOTÓNICA	HIPERTÓNICA	HIPOTÓNICA			
				VEC	Hipovolemica	Hipervolemica	Euvolemica
CAUSAS	Aumento de lípidos o proteínas en plasma	Aumento de sustancias osmóticamente activas (manitol, glicerol, glucosa)	Na en orina > 20 mEq/L	Perdidas renales (tiazidas, diuréticos del asa, Addison, hipoaldosteronismo)	Insuficiencia renal	Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH): Enfermedades pulmonares Alteraciones del SNC Fármacos: carbamacepina, ciclofosfamida, vincristina, clorpropamida, propamida, morfina, indometacina. – Hipotiroidismo – E. de Addison.	
			Na en orina < 20 mEq/L	Perdidas extrarenales (cutáneas, digestivas o tercer espacio)	Cirrosis, síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva	Restricción hídrica Dieta rica en sodio Furosemida vo "Vaptanes"	
TRATAMIENTO	No precisa	De la causa (la glucemia)	Crónica	SSF 0,9 % Suspender diuréticos	Restricción de líquidos y sal		
			Aguda	Na < 115 mEq/L Calcular el déficit de Na* y administrar:	<ul style="list-style-type: none"> Suero salino hipertónico al 3% Furosemida: 1mg/Kg/6-8h 		

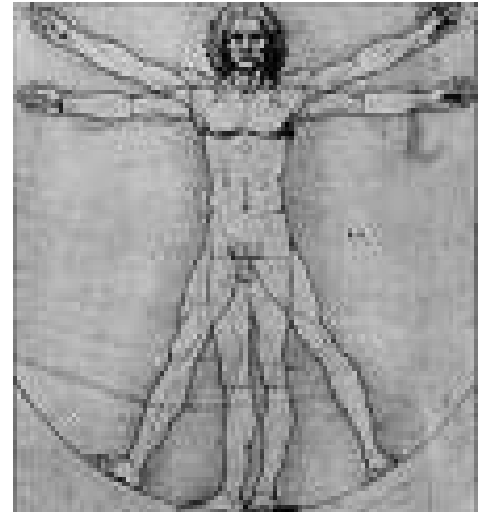
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

16

- El síndrome es la causa más común y cursa con liberación sostenida y no regulada de ADH

- a) hiponatremia dilucional
- b) excreción renal de sodio mantenida
- c) la Osmolaridad urinaria mayor que la plasmática
- d) se han excluido otros problemas

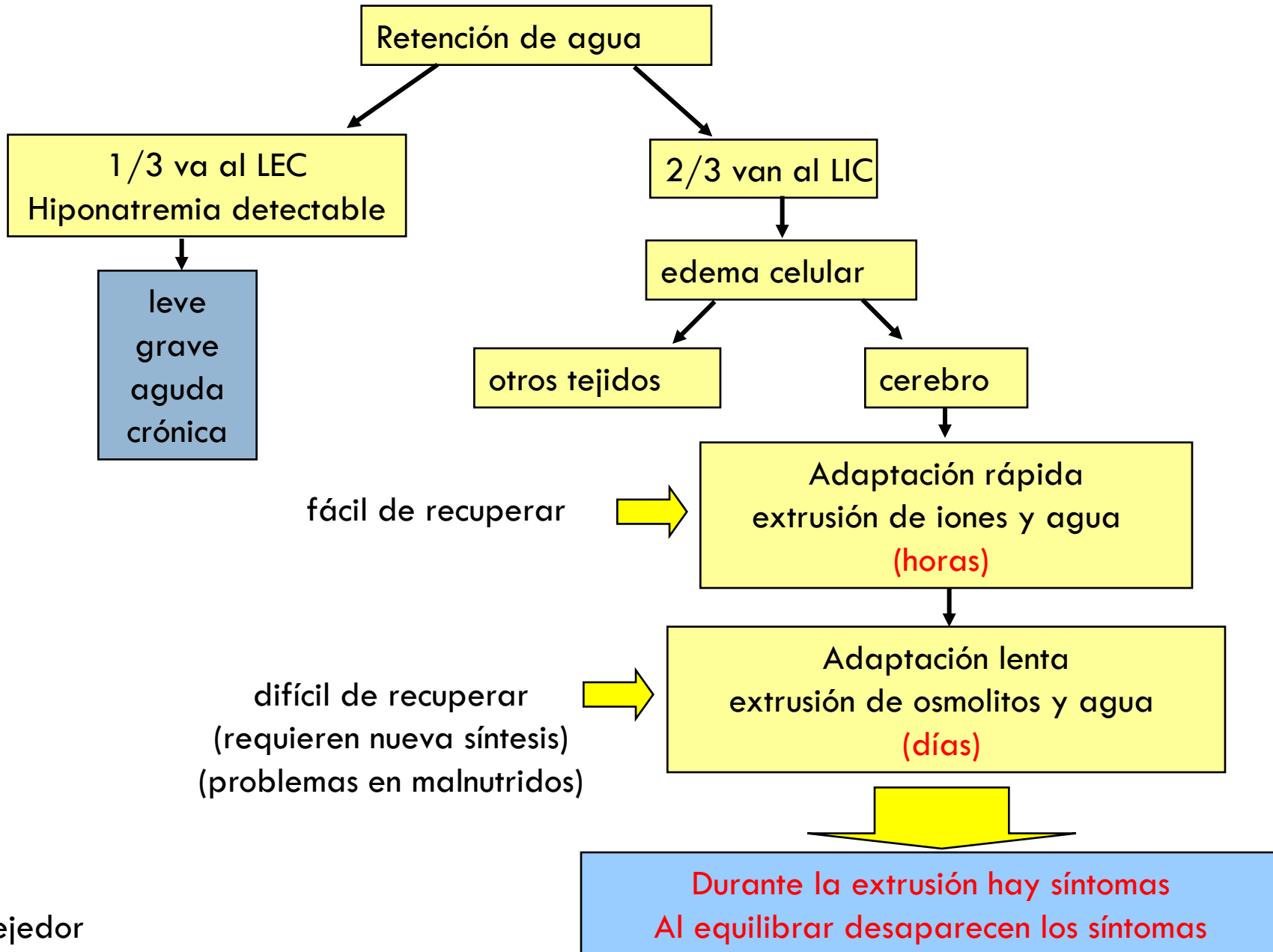
La secreción de ADH es inadecuada, por tanto, no se elimina agua...



