

Insuficiència cardíaca e hiponatremia

Dr. David Chivite Guillén
UFISS Geriatria – Unidad de IC – Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge

XII Reunióó Grupo IC SEMI
Santa Eulària des Riu 07-05-2010

Definiciones

Datos epidemiológicos

Mecanismos fisiopatológicos

Hiponatremia e IC

Corrección de la HipoNa en IC

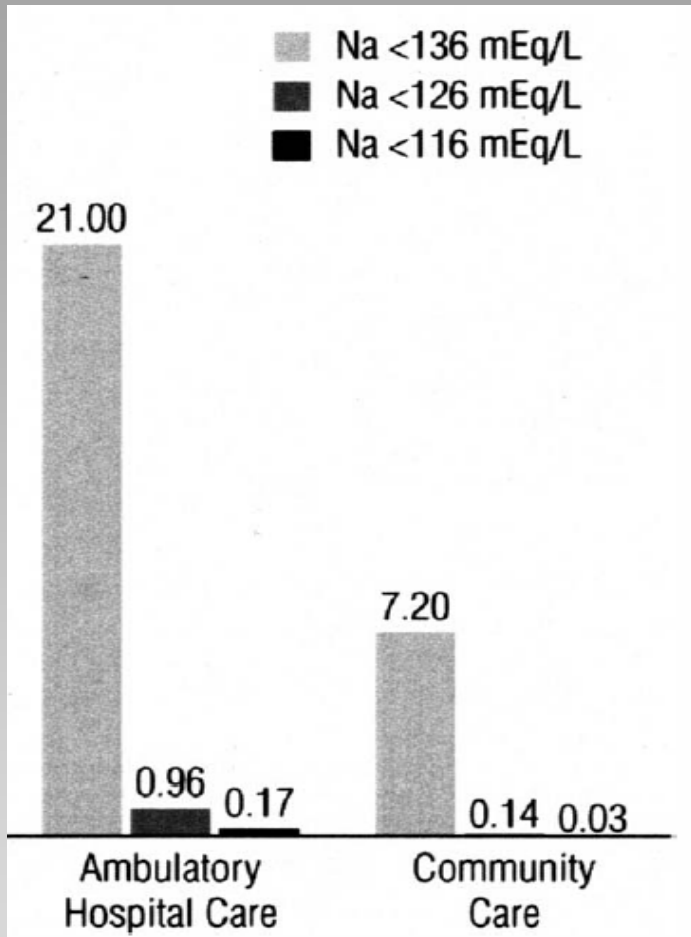
HipoNa = $\text{Na}_p < 136$

Leve 131 – 135

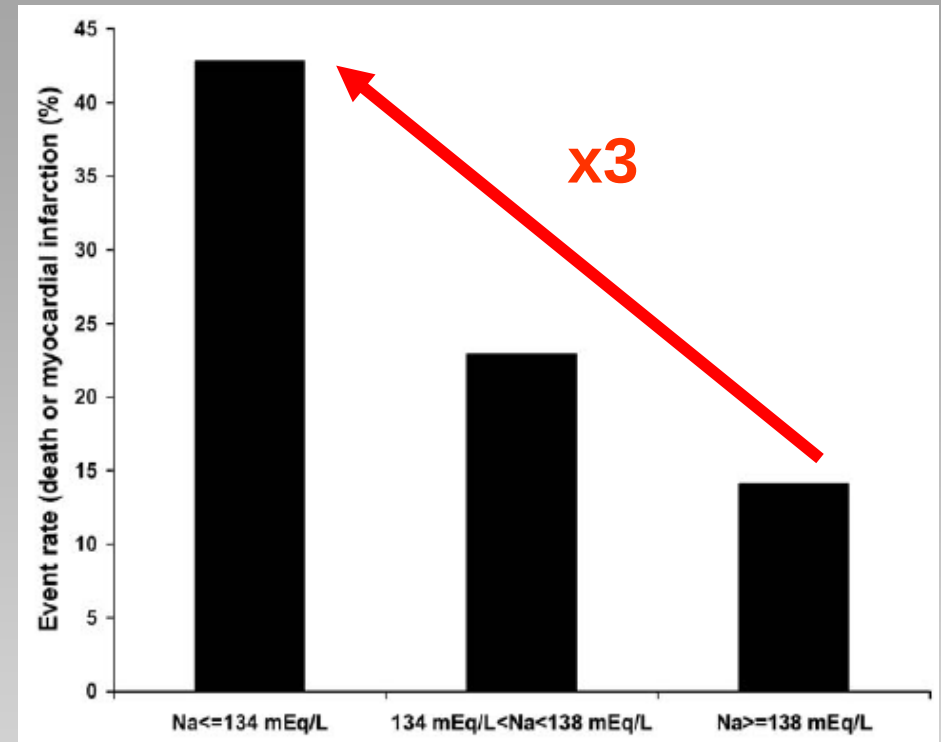
Moderada 126 – 130

Grave < 126

HipoNa en la población general



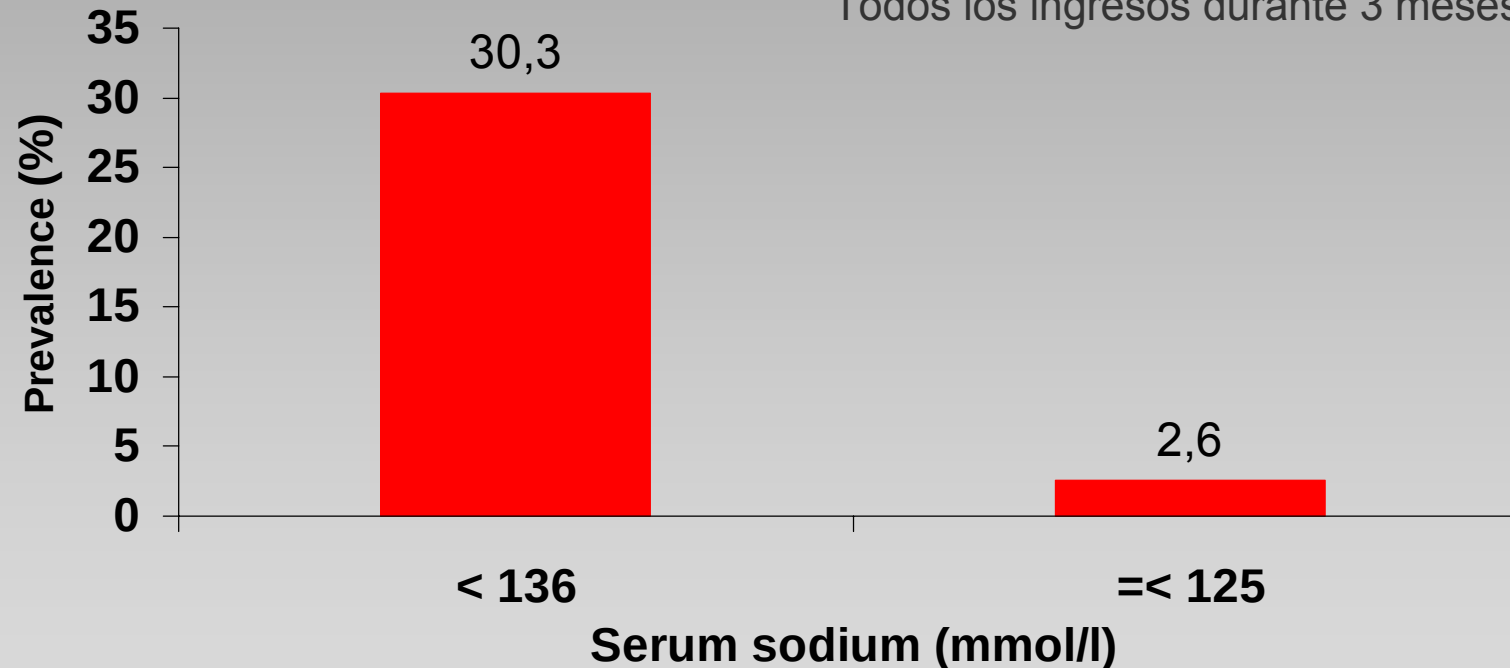
Menor que en pacientes hospitalizados pero no despreciable



Asociada a mayor riesgo de mortalidad (ajustando por otras variables y factores inductores de HipoNa); RR 8.0 si se excluyen pacientes en tratamiento diurético

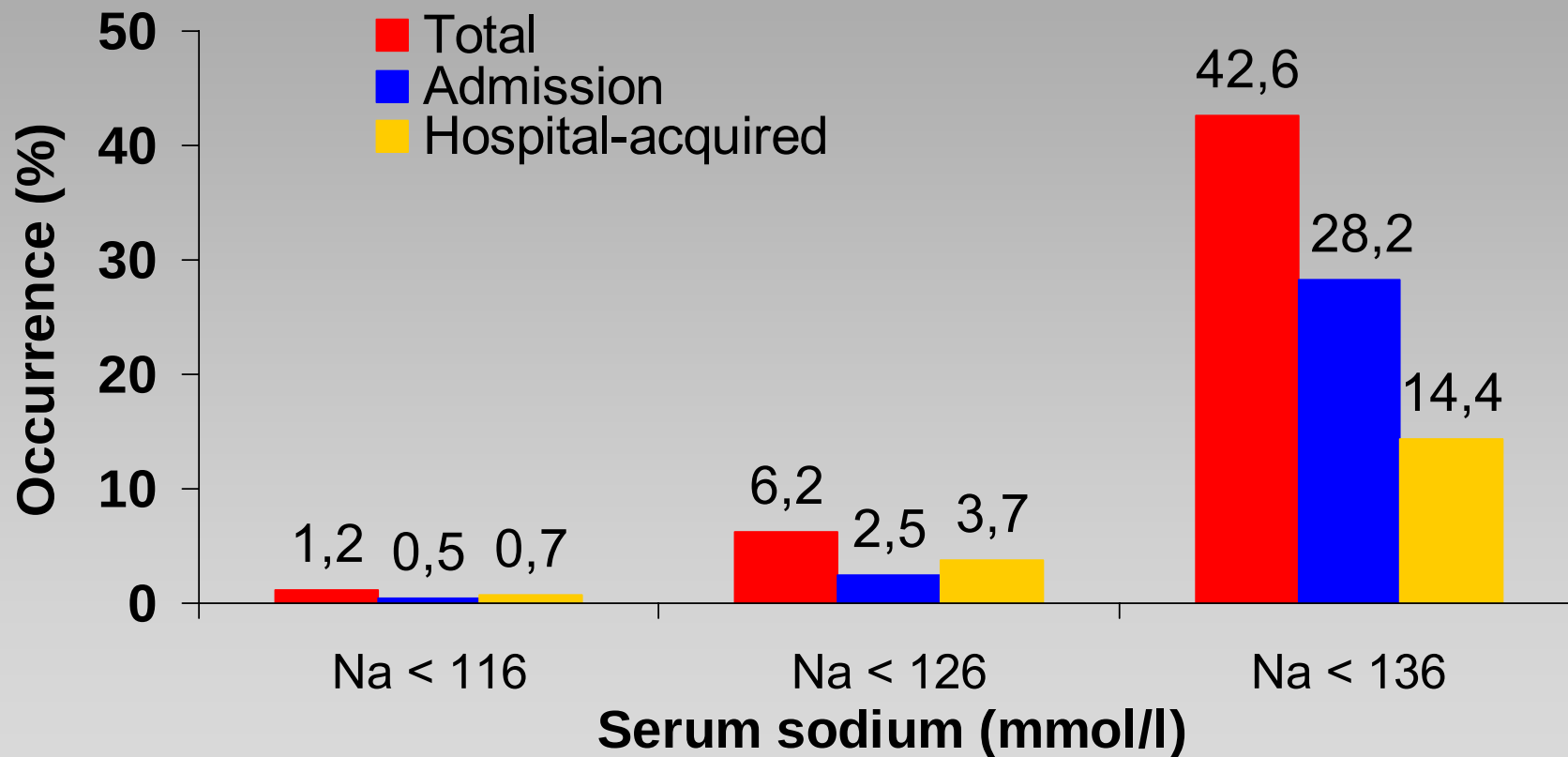
Prevalencia de HipoNa en un Hospital General

Erasmus Medical Center, Rotterdam, Holanda.
Todos los ingresos durante 3 meses (n=2,907).



