

# Otras causas de hiponatremia

N. Pérez Romano, E. Poch López de Briñas

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):67-74

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11150

## RESUMEN

En este artículo se revisan diferentes causas de hiponatremia. Aunque son relativamente infrecuentes, su detección y su tratamiento adecuados revisten gran importancia. La hiponatremia asociada al ejercicio es un trastorno que se describió como relacionado con la ingesta abundante de agua en actividades físicas prolongadas, como las maratones. Durante el ejercicio intenso se produce, además, una dificultad en la dilución de la orina, lo que favorece el desarrollo de hiponatremia si la hormona antidiurética (ADH) es estimulada o la ingesta de líquidos hipotónicos es elevada. La sospecha es muy importante, ya que el tratamiento en los casos graves debe realizarse *in situ*. Los ancianos constituyen una población de riesgo de desarrollar hiponatremia por diversos motivos, entre los que se encuentran la dificultad de los riñones para diluir la orina, la exposición a polimedicación y la presencia de comorbilidades. En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hospitalizados es muy frecuente la hiponatremia, que puede responder fundamentalmente a depleción de volumen, a secreción inadecuada de ADH (SIADH) o, menos frecuentemente, a insuficiencia suprarrenal. En el caso de las endocrinopatías, aunque su frecuencia es baja, su detección de cara a un tratamiento etiológico es muy importante. En el caso del hipotiroidismo, sólo se produce hiponatremia franca en casos de déficit hormonal grave, principalmente por mecanismos hemodinámicos que provocan una liberación no osmótica de ADH. La hiponatremia secundaria a insuficiencia suprarrenal también requiere de sustitución hormonal para su corrección.

## CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 36 años, sin alergias conocidas. Fumador 20 cigarrillos/día.

Antecedentes de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, en tratamiento dietético y con rosuvastatina a dosis de 20 mg/día iniciada 30 días antes. No presentaba otros antecedentes personales relevantes.

Acudió por un cuadro clínico de astenia, debilidad generalizada y mialgias de semanas de evolución que aumentaron en los últimos días. Añade que desde los últimos meses presenta alopecia parcheada y aumento de peso. Aportaba analítica ambulatoria que mostraba creatincinasa (CK) de 3.600 U/l y creatinina de 1,75 mg/dl, no disponiendo de otros resultados. Con la orientación de rabdomiólisis en el contexto de toma reciente de estatinas fue remitido a nuestro centro.

A su llegada, la exploración física mostró un paciente afebril, hemodinámicamente estable, con edema periorbitario, mínimos edemas con fovea en extremidades inferiores, sin alteraciones en la exploración neurológica y sin otros hallazgos de in-

terés excepto bocio palpable no doloroso y sin nódulos. Se realizó una analítica sanguínea que mostró una creatinina 1,5 mg/dl, sodio 132 mmol/l, osmolalidad de 277 mOsm/kg, K 3,8 mmol/l, CK 3.000 U/l, lactato deshidrogenasa (LDH) 1.330 U/l, hematocrito (Hto) del 44% y un equilibrio ácido-base normal. El resto de los resultados se encontraban dentro de valores de referencia. El sedimento de orina fue normal y la bioquímica urinaria presentaba una osmolaridad de 906 mOsm/kg, Na 91 mmol/l, K 101 mmol/l y la proteinuria de 24 horas fue de 78 mg/dl. Las serologías víricas para virus de las hepatitis B y C (VHB, VHC) y para el VIH fueron negativas y el proteinograma fue normal. La tirotropina (TSH) fue de 235,44 mU/l con FT4 inferior sensibilidad de la técnica y con anticuerpos antiperoxidasa >1.300 U/l y antitiroglobulina >500 U/l.

Ante un paciente con hiponatremia, eurolémico, con sodio urinario mayor a 20 mmol/l, osmolaridad urinaria elevada y baja en plasma, el diagnóstico diferencial que se planteaba era SIADH, déficit de glucocorticoides o hipotiroidismo. En nuestro paciente se evidenciaban una clínica y una exploración física indicativas de hipotiroidismo primario que se confirma con una elevación importante de TSH con FT4 indetectable sin otras alteraciones clínicas o analíticas que sugieran las otras etiologías. La rabdomiólisis en estos pacientes puede verse precipitada por toma de fármacos como las estatinas o el ejercicio y según la gravedad puede afectar a la función renal (ade-

**Correspondencia:** Esteban Poch López de Briñas  
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.  
Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.  
epoch@clinic.ub.es

más de la reducción del filtrado glomerular propia del hipotiroidismo). La elevación de CK se podría deber también a miopatía hipotiroidea, ya que el paciente presentaba manifestaciones clínicas de miopatía antes de usar el fármaco.

Tras el inicio del tratamiento con L-tiroxina a dosis de 100 mg/día, el paciente presentó una franca mejoría clínica con recuperación de la función renal y normalización de las cifras de natremia en tres días y que al alta fueron de 138 mmol/l.