CAUSAS DEL SIADH

Producción ectópica ADH	Patología del SNC	Patología respiratoria	Fármacos	Otras causas
Carcinoma Oat cell Ca. faríngeo Ca pancreático Ca gástrico Ca duodeno Timoma Linfoma Ca vesical Mesotelioma Sarcoma de Ewing Ca próstata Neuroblastoma olf.	Infecciones: encefalitis, meningitis, absceso, Tumor cerebral Accidente CV H. subdural H. subaracnoidea Trauma craneal Sde antifosfolípido Lupus eritematoso Hidrocefalia Esclerosis múltiple Sde Guillain-Barre Sde Shy-Drager Porfiria aguda intermitente	Infecciones: neumonia, legionella, absceso pulmonar, tuberculosis, Bronquiectasias Asma Fibrosis quística Ventilación en PP	ISRS AD tricíclicos Carbamazepina Valproato Oxicarbamazepina Clofibrato Clorpropamida Vincristina Vinblastina Ifosfamida Ciclofosfamida Nicotina Narcóticos Antipsicóticos MDMA IECA Ciprofloxacino Etionamida Omeprazol Amiodarona Análogos de AVP Oxitocina	NSIAD Sida Idiopático (viejos) SIADH transitorio Ejercicio extremo Postoperatoria: náusea, dolor, retención urinaria Endocrinopatía: hipotiroidismo, hipocorticismo (tumores pituitaria)

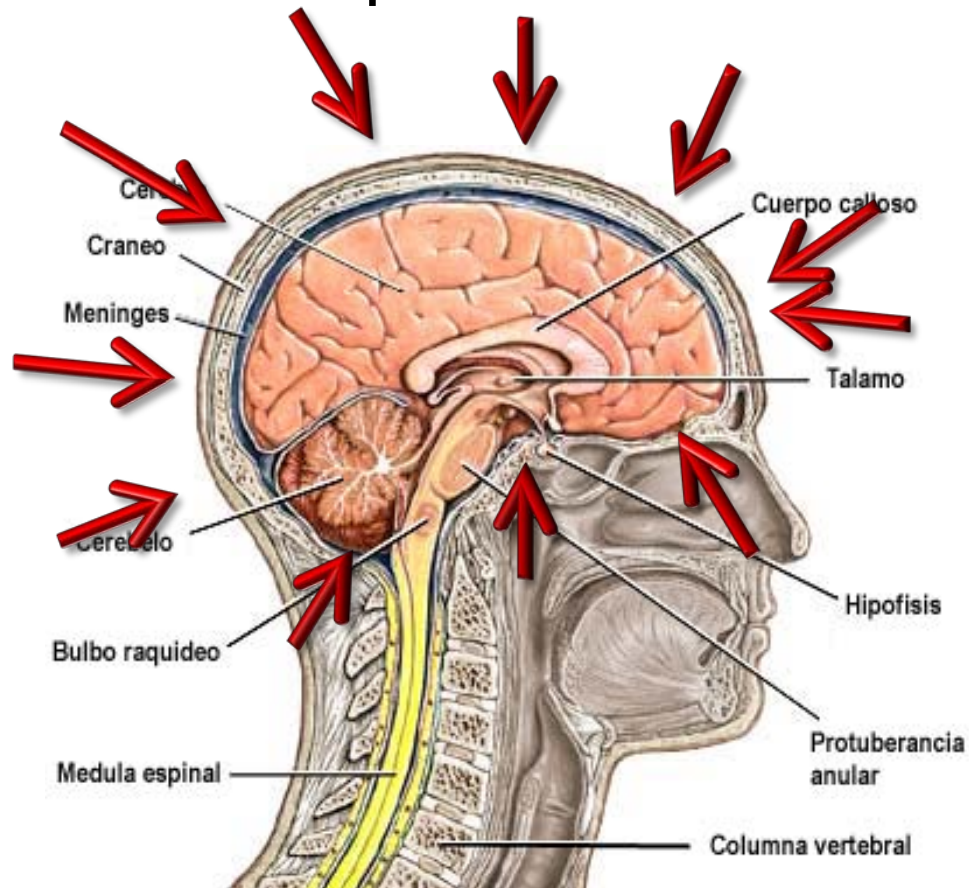
¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?