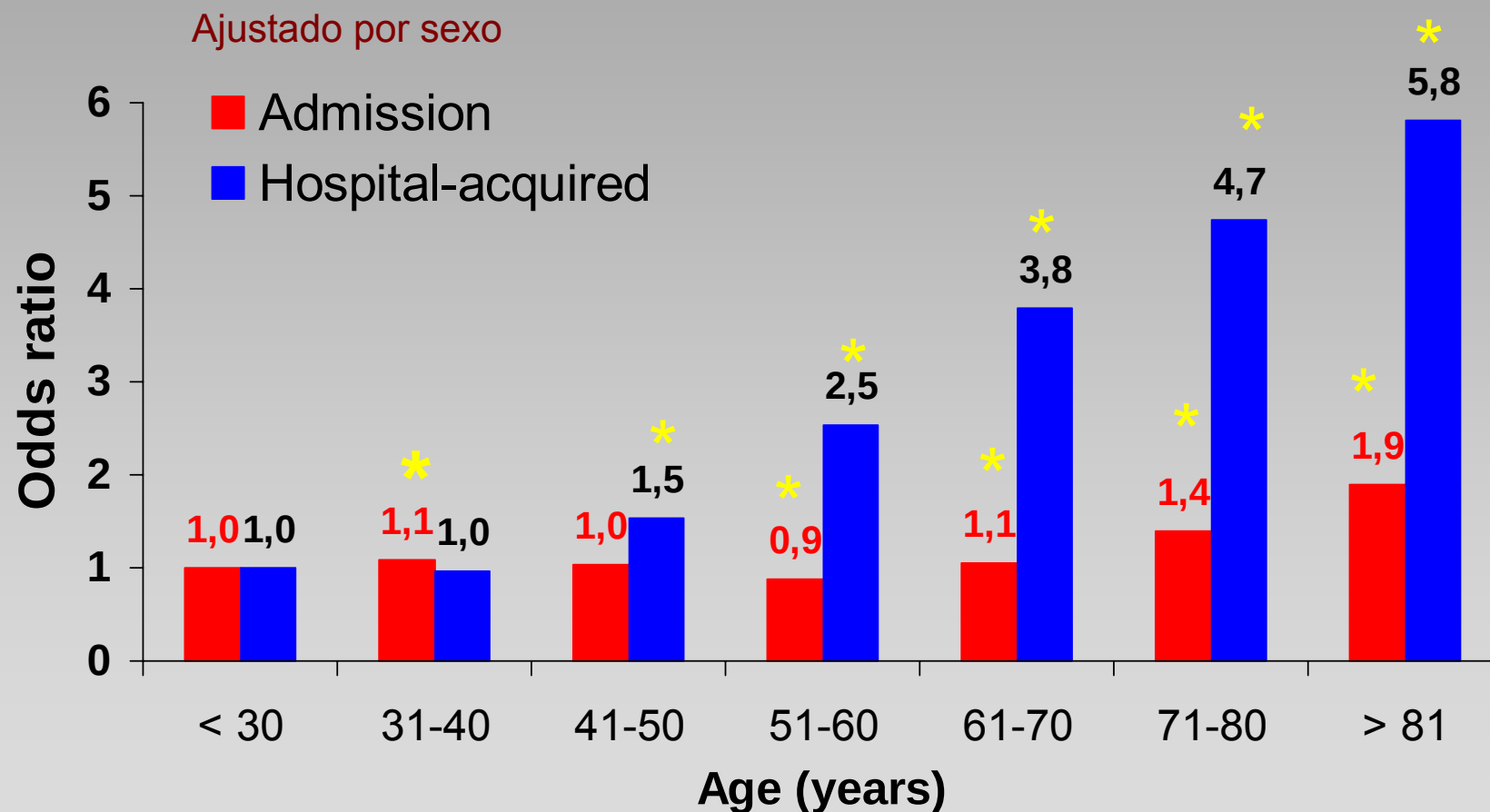
Hoorn et al. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:70-6

HipoNa en el hospital (al ingreso y adquirida)



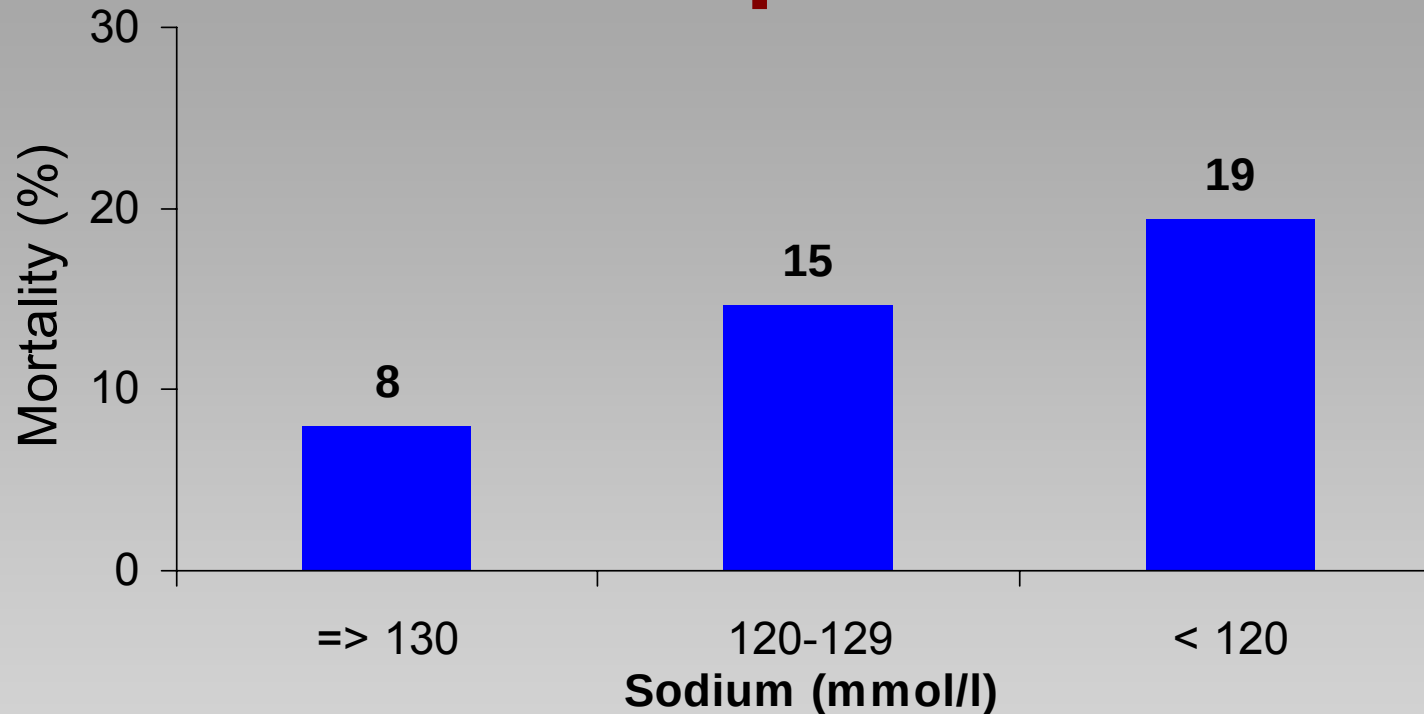
Hawkins. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-172.

HipoNa en el Hospital y edad



Hawkins. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-172.

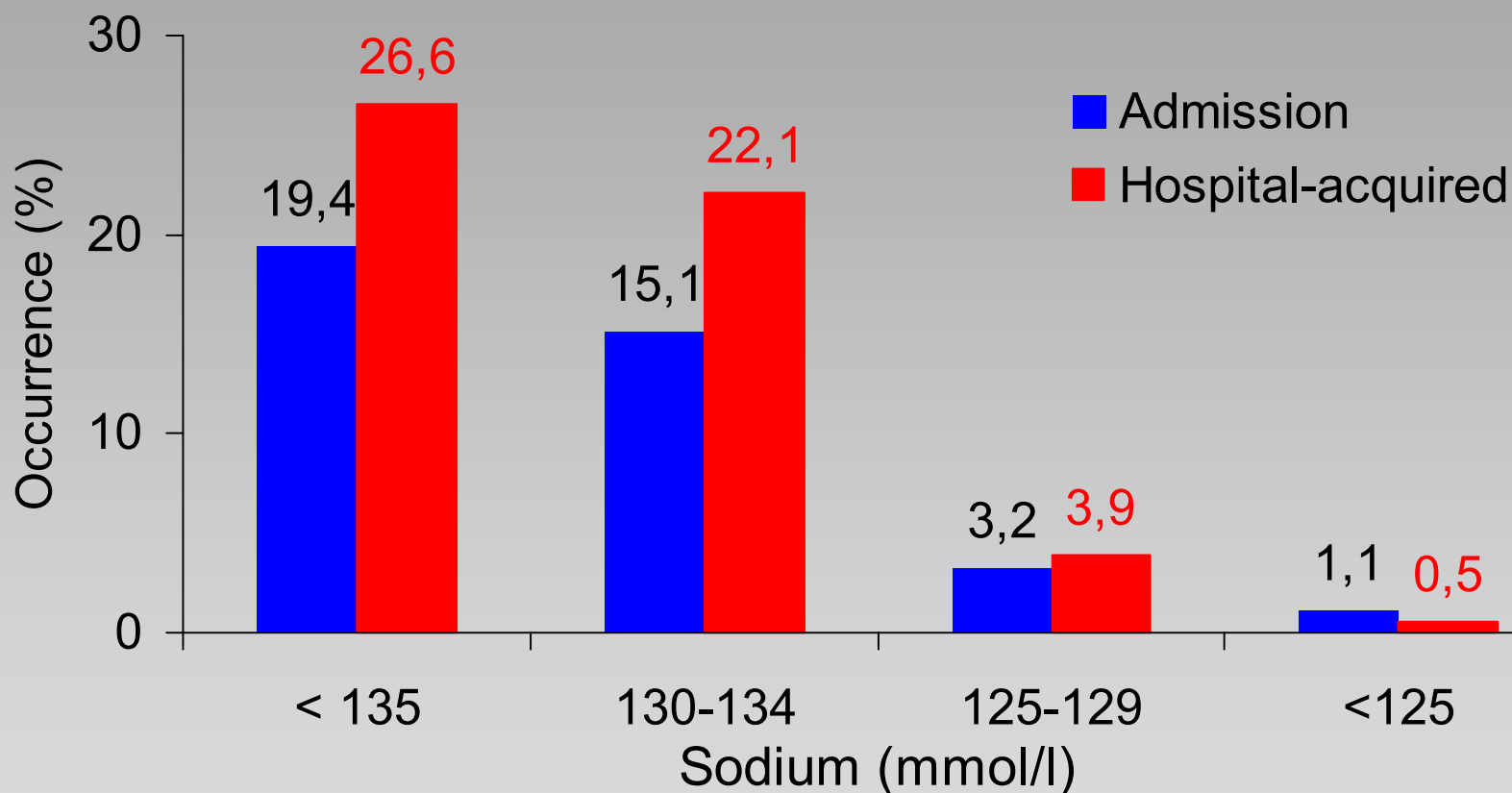
HipoNa y riesgo de muerte en el Hospital



4,123 pacientes ≥ 65 años, Hospital general.

RR 2.2 de muerte (ajustado por edad, sexo, Dx, estancia, cirugía/procedimiento, N° Dx)

HipoNa en el Hospital e IC



CSEMC Database, Año 2001. (11,042 Ingresos)
Sosa et al. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:862A.

