

Hiponatremia Severa con Alto Contenido de Sodio en la Orina y Osmolalidad

Joost van der Hoek^{1, a} Ewout J. Hoorn¹ Gijs M.T. de Jong² Emile N.W. Janssens² y Wouter W. de Herder¹

CASO

En el departamento de emergencia se presentó una mujer de 49 años (con antecedentes previos de asma en la infancia, sin medicación) con náusea y vómito en los 5 días anteriores, con dificultad para hablar desde el día anterior. La paciente negó el uso de alcohol y de drogas ilícitas. El examen físico reveló una presión sanguínea de 125/70 mmHg; no tenía control postural y tenía un pulso regular de 72 puls/min. No había fiebre ni signos de volumen del líquido extracelular contractado. Los resultados fueron sin relevancia además de los exámenes neurológicos y físicos y no revelaron bocio, pigmentación o vitíligo. Los resultados de laboratorio se muestran en la tabla 1. Se incluyeron pruebas de diagnóstico adicionales como: radiografía del tórax, ultrasonido abdominal, y tomografía cerebral computarizada, ninguna de éstas mostró anomalías. Se sospechó síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH). De cualquier manera, la restricción de líquido (500 mL/día) no llevó a un incremento de sodio en suero.

PREGUNTAS A CONSIDERAR

- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial en un paciente con hiponatremia severa y con gran contenido de sodio en la orina y osmolalidad?
- ¿Denominar tres hormonas que, cuando se alteran, pueden implicar libremente en hiponatremia con alto contenido de sodio en la orina y osmolalidad?
- ¿Qué se debería excluir antes del diagnóstico?

DISCUSIÓN

Debido a la falta de respuesta a la terapia para SIADH, el diagnóstico se reconsideró, se sospecha del hipotiroidismo y/o la insuficiencia adrenal, especialmente porque la glucosa en suero fue bajo. La hormona estimulante en suero de la glándula tiroidea fue de 63 mU/L (intervalo de referencia de 0.4–4.0 mU/L) con tiroxina libre de 5 pmol/L (intervalo de referencia de 9–24 pmol/L; para convertir pmol/L de tiroxina libre a ng/dL, dividir por 13). El cortisol aleatorio fue 151 nmol/L (intervalo de referencia 150–700 nmol/L; para convertir nmol/L de cortisol a μ g/L, dividir por 0.0157), y una prueba de estimulación con el fragmento 1–24 de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) mostró un cortisol basal de 56 nmol/L, el cual se incrementó solo a 57 nmol/L (reacción normal >500 nmol/L). El ACTH en plasma fue 1124 ng/L (intervalo de referencia 7–50 ng/L; para convertir ng/L de ACTH a pmol/L, multiplicar por 0.220). Éstos resultados confirmaron la presencia de insuficiencia suprarrenal primaria e hipotiroidismo primario. Estaban presentes los anticuerpos contra la corteza suprarrenal, peroxidasa tiroidea, las células parietales y el factor intrínseco, estableciendo el diagnóstico de síndrome de autoinmunidad poliglandular tipo 2. Se administró hidrocortisona intravenosa (100 mg en bolo seguido por 200 mg cada 24 horas), que corrigió el suero sódico (Fig. 1). Después se logró una concentración de sodio sin intervalo de referencia, se hizo un cambio a la paciente administrándole hidrocortisona oral (10-5-5 mg diario) y levotiroxina (50 μ g).

Este caso ha tenido 2 particularidades sobresalientes. Primero, ilustra los retos de diagnosticar la hiponatremia severa con alto contenido de sodio en la orina y osmolalidad. Segundo, muestra sorprendentemente que tan atípica puede ser la presencia de insuficiencia adrenal.

ENFOQUE DEL PACIENTE CON HIPONATREMIA SEVERA

Cuando el médico se ha encontrado con un caso de hiponatremia, la primera duda que debería resolver es si es aguda o crónica (1).