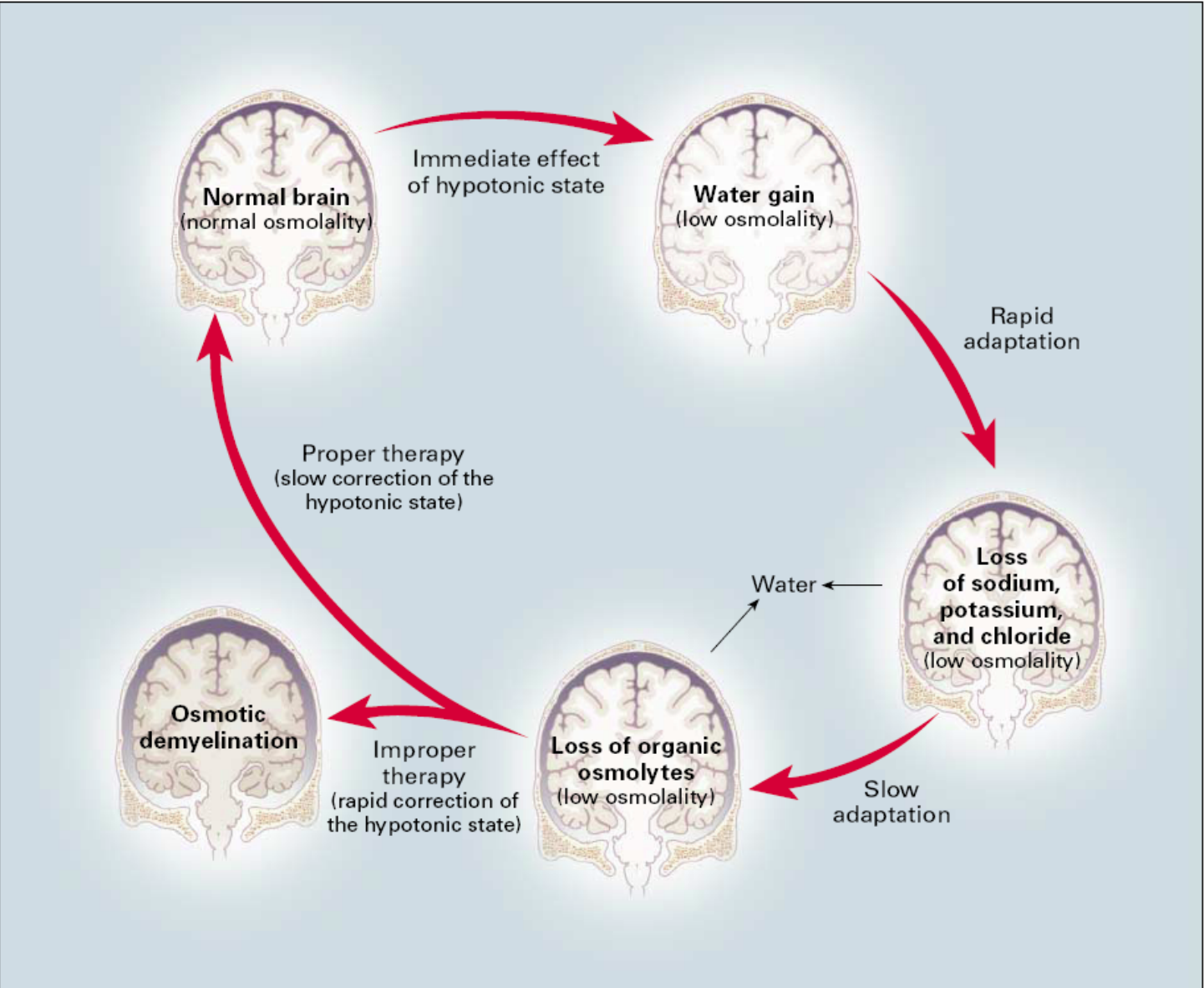
¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?

