

CONFLICTOS DE INTERÉS

Antonio Pose ha trabajado como consultor de Otsuka y ha impartido sesiones esponsorizadas por Otsuka

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO HIPONATREMIA EUVOLEMICA
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

DALLAS HEART STUDY

3.551 individuos incluidos, con una edad media de 43 años, seguidos durante 8,4 años

	PREVALENCIA	MORTALIDAD RR	MORTALIDAD AJUSTADA
HIPONATREMIA	6.9%	1.94	1,75

Ajuste por edad, sexo, etnia, diabetes, hipertensión, dislipemia, tabaquismo, consumo de alcohol, función renal, proteína C reactiva, uso de antiepilépticos, historia de <u>insuficiencia cardiaca</u>, cirrosis y cáncer

HIPONATREMIA: EL TRASTORNO HIDROELECTROLÍTICO MÁS FRECUENTE EN EL HOSPITAL

¿DONDE SE VE MAS?	% de Hiponatremia en cualquier momento del ingreso
SIDA	38%*1
Cirrosis	30-35%**2,3
Cuidados Intensivos	30% *10
Neumonia	23%*4
INSUFICIENCIA CARDIACA	~ 20 %*** ^{5,6}
Postoperatorio	4.4%**7
Urgencias	4% *11
Oncología	3.7%**8

^{1.} Tang WW, et al. Am J Med. 1993;94(2):169-174.

10 DeVita MV et al Clin Nephrol 1990: 34:163-166

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

12 Miller M et al. J Am Geriatr Soc 1995;43:1410-1413

*[Na+] en plasma < 135 mmol/l;

** [Na+] en plasma < 130 mmol/l;

*** [Na+] en plasma < 136

mmol/l

^{2.} Porcel A, et al. Arch Intern Med. 2002;162:323-328.

^{3.} Borroni G, et al. *Dig Liver Dis.* 2000;32:605–610.

^{4.} Torres JM, et al. Chest. 1998 Feb;113(2):387-90.

^{5.} Gheorghiade M, et al. *JAMA*. 2004;291:1963-1971.

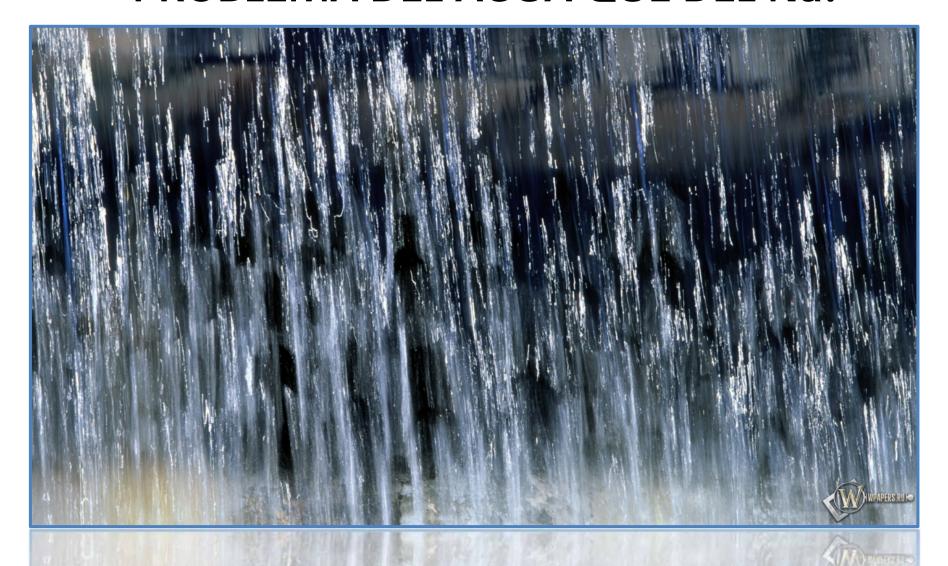
^{6.} Gheorghiade M, et al. Euro Heart J. 2007;28:980-988.

^{7.} Chung H-M, et al. *Arch Intern Med.* 1986;146:333–336.

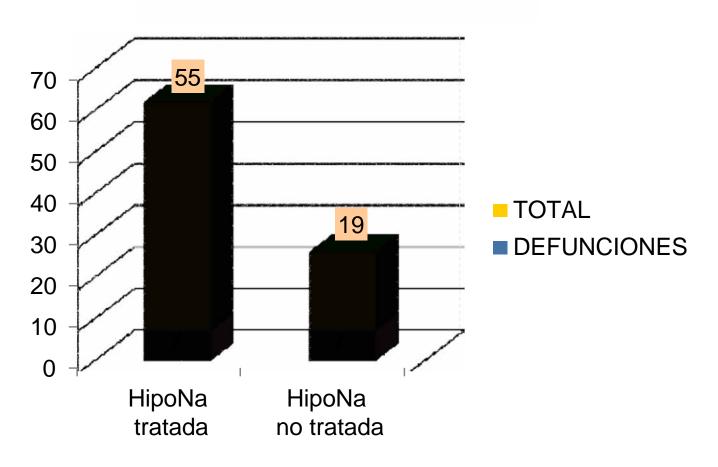
^{8.} Berghmans T, et al. Support Care Cancer 1999; 8(3): 192-197.

^{9.} Hoorn EJ, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:70-76.

LA HIPONATREMIA ES MÁS UN PROBLEMA DEL AGUA QUE DEL Na!



EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA SE ASOCIA A UNA MENOR MORTALIDAD

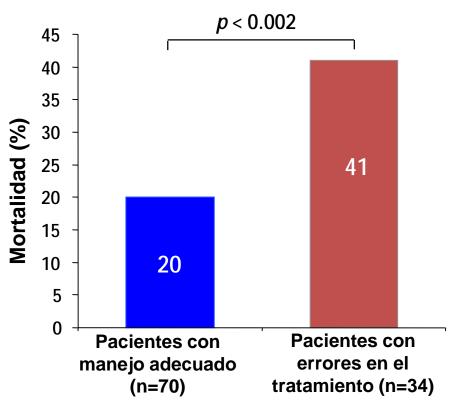


Mortalidad
Tratados (7/55) 12,7%
No tratados (7/19) 36,8%

LOS ERRORES DE MANEJO AUMENTAN LA MORTALIDAD

42% DE LOS DIAGNOSTICOS PRESENTAN ERRORES O INCONSISTENCIAS CON LOS DATOS CLÍNICOS DIPONIBLES

Mortalidad en 104 pacientes con hiponatremia tratada [Na+] p < 125 mmol/L



1. Huda MSB, et al. *Postgrad Med J.* 2006;82:216-219.

Outcome measure	Undercorrection (n=87)	Optimal correction (n=211)	Overcorrection (n=114)	Total (N=412)	P value
Osmotic demyelination syndrome	0 (0)	0 (0)	1 (1)	1 (0)	.27
Survival to discharge	78 (88)	200 (95)	108 (95)	386 (94)	.22
Odds ratio (95% CI) of death at di	ischarge				
Unadjusted	2.1 (0.8-5.3)	1.0 [Reference]	1.0 (0.4-2.8)		.23
Adjusted ^c	2.2 (0.8-5.6)	1.0 [Reference]	1.0 (0.4-3.1)	***	.24
In-hospital length of stay, d	5 (3-8)	5 (3-8)	4 (2-8)	5 (3-8)	.10
ICU length of stay, d	2 (1-4)	2 (1-3)	2 (1-3)	2 (1-3)	.98
Between group differences in hosp	ital length of stay, d				
Unadjusted	9 (2-17)	0 [Reference]	1 (-6 to 7)	***	.02
Adjusted -	9 (2-17)	0 [Reference]	I (-6 to 7)	***	.04
Between group difference in ICU le	ength of stay, d				
Unadjusted	I (-I to 2)	0 [Reference]	I (-I to 2)	***	.4
Adjusted	1 (-1 to 2)	0 [Reference]	1 (-1 to 2)	***	.58

^{*}ICU = intensive care unit.

disease, moderate to severe chronic lidney disease, and corrected admission serum sodium level.