## CONCEPTOS CLAVE

1. La ingesta hídrica excesiva y el estímulo a la secreción no osmótica de hormona antidiurética (ADH) por el ejercicio intenso, la hipoglucemia, el dolor, el estrés o la interleucina-6 (IL-6) son pilares en la fisiopatología de la hiponatremia asociada al ejercicio.
2. La hiponatremia en ancianos es multicausal, y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es la etiología más frecuente en los pacientes normovolémicos y la insuficiencia cardíaca en los casos de sobrecarga de volumen.
3. Los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) pueden presentar hiponatremia asociada con depleción de volumen, SIADH o insuficiencia suprarrenal.
4. Ante una hiponatremia en un paciente euvolémico se deben descartar la afección de la glándula suprarrenal y el hipotiroidismo.

## HIPONATREMIA ASOCIADA AL EJERCICIO

Se define la hiponatremia asociada al ejercicio (EAH) como la presencia de sodio plasmático inferior a 135 mmol/l durante o dentro de las primeras 24 horas después de una actividad física. Los primeros casos de hiponatremia grave fueron descritos por Noakes en 1985, una época en la que la recomendación vigente era la ingesta abundante de líquidos, para evitar la hipernatremia y la deshidratación, los trastornos electrolíticos más frecuentes en deportistas<sup>1</sup>.

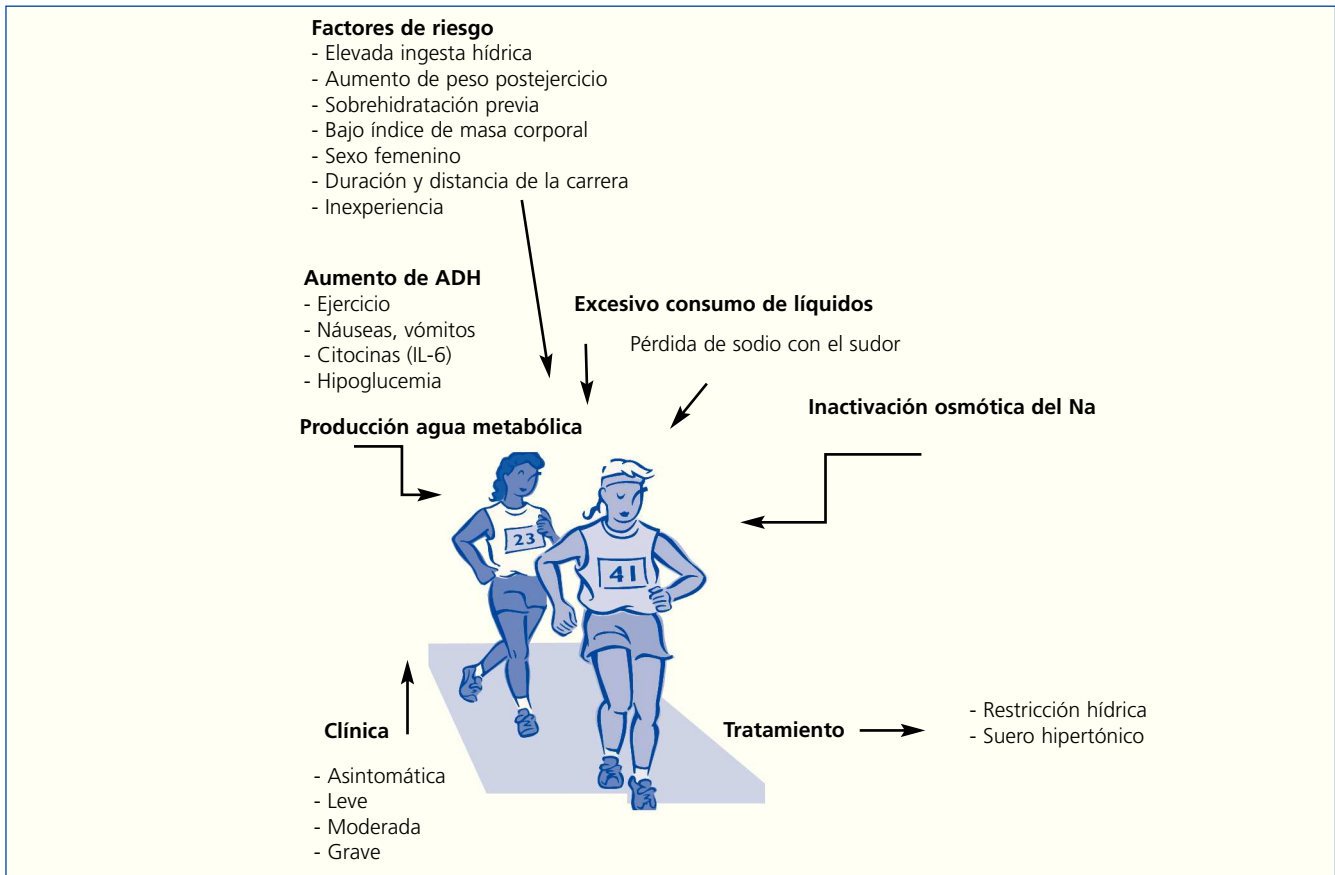
La incidencia de hiponatremia en corredores de maratón, de triatlón o de carreras de larga distancia es variable según los diversos estudios, con un rango de 2-7%<sup>2</sup>, aunque algunos comunican hasta un 29%<sup>3</sup>. Por ejemplo, en la maratón de Boston de 2002, en un estudio prospectivo que incluía a un total de 766 corredores, 511 finalizaron la prueba y de ellos se obtuvieron muestras de sangre en 488. El 13% presentaba hiponatremia (<135 mmol/l) y el 0,6% (tres), hiponatremia grave (<120 mmol/l)<sup>4</sup>. Por el contrario, Mettler, et al., en 2008, comunicaron un 3% de incidencia de EAH asintomática en la maratón de Zúrich<sup>5</sup>.