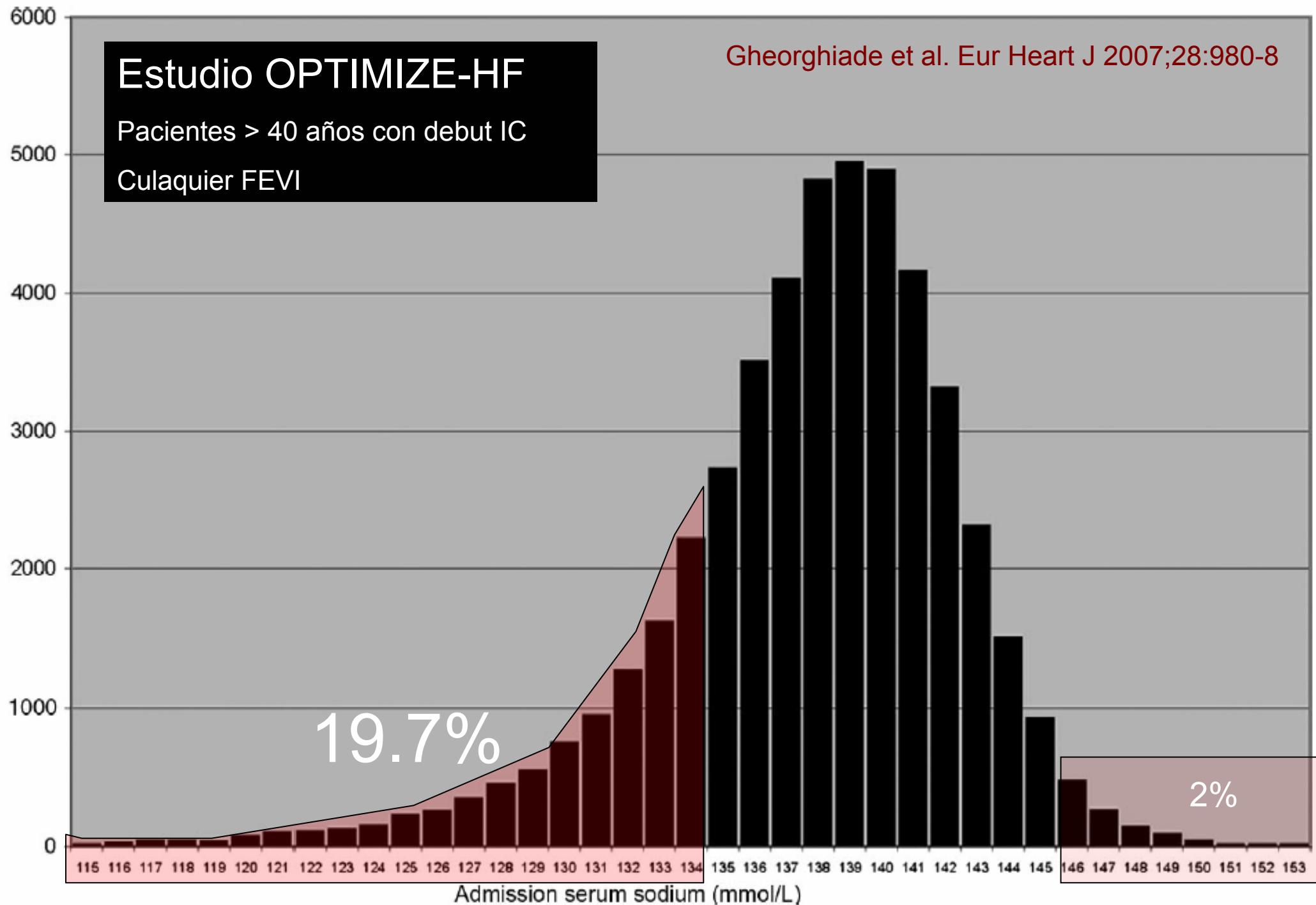
Estudio OPTIMIZE-HF

Pacientes > 40 años con debut IC

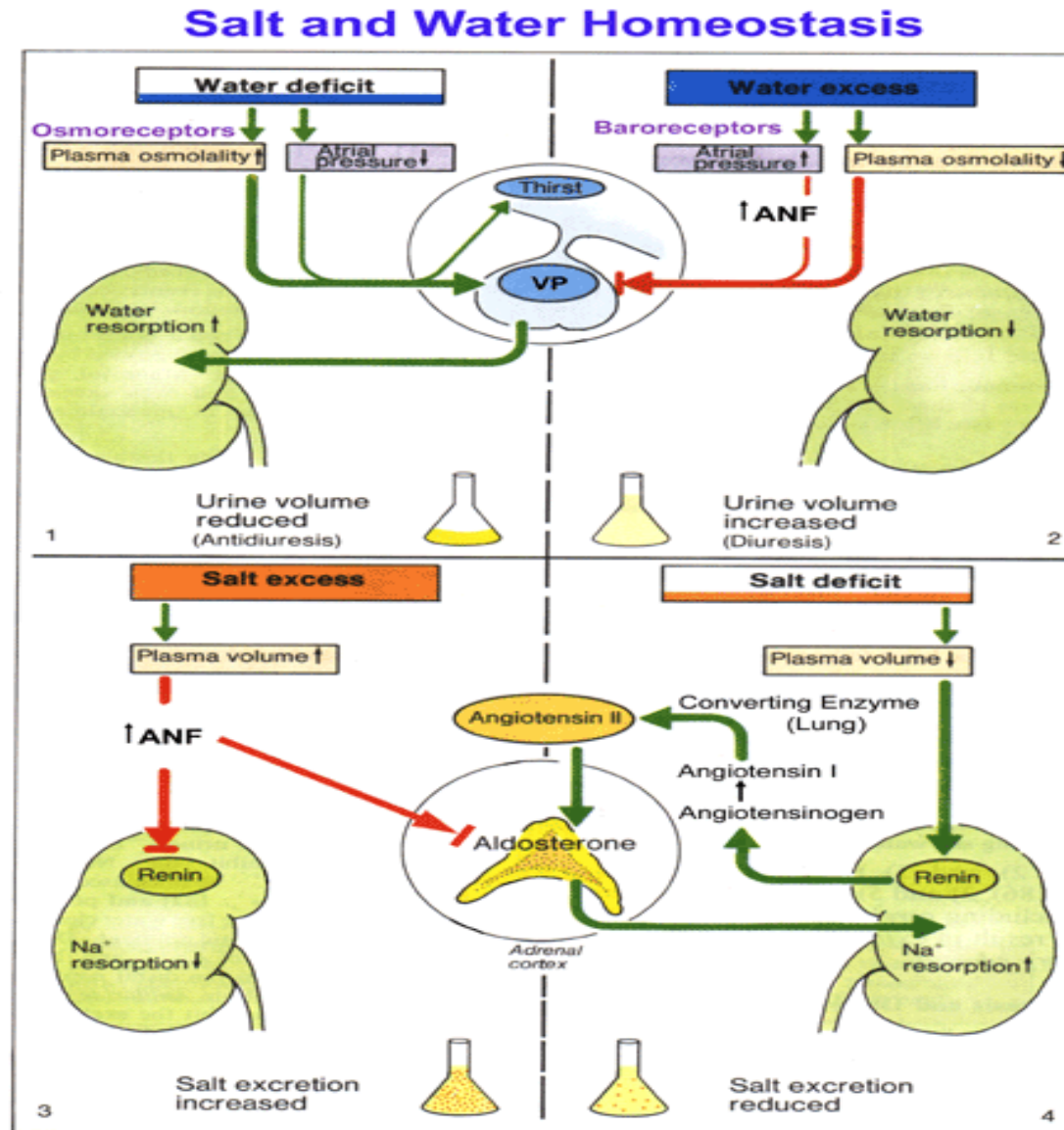
Cualquier FEVI

Gheorghiade et al. Eur Heart J 2007;28:980-8

Patients (*n*)



Regulación del equilibrio hidrosalino (I)



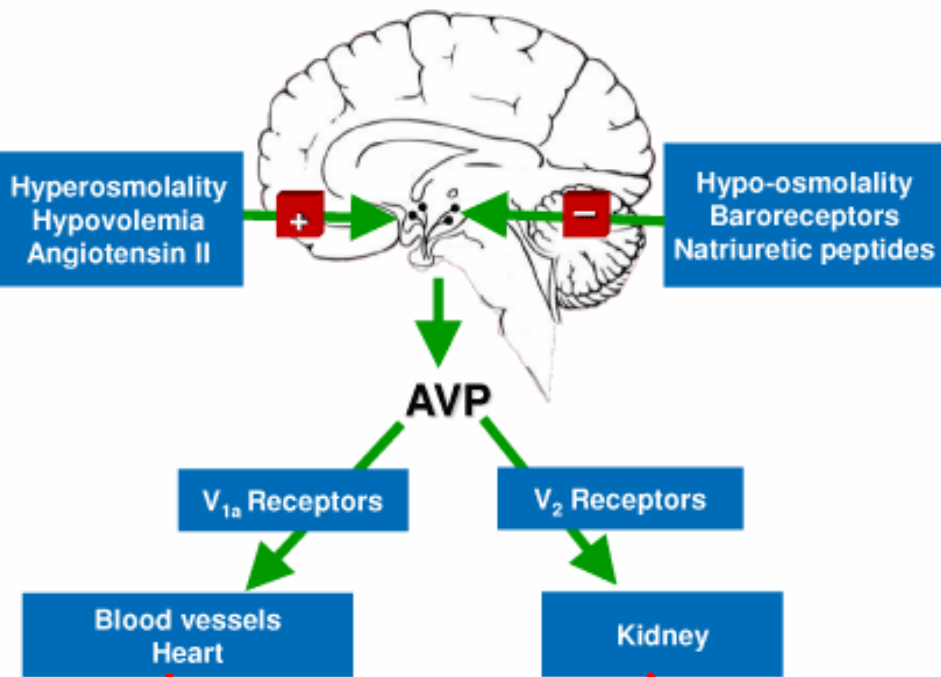
(Modified from Despopoulos & Silbernagl, *Color Atlas of Physiology*, 3rd Ed, Thieme inc.: New York, 1986.)

Agua → AVP

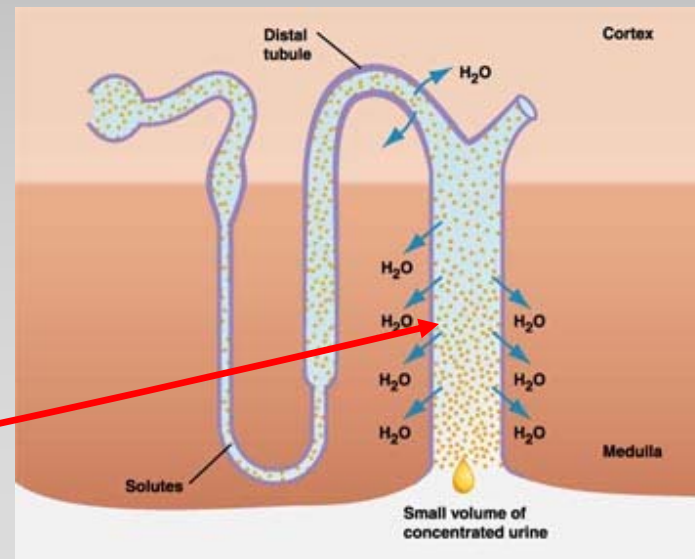
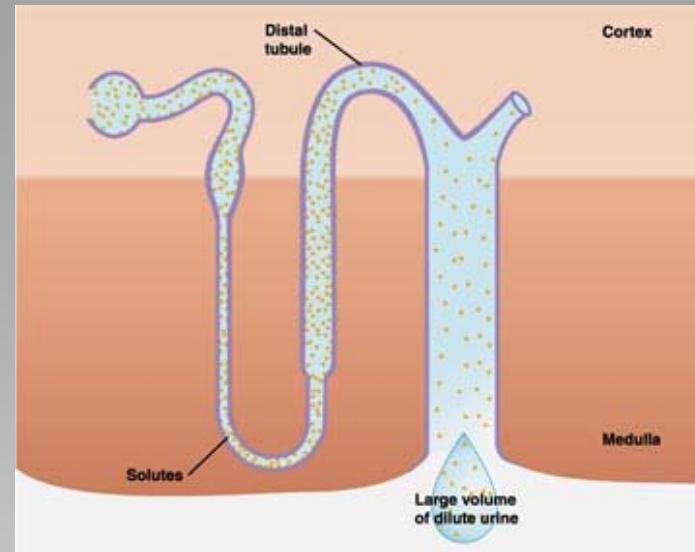
Na → RAAS

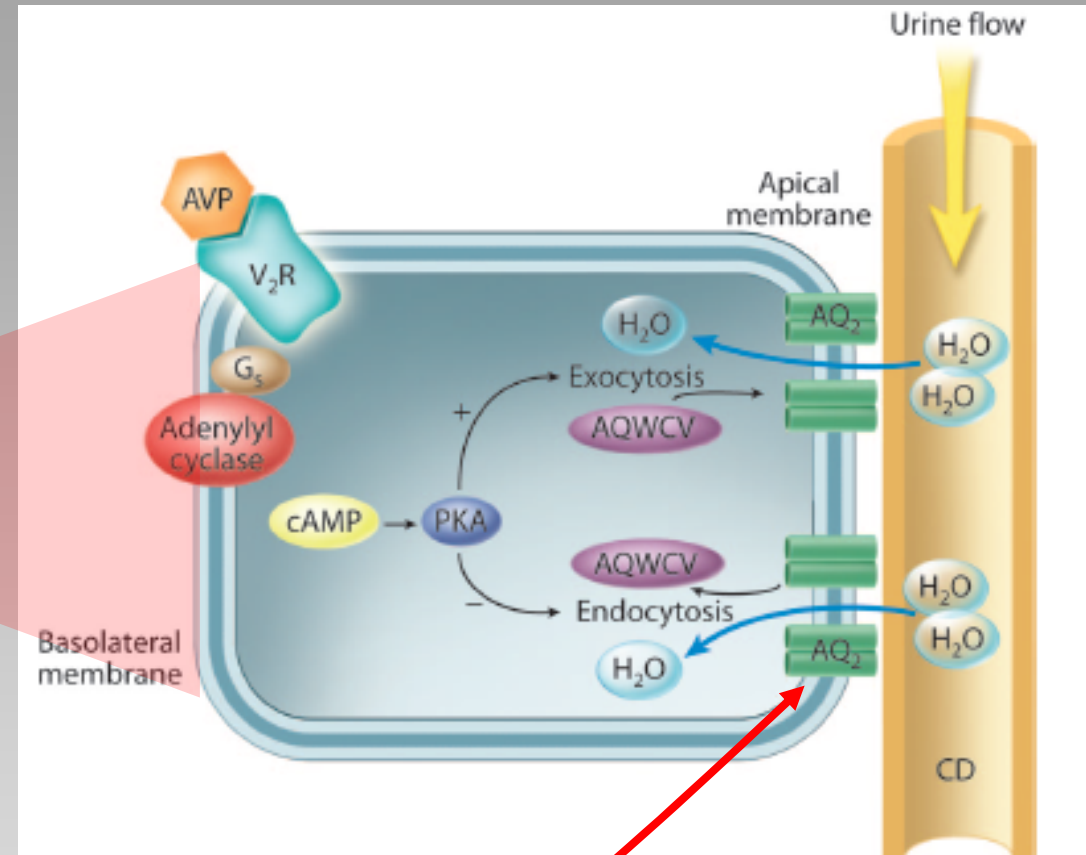
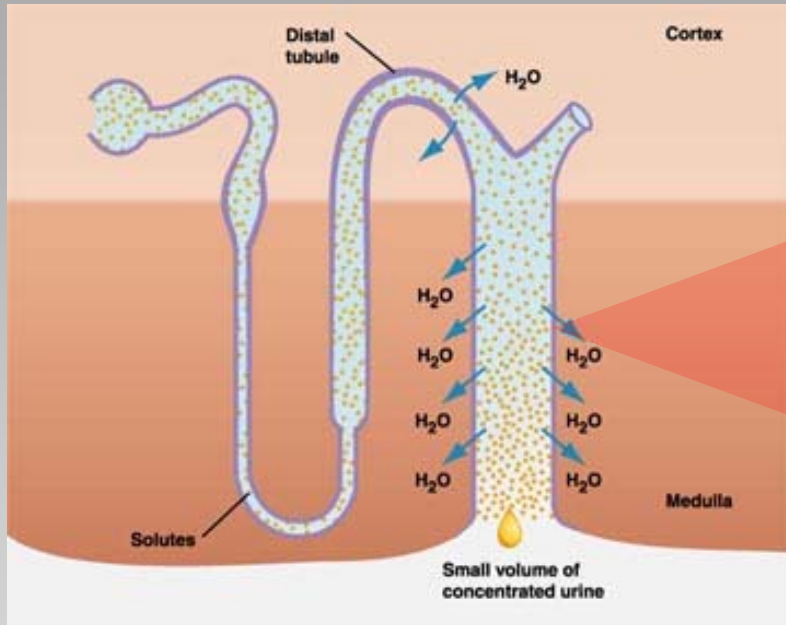
Regulación del equilibrio hidrosalino (I)