19

- El encéfalo es el órgano que resulta más sensible a una hiponatremia por estar “encerrado”

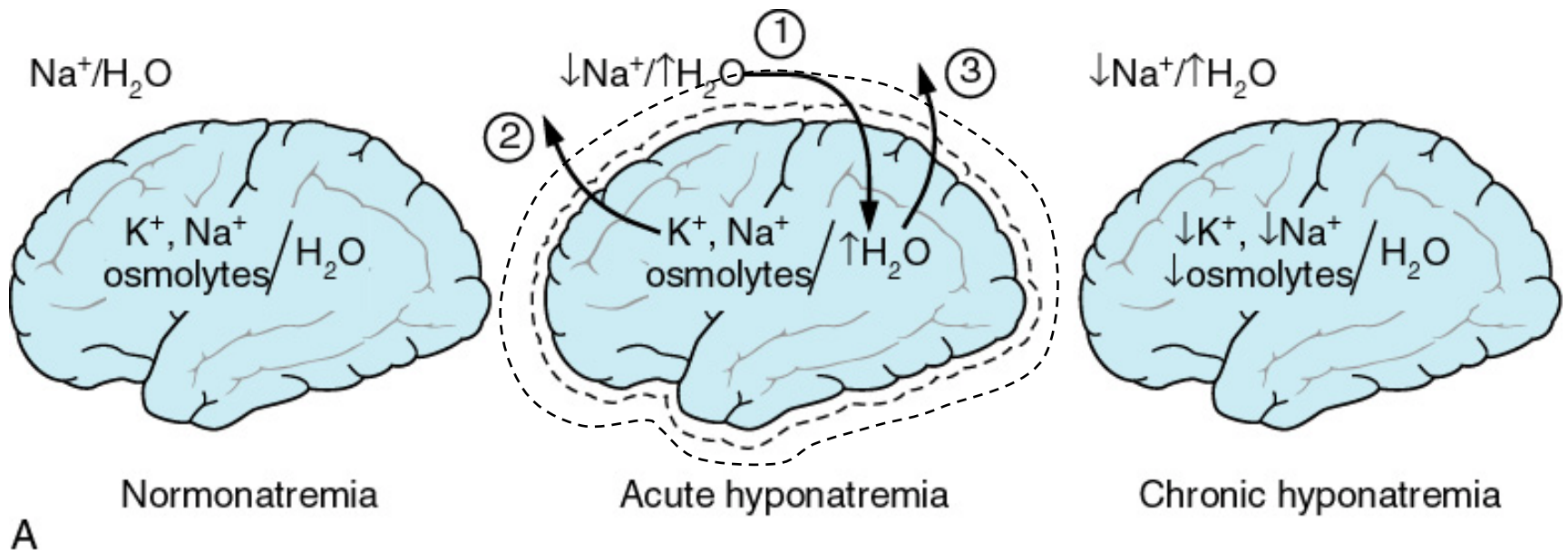


¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?