En la hiponatremia aguda el riesgo más importante es el edema cerebral, ya que las células cerebrales tienen muy poco tiempo para adaptarse a la inflamación celular.

¹ Departamento de Medicina Interna, Erasmus MC Rotterdam, Países Bajos;

² Departamento de Medicina Interna; Hospital Albert Schweitzer, Dordrecht, Países Bajos.

^a Dirección para la correspondencia de este autor en: Erasmus Medical Center, Department of Internal Medicine, P.O. Box 2040, 3000 CA Rotterdam, the Netherlands. Fax +31-10-7031146; e-mail j.vanderhoek@erasmusmc.nl.

Abreviaturas no estándar: SIADH, síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, ACTH hormona adrenocorticotrópica, CRH hormona liberadora de corticotropina.

Estudio de un caso clínico

Parámetro	Paciente	Referencia
Suero sódico, mmol/L	101	135–145
Potasio, mmol/L	4.0	3.5–5.0
Osmolalidad, mOsm/kg	209	280–300
Glucosa, mmol/L ¹	3.5	4.0–7.6
Calcio, mmol/L	2.19	2.20–2.65
Creatinina, μ mol/L	69	75–110
Urea, mmol/L	2.9	2.5–6.4
Ácido Úrico, mmol/L	0.19	0.20–0.42
Hemoglobina, mmol/L	8.8	7.5–9.5
Albúmina, g/L	42	35–50
Sodio en la Orina, mmol/L	95	— ²
Osmolalidad, mOsm/kg	812	50–1200

¹ Para convertir nanomoles por litro de glucosa a miligramos por decilitro, multiplique por 18.

² No existen valores de referencia para el intervalo de sodio en la orina, ya que los valores de medición dependen de la dieta y las circunstancias clínicas. Durante la hiponatremia, las altas o bajas concentraciones de sodio en la orina (normalmente 20 mmol/L como punto de corte) se pueden utilizar para el diagnóstico diferencial.

Sin embargo, cuando la hiponatremia crónica es tratada muy rápido, el riesgo es la desmielinación osmótica (las células cerebrales se han adaptado y están expuestas a cambios repentinos en tonicidad). Los síntomas presentados en el paciente de este caso presentan un reto, ya que las náuseas y el vómito pueden ser síntomas tanto de insuficiencia adrenal como de edema cerebral temprano. La paciente fue diagnosticada con hiponatremia crónica debido a que los síntomas se presentaron por más de 2 días,

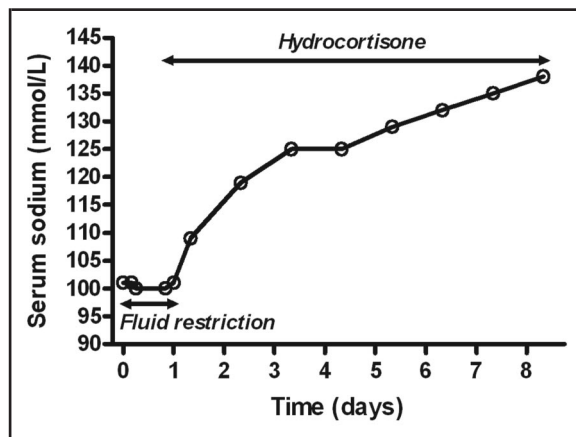


Figura 1. Concentraciones de sodio en suero en admisión, a raíz del tratamiento subsecuente con restricción de fluidos y de hidrocortisona.

y el sodio en suero no fue corregido agresivamente. La evidencia de la anécdota apoya este planteamiento, porque tanto la insuficiencia adrenal primaria como la desnutrición pueden ser factores para la desmielinación osmótica (2).

Después de que la agudeza de la hiponatremia fue evaluada, las siguientes preguntas deberían ser si la vasopresina (hormona antidiurética) está actuando, y en caso afirmativo, ¿cuál es la razón de su liberación? (1).