AVP Stimulation and Effects



Vasoconstricción
Hipertrofia miocitos
Agregación plaquetar





La AVP estimula la retención de H_2O en el túbulo colector mediante la activación de canales específicos (acuaporinas)

Tipos de HipoNa

Categoría	LEC	LIC	Agua corporal total	Sodio corporal total	Causas y síndromes asociados
Hipertónica: redistributiva	↑	↓	=	=	Hiperglucemia, manitol
Isotónica: pseudohiponatremia	=	=	=	= ó ↓	Hiperproteinemia, hiperlipidemia
Hipotónica					
- Hipovolémica o deplecional	↓	↓	↓	↓↓	Depleción de agua y sal: diarrea, diuréticos
- Euvolémica	= ó ↑	=	↑	=	SIADH, hipocorticismo, hipotiroidismo
- Hipervolémica o dilucional	↑↑	=	↑↑	= ó ↑	Edema: IC, cirrosis, IR

HipoNa en IC: hiponatremia dilucional

Mechanisms of hyponatremia in heart failure

↑ Na⁺ Retention

1. ↓Renal perfusion
2. Activation of renin angiotensin aldosterone system
3. Impaired natriuretic responses

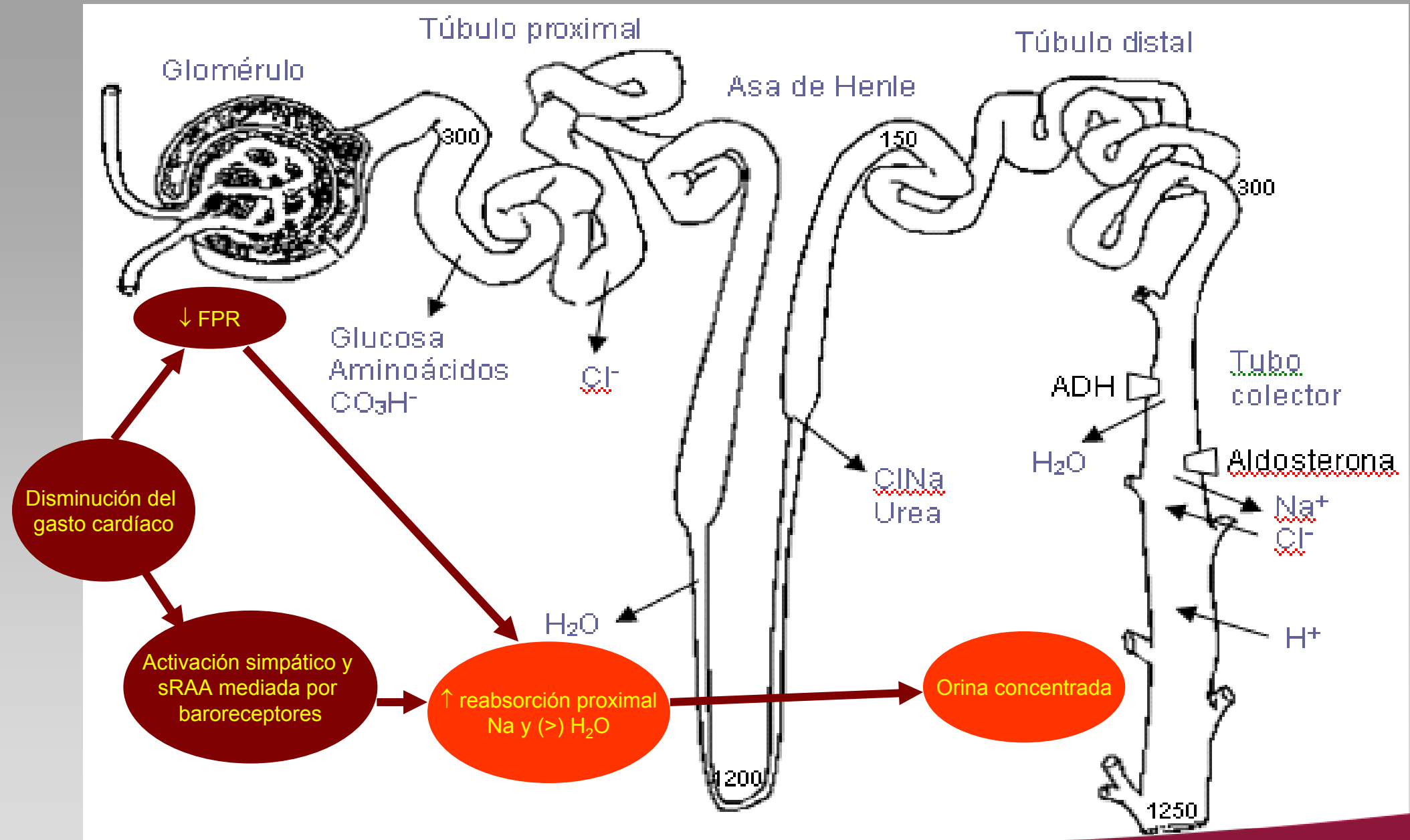
↑↑ Water retention

1. ↑Proximal tubular reabsorption
2. ↑Arginine vasopressin
3. Angiotensin-mediated thirst



↑ Total body Na
↑↑ total body water

Hyponatremia



Alteración del funcionalismo renal

Secreción exagerada de AVP



Inappropriate elevated AVP levels in hyponatremia patients with heart failure

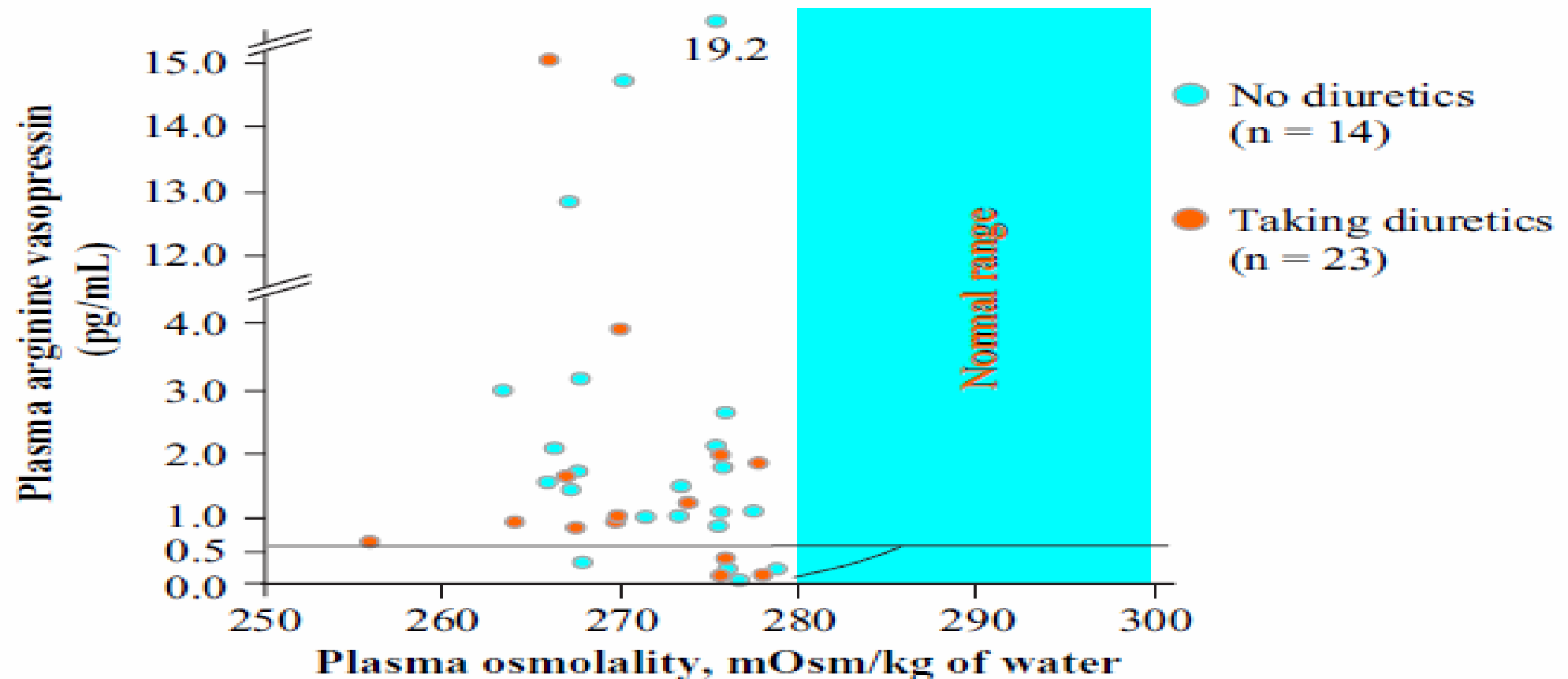
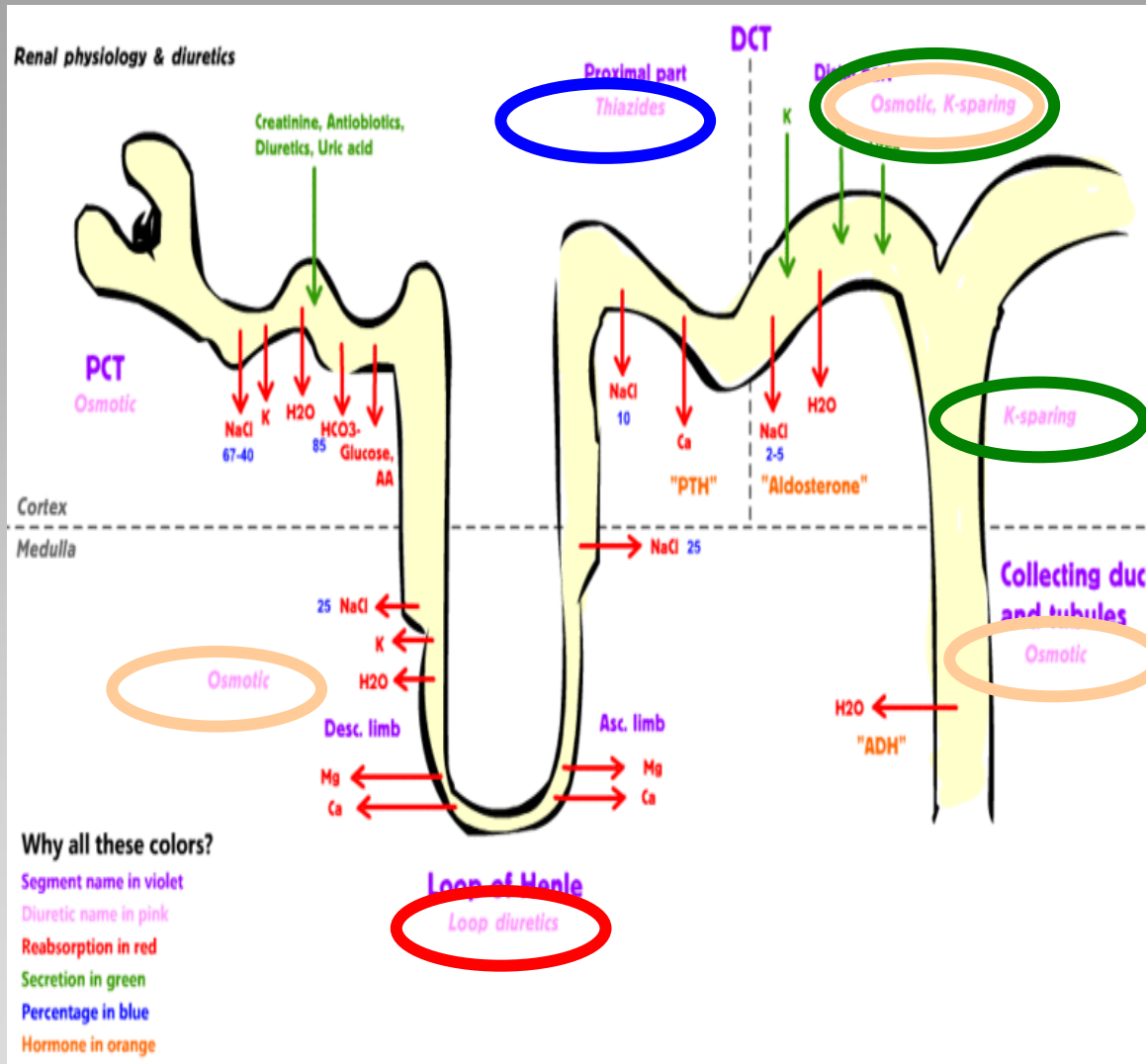


