



Urea en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética crónico: suplemento dietético o fármaco

Urea in chronic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: dietary supplement or drug

La hiponatremia (natremia sérica < 135 mmol/L) es el principal trastorno electrolítico tanto a nivel ambulatorio como a nivel hospitalario. En pacientes con nutrición artificial la frecuencia es aún mayor, alcanzando cifras de un 26 % en pacientes con nutrición enteral (1) y 30 % en pacientes con nutrición parenteral (2) frente al 19 % documentado en población general (3). Este trastorno electrolítico, incluso con cifras de natremia próximas a la eunatremia (natremia > 130 mmol/L) asocia una mayor mortalidad y comorbilidad, afectando a las capacidades cognitivas, la marcha y al riesgo de caídas. En pacientes con nutrición artificial por vía parenteral la presencia de hiponatremia mantenida (75 % de las natremias < 135 mmol) se ha relacionado con un incremento significativo de la mortalidad intrahospitalaria (4). La corrección de la hiponatremia crónica, tras alcanzar cifras mantenidas de eunatremia (> 135 mmol/L), se ha asociado una mejoría significativa en la estabilidad de la marcha y muy probablemente de la mortalidad, según sugiere Corona y cols. en su último metaanálisis (5). Sin embargo, si el incremento de la natremia es muy rápido y excede los límites establecidos, puede originar la aparición del síndrome de desmielinización osmótica (SDO), especialmente en pacientes con hiponatremia crónica y factores de riesgo asociado, como el alcoholismo, la malnutrición, el uso prolongado de diuréticos o la hipopotasemia.

Tanto en pacientes con nutrición artificial como en pacientes sin este soporte, la principal etiología de la hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), representando un 46 % de las hiponatremias en nutrición parenteral (6) y un 67 % en nutrición enteral (7).

El tratamiento del SIADH crónico, en ausencia de clínica neurológica grave, se basa fundamentalmente en cuatro terapias: restricción de líquidos, uso conjunto de suplementos de sal y furosemida, urea y tolvaptán. La eficacia de la restricción de líquidos y de la terapia con furosemida/suplementos de sal, según series de casos y estudios observacionales, es limitada y está condicionada por la capacidad renal de aclaramiento de agua libre y la cifra de osmolalidad urinaria, respectivamente (8). Por otra parte, no es factible su uso en los cuadros de SIADH crónico. Por el contrario, tolvaptán ha demostrado en ensayos clínicos randomizados, seguridad y eficacia en la consecución de precoz de la eunatremia (100 % a los 4 días) y su mantenimiento a largo plazo (4 años). Respecto al riesgo de sobrecorrección (incrementos de natremia > 12 mmol en 24 horas), se ha documentado una frecuencia del 4,6 % en pacientes con SIADH e inicio con dosis 15 mg. Sin embargo, su inicio a dosis 7,5 mg, monitorizando la natremia a las 6 horas del inicio y aplicando suero glucosado en el caso de un incremento mayor de 6, no ha asociado casos de sobrecorrección (9). La aplicación de este protocolo implica iniciar el fármaco a nivel hospitalario y limita su inicio a nivel ambulatorio. Por ello, a este nivel en los últimos años, se ha incrementado sustancialmente el uso de urea. La urea considerada un suplemento dietético actúa a nivel renal como un diurético osmótico facilitando la excreción renal de agua libre. A su vez facilita la reabsorción renal de sodio disminuyendo la natriuresis, favoreciendo por ambos mecanismos el incremento de la natremia en pacientes con SIADH. Según series de casos clínicos y estudios observacionales, recogidos en una revisión sistemática reciente se han objetivado incrementos de natremia de