La vasopresina no se mide de forma rutinaria clínicamente, sin embargo la reciente introducción de su precursor estable, el copeptin, puede cambiar este protocolo (3). La osmolalidad de la orina es un buen sustituto para marcar las acciones renales de la vasopresina, y una osmolalidad de la orina superior a la osmolalidad del suero a menudo indica una alta circulación de vasopresina. Si el sistema renina-angiotensina también está activado, la concentración de sodio en la orina será baja, debido a que la aldosterona estimula la reabsorción de sodio en la nefrona distal. La alta osmolalidad de la orina con bajo sodio en la orina se presenta con la pérdida de sodio no renal (como ocurre con la hipovolemia, diarrea, y quemaduras), fallas del corazón, y cirrosis hepática. El diagnóstico diferencial de la hiponatremia con alto contenido de sodio en la orina y osmolalidad (como se determinó en este caso) consiste en el uso de diuréticos, primaria o secundaria, insuficiencia suprarrenal, la pérdida de sal cerebral, nefropatía por pérdida de sal, y SIADH (1). Muchos médicos se inclinan por diagnosticar SIADH antes de excluir las demás causas. Sin embargo, de acuerdo con los criterios, SIADH es un diagnóstico de exclusión (1).

Algunas pruebas diagnósticas son mejores que otras para asistir en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, la valoración clínica del volumen del líquido extracelular en pacientes con hiponatremia ha tenido poca sensibilidad y especificidad diagnóstica (1). En cambio, el ácido úrico parece ser un indicador más valioso para evaluar el volumen del líquido extracelular durante la hiponatremia. Durante la expansión del volumen del líquido extracelular (SIADH, hipocortisolismo), la reabsorción del ácido úrico en el túbulo proximal renal es inhibido, produciendo una concentración de suero baja y una elevada excreción fraccional. Lo contrario suele ser cierto para un volumen de líquido extracelular contractado (como ocurre con los diuréticos, insuficiencia adrenal primaria y la nefropatía por pérdida de sal), a pesar de una advertencia de que algunas formas de pérdida de sal cerebral y renal también pueden causar la pérdida renal de ácido úrico. En estos casos, puede ser provechoso analizar la urea también (concentración de sodio cercano al límite superior del intervalo de referencia, baja excreción fraccional) como una medida del volumen del líquido ex-

tracelular contractado. Una tendencia hacia la alcalosis metabólica sugiere el SIADH o el uso de diuréticos, considerando que la acidosis metabólica sugiere insuficiencia adrenal primaria. La hipercalcemia puede acompañar la hiponatremia con el uso de diuréticos, sin embargo la primera es más típica para la insuficiencia adrenal primaria. En esta paciente, la urea se encontraba en el extremo inferior del intervalo de referencia, mientras que la creatinina y el ácido úrico estuvieron detrás del límite más bajo del intervalo de referencia, apoyando la presencia de la expansión del volumen y a un diagnóstico de SIADH o hipercortisolismo. Otra prueba para diferenciar la evaluación de la hiponatremia dilucional por depleción de la respuesta a la solución salina isotónica.

A pesar de que la SIADH es más común que la insuficiencia adrenal, las consecuencias pueden ser graves cuando ésta se disipa (5, 6). El cortisol aleatorio puede usarse para diagnosticar la insuficiencia adrenal, pero las concentraciones entre 100 y 700 nmol/L no lo excluyen (5). La mejor prueba es por tanto, una prueba de estimulación de ACTH. No hemos realizado la prueba de estimulación de ACTH de alta dosis (250 µg de ACTH sintético 1–24 por 1.73 m²). También es importante, sin embargo, la prueba de estimulación de ACTH de baja dosis (1 µg de ACTH sintético 1–24 por 1.73 m²). La prueba de baja dosis puede ser un indicador más sensato de la respuesta adrenocortical, y ha sido validado recientemente para la insuficiencia adrenal primaria. (7). En ambas pruebas, la administración de ACTH sintético puede conducir a concentraciones de cortisol de 500 nmol/L o mayor, con un funcionamiento normal de las glándulas adrenales (7).