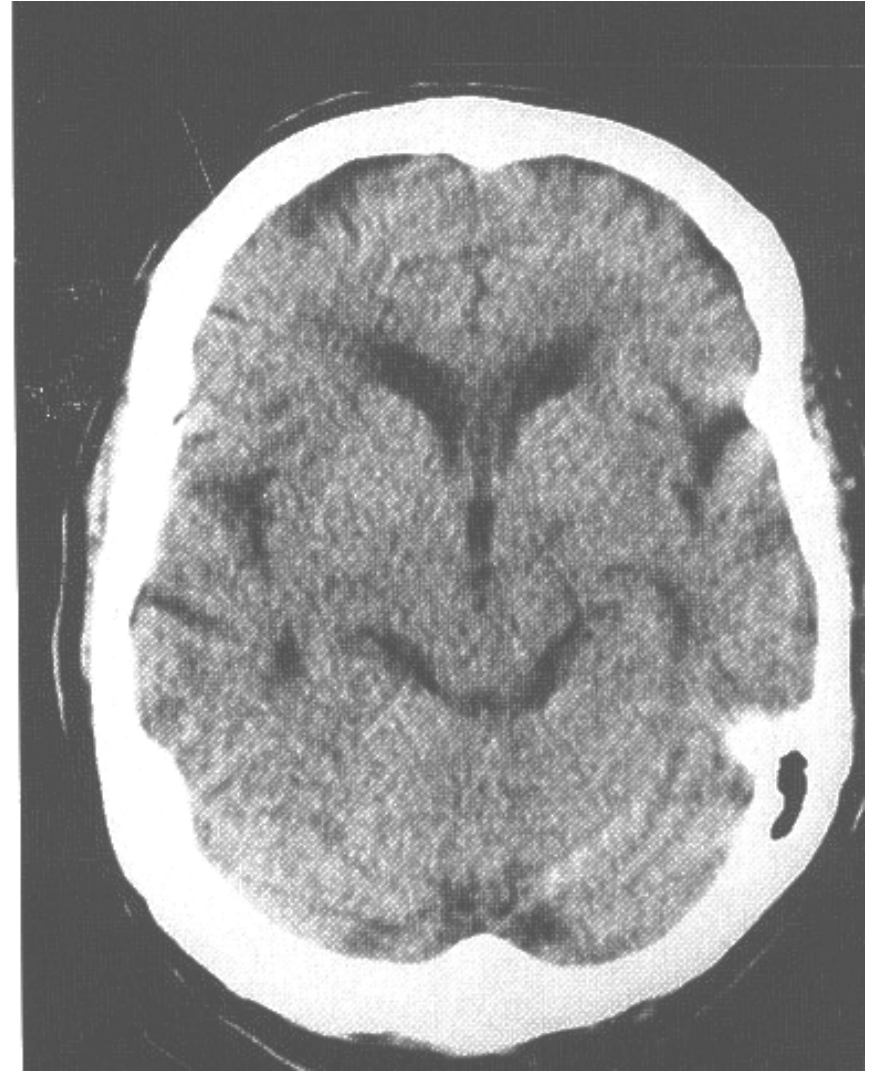
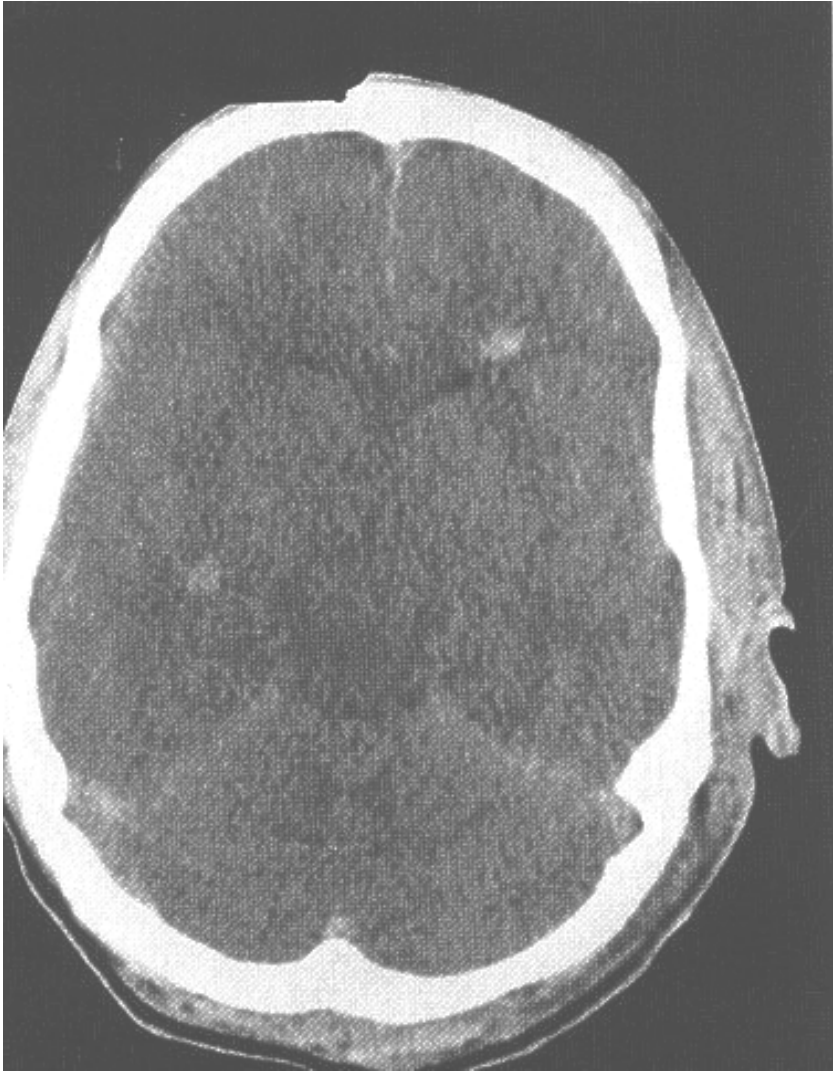


¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?

LA PÉRDIDA DE LA RESERVA CEREBRAL



¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?



Na_p de 117 mEq/l

Diez días después de la corrección

¿QUÉ OCURRE DURANTE LA HIPONATREMIA?

¿CÓMO DE GRAVE ES LA HIPONATREMIA?

PROGRESION SINTOMÁTICA

- Adinamia
- Alt. memoria
- Discalculia
- Cefalea
- Déficit atención

- Letargia
- Confusión
- Agitación
- Inquietud
- Náuseas, vómitos
- Anorexia

- Calambres musculares
- Estupor
- Convulsiones
- Coma
- Muerte

Tratamiento de la hiponatremia aguda

25

- Cronología: <48h, presencia de síntomas
- **Restricción H₂O** a 800 ml/día. Evitar sueros hipotónicos
- **Salino hipertónico 3%** (515 mM); dar sal sin agua. Administrar el volumen mínimo necesario para reponer el Na⁺ perdido.
- **Furosemida**: 20-40 mg i.v./ 8h. La idea es cargarse la contracorriente, para que el T. colector no pueda reabsorber más agua.

Tratamiento de la hiponatremia/SIADH crónica

26

- Restricción de agua y de soluciones hipotónicas
- Tratamiento de la enfermedad de base.
- Si SIADH:
 - ▣ Demeclociclina, (no comercializada).
 - ▣ Litio. 900-1.200 mg/día. Margen terapéutico muy pequeño, que limita su uso
 - ▣ Dieta rica en sal y proteína o urea oral (30 g/d): para aumentar eliminación urinaria de osmoles que arrastran agua
 - ▣ Antagonistas de V2: vaptanes, acuaréticos.

Antagonistas de V₂: vaptanes, acuaréticos

27

- Hasta ahora, restricción de agua en casos leves y la administración cuidadosa de salino en pacientes sintomáticos.
- El manejo no es fácil, sobre todo en pacientes con ICC e hiponatremia importante, por el riesgo de mielinolisis.
- Interés en el desarrollo de fármacos que antagonicen la función del ADH en el riñón, antagonistas del receptor V₂, responsable de la excreción de agua.