Figure 2. The release of vasopressin is not osmoreceptor dependant in congestive heart failure. Whether patients are on diuretic therapy, and despite low plasma osmolality, plasma AVP level is increased; Modified from *N Engl J Med.* 1981;305(5):263-266.²⁰

Diuréticos



- Probablemente una de las causas más habituales
- Mayor riesgo, intensidad y rapidez de instauración con tiazidas
- Más patente en situaciones de IC avanzada y resistencia a diuréticos
- Mecanismos
 - Estimulación AVP
 - Imposibilidad de diluir la orina
 - Inducción de hipovolemia y reducción de la TFG
 - Toma de agua libre motivada por sed - boca seca

Factores predisponentes en ancianos

- Menor proporción de agua corporal total y LIC
- Menor flujo plasmático renal y filtrado glomerular
- Alteración de la capacidad de diluir la orina y retener sodio
- Reducción de la actividad del eje RAA
- Mayor secreción de AVP mediada por osmoreceptores
- Mayor producción de péptidos natriuréticos
- Yatrogenia (sueroterapia, fórmulas de NE)
- Potomanía en pacientes con deterioro cognitivo



Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure

WAI HUNG LEE, M.D., AND MILTON PACKER, M.D.

Circulation 73, No. 2, 257-267, 1986.

- Época pre-betabloqueo e inicio uso IECA
- La HipoNa persistente era el predictor más potente de mortalidad (30 variables!)
- Correlación directa con ARP, elevada en los pacientes que no usaban IECA
- Iniciar IECA para inhibir la activación del sRAA eliminaba el riesgo
- Uno de los pilares de la teoría neurohumoral en IC

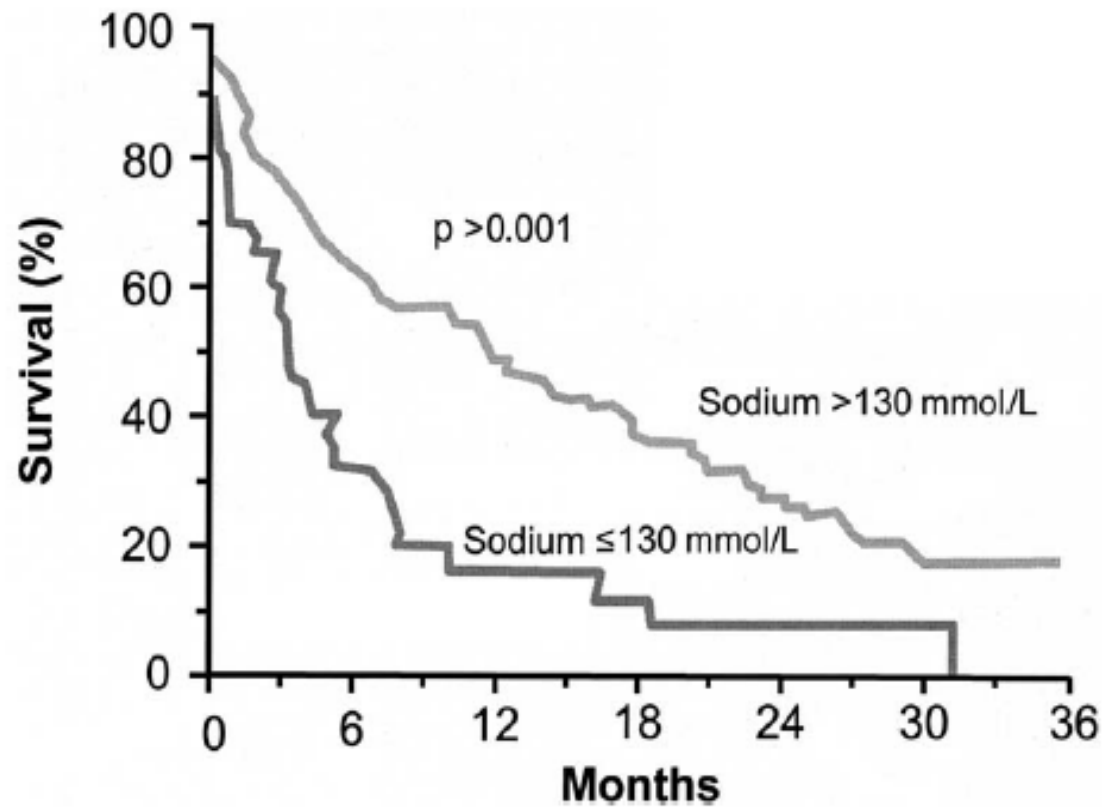


Table 5 Determinants of mortality in heart failure

Determinant	Lee (1986) ¹⁴	Middlekauff (1991) ¹³	Parameshwar (1992) ¹⁵ †	Scrutinio (1994) ⁵	Chin (1997) ¹	Aaronson (1997) ⁷	Cowie (2000) ²	Zugck (2001) ⁶	Jiang (2001) ⁸	Present study
Age	+	NR	0	0	0	0	+	NR	+	0
Depression	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR
Crepitations	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR	NR
Heart rate	0	NR	NR	NR	NR	+	0	+	NR	0
Intraventricular conduction delay	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	+	NR	NR
Non-sinus rhythm	NR	+	NR	NR	+	0	0	NR	NR	0
Lower LVEF	+	+	+	+	NR	+	0	+	0	NR
Lower serum sodium	+	+	+	NR	0	+	0	+	NR	0
Higher serum bilirubin	+	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Lower (systolic) blood pressure	NR	NR	NR	NR	+	+	+	NR	NR	+
Higher mean arterial pressure	0	+	NR	NR	NR	+	NR	+	NR	NR
Myocardial infarction or ischaemia	NR	+	0	+	0	+	0	+	+	0
Higher NYHA class	NR	NR	NR	+	NR	0	0	NR	+	+
Lower peak oxygen uptake	NR	NR	+	0	NR	+	NR	+	NR	NR
Six minute walking test	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+	NR	NR
Impaired renal function	+	NR	0	NR	0	0	+	NR	NR	+
Systolic dysfunction	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR
Diabetes	NR	NR	NR	NR	+	0	NR	NR	NR	+
Lower body weight or BMI	NR	NR	NR	NR	NR	0	NR	NR	NR	+
Ankle oedema	NR	NR	NR	NR	NR	NR	0	NR	NR	+
Absence of use of β blockers	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	+

+, Associated with higher mortality in multivariate analysis; 0, no association in multivariate analysis; NR, not reported.

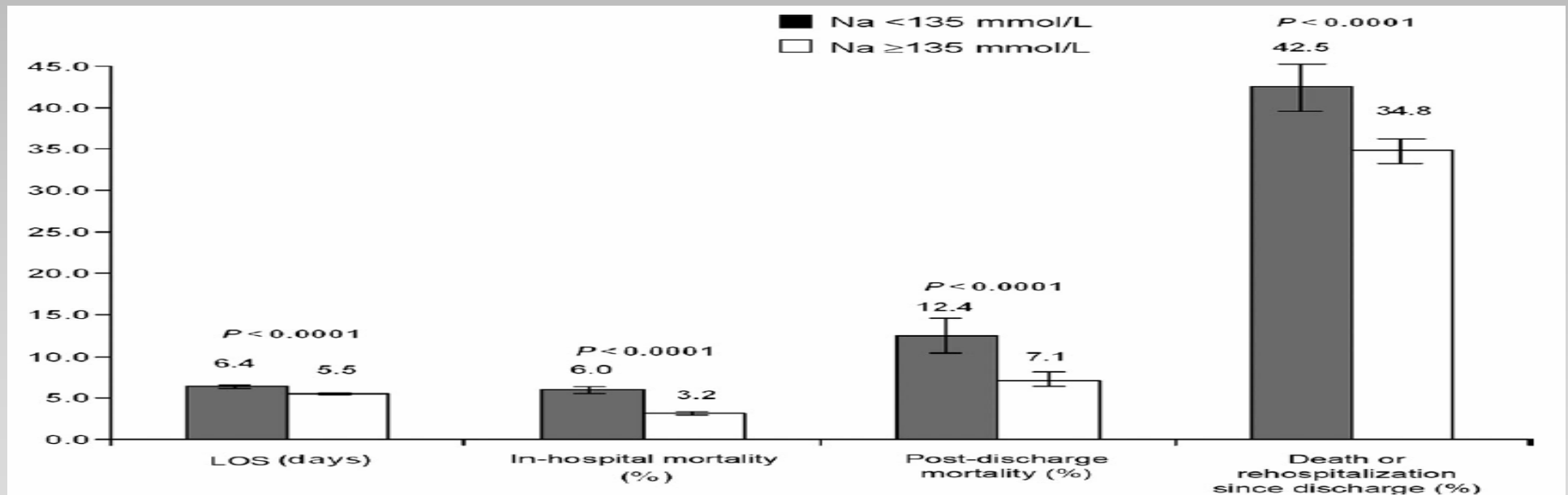
†Combined end point of death or transplantation.

BMI, body mass index; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association.

HipoNa 5 – NYHA 3, hTA 3, edad 2, IR 2, DM 2, betabloqueos 1
Solo superado per FEVI baja (6)

HipoNa e IC – estudio OPTIMIZE-HF

- El estudio más completo publicado en el último lustro
- Población variada IC (75 años, 52% mujeres, FE < 40 52%, BNP 1300, creatinina 1.75, 85% uso de diuréticos)
- Mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria, estancia hospitalaria, mortalidad post-alta y reingreso + mortalidad.



MUSIC

EFFECT

	Total mortality	Cardiac mortality	Pump failure	Death	Sudden death
Prior AVE	3	3			8
Indexed LA size >26 mm/m ²	8	9	9		11
LV Ejection fraction ≤35%	5	5	5		
Atrial fibrillation	3				
LBBD or IVCD					7
NSVT and frequent VPBs	3	4			7
eGFR <60 ml/min/1.73m ²	4	4	5		
Hyponatremia ≤138 mEq/L	3	3	4		
NT-proBNP >1,000 ng/L	7	7	10		7
Troponin-Positive	4	5	7		
Maximum possible risk score	40	40	40		40
High risk patient if score >	20	20	20		20

SEATTLE

Table 4. Heart Failure Risk Scoring System*

Variable	No. of Points	
	30-Day Score†	1-Year Score‡
Age, y	+Age (in years)	+Age (in years)
Respiratory rate, min (minimal 20; maximum 45)§	+Rate (in breaths/min)	+Rate (in breaths/min)
Systolic blood pressure, mm Hg		
≥180	-60	-50
160-179	-55	-45
140-159	-50	-40
120-139	-45	-35
100-119	-40	-30
90-99	-35	-25
<90	-30	-20
Urea nitrogen (maximum 60 mg/dL)§¶	+Level (in mg/dL)	+Level (in mg/dL)
Sodium concentration <136 mEq/L	+10	+10
Cerebrovascular disease	+10	+10
Dementia	+20	+15
Chronic obstructive pulmonary disease	+10	+10
Hepatic cirrhosis	+25	+35
Cancer	+15	+15
Hemoglobin <10.0 g/dL (<100 g/L)	NA	+10

Abbreviation: NA, not applicable to 30-day model.