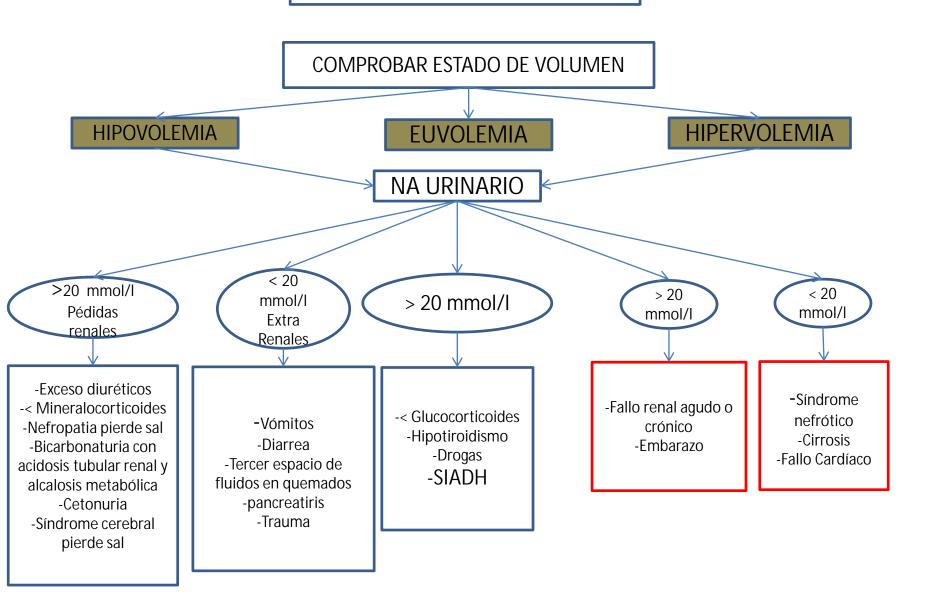
Between group differences in hospital and ICU length of stay are reported as difference in days (95% confidence interval for difference). "Adjusted for use of hypertonic saline, age at admission, Charlson comorbidity score, congestive cardiac failure, circhosis or chronic liver

"Data are reported as median (interquantite range) or median (range) for continuous variables are reserved that we have a second of the continuous variables are reserved to a company or consistence were

^bData are reported as median (interquartile range) or median (range) for continuous variables and number (percentage) for categorical variables. Between group differences in hospital and ICU length of stay are reported as difference in days (95% confidence interval for difference).

^cAdjusted for use of hypertonic saline, age at admission, Charlson comorbidity score, congestive cardiac failure, cirrhosis or chronic liver disease, moderate to severe chronic kidney disease, and corrected admission serum sodium level.

HIPONATREMIA HIPOTÓNICA



- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Isabelle Runkle^a, Carles Villabona^b, Andrés Navarro^c, Antonio Pose^d, Francesc Formiga^e, Alberto Tejedor^f, Esteban Poch^g

a Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid b Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona c Servicio Farmacia Hospitalaria, H.Gral. U. de Elche, Alicante g Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona

d Servicio Medicina Interna H.U. Santiago de Compostela e Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona f Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, MadriD

Definiciones principales

SIADH1: (diagnóstico de exclusión)

- Hiponatremia con euvolemia clínica:
- Descartado volumen circulante eficaz bajo (TO normal, PV normal, no ortostatismo, no ascitis ni edemas)
- No toma de diuréticos
- No insuficiencia adrenal, no hipotiroidismo, no insuficiencia renal
- No situaciones de estímulo fisiológico de la ADH (postoperatorio, dolor, etc.)

1 Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

2 Hormona antidiurética

TO = Tensión ocular

[Na+p] = Concentración plasmática de sodio

Osmop = Osmolalidad plasmática Osmou = Osmolalidad urinaria

[Na+u] = Concentración urinaria de sodio

DIAGNÓSTICO DE SIADH

Isabelle Runkle^a, Carles Villabona^b, Andrés Navarro^c, Antonio Pose^d, Francesc Formiga^e, Alberto Tejedor^f, Esteban Poch^g

a Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid b Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona c Servicio Farmacia Hospitalaria, H.Gral. U. de Elche, Alicante f Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, MadriD g Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona

d Servicio Medicina Interna H.U. Santiago de Compostela e Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona

- [Na+p] < 135 mmol/L
- Osmop < 275 mOsm/kg
- Osmou > 100 mOsm/kg
- [Na+u] > 40 mmol/L en condiciones de aporte suficiente de sodio

1 Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

2 Hormona antidiurética

TO = Tensión ocular

PV = Presión venosa central

[Na+p] = Concentración plasmática de sodio

Osmop = Osmolalidad plasmática

Osmou = Osmolalidad urinaria

[Na+u] = Concentración urinaria de sodio

INTERCONSULTA COT



Paciente de 93 a, con muy buena calidad de vida, No ttos previos.

2 semanas antes del ingreso se cae, se encama. Apenas come ni bebe, se queja.

En Urgencias se confirma fractura de cadera, con paciente estuporosa y se evidencia un Na de 120 Meq/l., con urea 32, K:4 Meq/l. La osmolaridad plasmática: 245 mOsm/l, Osmolaridad en orina: 485 mOsm/kg. Na en orina: 37 MEq/l.

Se trata con salino 1000 cc/día y Seguril, pasando el Na a 124 Meq/l a los 4 días. Ante la persistencia del estado estuporoso e hiponatremia se interconsulta a MI.

Algoritmo de Tratamiento de la HIPONATREMIA

Isabelle Runkle¹, Carles Villabona², Andrés Navarro², Antonio Pose⁴, Francesc Formiga⁵, Alberto Tejedor⁶, Esteban Poch⁷

- 1 Servicio Endocrinología, H.U. Clínico San Carlos, Madrid
- 2 Servicio Endocrinología, H.U. Bellvitge, Barcelona
- 3 Servicio Farmacia Hospitalaria, H. Gral. U. de Elche, Alicante
- 4 Servicio Medicina Interna, H.U. Santiago de Compostela
- 5 Servicio Medicina Interna, H.U. Bellvitge, Barcelona
- 6 Servicio Nefrología, H.U. Gregorio Marañón, Madrid
- 7 Servicio Nefrología, H.U. Clínic, Barcelona

Documento elaborado en enero de 2012







Página 1 de 8



Guía de buena práctica clínica en GERIATRÍA

HIPONATREMIA EN EL ANCIANO. MANEJO DE LAS REPERCUSIONES CLÍNICAS

INTRODUCCIÓN. ENVEJECIMIENTO Y SODIO Dr. José Manuel Cancio Trujillo	7
DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA Dr. Alfonso González Ramírez	21
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL ANCIANO Dr. José Gutiérrez Rodríguez	41
HIPONATREMIA EN SITUACIONES ESPECIALES Dra. Carmen Pablos Hernández	49
TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA Dra. Isabelle Runkle de la Vega Dr. Domingo Ruiz Hidalgo	59

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO:

Normalización de las concentraciones plasmáticas de sodio [(Na+ p)] > 135 mmol/l

TOLVAPTAN

FACTORES QUE FAVORECEN APLICAR ALGORITMO 1:

- Mujer en edad fértil
- Edad pediátrica
- Patologia craneal expansiva
- Hipoxemia (p0 $_{2a}$ < 70 mmol/L)
- [(Na+ p)] < 1.20 mmol/l

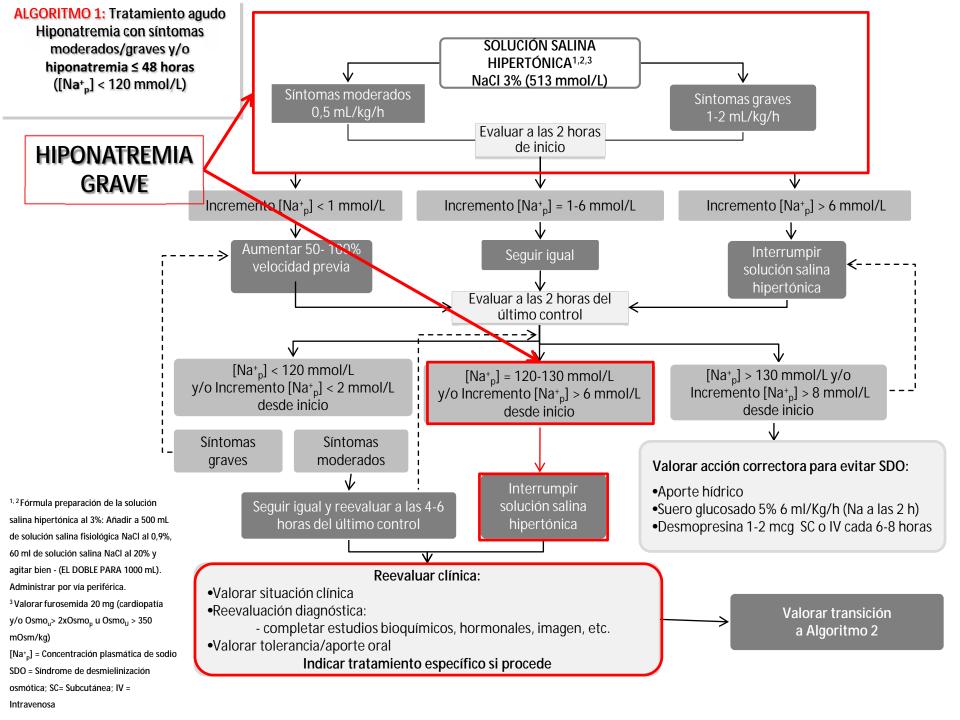
Habitualmente < 48 horas

FACTORES QUE FAVORECEN APLICAR ALGORITMO 2:

- Malnutrición
- Hipocalemia: asociar CIK*
- Anciano frágil
- [(Na+ p)] > 120 mmol/l