Teniendo en cuenta la administración terapéutica de hidrocortisona, es importante enfatizar que la hiponatremia puede corregirse rápidamente una vez que la hidrocortisona es establecida. Para evitar la desmielinación osmótica, debe ser limitada la corrección de hiponatremia a 8 mmol/L por día (1). Si el incremento de sodio sódico excede este límite, debe ser considerada la administración de líquidos hipotónicos y/o vasopresina exógena (1, 2).

PRESENTACIÓN ATÍPICA DE LA INSUFICIENCIA ADRENAL PRIMARIA

Soule demostró anteriormente que la hiponatremia, hipercalcemia, hipercalcemia, hipoglucemia y eosinofilia se presentaron solamente en 78%, 52%, 21%, 18% y 23% de 50 pacientes con insuficiencia adrenal primaria (6). Describió la insuficiencia adrenal primaria como otro “gran imitador en la medicina” (6).

Sugerimos 2 posibles explicaciones de por qué la paciente que describimos se presentó sin hipotensión ni hipercalcemia. El primero es que la paciente había

PUNTOS PARA RECORDAR

- La insuficiencia adrenal primaria puede presentarse sin la pigmentación, hipotensión ortostática, hipercalcemia, hipoglucemia e hipercalcemia.
- El síndrome de antidiuresis inapropiada es un diagnóstico de exclusión que puede ser establecido solo si el uso de diurético y las insuficiencias adrenal, tiroidea y pituitaria son excluidas.
- La insuficiencia adrenal primaria puede confirmarse por bajas concentraciones de cortisol aleatorio, pero las concentraciones normales siguen requiriendo la prueba de estimulación ACTH por exclusión.
- La presentación de insuficiencia adrenal sin hipotensión ortostática e hipercalcemia puede ser oportuna por el hipocortisolismo aislado o la prevención de estos síntomas por los mecanismos de defensa.
- La deficiencia de cortisol causa hiponatremia porque incrementa la CRH, la cual estimula la liberación de vasopresina, pero se ha visto que la deficiencia de aldosterona causa hiponatremia por la pérdida de sodio renal, hipovolemia y barorreceptor mediado por la liberación de vasopresina.

aislado hipocortisolismo con la suficiente aldosterona restante para impedir la pérdida de sodio renal y permitir la secreción de potasio. La segunda es que hay deficiencia de aldosterona, pero los mecanismos de defensa impiden la hipotensión y la hipercalcemia.

Si se presentó el hipocortisolismo aislado, la siguiente pregunta debe ser por qué hubo secreción de cortisol pero no hubo aldosterona afectada. Una explicación posible es que la angiotensina II es más potente o de mayor duración en la secreción de aldosterona que la ACTH para el cortisol. Otra posibilidad es que el cortisol producido en la zona fascicular fue selectivamente alterado. Por ejemplo, uno podría hipotetizar que los anticuerpos, de alguna manera, tienen una afinidad mayor para la zona fascicular que para la zona glomerular. Patofisiológicamente, la deficiencia de cortisol causa hiponatremia a través de un mecanismo diferente que la deficiencia de aldosterona. Cuando las concentraciones de cortisol son bajas, la retroalimentación por el hipotálamo se pierde. Como consecuencia, la hormona liberadora de corticotropina (CRH) no es inhibida por más tiempo. Las altas concentraciones de CRH estimulan la secreción de vasopresina. La CRH y, en menor medida, la vasopresina de la secreción de aldosterona de ACTH, podrían explicar las altas concentraciones de ACTH. El hecho de que el úrico en