Se han descrito múltiples y diversos factores de riesgo, entre los que el más significativo es la ingesta elevada de líquidos durante la práctica del deporte. Ésta favorece la hiponatremia porque el agua se absorbe lentamente y permanece en la luz intestinal más tiempo por hipoperfusión esplénica, lo que genera una falsa inactivación osmótica. El aumento de peso es el factor predictivo más importante de hiponatremia y el mejor correlacionado con la sobrehidratación, así como con la gravedad de la hiponatremia. Si bien hay una relación lineal entre el aumento

de peso durante el ejercicio y la hiponatremia, sólo el 70% de los atletas en los que se evidencia una elevación del agua corporal total desarrollan hiponatremia<sup>3</sup>. Estos datos se muestran en varios trabajos, incluida una revisión de 2.135 atletas realizada por Noakes en 2005, en la que se correlaciona el sodio plasmático con el estado de hidratación del atleta. En este estudio, un 11% presentaba un sodio de 136 mmol/l y eran considerados sobrehidratados, mientras que el 39% con niveles promedio de 141 mEq/l presentaban euvolemia, con una pérdida de peso menor al 3%, y el 50% restante, con pérdidas mayores al 3%, se asociaba a niveles más altos de sodio y clínicamente a deshidratación. Los autores del estudio estiman que una ganancia de peso mayor al 4% durante el ejercicio tiene un 45% de riesgo de desarrollar EAH<sup>6</sup>.

Otros factores de riesgo son la ingesta de bebidas deportivas que son hipotónicas respecto al plasma, el índice de masa corporal (IMC) bajo, debido a un consumo mayor que el correspondiente a la superficie corporal, la longitud y/o duración de la carrera, que favorece una ingesta hídrica elevada y una mayor pérdida de sodio, así como la inexperiencia del participante, este último factor apoyado en el factor educacional y por la evidencia de menos hiponatremias en corredores de élite.

Respecto a la diferencia entre sexos, en varios estudios las mujeres tienen mayor incidencia de hiponatremia, posiblemente relacionada con el menor IMC, ya que en la maratón de Boston de 2002, tras el ajuste por el IMC, la duración de la carrera y otros factores, la diferencia entre sexos no fue estadísticamente significativa<sup>4</sup>.



**Figura 1.** Factores de riesgo y mecanismos de la hiponatremia asociada al ejercicio físico.

El consumo excesivo de líquidos no es la única explicación del EAH (figura 1). Un aspecto relevante en la fisiopatogenia es el estímulo a la secreción de ADH de carácter multifactorial y no osmótico: el ejercicio intenso, la hipoglucemia, el dolor, el estrés, las náuseas, los vómitos, el sudor-deshidratación, etc.<sup>2,3</sup>. También se ha postulado la liberación de citocinas inflamatorias, entre ellas la IL-6, durante la actividad física y relacionada con la lesión muscular durante la misma, la cual actúa en el hipotálamo favoreciendo la secreción ADH<sup>7</sup>. Siegel, et al. mencionan en su estudio la asociación de EAH con concentraciones elevadas de IL-6 en 33 corredores de maratón, junto con un aumento de CK, cortisol y prolactina<sup>8</sup>.

Además, los atletas presentan una osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada, y por ello incluso un aumento discreto de la ADH produce retención de agua e hiponatremia<sup>8,9</sup>. La capacidad dilucional está disminuida durante el ejercicio, tanto en el asa de Henle como en el túbulo distal. La reabsorción de sodio en ausencia de agua depende del filtrado glomerular y éste se ve afectado por la disminución del flujo renal, el aumento de la reabsorción sodio y agua en el túbulo proximal y el estímulo del eje renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático, que se producen durante el ejercicio.

El diagnóstico de EAH se basa en las manifestaciones clínicas y en la medición de sodio en el plasma. Las manifestaciones clínicas son variadas: desde atletas que no presentan ningún síntoma o éstos son de carácter leves hasta casos con riesgo vital.

En cuanto al tratamiento, no se dispone de estudios prospectivos controlados, por lo cual las recomendaciones se realizan basándose en pequeñas series de casos. Si los síntomas son moderados: náuseas, vómitos, fatiga o mareo, es importante la valoración clínica, ya que pueden presentarse en otras complicaciones, por lo cual no se recomienda la administración de suero salino hipertónico sin la medición del sodio plasmático, ya que podría tratarse, por ejemplo, de una hipernatremia, trastorno frecuente en deportistas<sup>3</sup>.