Habitualmente > 48 horas

Recoger muestra de orina reciente al inicio y determinar iones y osmolalidad en plasma y orina Corregir Hipoxemia



ALGORITMO 2:

TRATAMIENTO NO AGUDO SÍNTOMAS MODERADOS/LEVES Y/O HIPONATREMIA > 48 HORAS ASEGURAR APORTE MÍNIMO DE 5 G/DÍA DE NACL VÍA ORAL $([NA^+_P] \ge 120 \text{ MMOL/L})$

TRATAMIENTO DE ELECCIÓN LA RESTRICCIÓN HÍDRICA





CLEARANCE DE AGUA LIBRE DE ELECTROLITOS

- Convertir el clearance de agua libre en clearance de agua libre de electrolitos
 - Sustituir la osmolaridad urinaria por la suma del Na+K urinario
 - Sustitutir la osmolaridad sérica por el sodio sérico

$$CH_2O = V \times (1 - Osm_o/Osm_p)$$

Clearance agua libre

$$C_{H_2O} = V \cdot \stackrel{\leftarrow}{e} - \frac{U_{osm}}{P_{osm}} \stackrel{\rightarrow}{\mathbf{U}}$$

Clearance agua libre electrolitos

$$C_{EFW} = V \, \stackrel{\overset{ alpha}{\acute{e}}}{\stackrel{ alpha}{\ddot{e}}} - \, rac{U_{Na} + U_{K}}{P_{Na}} \stackrel{\overset{ alpha}{\dot{\mathbf{u}}}}{\overset{ alpha}{\dot{\mathbf{u}}}} \, \stackrel{ alpha}{\dot{\mathbf{u}}}$$

Na _{orina} +K _{orina} /Na _{plasma}	Interpretación CeH₂O
≥1	negativo("reabsorción")
0.5-1	limitado
< 0.5	positivo("excreción)

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA "CRÓNICA" ASOCIADA AL SIADH



Restricción hídrica: sólo es eficaz si el paciente está eliminando agua libre de electrolitos

*Ingesta de líquido recomendada según electrolitos en orina		
Na _{orina} +K _{orina} /Na _{plasma}	Ingesta líquida	
< 0,5 0,5-1 > 1	< 1000 ml/día < 500 ml/día probablemente ineficaz	



Aporte de solutos: aumentan la excreción obligada de agua libre

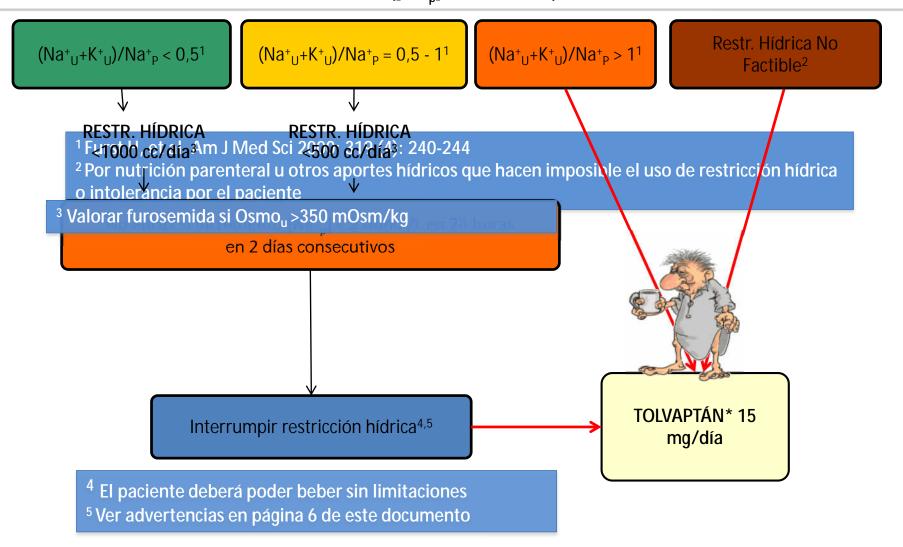
- Cloruro sódico (cápsulas 1g): 2g/8h v.o.
- Urea (sobres 15g): 15g/12h v.o.

CH₂O= V x (1 - Osm_o/ Osm_p)

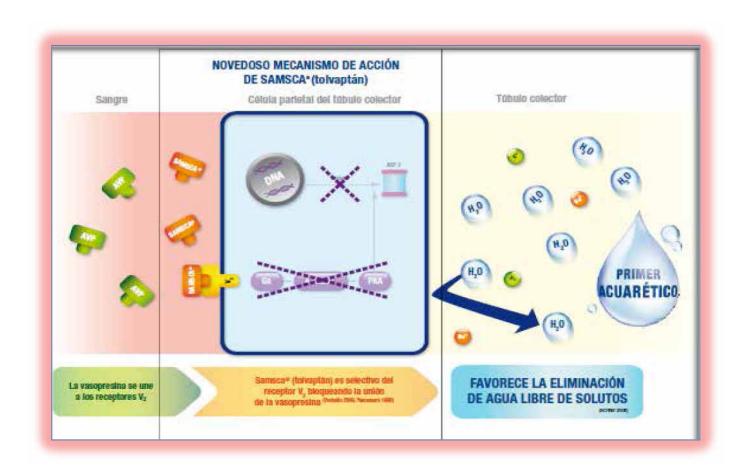


Fármacos (demeclociclina, litio, vaptanes)

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral $([Na^+_p] \ge 120 \text{ mmol/L})$

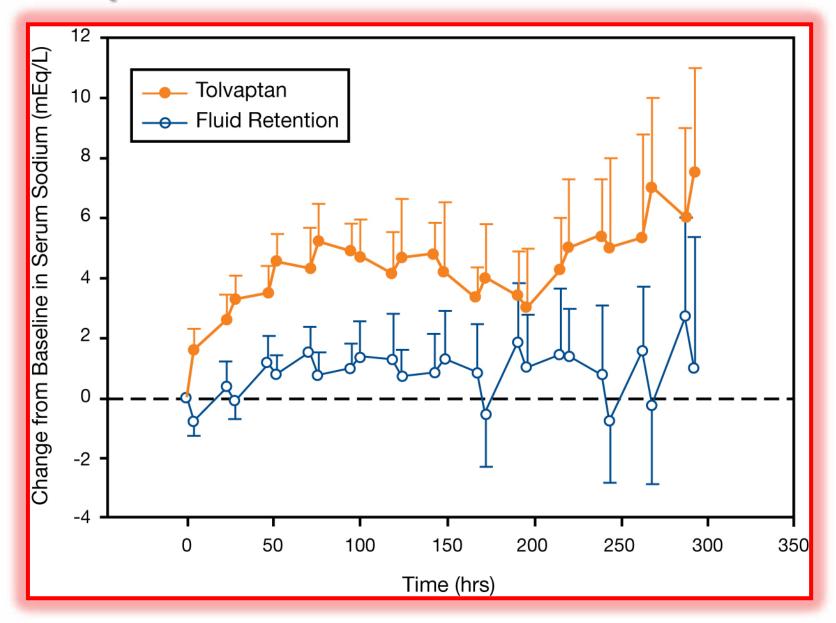


MECANISMO DE ACCIÓN

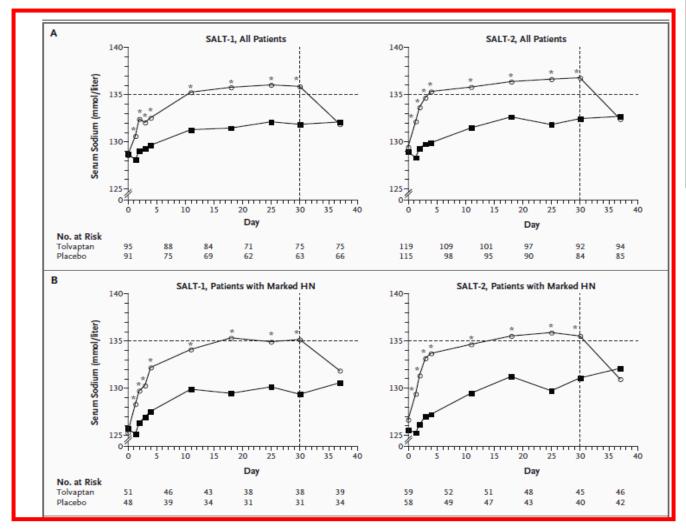


1. Yamamura Y, et al. OPC41061 a highly potent human vasopressin V2 receptor antagonist: Pharmacological profile and aquaretic by single and multiple oral dosing in rats. J Pharmacol Exp Therp 1998; 287(3):860-867

Tolvaptán vs. Restricción hídrica



EFICACIA A CORTO PLAZO DE TOLVAPTÁN



Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia

Biobell W. Scheur, M.D., Pelor Geyrs, M.D., Milke D'Aeroghads, M.D., Triwys Bert, M.D., Joseph G. Varballs, M.D., Erank S. Spervier, M.D., RV.D., and Green Driend, M.D., Ser Res SALT (contrigators)