editorial

5 mmol/l y 10 mmol/L a las 24 horas y a los 5 días, respectivamente y sin documentarse casos de sobrecorrección ni de SDO (10). Obteniéndose mayores tasas de eunatremia con dosis de 30 g/día y una limitación relativa del consumo de líquidos a 1,5 litros al día. En un reciente análisis retrospectivo de 212 pacientes con SIADH, donde se comparó el uso de urea (15 g/día) frente a 1 litro de restricción de líquidos/día el 59,8 % de los pacientes con urea frente al 42 % de los pacientes con restricción de líquidos presentaron eunatremia al alta hospitalaria, lográndolo a los 6 días los pacientes con urea y a los 8 los pacientes con restricción hídrica (11), sin objetivarse tampoco ningún caso de sobrecorrección y registrando como principales efectos adversos la disgeusia y dolor abdominal. Estos efectos adversos han sido descritos también en otros estudios observacionales a consecuencia de la palatabilidad del preparado, atenuada en las últimas formulaciones ya saborizadas. En todos los análisis realizados el incremento de natremia se acompaña de un aumento significativo de las cifras de urea, que no asocian un deterioro de la función renal y ni desarrollo de hipovolemia. Incluso, este incremento de urea plasmática podría interpretarse como un marcador indirecto de adherencia al tratamiento.

En resumen, el SIADH crónico representa un desafío clínico frecuente y relevante, especialmente en pacientes con nutrición artificial. Aunque el tolvaptán ha mostrado eficacia y seguridad en estudios clínicos, su inicio a nivel ambulatorio está limitado. En este contexto, la urea, tradicionalmente considerada un suplemento dietético, emerge como una alternativa terapéutica eficaz, segura y de fácil manejo ambulatorio. Su capacidad para incrementar la natremia sin riesgo de sobrecorrección ni deterioro renal, junto con su bajo coste, refuerza su potencial como fármaco útil en el tratamiento del SIADH. No obstante, se requieren más estudios que avalen su uso prolongado y perfil de seguridad a largo plazo.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Emilia Gómez Hoyos, Daniel de Luis Román

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Centro de Investigación de Endocrinología y Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid. Valladolid

Bibliografía

- Serrano Valles C, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Primo Martín P, Jiménez Sahagún R, García Calvo S, et al. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. *Nut Hosp* 2022;39(4):723-7.
- Gómez-Hoyos E, Buigues AO, Ballesteros Pomar MD, Casariego AV, Delgado YG, Ocón Bretón MJ, et al. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr* 2019;38(6):2639-44. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.11.014
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122(9):857-65. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.01.027
- Gomez Hoyos E, Cuesta M, Del Prado-González N, Matía P, Perez Ferre N, De Luis DA, et al. Prevalence of Hyponatremia and Its Associated Morbimortality in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Ann Nutr Metab* 2017;71:1-7. DOI: 10.1159/000477675
- Corona G, Giuliani C, Verbalis J, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia Improvement Is Associated with a Reduced Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS One* 2015;10:e0124105. DOI: 10.1371/journal.pone.0124105
- Ortolá Buigues A, Gómez-Hoyos E, Ballesteros Pomar M, Vidal Casariego A, García Delgado Y, Ocón Bretón M, et al. Aetiological diagnosis of hyponatraemia in non-critical patients on totalparenteral nutrition: A prospective multicentre study. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2022;69:160-7. DOI: 10.1016/j.endinu.2021.02.006
- García S, Gómez-Hoyos E, Ortolá A, Serrano C, López JJ, Torres B, et al. Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(Espec Cong 2):346-90.
- Warren Am, Grossmann M, Christ-Crain M, Russell N. Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: From Pathophysiology to Management. *Endocrine Reviews* 2023;44: 819-61. DOI: 10.1210/endo/bnad010
- Ramos E, Barrio E, de Miguel P, Cuesta M, Fernandez L, Sáez de Parayuelo MV, et al. Initiation of tolvaptan therapy formild/moderate chronic SIADH-induced hyponatremia in a day-ward. *Endocr Abstr* 2018;56:P754.78. DOI: 10.1530/endoabs.56.P754
- Wendt R, Fenves AZ, Geisler BP. Use of Urea for the Syndrome of Inappropriate Secretion of antidiuretic Hormone: A systematic Review. *JAMA Net Open*. 2023;6(10):e2340313. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.40313
- Martínez González A, González Nunes M, Llopiz Castedo J, Rodeiro Escobar P, Silva Sousa JI, Rodríguez Pulian J, et al. Siero Peña C. Efectividad de la administración de un complemento dietético (urea oral) para el tratamiento de la hiponatremia en el SIADH. *Nutr Hosp* 2024. DOI: 10.20960/nh.05516