Ante la sospecha de hiponatremia, el paciente debe ser remitido al centro más cercano y, una vez establecido que los valores de sodio son inferiores a 135 mmol/l, iniciar el tratamiento médico adecuado: si presenta signos de depleción de volumen con suero isotónico o si se observa un aumento de peso o una alta ingesta de líquidos durante la prueba se indica la restricción hídrica<sup>3</sup>.

No es así, en cambio, para los síntomas graves que se producen generalmente con natremias inferiores a 126 mmol/l: ce-

falea, desorientación, confusión, letargo, convulsiones, coma, distrés respiratorio, e incluso la muerte. La sintomatología neurológica se engloba en lo que conocemos como encefalopatía por hiponatremia asociada al ejercicio (EAHE). Múltiples artículos avalan el suero hipertónico como tratamiento de elección<sup>10-14</sup>. En este caso se puede iniciar de forma empírica, ya que la pequeña elevación de sodio en el plasma, en caso de ser hipernatremia, no tendría gran repercusión clínica, mientras que se obtendría un franco beneficio en caso de hiponatremia grave con afección neurológica<sup>11-13</sup>.

El uso de suero hipertónico en estos pacientes está establecido en una serie de siete casos descritos por Ayus, et al., en la que los corredores presentaban síntomas graves como edema pulmonar no cardiogénico y encefalopatía, seis de los cuales fueron tratados precozmente y presentaron una correcta evolución, mientras que el paciente que no recibió tratamiento murió<sup>10</sup>. La dosis recomendada por la *2007 Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference* es de 100 ml de suero hipertónico al 3% en bolo, aportando unos 2-3 mmol/l, lo que favorece la mejoría clínica al reducir el edema cerebral. Se pueden repetir una-dos veces con intervalos de 10 minutos. Una vez corregida la sintomatología neurológica no se recomienda el tratamiento con suero hipertónico<sup>3,10-14</sup>.

Tras la determinación de la natremia, y si persisten los síntomas neurológicos, se puede continuar con una infusión de suero salino hipertónico al 3%, 1-2 ml/kg/h, que en casos muy graves se puede aumentar a 3-4 ml/kg/h con una estrecha monitorización clínica y analítica del paciente. Añadir un diurético de asa podría considerarse en caso de hipervolemia importante, oliguria con osmolaridad urinaria alta o con potasio sérico elevado<sup>14-17</sup>.

La corrección debe ser lenta, no más de 10-12 mmol/l en 24 horas, ya que, si bien se trata de una hiponatremia aguda, no puede descartarse que puedan surgir complicaciones como la desmielinización pontina, aunque hasta el momento no se ha comunicado ningún caso asociado a EAHE<sup>11</sup>.

Los antagonistas de los receptores de la vasopresina (vaptanes) se utilizan como terapia de la hiponatremia por SIADH. Su uso en EAHE y en otras causas de hiponatremia agudas todavía no está bien establecido. Greenberg y Verbalis postulan que podrían utilizarse inicialmente suero hipertónico y posteriormente vaptanes, siendo necesario un control estricto de la diuresis, ya que podrían precipitar depleción de volumen o una corrección muy rápida del sodio, incluso hipernatremia, por lo que son necesarios estudios para poderlos recomendar en estas situaciones<sup>15</sup>.

## HIPONATREMIA EN GERIATRÍA

Los ancianos son un grupo susceptible de desarrollar tanto hiponatremia como hipernatremia. Éstas suelen ser de carácter

multifactorial y están ligadas a cambios relacionados con el envejecimiento renal. A partir de los 40 años de edad se produce un progresivo descenso en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular, fenómenos que llevan a la reducción de la capacidad de concentrar o diluir la orina. Además, la senescencia se acompaña de una menor actividad de transportadores de sodio en el segmento dilutor de la nefrona distal y posiblemente de una mayor sensibilidad a los efectos de la ADH.

La predisposición a la hiponatremia en esta población también viene condicionada por la polimedicación a la que con frecuencia están sometidos los ancianos, y a una mayor incidencia de enfermedades como insuficiencia cardíaca o neoplasias.

La incidencia de hiponatremia en ancianos es variable según los diversos estudios, pero todos ellos concuerdan en que el paciente geriátrico con hiponatremia tiene una mayor morbimortalidad<sup>16-18</sup>. En un estudio realizado en pacientes ambulatorios se evidenció hiponatremia en el 11% de los ancianos, en un 60%, asociada con SIADH.

La influencia de la hiponatremia en la morbilidad de los pacientes ancianos se ha puesto de manifiesto en el Estudio de Rotterdam, publicado recientemente y que incluía a 5.208 ancianos de los cuales 399 tenían una determinación de sodio en plasma <135 mmol/l, con una media de  $133 \pm 2$  mmol/l y que demostró una relación entre la hiponatremia y una mayor incidencia de caídas, fracturas óseas vertebrales y no vertebrales, así como de mayor mortalidad para todas las causas<sup>19</sup>.