ABSTRACT

Hypoxastemia (semon sotium concessmion, «135 mms) per leur) is a predictor of death attemp parients with chemic beam fallow and cirthosis. As present, therapy the attent and chemics beponserentia in often invillentine and proofly of extent. We homological whether schapuse, in ordin active vanopensis V, receptor assignosis that phenoxen againsts — excitoss of decreasive the water — single be of benetta in he possetemia.

is two microson, risconnect, double-filled, placebe-controlled mick, she ethcacr of schapian was evaluated in pairwis wish numbers's or terperroless's terpeorbapsas (225) as a dose of 15 mg daily. The direc of orbapsas was increased in 70 mg daily and then so 60 mg daily, if ortinoary, on the basis of sensis sodium constructions. The two pointain end points for all patients were the charge in the average duly uses under the name for the security and concentration from basis. Tier to day 4 and the change from baseline to day 10.

glacebo group during the first 4 stars (3v0.001) and after the full 30 stars of therety. (3v0.001). The condition of pasterns with sulful or marked bypocaromia improved (FALOR) for all comparisons. Eurisig the week arter decontinuation of integral on day 30 hopocommits received. Side effects associated with sological included increased Gires, dry monds, and increased orientees. A planned analysis that com-blood the two trials showed significant reprovenient from baseline or day 30 in the ustrapsan, group according so scores on the Manual Components of the Medical Cha-cornes Sealt 13-Intim Shart-Form General Health Survei.

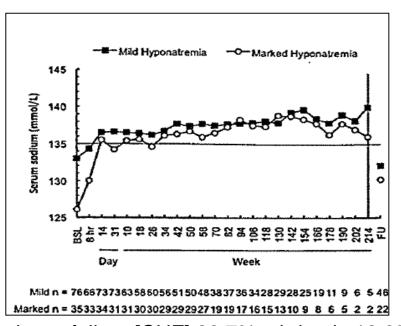
is pastesis with evenience of hypervolente hypoxastenia, schippias, as one race-proxis V,-recepts amagesis, was effective in increasing serum sodium construc-View as day 4 and day 90 (ClinicalTitalLyov numbers, MC1900F250) (SALS-3) and MC1900F250 (SALS-3).

Schrier RW et al. Tolvaptan a selective oral vasopressin V2 receptor antagonist, for hyponatremia. N Eng. J Med. 2006;355:2099-2112

EFICACIA Y SEGURIDAD A LARGO PLAZO TRAS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO (SALTWATER)

Oral Tolvaptan Is Safe and Effective in Chronic Hyponatremia

Tomas Berl,* Friederike Quittnat-Pelletier,† Joseph G. Verbalis,† Robert W. Schrier,*
Daniel G. Bichet,⁵ John Ouyang,¹ and Frank S. Czerwiec,¹ for the SALTWATER Investigators



111 patients, congestive heart failure [CHF] 29.7%, cirrhosis 18.0%, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion [SIADH]/other 52.3%

1. Berl T et al. Oral Tolvaptan is save and effective in chronic hyponatremia. J Am Soc Nephrol. 21; 700-712. 2010

Oral Tolyaptan Is Safe and Effective in Chroni Hyponatromia

Somas Berli * Friederick Cultitat Februro / Janoph G. Weltzin * Bebort W. Schrist.

Period G. Bürler.* John Copress.* or Frank S. Zanninick Flar the St./Likilitik soverlight

"Ordinard Burl Dozson and Agamento. Somania Grand Somania Grand Somania

Somania Friederic Somania Grand Telecono Control Somania Grand Soldinia

Somania Friederic Somania Grand Telecono Control Somania Grand Soldinia

Mark Distorti, Soldinia Soldinia Grand Soldinia Grand Soldinia Soldinia Soldinia

Mark Distorti, Soldinia Soldinia Soldinia Grand Soldinia Soldinia Soldinia Soldinia

Soldinia Soldinia Soldinia Soldinia Soldinia

Soldinia Soldinia

ARSERA

Two practices interpretate increases the source solution convertentities in attentite, that has any assessment of preparations to the growth in the process of the solution of solution of the sol

JAK SERWANTE RE-TE, STE BE SCHRANGERE

Configuration consequents enterprised in "configuration," compared a personal former translated to the channels received a personal former translated to the channels received and the configuration of the configuration o

PVBRET CERtury of Yamprunin Anique in Heart Fallure Culconerlindy with Talong with. That stid provided researcing data the long-reasonable of filed day, but CERT or patients had beyons much, and limited on stime result to drawn regarding long-name any to maintain surrecongue.

Resided Agent 20, 1009, Accepted Josep 4, 2010. Additional software and all pains, Published day and day ton pervise.

Agent State of State

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral $([Na_{p}^{+}] \ge 120 \text{ mmol/L})$

TOLVAPTÁN* 15 mg/día

Valorar a las 6 horas6,7

- ⁶ Evaluar iones en sangre; Osmolalidad plasma/orina
- ⁷ Evaluar diuresis e ingesta líquida cada 6 horas. Si balance excesivamente negativo: aplicar medidas correctoras; especialmente importante en pacientes con [Na+n] < 125 mmol/L de partida

[Na+_n]=Concentración plasmática de sodio

[Na+] y [K+] Concentración urinar la cheschiopretaria refrentavar nente

Osmo_{II} = Osmolalidad urinaria

SDO;= Síndrome de desmielinizació i osmětice aumento

Glucosado:desciende SC = Subcutáneo; IV = Intravenoso;

SIADH = Síndrome síndrome secrección inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

correctora para evitar SDO:

- -Aporte hídrico
- Suero glucosado 5% (6 mL/kg/h durante
- 2 horas) y medir natremia a las 2 horas
- -Desmopresina 2 mg SC o IV cada 6 horas
- •Omitir la siguiente dosis de tolvaptán

Comprobar incremento [Na⁺_p] y clínica:

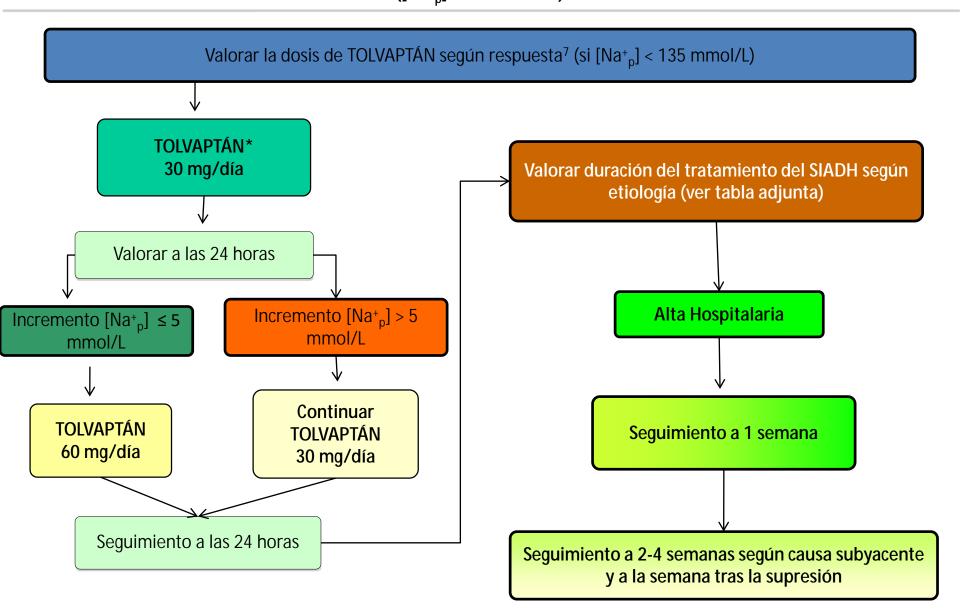
Incremento [Na⁺_n] ≤ 0,4 mmol/L/h

 $[Na_p^+] < 128 \text{ mmol/L}$

Incremento [Na⁺_n] ≤ 8 mmol/L desde el inicio

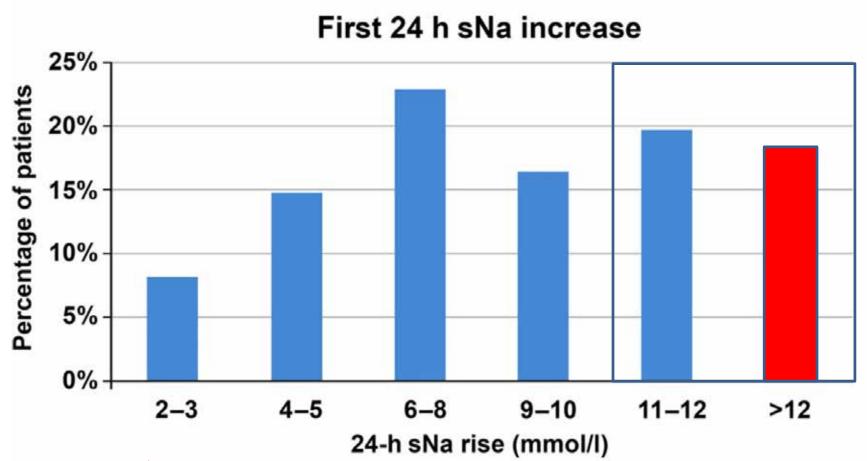
Valorar la dosis de TOLVAPTÁN según respuesta⁷ (si [Na+_n] < 135 mmol/L)