*An electronic version of the risk scoring system is available at: <http://www.ccort.ca/CHFriskmodel.asp>.

†Calculated as age + respiratory rate + systolic blood pressure + urea nitrogen + sodium points + cerebrovascular disease points + dementia points + chronic obstructive pulmonary disease points + hepatic cirrhosis points + cancer points.

‡Calculated as age + respiratory rate + systolic blood pressure + urea nitrogen + sodium points + cerebrovascular disease points + dementia points + chronic obstructive pulmonary disease points + hepatic cirrhosis points + cancer points + hemoglobin points.

§Values higher than maximum or lower than minimum are assigned the listed maximum or minimum values.

||Increases were protective in both mortality models. Points are subtracted for higher blood pressure measurements.

¶Maximum value is equivalent to 21 mmol/L. Score calculated using value in mg/dL.

Baseline

1 year 2 year 5 year

Survival

70 % 49 % 17 %

Mortality

30 % 51 % 83 %

Mean life expectancy

2.7 years

Post-intervention

1 year 2 year 5 year

Survival

70 % 49 % 17 %

Mortality

30 % 51 % 83 %

Mean life expectancy

2.7 years

Baseline Characteristics

Clinical

Age 65

Gender Male

NYHA Class 4

Weight (kg) 80

EF 20

Syst BP 120

☒ Ischemic

Medications

☒ ACE-I

☐ Beta-blocker

☐ ARB

☐ Statin

☐ Allopurinol

☐ Aldosterone blocker

Diuretics

Furosemide 120

Bumetanide 0

Torsemide 0

Metolazone 0

HCTZ 0

Lab Data

Hgb 13.6

Lymphocyte% 24

Uric Acid 9

Total Chol 190

Sodium 137

☐ QRS >120 msec

Devices

☒ None

☐ BIV Pacer

☐ ICD

☐ BIV ICD

Interventions

☒ ACE-I

☐ ARB

☐ Beta-blocker

☐ Statin

☐ Aldosterone Blocker

Devices

☒ None

☐ BIV Pacer

☐ BIV ICD

☐ ICD

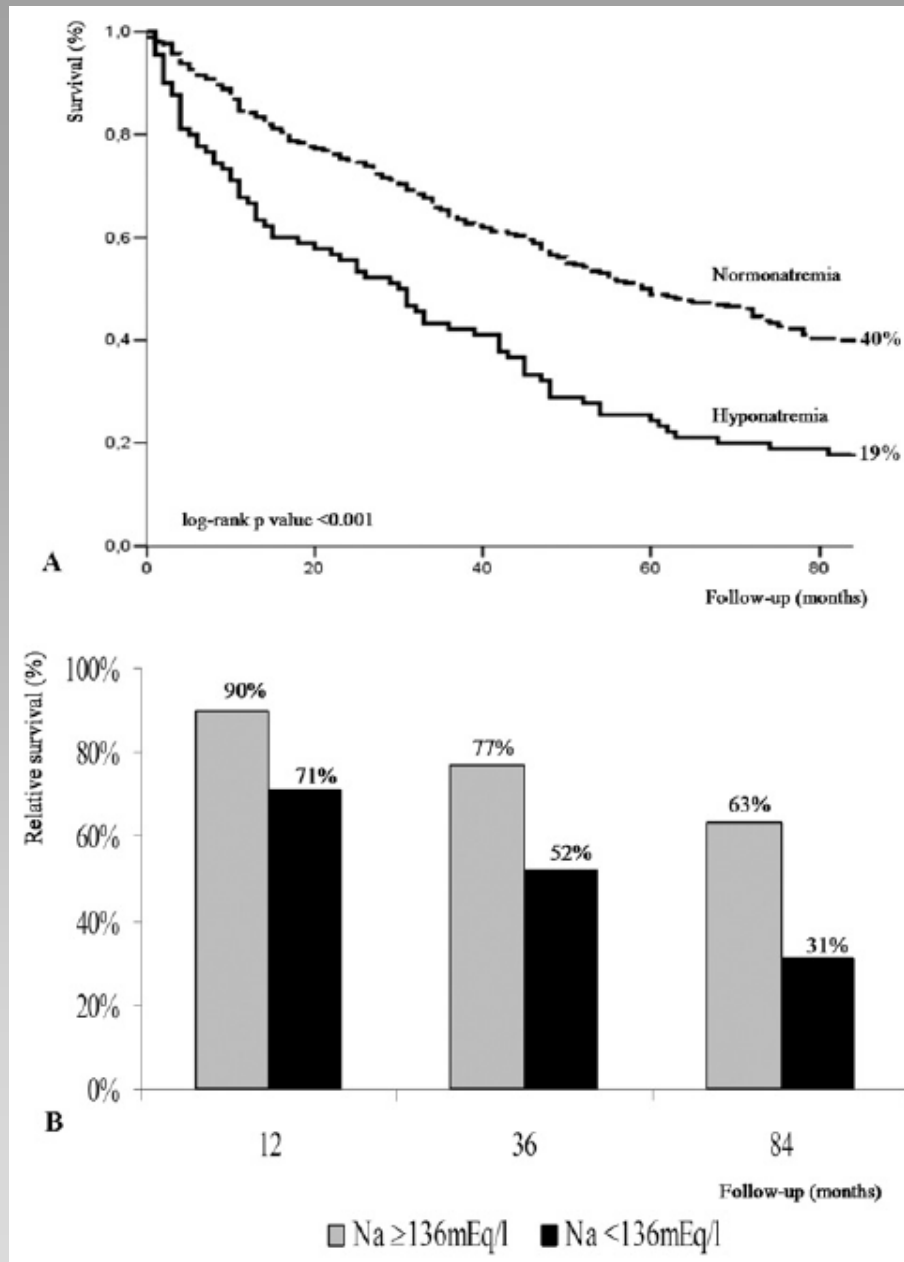
☐ LVAD

Note: Some devices may be disabled if CMS clinical criteria are not met. See below.

Copyright 2004-2007 Wayne Levy & David Linker

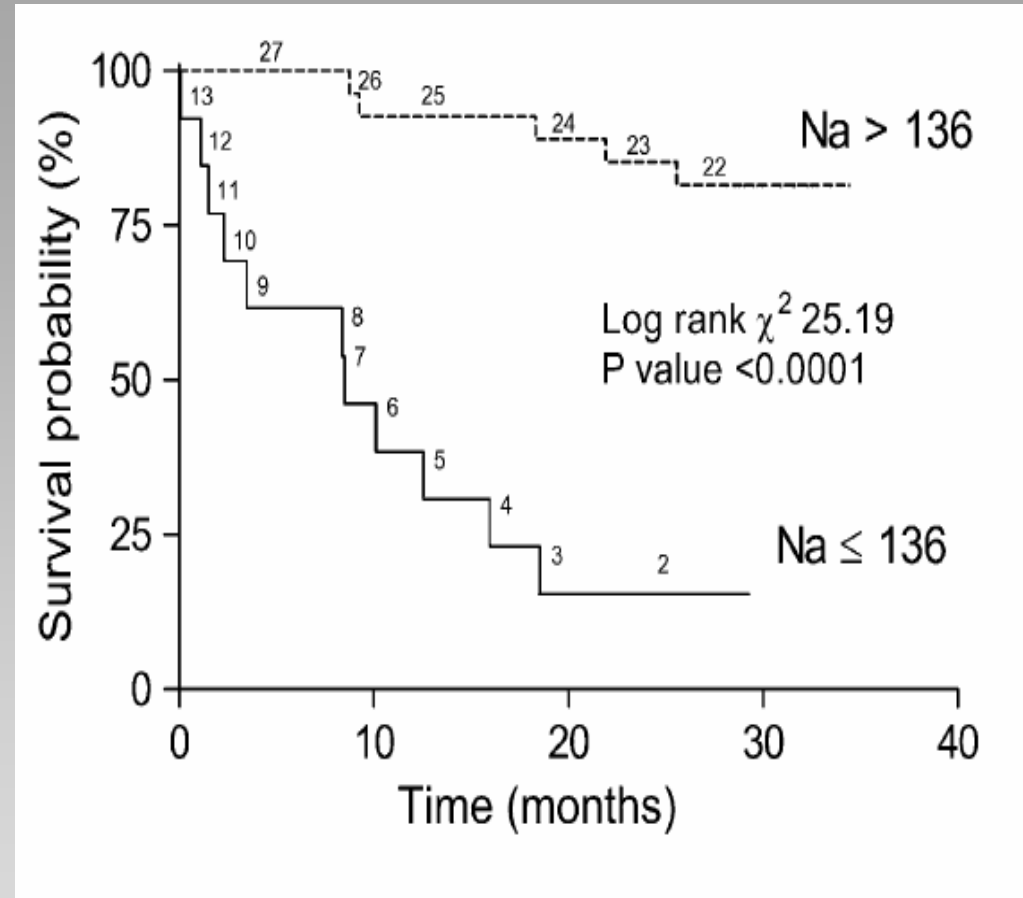
HipoNa e IC con FEVI preservada

- 76 años, 50% mujeres, FEVI 60%, FG 59 ml/min, 86% diuréticos de asa y 30 – 20% de ahorradores de K
- **25% de HipoNa al ingreso**
- **HR 1.87** de mortalidad global a 7 años, ajustando por múltiples covariables (incluyendo fármacos)
- Los pacientes que **no corrigen** la HipoNa al alta tienen un **HR de 2.56** de mortalidad



HipoNa e IC en Hipertensión Pulmonar

- 56 años, 80% mujeres, PAP 48 mmHg, FG 65 ml/min, 80% diuréticos de asa
- **33% de HipoNa** al ingreso
- **HR 10.2** de mortalidad global a 3 años (no ajustado); **15.2** si uso de diuréticos
- **Peores parámetros de función VD** en pacientes con HipoNa



Preguntas importantes sin resolver

- ¿Es la HipoNa un **factor de riesgo realmente independiente**, o es un efecto secundario del tratamiento diurético o un marcador de gravedad/descompensación de la enfermedad sin efecto patogénico?
 - Inmensa mayoría de estudios en pacientes agudos
 - Toxicidad SNC – función cognitiva alterada
 - ¿Efectos tóxico directo HipoNa en miocardio?
- ¿Qué características de la IC, la comorbilidad o el tratamiento pueden **predecir el desarrollo futuro de HipoNa** en un paciente con IC leve – moderada compensada?
- ¿Influye la HipoNa en el **pronóstico de un paciente estable**?
- ¿Debe tratarse la HipoNa **de forma específica** o cabe



Tratamiento “convencional”

- “Ajuste cuidadoso de la dosis de diurético”
 - No existen guías específicas
- Restricción hídrica
 - Difícil de cumplir de forma estricta
- Infusión de salino hipertónico
 - Pacientes agudos seleccionados
- Demeclociclina, urea, litio
 - Efectos secundarios importantes
- Ultrafiltración en pacientes críticos
 - También elimina Na

ESC

Diet and nutrition

Sodium intake

Sodium restriction is recommended in symptomatic HF to prevent fluid retention. Although no specific guidelines exist, excessive intake of salt should be avoided. Patients should be educated concerning the salt content of common foods.