En un estudio prospectivo y observacional, Shapiro, et al. analizaron a 1.389 pacientes hospitalizados mayores de 65 años. La prevalencia de hiponatremia grave (Na <125 mmol/l) fue del 6,2% (86 pacientes), más frecuente en mujeres. La etiología multifactorial se evidenció en el 51% de los casos y había una incidencia elevada de uso de tiazidas. En los pacientes euvolémicos la causa más frecuente fue el SIADH (73%), mientras que en los hipervolémicos lo fue la insuficiencia cardíaca<sup>18</sup>. Entre las causas de SIADH en los pacientes geriátricos cabe destacar los fármacos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), mórficos o antipsicóticos, así como la mayor incidencia de neoplasias pulmonares, del tracto genitourinario o hematológicas.

La sospecha de hiponatremia asociada con insuficiencia suprarrenal, sobre todo la parcial, debe estar presente en estos pacientes, básicamente en los casos de hipotensión o de hiponatremia refractaria. En situaciones basales, los ancianos pueden tener una función suprarrenal correcta, pero puede existir un déficit en situaciones de estrés. En una serie de casos clínicos de hiponatremia aparecida en situaciones de estrés, se describe una mejoría en la natremia tras la administración de dosis bajas (10 mg) de hidrocortisona<sup>20</sup>. La importancia de estos hallazgos es que para confirmar una normofunción suprarrenal en los pacientes ancianos (exigida para el diagnóstico de SIADH), probablemente se requiera un test de estimulación.

## HIPONATREMIA ASOCIADA CON LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La hiponatremia está presente en un 40-50% de los pacientes con VIH hospitalizados, mientras que su incidencia es algo menor en los pacientes ambulatorios<sup>21</sup>. Cusano, et al. ya a principios de los años noventa destacaron la relación entre hiponatremia asociada con enfermedades oportunistas o por SIADH y la mayor mortalidad en los pacientes con VIH<sup>22</sup>. Un estudio más reciente realizado en África, que incluía a 661 mujeres durante el primer año de tratamiento antirretroviral, sugiere la combinación de hiponatremia, hipocloremia e hipoalbuminemia como marcadores predictivos de mortalidad<sup>23</sup>.

La etiología de la hiponatremia en estos pacientes es variada y se puede clasificar en tres grupos<sup>21</sup>: 1) asociada a depleción de volumen; 2) SIADH, y 3) insuficiencia suprarrenal.

La hiponatremia asociada con pérdidas de volumen ocurre frecuentemente debido a la afección del tracto gastrointestinal en forma de diarrea, frecuente en los pacientes infectados por el VIH. La causa infecciosa es la más frecuente y puede ser vírica, ya sea por colitis por citomegalovirus (CMV), parasitarias secundarias a *Isoospora belli* y *Cryptosporidium*, micóticas, como histoplasmosis, o bacterianas, entre ellas micobacterias, *Salmonella*, *Shigella* o *Campylobacter*. Además, los pacientes pueden sufrir un síndrome de diarrea crónica conocido como enteropatía del VIH, probablemente resultado directo de la infección gastrointestinal. Otras causas de diarrea serían los linfomas o los sarcomas del tracto gastrointestinal.

El diagnóstico se basa en la historia clínica, la exploración física compatible con depleción de volumen: hipotensión, taquicardia, sequedad de piel y mucosas, etc., así como el sodio plasmático bajo, la osmolaridad plasmática baja y el sodio urinario <10 mEq/l.

El SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia normovolémica y se debe a la liberación anormal de ADH por el lóbulo posterior de la hipófisis o a la síntesis ectópica. En el paciente VIH tiene diversas etiologías. La afección pulmonar en forma de neumonía por diversos gérmenes como *Legionella*, *Pneumocystis carinii* o la afección del sistema nervioso central por neurosífilis, tuberculosis (TBC), toxoplasmosis, entre otras, son causa de hiponatremia<sup>24,25</sup>. La mayor incidencia de procesos neoproliferativos en estos pacientes debe alertarnos ante la presencia de hiponatremia eurolémica que cumpla criterios de SIADH, ya que podría tratarse de un síndrome paraneoplásico.

La hiponatremia por insuficiencia suprarrenal es menos frecuente que la provocada por depleción de volumen o SIADH en los pacientes con VIH. La afección de la glándula suprarrenal debe sospecharse en todo paciente con VIH, ya que las ma-

nifestaciones clínicas suelen ser escasas, y son más frecuentes las alteraciones analíticas aisladas. A pesar de que los niveles basales de cortisol pueden ser normales, el test de estimulación con corticotropina (ACTH) puede estar alterado, por lo cual todo paciente con VIH puede estar en riesgo de insuficiencia suprarrenal. Los pacientes con enfermedad avanzada pueden desarrollar una resistencia a los glucocorticoides por disminución de la afinidad con el receptor, que se manifiesta con una clínica generalmente leve, compatible con enfermedad de Addison<sup>26</sup>. Otras afecciones de la glándula suprarrenal incluyen adrenalitis secundaria a CMV (adrenalitis necrosante), *Mycobacterium avium intracellulare* o a la misma infección por el VIH<sup>27</sup>. También la infiltración por sarcoma de Kaposi, tumores metastásicos o procesos hemorrágicos son causa de insuficiencia suprarrenal. El ketoconazol, que inhibe la síntesis de cortisol, y la rifampicina, que aumenta su metabolismo, contribuyen a la disfunción de la glándula suprarrenal.