Algoritmo 2: Tratamiento no agudo Síntomas moderados/leves y/o hiponatremia > 48 horas Asegurar aporte mínimo de 5 g/día de NaCl vía oral $([Na^+_p] \ge 120 \text{ mmol/L})$



MODIFICACION DE LA NATREMIA TRAS 24 HORAS DE TOLVAPTAN EN PRÁCTICA CLÍNICA

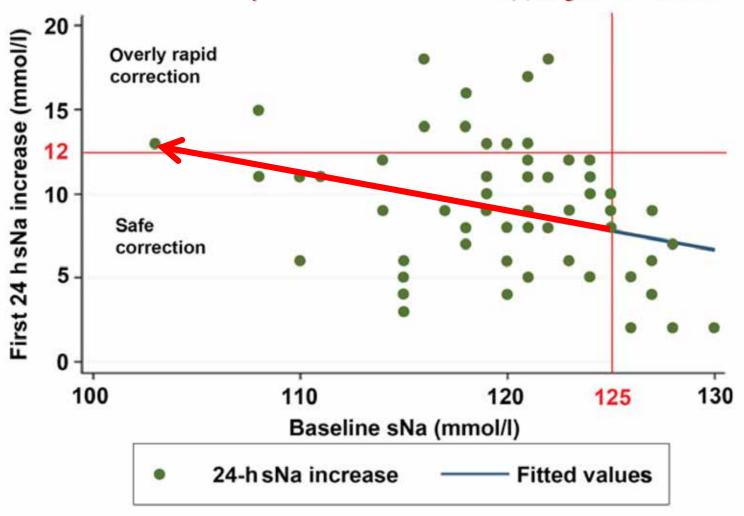
61 pacientes de 74.5+ 15.3 años con Na: 119.9 + 5.5 mmol/l. El incremento fue de 9+3.9 mmol/l



59 of 61 (96,7%) de los pacientes fueron respondendores con aumento del sNa de ≥5 mmol/l

MODIFICACION DE LA NATREMIA TRAS 24 HORAS DE TOLVAPTAN EN PRÁCTICA CLÍNICA

Sobrecorrección en 23% de pacientes con Na < 125 mmol/l, ninguna D. Osmótica



Estimación de la duración del tratamiento del SIADH¹ según la etiología

ETIOLOGÍA	DURACIÓN PROBABLE	Riesgo Relativo*	
Tumores productores de ADH² de forma ectópica (oat-cell, etc.)	Determinada por evolución patología subyacente	Alto	
Inducido por fármacos, con continuación del uso del fármaco (carbamazepina, etc.)	Duración del tratamiento con el fármaco		
Tumores cerebrales	Determinada por evolución patología subyacente		
Idiopático (senil)	Indefinido		
Hemorragia subaracnoidea	1-4 semanas		
Accidente vascular cerebral	1-4 semanas		
Lesiones cerebrales inflamatorias	Depende de respuesta al tratamiento	Medio	
Insuficiencia Respiratoria (EPOC)	Depende de respuesta al tratamiento	1,1,00,10	
Infección HIV	Depende de respuesta al tratamiento		
Traumatismo craneoencefálico	2-7 días a indefinido		
Inducido por fármacos, con supresión del uso del fármaco (carbamazepina, etc.)	Duración del tratamiento con el fármaco		
Neumonía	2 -5 días		
Náuseas, dolor, ejercicio prolongado	Variable, depende de la causa		
Hiponatremia post-operatoria	2-3 días post-operatorio	Bajo	

¹ Síndrome secreción inadecuada de la hormona antidiurética o vasopresina

Adaptado de "Clinical Guidelines for the use of Tolvaptan in patients with hyponatremia and SIADH". Prof J G Verbalis 52 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Salamanca. 26/27/28 Mayo 2010

NOTA. La utilización de cualquier medicamento en condiciones distintas de las autorizadas en su ficha técnica, deberá realizarse siguiendo el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

² Hormona antidiurética

^{*}Riesgo Relativo de desarrollar SIADH crónico

Solicitado por: Dr/a.



<u>Solicitude de Tolvaptán para SIADH</u>

Pegatina Servicio: paciente Fecha: Firma: Para la solicitud de Tolvaptán se deben de cumplimentar todos los apartados siguientes: 1-Natremia 2-Osmolalidad plasmática <120mmol/L1 120-130mmol/L ²Ver al dorso algoritmo de ¹Ver al dorso algoritmo de tratamiento agudo tratamiento no agudo 3-Na urinario 4-Osmolalidad urinaria 5-Restricción hídrica: Inefectiva² >40mmol/L >100mOsm/Kg <40mmol/L <100mOsm/Kg Inadecuada 6-¿Considera adecuado el uso inicial 7-¿Se ha retirado medicación que afecta a la natremia (tiazidas, ISRS, anticomiciales)? de solutos osmóticos como CINa o urea? SI No es posible NO NO Los valores de Hormonas tiroideas son normales..... SI NO Existe insuficiencia adrenal..... NO SI Existen situaciones de estímulo fisiológico de la ADH...... SI NO Existe presencia de ascitis o edemas..... NO Se descarta Hipovolemia(incluyendo el Sd pierde sal cerebral)...... 51 NO

*Otras indicaciones no aprobadas

15mg/día

Advertencia: No administrar tolvaptán junto a o en el mismo día que salinos hipertónicos. El primer día no combinarlo con restricción hídrica o furosemida. Tolvaptán sufre metabolización hepática por CYP3A4. Precaución con inhibidores potentes(Ketoconazol, macrólidos, diltiazem) e inductores potentes(rifampicina, barbitúricos)

Según los datos anteriores, la dosis inicial de Tolvaptán para tratar el SIADH* es:

7.5 mg/día

RETIRADA DEL TOLVAPTAN

- Cuando se considere que el SIADH está curado.
- Se han alcanzado dosis bajas y no diarias con buen control en el valle.
- Tras la retirada puede haber efecto residual hasta 7 días.
- Valorar Natremia a la semana y antes si clínica

TABLA 6. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS ENTRE LA HIPONATREMIA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA Y SECUNDARIA

	Insuficiencia suprarrenal primaria (síndrome de Addison)	Insuficiencia suprarrenal secundaria
Etiología	 Autoinmune (principal), asociada o no a un síndrome poliglandular. Tuberculosis. Otras: infecciones fúngicas, vascular, VIH, metástasis, infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis). 	 Suspensión de tratamiento prolongado con corticoides. Cirugía hipofisaria o suprarrenal en síndrome de Cushing. Tumores hipofisarios, craneofaringioma, metástasis en sistema nervioso central (SNC). Necrosis posparto, apoplejía hipofisaria. Infiltrativas (igual que en la primaria). Infecciosas. Silla turca vacía.
Volemia	Hipovolemia	Euvolemia
Potasio en plasma	Normal o ↑	Normal
Sodio en orina	> 20 mmol/l	> 20 mmol/l
Osmolalidad en plasma	1	1
Osmolalidad en orina	1	1
Gases arteriales	Acidosis metabólica	Normal
Ácido úrico	Normal o ↑	Normal o ↓

HIPONATREMIA POR DEFICIT DE ACTH

- HIDROCORTISONA 20 mg/8 h.
- NATREMIA A LAS 12, 18 Y 24 HORAS
- INCREMENTOS 6-8 mmol/l en 24 horas
- SI EL INCREMENTO ES MAYOR DESMOPRESINA 1 mcg c/6-8 h
- SI NO ELEVACIÓN DE LA NATREMIA EN 24-48 h, PENSAR EN OTRO DIAGNÓSTICO

- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

HIPONATREMIA MODERADA-SEVERA AL INGRESO EN MI

Densidad urinaria

Cortisol basal

Hormonas tiroideas

Eliminación de potasio

Eliminación de sodio

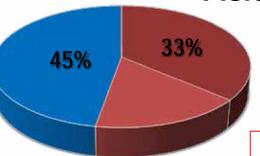
Osmolaridad urinaria

Osmolaridad plasmática

172 pacientes en 9 meses, (54,4% hombres) Pruebas complementarias

- Edad media de 76,8 ± 13,4 años.
- Mortalidad intrahospitalaria: 18%
- Estancia media de: 16,17 ± 11 días
- Prevalencia: 4,8%