Antagonistas de V2: vaptanes, acuaréticos

28

- Solo indicados para el tratamiento de la hiponatremia isovolémica y hipervolémica, contraindicados en la hipovolémica.
- Solo cuando hay síntomas clínicos (cardiovascular, neurológicos, endocrinos y otros desórdenes)
- Asociados con fallo cardiaco, cirrosis o SIADH.
- Los efectos beneficiosos del Tolvaptan en la concentración de sodio, se producen en pacientes con hiponatremia moderada o severa.

Consecuencias de la hiponatremia

- Aumento de la mortalidad y morbilidad en pacientes ingresados con problemas cardíacos, hepáticos o neurológicos
- Hiponatremia crónica leve manifestaciones neurológicas sutiles como problemas de equilibrio, déficit de atención etc. que pueden incrementar el número de caídas.
- Estos síntomas, pueden revertirse con la corrección de la hiponatremia.

Consecuencias de la hiponatremia

30

- Aumenta el **riesgo de caídas**¹
 - ▣ En hiponatremia crónica 126 mmol/l
 - ▣ Asociado a alteraciones de la marcha y a déficit de atención
- Aumenta el **riesgo de fracturas**²
 - ▣ Hiponatremia “asintomática” con $[Na_{+p}]$ medio de 131 en > 65 años, triplica la frecuencia de fracturas
- Aumenta el **riesgo de osteoporosis**³
 - ▣ En modelos animales de SIADH: en 3 meses ($[Na_{+p}]$ 110 mmol/l), reducción 30% masa ósea
 - ▣ En estudio poblacional (NHANESIII): riesgo ajustado de osteoporosis de 2,87 en hiponatremicos (133 mmol/l) vs normonatremicos (141 mmol/l)

¹ Renneboog B et al. Am J Med 2006;119:71.e1-71.e8

² Kengne FG, et al. Q J Med 2008; 101:583–588

³ Verbalis JG et al. J Bone Min Res 2010;25:554–563

Hiponatremia aguda

31

- La hiponatremia afecta al 15-20% de los pacientes hospitalizados
- La hiponatremia se ha identificado como un predictor independiente de complicaciones y muerte en pacientes con enfermedad cardíaca, cirrosis o desordenes neurológicos.
- Datos recientes sugieren que la hiponatremia no solo es un marcador de severidad, sino que también contribuye a la enfermedad, incluso en pacientes con hiponatremia leve crónica, incrementando el riesgo de caídas.

¿CÓMO DE FRECUENTE ES LA HIPONATREMIA?

LA HIPONATREMIA EN EL HOSPITAL

32

Es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados, aunque la prevalencia publicada es variable

< 136 mmol/l presente en el 42,6% de pacientes ingresados (n=43000)¹

< 135 mmol/l presente en el 14,5% de ingresos (N=98411)²

La prevalencia depende del contexto clínico

Postoperatoria: < 130 mmol/l 4,4%³

UCI: < 134 mmol/l 30%⁴

Urgencias: < 134 mmol/l 4%⁵

¹ Hawkins RC, *Clin Chim Acta* 2003; 337:169-172

² Waikar SS, *Am J Med* 2009;122:857-865

³ Chung HM et al. *Arch Intern Med* 1986;146:333-336

⁴ DeVita MV et al. *Clin Nephrol* 1990;34:163-166

⁵ Lee CT, et al. *Am J Emerg Med* 2000;18:264-268.

Impacto presupuestario

33

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s		
	Tolvaptán compr.	Restricción hídrica
Precio unitario (PVL+IVA) *	75,04 €*	-
Posología	15-30-60 mg/día*	
Coste día	75,04€*	-
Coste tratamiento/año	27.389 €	-
Costes asociados a **	administración hospitalaria	
Coste global *** o coste global tratamiento/año	27.389 € (+costes de administración)	-
Coste incremental (diferencial) **** respecto a la terapia de referencia	27.389 €	-

Impacto presupuestario

34

Medida de resultado	Tolvaptán	Placebo	NNT	Coste incremental	Coste/ eficacia incremental
% de pacientes con natremia normalizada al día 30	53%	25%	3.57	2.251 €	8.037 €

Informe génesis

35

- Clasificación GINF “D1” recomendaciones específicas: Pacientes con hiponatremia que presenten las siguientes características:
 - crónica
 - moderada/grave ($<125\text{mEq/L}$)
 - secundaria a SIADH
 - con síntomas clínicos (náuseas, confusión o desorientación atribuibles a la hiponatremia)
 - refractaria a restricción hídrica y tratamientos habituales como: dieta enriquecida en sal, administración oral de urea y fármacos como furosemida, demeclociclina y litio.
 - Se trata de una terapia crónica, que no debe ser usada en pacientes que precisen corrección urgente de la hiponatremia por presentar síntomas neurológicos graves (vómitos, obnubilación, coma, distrés respiratorio, convulsiones), ni en otras situaciones en que se precise revertir una situación aguda derivada de la hiponatremia. *Hiponatremias por causas distintas al SIADH, como la cirrosis o la insuficiencia cardíaca no son indicaciones aprobada en ficha técnica para el uso de este fármaco.*