En otras ocasiones, la hiponatremia está relacionada con el consumo de fármacos relacionados con el VIH. Los más frecuentes son los tratamientos de las infecciones oportunistas: pirazinamida, etambutol, anfotericina B, o del propio VIH, como el zalcitabine y algún caso publicado sobre lopinavir y ritonavir. La trimetoprima se asocia con hiponatremia e hiperpotasemia en algunos casos, lo que es difícil de distinguir del hipoadosteronismo hiporreninémico<sup>21</sup>.

## HIPONATREMIA Y ENDOCRINOPATÍAS

Determinadas enfermedades endocrinas son una causa poco frecuente de hiponatremia. De hecho, en la evaluación de toda hiponatremia eurolémica es preciso descartar el hipotiroidismo y la insuficiencia suprarrenal porque el tratamiento de éstas corrige rápidamente aquella, y en cambio su omisión puede tener consecuencias graves. Mientras que en el hipotiroidismo la incidencia de hiponatremia es muy baja y suele aparecer en casos graves, la insuficiencia suprarrenal la produce con frecuencia.

### Hipotiroidismo

La glándula tiroides participa de forma activa en la regulación de la excreción de agua y electrolitos, mientras que, por otro lado, la alteración de la función renal afecta a la síntesis, secreción, metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas. La afección tiroidea relacionada con la hiponatremia es el hipotiroidismo, ya sea primario cuando afecta a la glándula tiroidea, o secundario o terciario si afecta al eje TRH-TSH, aunque en este caso se asocia con hipopituitarismo y con déficit de glucocorticoides, siendo entonces este último la principal causa de la hiponatremia, más que el déficit de TSH en sí mismo.

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en los pacientes hipotiroideos, y se produce sobre todo en los pacientes

con afección moderada o grave, como en los estados mixedematosos. Un 10% de los pacientes hipotiroideos presenta valores de sodio <135 mmol/l, y la incidencia es mayor en los pacientes con insuficiencia renal<sup>28</sup>. Así, en el estudio realizado por Montenegro, et al., que incluyó a 44 pacientes con hipotiroidismo, la hiponatremia estaba presente en un 45% de los pacientes con niveles altos de creatinina plasmática, mientras que sólo aparecía en el 21% de los pacientes con función renal normal<sup>29</sup>.

Warner, et al., en un estudio retrospectivo, mostraron una relación directa entre la TSH y el sodio plasmático: por cada 10 mU/l de aumento en TSH se produce una disminución de 0,14 mmol/l en el Na plasmático<sup>30</sup>.

En el hipotiroidismo primario, el filtrado glomerular y el flujo plasmático renal están reducidos, lo que influye directamente en la disminución de la excreción de agua libre y, además, existe un déficit en la reabsorción de sodio. No obstante, estos efectos por sí solos no producen hiponatremia si la ingesta de agua libre es moderada<sup>31</sup>.

En el terreno experimental, modelos de hipotiroidismo grave presentaban disminución del gasto cardíaco que se normalizaba con terapia de sustitución con L-tiroxina. Las ratas hipotiroideas no tratadas presentaban un aumento de la osmolalidad urinaria, baja osmolalidad en plasma y altos niveles de ADH respecto al grupo control y al tratado con L-tiroxina, y estas alteraciones se corregían con tratamiento sustitutivo hormonal. El defecto en la excreción de agua estaría relacionado con la ADH y con la *up-regulation* de acuaporina 2 (AQP2) medular. Estos datos sugieren la importancia del estímulo no osmótico de la ADH en la hiponatremia asociada con el hipotiroidismo<sup>31,32</sup>. En estos modelos también se aprecia un descenso en la reabsorción tubular de sodio, probablemente por una reducción en la actividad de la bomba Na-K-ATPasa, que se revierte con T3<sup>33</sup>.

En resumen, aunque en el hipotiroidismo se producen cambios hemodinámicos que conducen a una reducción de la filtración glomerular, estos trastornos no producen hiponatremia si la ingesta de agua es normal. En caso de hiponatremia con ingesta normal de agua, el trastorno se debe más bien a un déficit en la supresión de ADH que lleva a una incapacidad de elevar la osmolalidad urinaria por encima de la plasmática. En el hipotiroidismo grave se producen cambios hemodinámicos que llevan a una secreción no osmótica de ADH y a un déficit de excreción de agua libre. Si bien inicialmente la restricción hídrica ha de ser el tratamiento inicial, como en las demás hiponatremias euvolémicas, la terapia sustitutiva con L-tiroxina es el tratamiento de elección.

### Insuficiencia suprarrenal

El déficit de glucocorticoides también puede ser causa de hiponatremia. La insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison), en la que ambas glándulas se encuentran afectadas por procesos inflamatorios, metastásicos, vasculares o degenerativos, da lugar a un déficit tanto de glucocorticoides como de mineralocorticoides. Por el contrario, la insuficiencia suprarrenal secundaria es producida por una insuficiente estimulación hipotálamo-hipofisiaria, con un déficit de ATCH, y se caracteriza por un déficit de glucocorticoides con correcta función mineralocorticoidea y con el eje renina-angiotensina-aldosterona intacto<sup>34</sup>.