Class of recommendation IIa, level of evidence C

Fluid intake

Fluid restriction of 1.5–2 L/day may be considered in patients with severe symptoms of HF especially with hyponatraemia. Routine fluid restriction in all patients with mild to moderate symptoms does not appear to confer clinical benefit.⁷⁸

Class of recommendation IIb, level of evidence C

Journal of Cardiac Failure Vol. 13 No. 2 2007

Fluid Restriction in the Management of Decompensated Heart Failure: No Impact on Time to Clinical Stability

BRONAGH TRAVERS, RN, CHRISTINA O'LOUGHLIN, PhD, NIAMH F. MURPHY, MB, BCh, MARY RYDER, RN, CARMEL CONLON, RN, MARK LEDWIDGE, PhD, AND KENNETH McDONALD, MD

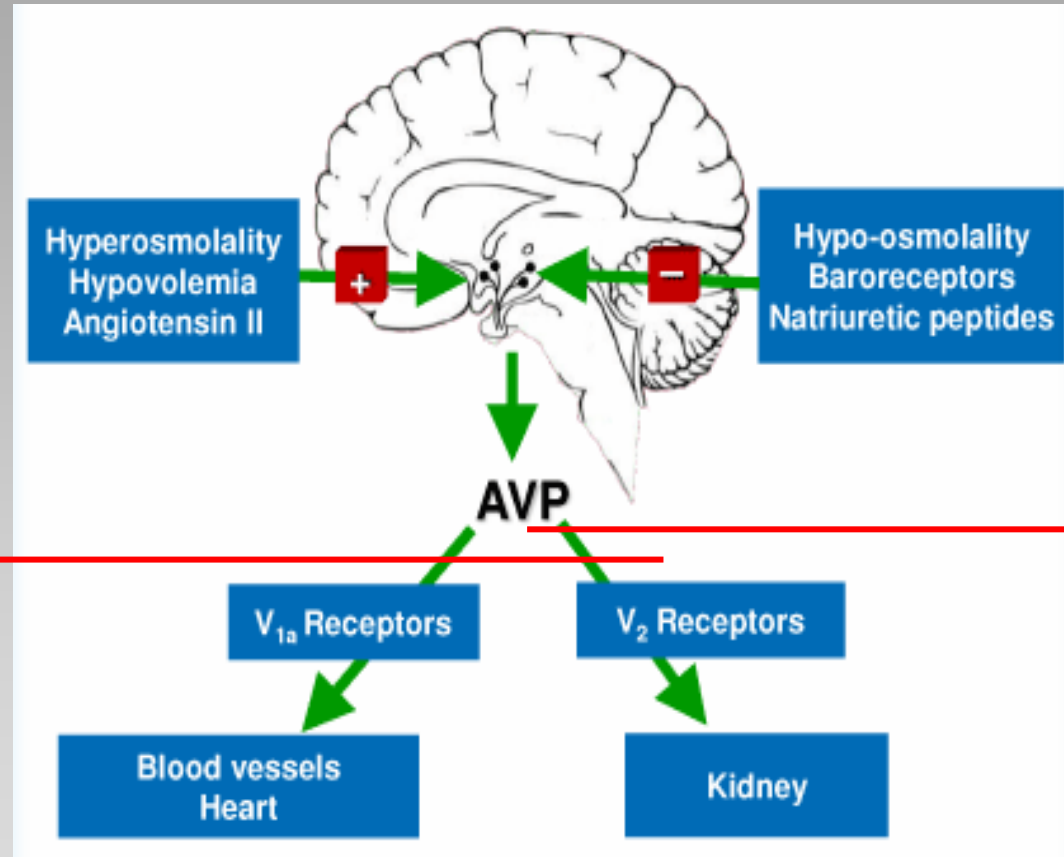
Dublin, Ireland

AHA/ACC

CLASS I

1. Measures listed as Class I recommendations for patients in stages A and B are also appropriate for patients in Stage C. (*Levels of Evidence: A, B, and C as appropriate*)
2. Diuretics and salt restriction are indicated in patients with current or prior symptoms of HF and reduced LVEF who have evidence of fluid retention (see Table 4). (*Level of Evidence: C*)

Inhibición de la AVP



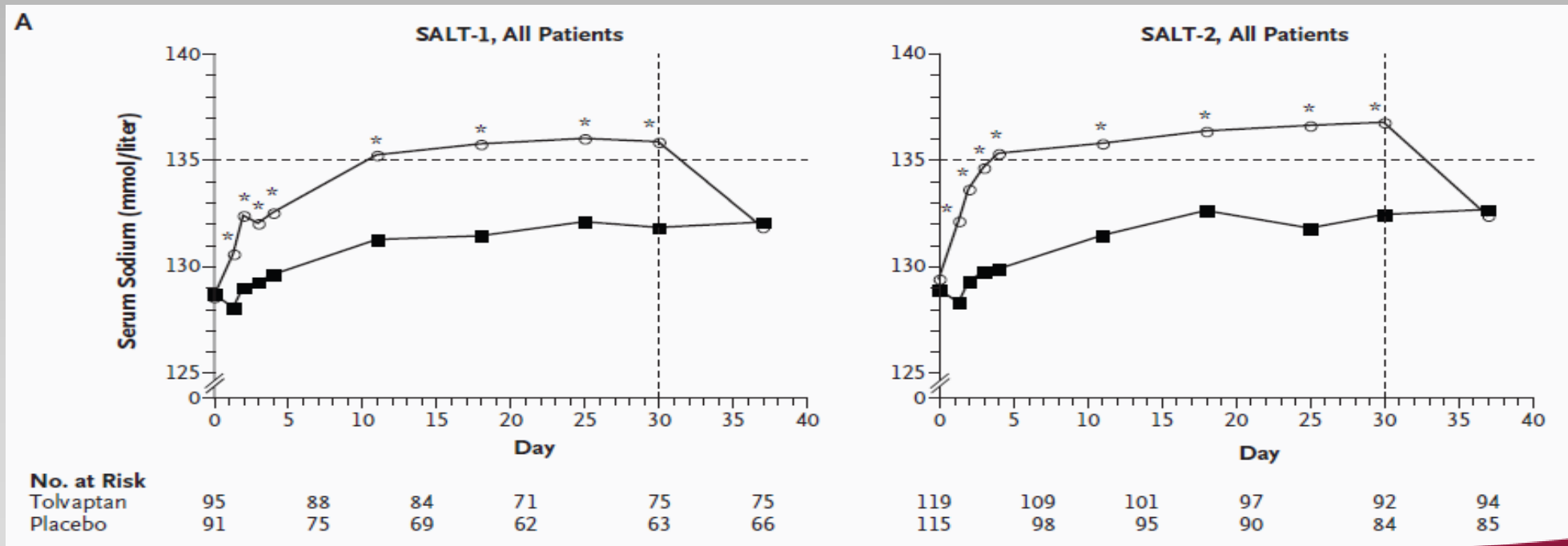
Conivaptan

Tolvaptan
Lixivaptan

Acuarexis sin pérdida de Na en orina ni activación del sRAA

Inhibición AVP e HipoNa

- Estudiada en pacientes con SIADH, I.renal, cirrosis e IC + HipoNa
- Corrección de la HipoNa (euvolémica e hipervolémica) y aumento de la diuresis rápidos y seguros
- Estudios a muy corto plazo (días - semanas)



Inhibición AVP e IC (I)

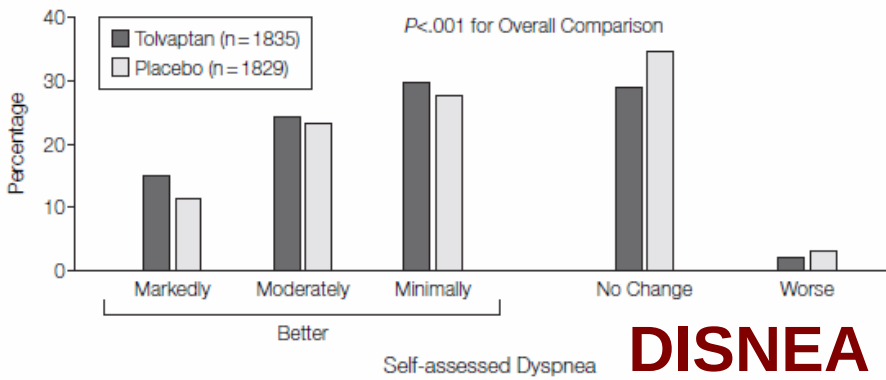
- Varios estudios en la última década, la mayoría centrados en el paciente agudo
- Prácticamente ninguno requiere HipoNa como criterio de inclusión
- Variables analizadas
 - A corto plazo: HipoNa, edema, peso, diuresis, disnea,
 - A medio – largo plazo: reingreso, morbimortalidad, calidad de vida, HipoNa, marcadores activación neurohumoral, parámetros HD

Vasopressin Antagonists: Pharmacotherapy for the Treatment of Heart Failure

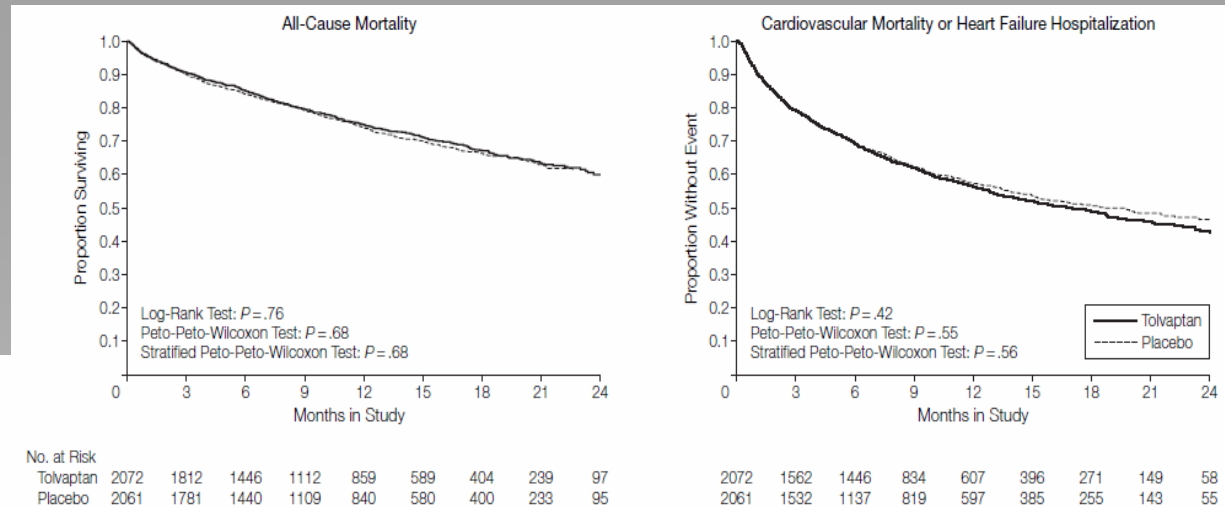
Timothy Reilly and Michelle R Schork

Ann Pharmacother 2010;44:680-7.

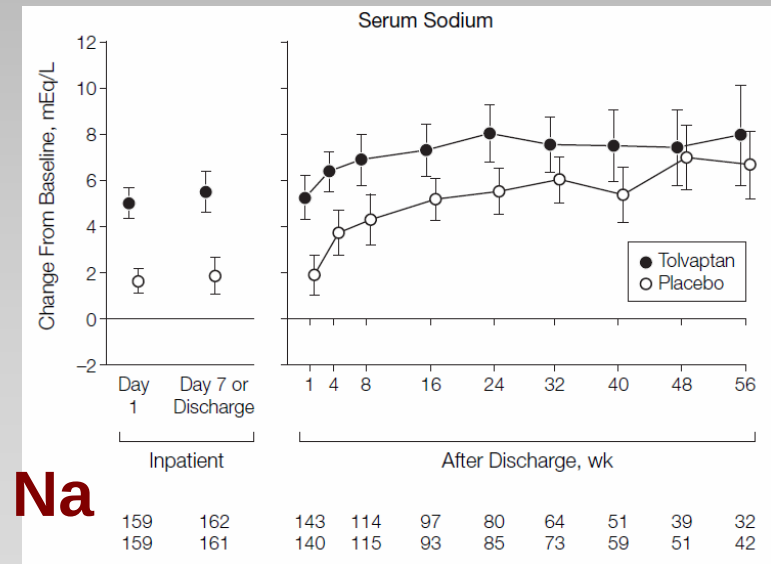
Inhibición AVP e IC (II): EVEREST



- 65 años, FEVI 27%, 97% diuréticos
- Resultados muy positivos a corto plazo, pero sin efecto clínico a largo plazo
- **La natremia mejora desde el primer día en pacientes con Na < 134 meq/L y el efecto se mantiene a lo largo de un año.**



MORBIMORTALIDAD



Inhibición AVP e IC (III): otros efectos a largo plazo

Sin efectos claramente beneficiosos a medio – largo plazo en marcadores neurohumorales o parámetros de función del VI

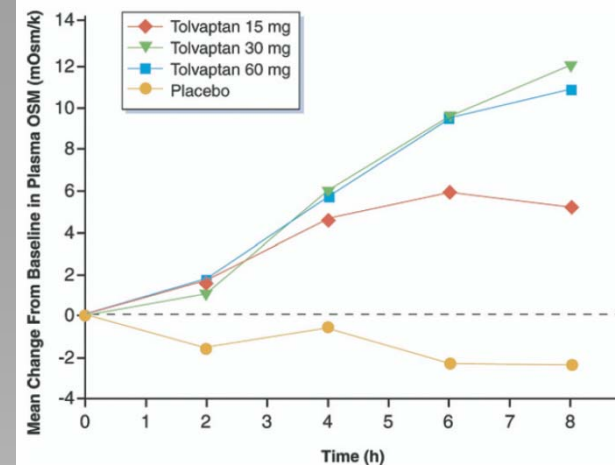


Table 3 Baseline and Changes Across the Study in Left Ventricular Volumes and Function

	Baseline (Mean ± SD)		Δ Week 54 (Mean ± SD)			Δ Week 55 (Mean ± SD)			p Value†
	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan	Placebo	p Value*	Tolvaptan	Placebo	p Value*	
LVEDVI (ml/m ²)	179.9 ± 43.5	176.4 ± 41.6	-1.78 ± 10.7	0.04 ± 10.0	0.21	0.42 ± 11	0.72 ± 9.9	0.76	0.09
LVESVI (ml/m ²)	139.6 ± 39.6	136.1 ± 38.1	-3.28 ± 12.6	-0.41 ± 12.1	0.09	-1.67 ± 12.6	-1.06 ± 11.7	0.61	0.08
LVEF (%)	23.0 ± 5.0	23.7 ± 5.2	1.32 ± 4.1	0.52 ± 3.5	0.16	1.44 ± 4.2	0.88 ± 3.9	0.35	0.72

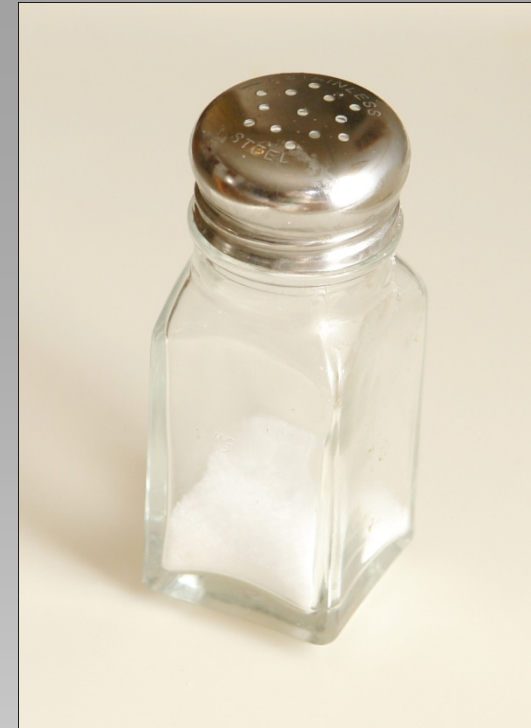
*Comparison versus baseline; †comparisons versus Week 54. Changes are compared with baseline.

LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume indexed to body surface area; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVESVI = left ventricular end-systolic volume indexed to body surface area.

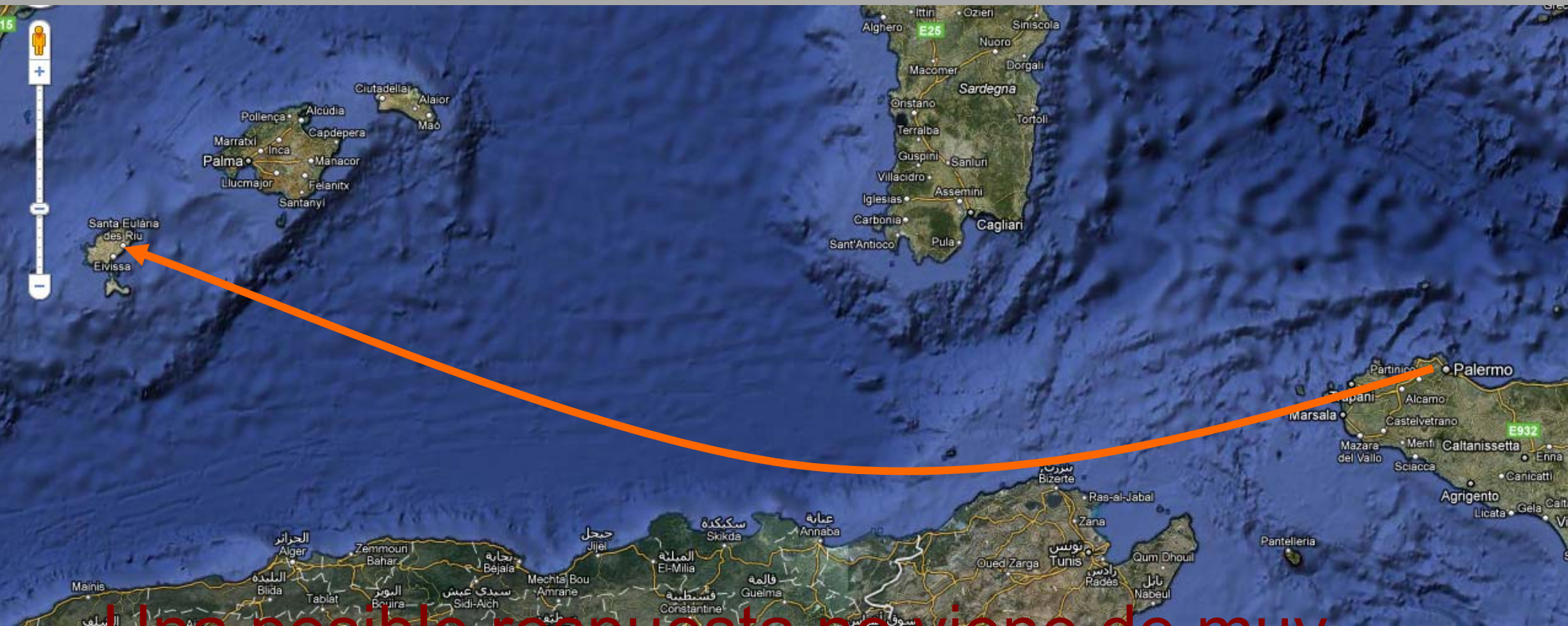
Table 7 Changes in Measured Neurohormones

	Baseline (SD)		Week 28 Δ (SD)			Week 54 Δ (SD)		
	Tolvaptan	Placebo	Tolvaptan	Placebo	p Value	Tolvaptan	Placebo	p Value
Vasopressin (pg/ml)	1.9 (1.7)	2.0 (1.8)	0.5 (1.2)	-0.3 (2.1)	0.03	0.3 (1.1)	-0.4 (1.4)	<0.01
BNP (pg/ml)	420.1 (469.9)	353.5 (372.0)	-89.2 (429.5)	-22.4 (282.8)	0.34	-95.3 (385.3)	-73.4 (243.2)	0.83
Norepinephrine (pg/ml)	648.7 (344.8)	636.5 (287.5)	63.1 (450.6)	-1.3 (314.8)	0.61	88.7 (456.7)	79.1 (415.7)	0.88
Plasma renin (ng/ml/h)	17.1 (47.3)	14.8 (21.3)	-3.3 (50.6)	2.6 (17.7)	0.57	-1.8 (24.8)	-1.0 (20.5)	0.91

BNP = brain natriuretic peptide.



¿Sal, agua, diurético?



Una posible respuesta no viene de muy lejos...

Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as a bolus, in refractory congestive heart failure

Salvatore Paterna^a, Pietro Di Pasquale^{b,*}, Gaspare Parrinello^a,
Piera Amato^a, Antonella Cardinale^a, Giuseppe Follone^a,
Alfonso Giubilato^b, Giuseppe Licata^a

^a*Department of Internal Medicine, University of Palermo, Palermo, Italy*

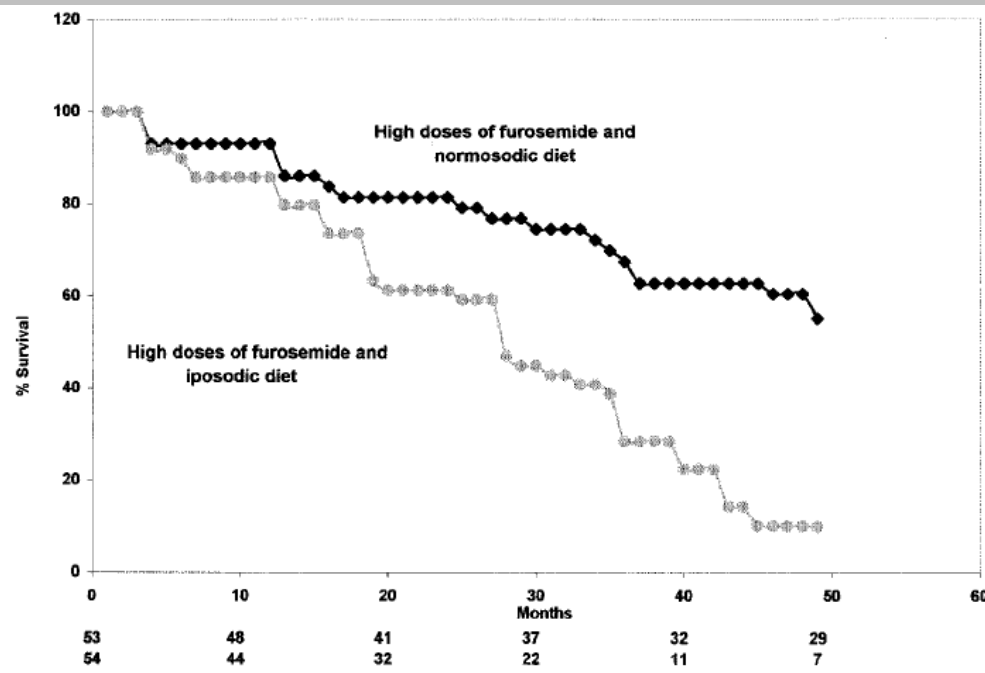
^b*Division of Cardiology, 'Paolo Borsellino', G. F. Ingrassia Hospital, Palermo, Italy*

Congestive Heart Failure

Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: Long-term effects

Giuseppe Licata, MD,^a Pietro Di Pasquale, MD,^b Gaspare Parrinello, MD,^a Antonietta Cardinale, MD,^a Angela Scandurra, MD,^c Giuseppe Follone, MD,^a Christiano Argano, MD,^a Antonino Tuttolomondo, MD,^a and Salvatore Paterna, MD^a *Palermo, Italy*

(Am Heart J 2003;145:459-66.)



Perfil específico de pacientes (FEVI baja, clase IV, signos de retención hidrosalina, dosis muy alta de furosemida) – sólo 5% HipoNa

Mejor evolución al ingreso con dosis altas de furosemida acompañadas de **NaCl hipertónico** en fase de descompensación

Menor mortalidad con dieta normosódica (3.5g) vs hiposódica (2g) en el seguimiento al año

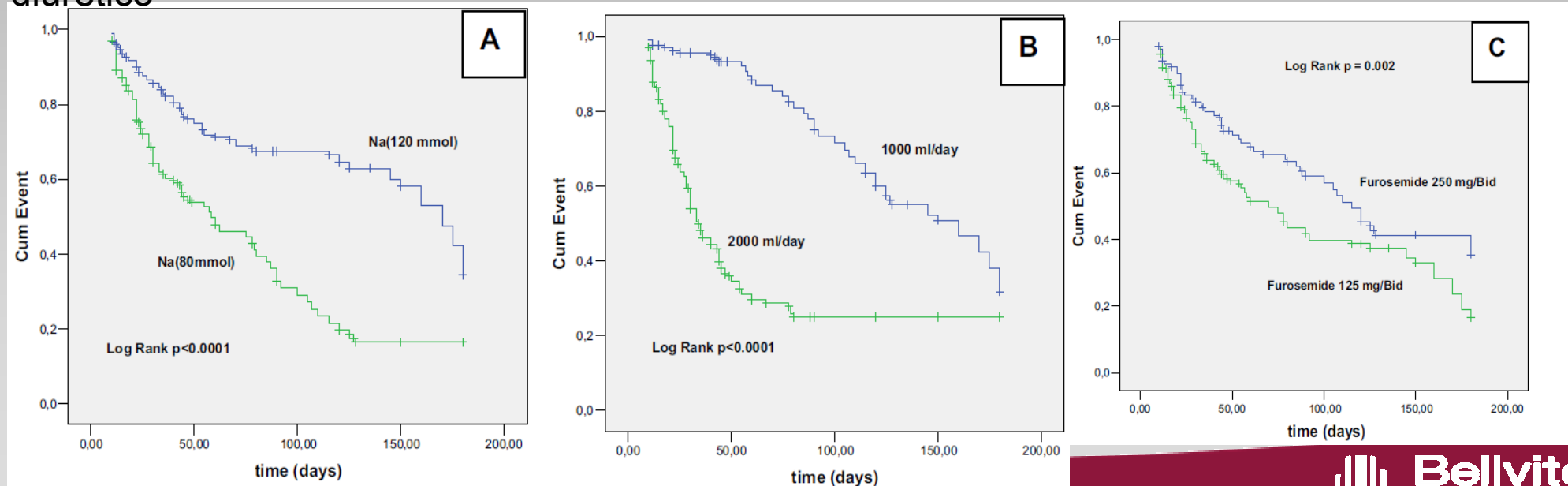
Na más elevado en el grupo de dieta normosódica

¿Debería ser la dieta en IC normosódica?

Los mismos pacientes, subdivididos en grupos según consumo Na + dosis furosemida + restricción H₂O

Mejor evolución en pacientes con **dosis altas de furosemida + restricción hídrica 1000 cc/día + dieta normosódica** (3.5g -120 mmol) → reingresos, BNP, ARP, aldosterona + niveles de Na mantenidos en intervalo normal

Posiblemente la dieta normosódica contribuye a **mantener un LIC elevado** que permite conservar el funcionalismo renal y mitigar la actividad neurohumoral, facilitando la acción del diurético





Conclusiones

- Prevalencia elevada, superior a la de otras complicaciones de la IC
- ¿Marcador de gravedad o problema clínico con entidad diferenciada?
- Mecanismos etiopatogénicos múltiples
- ¿Tratamiento específico?
¿Complejo o simple?
- ¿Se puede prevenir de forma efectiva?

GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

 **Bellvitge**
Hospital

 **Institut Català
de la Salut**