Tolvaptan - Resumen Conclusiones Evaluaciones

Cataluña	País Vasco	Génesis	H. Bellvitge	H. Guadalajara	H. Vall d'Hebron	H. Virgen del Rocío
No datos en pacientes con sodio <120 mmol/L e hiponatremia sintomática (excluidos de los estudios)	✓	✓	✓	✓	✓	✓
No datos que relacionen administración de Tolvaptán con mejora del pronóstico/sintom	✓	✓	✓	-	-	-
No datos de efectos en morbilidad y mortalidad de pacientes con hiponatremia	✓	✓	✓	✓	-	✓
No posicionamiento sobre inclusión o no en la GFT	<p>A través de protocolo de uso (a elaborar)</p> <p>Elevado coste y evidencia limitada</p>	<p>Uso restringido:</p> <p>2ª línea pacientes de alto riesgo</p>	<p>En GFT con recomendaciones específicas (2ª línea tratamiento vs RH) + protocolo de uso</p>	<p>En GFT Servicio Nefrología</p> <p>Uso off-label (agudos)</p> <p>Caso x caso</p>	<p>A través de protocolo de uso</p>	<p>En GFT con recomendaciones específicas:</p> <p>[Na+] < 130 mEq + síntomas mantenimiento</p>

Variabilidad del tratamiento de la hiponatremia

37

- No consenso
- No estudios en hiponatremias por causas distintas al SIADH (usos especiales)
- Interés en protocolizarla.
- Con este fin, se formó un grupo multidisciplinar compuesto por:
 - ▣ Internistas
 - ▣ Nefrólogos
 - ▣ Endocrinos
 - ▣ Farmacéuticos de hospital

Variabilidad del tratamiento de la hiponatremia

38

- Isabelle Runkle. Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid
- Carles Villabona. Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona
- Antonio Pose. Servicio Medicina Interna H.U. Santiago de Compostela
- Francesc Formiga. Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona
- Alberto Tejedor. Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid
- Esteban Poch. Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona
- Andrés Navarro. Servicio Farmacia Hospitalaria, H.Gral. U. de Elche, Alicante

Variabilidad del tratamiento de la hiponatremia

39

- No consenso
- No estudios en hiponatremias por causas distintas al SIADH (usos especiales)
- Interés en protocolizarla.
- Con este fin, se formó un grupo multidisciplinario compuesto por:
 - ▣ Internistas
 - ▣ Nefrólogos
 - ▣ Endocrinos
 - ▣ Farmacéuticos de hospital
- Con el soporte logístico de OTSUKA®
- Se elaboró el siguiente algoritmo

Posibles respuestas del algoritmo a las Evaluaciones

Informes de evaluación	Regiones/Hospitales	Respuesta Algoritmo de tratamiento
No datos en pacientes con sodio <120 mmol/L e hiponatremia sintomática (excluidos de los estudios)	Cataluña, País Vasco Génesis, H.Bellvitge, H.Guadalajara, H.Vall d'Hebron, H. Virgen del Rocío	No aplica puesto que los pacientes con $[Na^+]_p < 120$ mmol/L seguirían el Algoritmo 1 para el tratamiento agudo. Tolvaptán es para pacientes con $[Na^+]_p < 120$ mmol/L.
No se han establecido beneficios con tolvaptán en cuanto a mejora de la sintomatología de los pacientes con hiponatremia.	Cataluña H.Bellvitge	El algoritmo 2 valora la mejora de la sintomatología de estos pacientes y proporciona una herramienta para su evaluación
En España no existen guías de práctica clínica específicas de hiponatremia	Cataluña	El Algoritmo de tratamiento y el posterior documento de consenso cubrirá ese vacío
Necesidad de realizar control estricto de la concentración de Na^+ al inicio del tratamiento para evitar SDO.	Cataluña	Incluido en el algoritmo.
No hay obligatoriedad de restricción de fluidos o cambio de algunos fármacos incluyendo diuréticos, lo que condiciona los resultados obtenidos con el uso de tolvaptán.	País Vasco Génesis, H. Vall d'Hebron	En las definiciones principales del algoritmo se incluye la "No toma de diuréticos"
No está completamente claro que exista un beneficio clínico tras la corrección de la natremia	País Vasco	Se podrá determinar si existe beneficio o no mediante la medición de las variables clínicas indicadas en cada etapa del algoritmo