suero sea bajo y la urea esta cerca del límite más bajo del intervalo de referencia también podría favorecer la posibilidad de hipocortisolismo aislado (Tabla 1, ver más arriba). La segunda posibilidad es que existiera una deficiencia de aldosterona, pero que la hipotensión y la hipercalemia fueran evitadas por otros mecanismos. Cherney et al. postularon 3 razones sobre por qué un gran déficit de sodio no es necesariamente el resultado de la inestabilidad hemodinámica. (8). Primero, la hiponatremia causará hinchazón en las células rojas de la sangre, las cuales incrementarán el volumen del plasma y de este modo el volumen circulante efectivo. Segundo, la hipovolemia inminente inducirá a un estado altamente adrenérgico, el cual causará vasoconstricción venosa, disminuyendo el tamaño del compartimiento vascular y permitiendo mejores presiones de llenado. Tercero, la hiponatremia implica hinchazón de las células, el cual incrementará la presión intersticial puede cambiar el volumen para el espacio intersticial por el espacio intravascular.

En adición a la hipotensión, se estima que la hipercalemia está ausente en aproximadamente el 30% al 50% de los pacientes con insuficiencia adrenal primaria (6, 9). Los posibles factores de confusión son una baja ingesta de potasio (la pérdida de apetito es común en la insuficiencia adrenal) y la pérdida de potasio por el vómito. Otra posibilidad interesante es la presencia de la circulación de las proteínas catiónicas en el contexto de autoinmunidad o cáncer (9). Estas proteínas pueden activar el receptor sensible al calcio en la rama ascendente gruesa (9, 10). Esta activación de los receptores puede inhibir el cloruro de sodio-potasio y producir un efecto diurético de asa con la natriuresis y la caliuresis.

Para esta paciente la hiponatremia severa aislada fue la única característica de la insuficiencia adrenal primaria. La insuficiencia adrenal debería estar excluida siempre en los pacientes con hiponatremia sin

explicación que han tenido alto sodio en la orina y osmolaridad.

Contribuciones de Autor: *Todos los autores confirmaron que han contribuido al contenido intelectual de este documento y han reunido los 3 siguientes requisitos: a) contribuciones significativas a la concepción y el diseño, la adquisición de datos, o análisis e interpretación de datos, b) la redacción o revisión del artículo por el contenido intelectual, y c) la aprobación final del artículo publicado.*

Divulgaciones de los Autores con Conflictos de Interés Potencial: *No hay autores que declaren conflictos de interés potencial alguno*

Papel del Patrocinador: Las organizaciones de financiamiento no desempeñaron ningún papel en el diseño del estudio, la elección de los pacientes incluidos, la revisión e interpretación de datos, la preparación o aprobación del manuscrito.

Referencias

1. Hoon EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008; 108:46–59.
2. Lin SH, Hsu YJ, Chiu JS, Chu SJ, Davids MR, Halperin ML. Osmotic demyelination syndrome: a potentially avoidable disaster. *QJM* 2003;96:935–947. [Abstract/Free Full Text]
3. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B. Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:123–129. [Abstract/Free Full Text]
4. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1175–1184. [Abstract/Free Full Text]
5. Smith JC, Siddique H, Corral RJ. Misinterpretation of serum cortisol in a patient with hyponatraemia. *BMJ* 2004;328:215–216. [Free Full Text]
6. Soule S. Addison's disease in Africa: a teaching hospital experience. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;50:115–120. [CrossRef][Medline] [Order article via Infotrieve]
7. Pura M, Kreze Jr A, Kentoš P, Vaňuga P. The low-dose (1 mug) cosyntropin test (LDT) for primary adrenocortical insufficiency: defining the normal cortisol response and report on first patients with Addison disease confirmed with LDT. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. [Epub ahead of print 2009 Apr 8].
8. Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML. Acute hyponatraemia and "ecstasy": insights from a quantitative and integrative analysis. *QJM* 2002;95:475–483. [Abstract/Free Full Text]
9. Gagnon RF, Halperin ML. Possible mechanisms to explain the absence of hyperkalaemia in Addison's disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1280–1284. [Free Full Text]
10. Quinn SJ, Kifor O, Trivedi S, Diaz R, Vassilev P, Brown E. Sodium and ionic strength sensing by the calcium receptor. *J Biol Chem* 1998;273:19579–19586. [Abstract/Free Full Text]