La fisiopatología de la hiponatremia en la insuficiencia suprarrenal primaria es compleja, ya que se debe a la interacción de dos mecanismos hormonales diferentes de hiponatremia como son déficit de mineralocorticoides, por un lado, y de glucocorticoides, por otro. La deficiencia de mineralocorticoides se asocia con niveles bajos de aldosterona, lo que favorece la hiperpotasemia y la acidosis metabólica características de la insuficiencia adrenal

**Tabla 1.** Parámetros clínicos observados en la hiponatremia asociada con trastornos endocrinológicos y su comparación en los observados en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

	Hipotiroidismo	Insuficiencia suprarrenal primaria	Insuficiencia suprarrenal secundaria	SIADH
Volemia	Euvolemia	Hipovolemia	Euvolemia	Euvolemia
Potasio en plasma (mmol/l)	N	N o A	N	N
Sodio en orina (mmol/l)	>20	>20	>20	>20
Osmolalidad en plasma	B	B	B	B
Osmolalidad en orina	A	A	A	A
Gases arteriales	N	Acidosis metabólica	N	Alcalosis metabólica
Ácido úrico	N o B	N o A	N o B	N o B

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; A: alta; B: baja; N: normal.



primaria, destacando la pérdida de sodio urinario y la depleción de volumen (tabla 1). Diversos estudios realizados sobre modelos de déficit selectivo de mineralocorticoides en ratas (adrenalectomía bilateral y reposición de glucocorticoides) muestran una sobreexpresión de las acuaporinas, AQP2 y 3, en la médula y una *down regulation* del cotransportador Na-K-2Cl y la Na-K-ATPasa, junto con una ADH no suprimida, que se traducen en déficit de agua y sodio total con sodio elevado en orina<sup>35</sup>. La administración de un antagonista del receptor V2 de la ADH corrige parcialmente el trastorno de dilución de orina, lo que sugiere que la depleción de Na y agua contribuye en parte a este trastorno a través de una reducción de la tasa de filtrado glomerular y de un aumento de la reabsorción tubular proximal (menos aporte de fluido a los segmentos dilutores distales). La corrección de la natremia es completa (junto a la de la hiperpotasemia y la acidosis metabólica) si se realiza repleción del déficit de volumen y sal.

En cambio, la deficiencia de glucocorticoides no causa un balance negativo de sodio, incluso puede ocurrir que éste sea positivo. El defecto en la excreción de agua se produce por dos mecanismos, uno dependiente de la ADH y otro por una alteración de la hemodinámica renal. Respecto al primero, es importante recordar que el cortisol es un inhibidor de la secreción de ADH, lo que explicaría su aumento en situaciones de hipocortisolismo. En el segundo, se produce una alteración de la hemodinámica, con disminución del gasto cardíaco y una respuesta inadecuada de la resistencia arterial que estimularía los barorreceptores carotídeos y aórticos mediando una liberación no osmótica de ADH<sup>36</sup>.

En el ámbito experimental, ratas adrenalectomizadas que reciben reposición de mineralocorticoides (modelo de déficit puro de glucocorticoides) presentan, tras una sobrecarga hídrica, mayor concentración de ADH en plasma, mayor osmolalidad urinaria y menor osmolalidad plasmática, en relación con un descenso en la excreción de agua libre y un aumento en la expresión de AQP2. Por el contrario, estos efectos no se observaban si las ratas eran suplementadas además con glucocorticoides. La administración de antagonistas de la vasopresina (vaptanes) revierte de forma completa estas alteraciones. Estos resultados en la práctica clínica se traducen en un paciente que presenta un estado de euvolemia con aumento del agua corporal y sodio total normal con concentraciones elevadas sodio en orina<sup>37,38</sup>.

El tratamiento de la hiponatremia en el déficit de glucocorticoides incluye la sustitución con mineralocorticoides (hidrocortisona) y glucocorticoides (dexametasona o prednisona), según la etiología, junto con la administración de suero salino isotónico en caso de déficit de mineralocorticoides o restricción hídrica cuando sea por déficit de glucocorticoides. La mayoría de pacientes normalizará las cifras de natremia en tres-cinco días. En los estados de euvolemia los antagonistas de V2 podrían tener un papel en aquellos casos que no respondan a la sustitución hormonal o tengan una respuesta retardada, si bien faltan estudios al respecto<sup>39</sup>.