Posibles respuestas del algoritmo a las Evaluaciones

Informes de evaluación	Regiones/Hospitales	Respuesta Algoritmo de tratamiento
En hiponatremia severa por SIADH debe usarse tratamiento alternativo ya que tolvaptán no ha sido investigado en esos pacientes	País Vasco	No aplica (ver primer punto)
El tratamiento con tolvaptán es una alternativa de tratamiento a la RH en pacientes con SIADH crónica leve y moderada	H.Bellvitge	El algoritmo 2 especifica el lugar terapéutico de la RH y de tolvaptán en el tratamiento de la HPN no aguda.
Restricción de uso	País Vasco	<p>El algoritmo 2 especifica el lugar terapéutico de tolvaptán en el tratamiento de la HPN no aguda.</p> <p>El algoritmo introduce pautas para monitorizar progresión del paciente, cambiar y/o interrumpir el tratamiento cuando sea necesario.</p>
Utilización mediante protocolo	Cataluña, País Vasco H.Bellvitge, H. Vall d'Hebron	<p>El Algoritmo de tratamiento cubrirá ese vacío, ofreciendo la armonización de la aproximación terapéutica entre las diferentes especialidades médicas implicadas.</p> <p>Introduce pautas para un diagnóstico adecuado, asegurando que todos los pacientes que han de recibir tratamiento lo hacen y descartando aquéllos en los que no sea necesario</p>

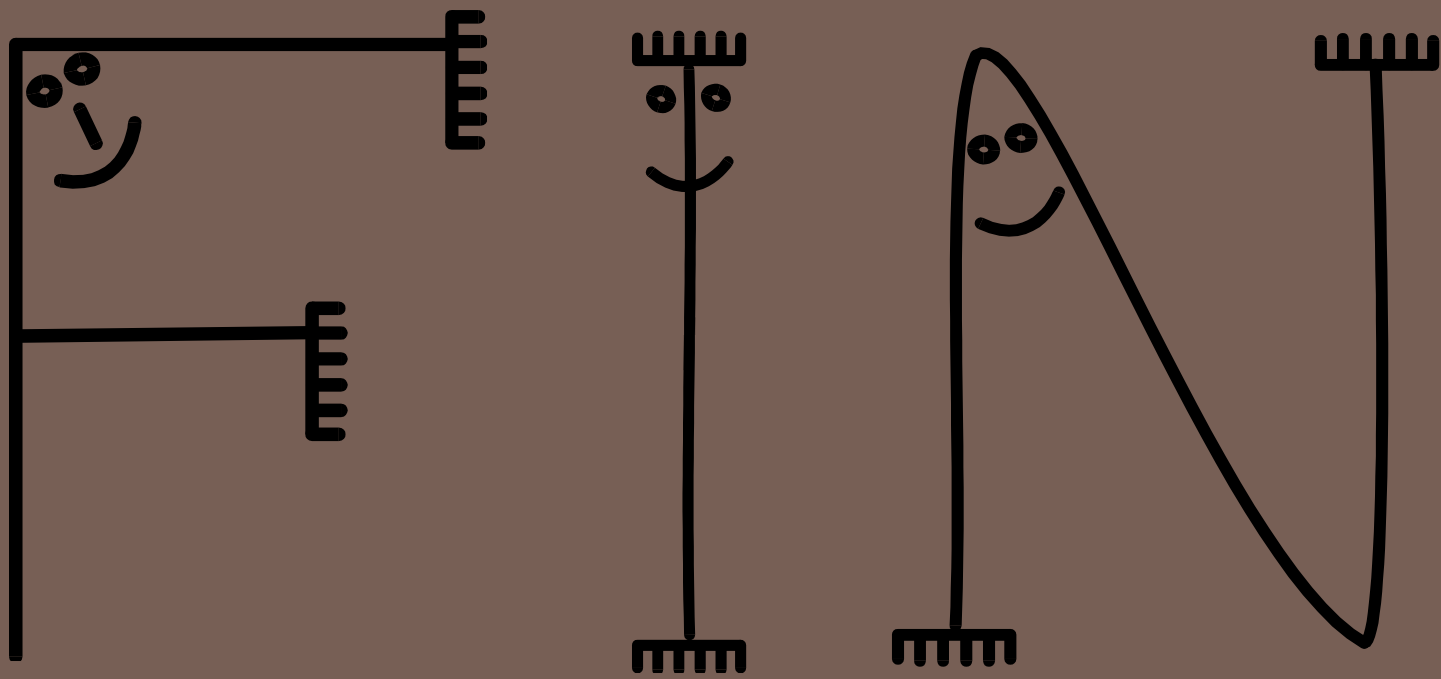
Posibles medidas: Futuro estudio observacional

- Consecuencias diagnóstico erróneo: costes/morbilidad
- tiempo desde administración de tolvaptán hasta la normalización del Na/desaparición sintomatología clínica
- tiempo de estancia hospitalaria
- número de reingresos hospitalarios por desnormalización de HPN
- impacto retraso introducción tolvaptán (prognosis pacientes antes de comenzar tolvaptán): carga empeoramiento síntomas clínicos – coste tratamiento para su resolución
- duración total tratamiento con tolvaptán, en hospital y fuera, segmentando por causa subyacente
- estado paciente tras alta hospitalaria

Agradecimientos

43

- Ana Murcia – Servicio de Farmacia HGU Elche
- Alberto Tejedor – Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid
- Alicia Gil Aguirre – Consultoría Estratégica Regulatorio y Acceso al Mercado
- Lab. Otsuka (logística)



navarro_and@gva.es

Andrés Navarro Ruiz
Servicio de Farmacia
Hospital General Universitario de Elche