Euvolemia

Hipovolemia

Hipervolemia







■SIADH

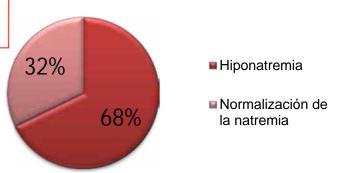
- Insuficiencia cardiaca
- Cirrosis

■ Fármacos

Al alta

0%

20%



V. Alende et al SEMI 2014

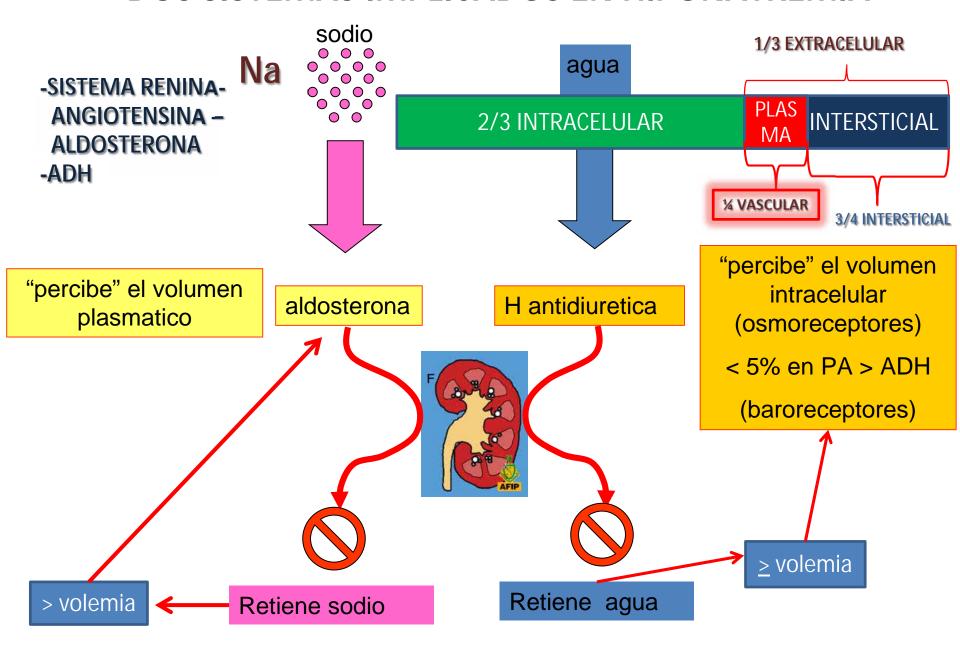
40%

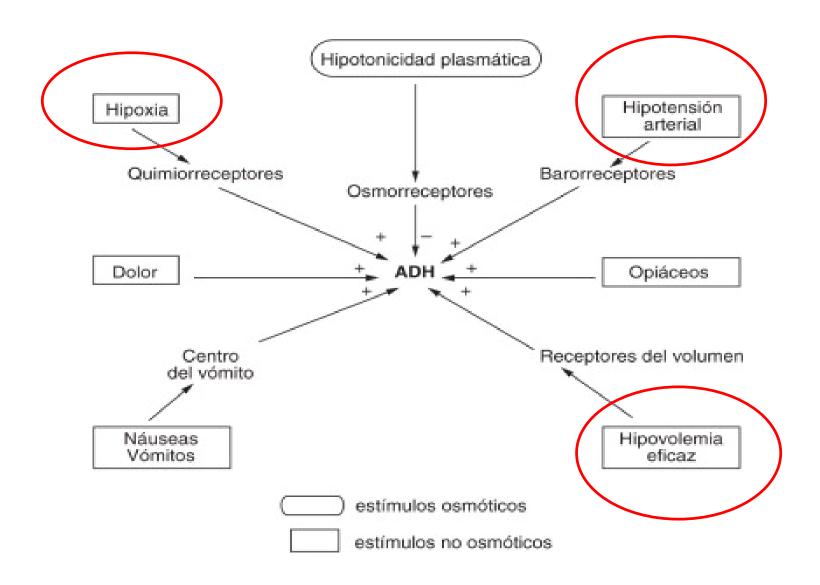
60%

Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry

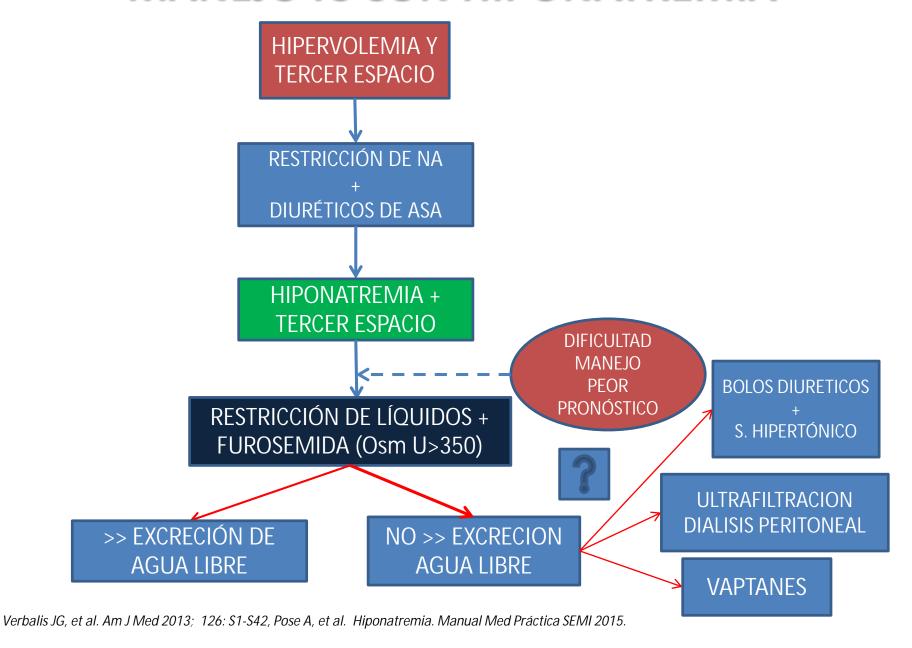
- En el estudio Hyponatremia registry (HN registry), de los pacientes con hiponatremia euvolémica el 95% (1.524 pacientes) correspondía al SIADH.
- Sin embargo, la osmolalidad plasmática y urinaria tan solo se determinó en un 66 y 68% de los casos, respectivamente, mientras que la excreción urinaria de sodio en un 63%.
- En conjunto, estos tres criterios considerados esenciales para el diagnóstico del SIADH solo se determinaron a la vez únicamente en un 47% de los pacientes.
- En un 11% de los casos registrados no se determinó ninguno de los tres parámetros.
- Otros criterios considerados imprescindibles para llevar a cabo un diagnóstico de certeza del SIADH, como la medición del cortisol sérico, se realizó únicamente a un 33% de los pacientes y la tirotropina sérica a un 64% de los casos.
- Estos cinco parámetros se determinaron conjuntamente tan solo en un 21% de los casos.
- En resumen, el estudio HN registry pone de manifiesto que, con una frecuencia inaceptable, no se llega a un diagnóstico de SIADH bien establecido.

DOS SISTEMAS IMPLICADOS EN HIPONATREMIA





MANEJO IC CON HIPONATREMIA



ENSAYOS CLÍNICOS EN IC CON ANTAGONISTAS ADH

ESTUDIO	PACIENTES	DOSIS	OBJETIVO 1	RESULTADO	ADVERSOS
Gheorghia -de et al	N:254 IC ambulatoria NYHA 1-4 Sobrecarga volumen	Tolvaptan:30, 45, 60 mg/d 25 días vs placebo	< peso	< peso* en todos los grupos en 24 h	Boca seca Sed poliuria
ACTIV	N:319 FE< 40% Ingresados por fallo	Tolvaptan:30, 60, 90 mg/d >60 días vs placebo	1) en hospital: <peso 24="" en="" h<br="">2)Ambulatorio: empeoramient o del fallo a 60 días</peso>	1)< peso independiente de dosis en 24 h 2) No diferencia empeoramiento a 60 días	Boca seca Sed Mareo, nausea, hipotensión
SALT 1 Y 2	N1:205, N2:243 IC y otros eu e hipervol. con <na< th=""><th>Tolvapatan 15-60 mg/d 30 días vs placebo</th><th>> En Na sérico a 4º y 30º día</th><th>>Na a los 4 días p<0.001 Y >a los 30 p<0.001</th><th>Sed Sequedad boca > Frecuencia urinaria</th></na<>	Tolvapatan 15-60 mg/d 30 días vs placebo	> En Na sérico a 4º y 30º día	>Na a los 4 días p<0.001 Y >a los 30 p<0.001	Sed Sequedad boca > Frecuencia urinaria
Udelson	N:240 IC NYHA III/IV Y FE <u><</u> 30%	Tolvaptan 30 mg/d 1 año vs placebo	Efecto Tolvaptan sobre remodelado ventricular	No dif. en volúmenes An. post-hoc: Mejoría en supervivencia con Tolvaptan	Sed Sequedad boca > Frecuencia urinaria