## CONCLUSIONES

1. La hiponatremia asociada con el ejercicio físico se relaciona con múltiples factores como son la sobrehidratación, el IMC bajo, la duración de la carrera y la inexperiencia del corredor. El tratamiento en caso de afección neurológica debe instaurarse de manera precoz, incluso empírica, con suero salino hipertónico al 3% hasta la remisión de los síntomas.
2. La población geriátrica con hiponatremia presenta mayor incidencia de caídas, fracturas y mortalidad de todas las causas según estudios recientes, por lo que su identificación y tratamiento tendría un papel fundamental.
3. En pacientes infectados por el VIH en caso de presentar hiponatremia asociada a SIADH se debe realizar detección de enfermedades neoplásicas.
4. La identificación de hiponatremia de causa endocrinológica, ya sea por hipotiroidismo o por insuficiencia suprarrenal, permite un tratamiento sustitutivo hormonal que es indispensable para la corrección de la natremia y para evitar complicaciones graves de estos trastornos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Noakes RD, Goodwin N, Rayner M. Water intoxication: a possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:370-5.
2. Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:271-8.
3. Rosner MH, Kirven J. Exercise-associated hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:151-61.
4. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med* 2005; 352:1550-6.
5. Mettler S, Rusch C, Frey WO, Bestmann L, Wenk C, Colombani PC. Hyponatremia among runners in the Zurich Marathon. *Clin J Sport Med* 2008;18:344-9.
6. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 02:18550-5.
7. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2010;118:45-51.
8. Siegel AJ, Verbalism JG, Clement S, Mendelsohn JH, Mello NK, Ander M, et al. Hyponatremia in marathon runners due to inappropriate arginine vasopressin secretion. *Am J Med* 2007;120:461e11-7.

9. Hew-Butler T, Jordaan E, Stuempfle KJ, Speedy DB, Siegel AJ, Noakes TD, et al. Osmotic and nonosmotic regulation of arginine vasopressin during prolonged endurance exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2072-8.
10. Ayus JC, Varon J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 2000;132:711-4.
11. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *J Sport Med* 2008;18:111-21.
12. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
13. Siegel AJ. Hypertonic (3%) sodium chloride for emergent treatment of exercise-associated hypotonic encephalopathy. *Sports Med* 2007;37:459-62.
14. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:627-34.
15. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006;69:2124-30.
16. Martínez J. Hyponatremia: classification and differential diagnosis. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Suppl 2):2-9.
17. Schlanger LE, Bailey JL, Sands JM. Electrolytes in the aging. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17:308-19.
18. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J* 2010;40:574-80.
19. Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2011. Mar 4. doi10.1002/jbmr.380.
20. Takei M, Suzuki S, Sato A, Yamazaki M, Shi S, Sato Y, et al. Five cases of severe hyponatremia in the elderly successfully treated with low doses of hydrocortisone. *Geriatr Gerontol Int* 2009;9:391-4.
21. Bevilacqua M. Hyponatraemia in AIDS. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1994;8:837-48.
22. Cusano AJ, Thies HL, Siegal FP, Dreisbach AW, Maesaka JK. Hyponatremia in patients with acquired immune deficiency syndrome. *J Acquir Immune Defic Syndrome* 1990;3:949-53.
23. Dao CN, Peters PJ, Kiarie J, Stringer J, Zulu I, Muiruri P, et al. Hyponatremia, hypochloremia, and hypoalbuminemia predict an increased risk of mortality during the first year of antiretroviral therapy among HIV-infected Zambian and Kenyan women. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2011;Mar 22 [E Pub ahead of print].
24. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, Tapper ML, Gleim GW, Agrawal M, et al. Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 1990;263:973-8.
25. Pedro-Botet ML, Sabrià M, Sopena N, García-Núñez M, Domínguez MJ, Reynaga E, et al. Legionnaires disease and HIV infection. *Chest* 2003;124:543-7.
26. Norbiato G, Bevilacqua M, Vago T, Clerici M. Glucocorticoid resistance and the immune function in the immunodeficiency syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1998;840:835-47.
27. Uno K, Konishi M, Yoshimoto E, Kasahara K, Mori K, Maeda K, et al. Fatal cytomegalovirus-associated adrenal insufficiency in an AIDS patient receiving corticosteroid therapy. *Intern Med* 2007;46:617-20.
28. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol* 2009;160:503-15.
29. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, González O, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis* 1996;27:195-8.
30. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:598-9.
31. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1820-32.
32. Chen Y-C, Cadnapaphornchai MA, Yang J, Summer S, Falk S, Li C, et al. Nonosmotic release of vasopressin and renal aquaporins in impaired urinary dilution in hypothyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289:F672-F678.
33. Katz A, Lindheimer MD. Renal sodium- and potassium activated adenosine triphosphatase and sodium reabsorption in the hypothyroid rat. *J Clin Invest* 1973;52:796-804.
34. Reynolds RM, Seckl JR. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:366-74.
35. Ohara M, Cadnapaphornchai MA, Summer S, Falk S, Yang J, Togawa T, et al. Effect of mineralocorticoid deficiency on ion and urea transporters and aquaporin water channels in the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;299:285-90.
36. Hanna FW, Scanlon MF. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997;350:755-6.
37. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Summer SN, Falk S, Li C, Wang W, et al. Molecular mechanisms of impaired urinary concentrating ability in glucocorticoid-deficient rats. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2864-71.
38. Wang W, Li C, Summer S, Falk S, Cadnapaphornchai MA, Chen Y-C, et al. Molecular analysis of impaired urinary diluting capacity in glucocorticoid deficiency. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:F1135-F1142.
39. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:161-8.