Estudio ACTIV in CHF - Resultados

Acute Cardiac Care, 2007; 9: 82-86

informa healthcare

ORIGINAL ARTICLE

Improvement in hyponatremia during hospitalization for worsening heart failure is associated with improved outcomes: insights from the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Chronic Heart Failure (ACTIV in CHF) trial

JOSEPH ROSSI¹, MELIKE BAYRAM¹, JAMES E. UDELSON², DONALD LLOYD-JONES¹, KIRKWOOD F. ADAMS³, CHRISTOPHER M. OCONNOR⁴, WENDY GATTIS STOUGH^{4,5}, JOHN OUYANG⁶, DAVID D. SHIN¹, CESARE ORLANDI⁶ & MIHAI GHEORGHIADE¹

⁵ Feinberg School of Medicine Northwestern University, Chicago, Illinois, USA, ²New England Medical Genter, Boston, Massachusetts, USA, ⁵University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA, ⁵Duhe University Medical Genter, Durham, North Carolina, USA, ⁵Campbell University School of Pharmacy Department of Clinical Research, Research Triangle Park, North Carolina, USA, and ⁶Otsuka Maryland Research Institute, Rockville, Maryland, USA

- En un estudio post hoc publicado a posteriori, se analizó la relación entre el Na+ basal, los cambios en el Na+ sérico y la mortalidad por IC a los 60 días, en este grupo de pacientes hospitalizados por IC:
 - à de un 26% en la mortalidad por cada mmol/L de en el Na sérico, que fue mayor en el grupo tolvaptán
 - à La mejoría de la natremia se podría asociar a una mejoría pronostica de la IC

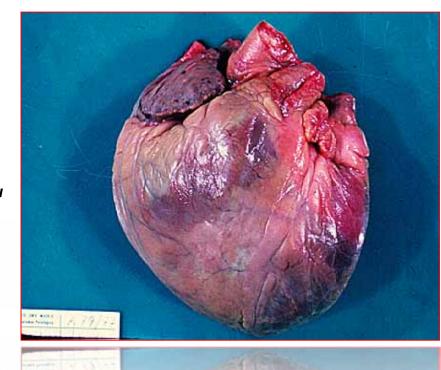
ENSAYOS CLÍNICOS EN IC (CONT.)

ESTUDIO	PACIENTES	DOSIS	OBJETIVO 1	RESULTADO	ADVERSOS
EVEREST ingresados	N:4133 IC FE < 40% NYHA III-IV Ingresados por fallo	Tolvaptan:30 mg/d vs placebo mínimo 60 días	1) Cambio en el status clínico global 2) Cambio en peso a 7 días alta	Mejoría en muchos no todos los sintomas y singos de IC	Boca seca Sed
EVEREST ambulato- rios	N:4133 IC FE < 40% NYHA III-IV Ingresados por fallo	Tolvaptan:30 mg/d vs placebo 2 años de seguimiento	1) Todas las causas de mortalidad 2) Compuesto de muerte CV u hospitalización por IC	No efecto favorable ni desfavorable a largo plazo	Boca seca Sed



EVEREST

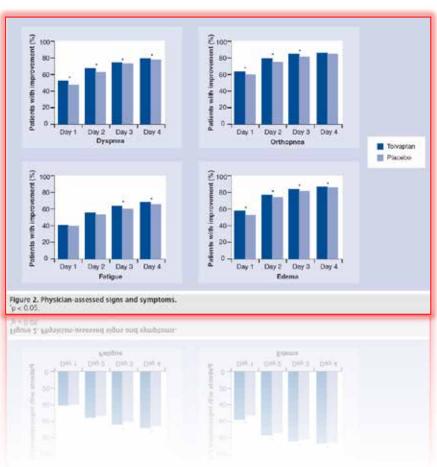
 En el EVEREST, que incluyó 4133 pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada y con depresión de la función sistólica ventricular izquierda, la hiponatremia estaba presente en el 11.5% de los pacientes, mientras que la hiponatremia moderadasevera estuvo presente en el 4.5% del total de pacientes



Hauptman PJ, et al. . J Cardiac Fail 2013;-:1-8.

MEJORIA SINTOMÁTICA



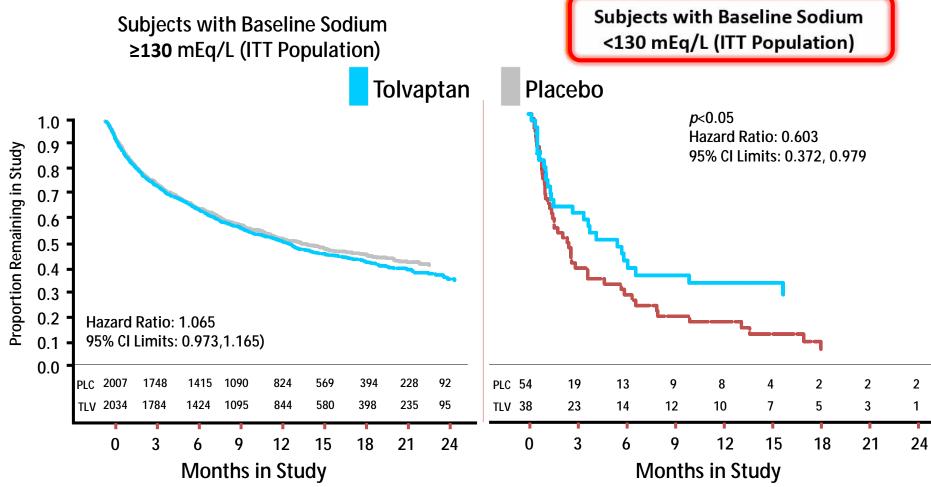


SUBANÁLISIS POST-HOC: ESTUDIO EVEREST

Adjudicated CV Mortality/Morbidity EVEREST Trial: Patients with HF and Hyponatremia

MEJORÍA PRONÓSTICA





Overall CV Mortality/Morbidity (ITT) HR 1.04; 95%CI (.95-1.14)
Treatment of Hyponatremia: Medical Utility of Vasopressin V2 Receptor Antagonism
Briefing Document Advisory Committee Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs
Division of the US Food and Drug Administration 25 June 2008
http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/ac/08/briefing/2008-4373b1-05.odf

DIFERENCIAS ACUARÉTICOS vs NATRIURÉTICOS

EFECTOS	ACUARÉTICOS	NATRIURÉTICOS	
EXCRECIÓN DE Na	=	>>>	
EXCRECIÓN DE H2O LIBRE	>>>	<<<	
POTASIO SÉRICO	=	<<<	
OSMOLARIDAD SÉRICA	No cambio o >>>	<<<	
HIPOTENSIÓN ORTOSTÁTICA	No	Si	
ACTIVACIÓN DE NOREPINEFRINA Y RENINA PLASMÁTICA	No	Si	
NITROGENO UREICO Y CREATININA	=	>>>	
FGR	=	<<<	

DIFERENCIAS ACUARÉTICOS vs NATRIURÉTICOS







DIURÉTICOS EN INSUFICIENCIA CARDÍACA



- PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- MANEJO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA RELACIONADA CON LA IC
- PROTOCOLO MANEJO IC CONGESTIVA CON HIPONATREMIA EN EL MEDIO HOSPITALARIO
- CONCLUSIONES

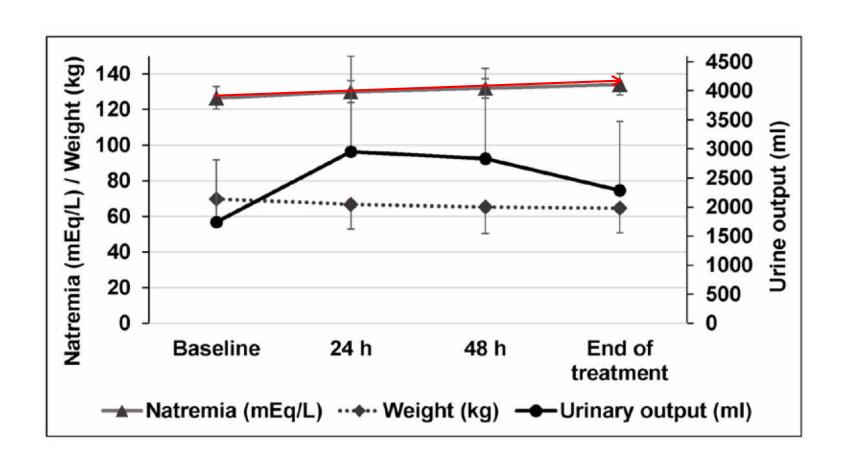
ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project

Table 1. General patient characteristics		
n = 241	Mean ± SD	n (%)
Age (years)	67.5 ± 14.0	
Sex (men)		141 (58.5%)
Etiology of heart failure		
Idiopathic dilated cardiomyopathy		44 (18.6%)
Arterial hypertension		25 (10.5%)
Ischemic heart disease		72 (30.4%)
Valvular disease		56 (26.6%)
Pulmonary hypertension		9 (3.8%)
Other		31 (13.1%)
Heart failure parameters (n = 232)		
Ejection fraction (%)	41.5 ± 18.7	
Ejection fraction ≤ 40%		125 (53.9%)
Ejection fraction > 40%		107 (46.1%)
Systolic blood pressure (mmHg)	110.8 ± 19.6	
Diastolic blood pressure (mmHg)	62.7 ± 9.8	
Serum sodium		
Baseline [Na ⁺] (mEq/L)	126.5 ± 6.2	
Patients with [Na⁺] ≥ 135 mEq/L		16 (6.6%)
Admission to intermediate/intensive care units		34 (14.4%)
No. of admissions in previous 12 months	1.8 ± 2.3	
SD, standard deviation		

ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project

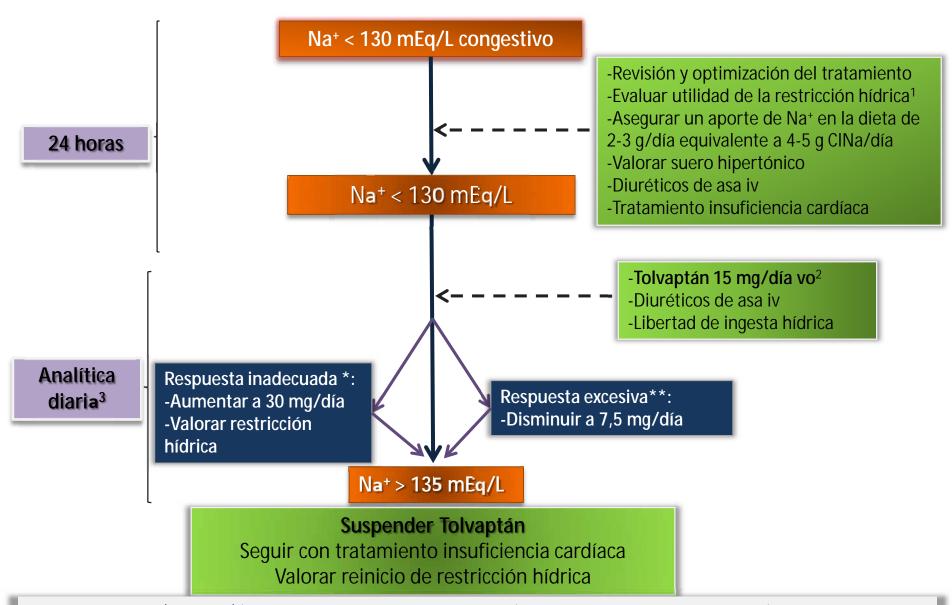


ESC Heart Failure

Benefit of tolvaptan in the management of hyponatremia in patients with diuretic refractory congestive heart failure. The SEMI-SEC Project

	% patients	Factor	В	p-value	OR	95% CI
remise 1. Final [Na+] ≥ 135 mEq/L, Δ Urine output = +500 ml						
Final [Na*] ≥ 135 mEq/L	23.2%	Final blood potassium	-1.02	0.036	0.36	0.14 - 0.94
		Final GFR	0.05	0.006	1.05	1.02 - 1.09
Δ Urine output = +500 ml	31.9%	Final GFR	0.05	0.007	1.05	1.01 - 1.09
Final [Na*] ≥ 135 mEq/L and Δ Diuresis = +500 ml	35.7%	Final blood potassium	-1.04	0.02	0.35	0.15 - 0.85
No benefit	9.2%					
Premise 2. Final [Na*] ≥ 4 mEq/L, Δ Diuresis = +500 ml						
	28.8%	Final GFR	0.03	0.009	1.03	1.01 - 1.05
Δ [Na*] ≥ 4 mEq/L		T > 10 days	1.61	0.035	4.98	1.12 - 22.15
		T = 2-10 days	1.25	0.035	3.49	1.09 - 11.10
Δ Urine output = +500 ml	-					
	50.7%	Final GFR	0.03	0.004	1.03	1.01 - 1.06
Δ [Na*] ≥ 4 mEq/L and Δ Urine output = +500 ml		T > 10 days	1.79	0.022	6.00	1.30 - 27.79
		T = 2-10 days	2.10	0.0001	8.17	2.55 - 26.18
No benefit	20.5%					
Premise 3. Final [Na+] ≥ 135 mEq/L, Δ Urine output = +300 ml						
Final [Na*] ≥ 135 mEq/L	20.3%	Final blood potassium	-1.14	0.021	0.32	0.12 - 0.88
		Final GFR	0.04	0.024	1.05	1.01 - 1.09
Δ Urine output = +300 ml	33.8%	Final GFR	0.04	0.021	1.05	1.01 - 1.09
Final [Na ⁺] ≥ 135 mEq/L and Δ Urine output = +300 ml	0 ml 38.6%	Final blood potassium	-1.00	0.033	0.37	0.15 - 0.92
		Final GFR	0.04	0.054°	1.04	1.00 - 1.08
No benefit	7.2%					
Premise 4. Δ [Na+] ≥ 4 mEq/L, Δ Urine output = +300 ml						
Δ [Na*] ≥ 4 mEq/L	25.1%	Final blood potassium	-1.17	0.044	0.31	0.10 - 0.97
		T = 2-10 days	2.39	< 0.014	10.89	1.61 - 73.80
Δ Urine output = +300 ml	15.3%	DBP	0.09	0.032	1.10	1.01 - 1.20
Δ [Na+] ≥ 4 mEq/L and Δ Urine output = +300 ml	54.4%	DBP	0.10	< 0.012	1.11	1.02 - 1.20
Δ [Na·] ≥ 4 meq/ε and Δ orine output = +300 mi	34.470	T = 2-10 days	2.59	< 0.006	13.28	2.12 - 83.26
No benefit	5.1%					

For clarity, this table generally includes only factors significantly associated with each criterion, but the p-value marked a is given as it is indicative of a trend. Δ [Na*] = increase of serum sodium between start and end of treatment; Δ Urine output = increase of urine output between start and end of treatment and at 24h-48h; GFR = glomerular filtration rate (MDRD); T = treatment time: DBP = diastolic blood pressure



- 1. Cociente en orina ($Na^+_u + K^+_u$)/ $Na^+_p < 0.5$: Restricción hídrica < 1.000 mL/día. 0.5-1: Restricción hídrica < 500 mL/día.
 - >1: Probablemente no sea eficaz la restricción hídrica (Furst H et al. Am J Med Sci 2000; 319: 240-4).
- 2. Dosis inicial de 15 mg/día vía oral, (*): si no se incrementa el Na⁺ en 24 h <u>></u> 3 Meq/l o <u>></u> 5 Meq/l en 48 h, aumentar a 30 mg/día vía oral. (**) respuesta excesiva: > 10 Meq/l en 24 horas y/o 18 Meq/l en 48 h.
- 3. Analítica diaria bajo tratamiento con tolvaptán y hasta corrección del Na+.

CONCLUSIONES

- LA HIPONATREMIA ES EL TRASTORNO HIDROLECTROLÍTICO MÁS FRECUENTE EN EL MEDIO HOSPITALARIO Y ESPECIALMENTE EN EL ANCIANO E IMPLICA MAL PRONÓSTICO INDEPENDIENTEMENTE DE LA CAUSA.
- VARIOS MECANISMOS IMPLICADOS (SRAA, ADH, SNS)
- LA HIPONATREMIA EN EL ANCIANO REQUIERE UN DIAGNÓSTICO CORRECTO PARA SU MANEJO ADECUADO, CON LO QUE EL PRONÓSTICO MEJORA.
- LA HIPONATREMIA HIPOTÓNICA EUVOLEMICA PRECISA DE UN MANEJO ADECUADO QUE DEPENDE DE LOS NIVELES DE NA Y DEL TIEMPO DE INSTAURACION. EL SALINO HIPERTÓNICO ES DE INDICACION EN LA GRAVE, LA RESTRICCION HÍDRICA EN LA MODERADA Y EL TOLVAPTAN UNA ALTERNATIVA CUANDO FALLA O SE PREVÉ INEFICACIA.
- LA IC CON HIPONATREMIA (HIPONATREMIA HIPOTÓNICA HIPERVOLÉMICA), TIENE MAL PRONÓSTICO Y EL TOLVAPTAN PUEDE APORTAR BENEFICIOS CLÍNICOS, EN LA CONGESTIÓN Y EN LA CORRECIÓN DE LA NATREMIA, INCLUSO PODRÍA MEJORAR LA SUPERVIVENCIA.
- SON PRECISOS PROTOCOLOS Y REGISTROS PARA ESTABLECER LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PRONÓSTICAS DE LOS PACIENTES CON HIPONATREMIA, ESPECIALMENTE LA RELACIONADA CON IC Y BUSCAR LA ESTRATEGIA TERAPEUTICA MAS ADECUADA.