

Hiponatremia secundaria a tratamiento con Hidroclorotiazida y Amiloride

J. Martín Navarro¹, J. Lorente Campos², A. Cereceda Coto¹, J.C. Martínez-Vidal¹

Med Mil (Esp) 2006; 62 (3): 161-163

RESUMEN

En la literatura se encuentra ampliamente descrita la relación entre el desarrollo de una hiponatremia y el tratamiento con diuréticos tiazídicos y en asociación. Aportamos un caso llamativo por la intensidad de la hiponatremia (Na^+p : 104 mEq/L), que respondió bien al tratamiento con suero salino hipertónico y cuyo diagnóstico de certeza se llevó a cabo mediante el estudio del aclaramiento de agua libre, aclaramiento de agua libre de electrolitos y del gradiente transtubular de potasio. Proponemos el abordaje diagnóstico de ésta entidad mediante el uso de éstos conceptos y el control riguroso de factores de riesgo en pacientes susceptibles de desarrollar ésta complicación.

PALABRAS CLAVE: Hiponatremia. Hidroclorotiazida. Amiloride. Síndrome de secreción inapropiada de ADH. Aclaramiento de agua libre. Gradiente transtubular de potasio.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos hipoelectrolíticos son una patología frecuente en ancianos. Dentro de ellos, el más frecuente es la hiponatremia, habitualmente relacionada con el uso de diuréticos tiazídicos. Exponemos un caso de hiponatremia severa, con clínica neurológica que se resolvió sin complicaciones mediante el uso de sueros hipertónicos.

Caso: Mujer de 88 años que acude a urgencias hospitalarias por padecer disminución bilateral y simétrica de fuerza en miembros inferiores, de varios días de evolución e instauración progresiva, acompañada de náuseas sin vómitos. Ausencia de síndrome febril, tos, diarrea y disuria. No lesiones en piel. No otros signos de focalidad neurológica. Como antecedentes de interés destacan hipertensión arterial (HTA) de larga evolución, diabetes mellitus tipo 2 que controlaba con dieta, aneurisma del polígono de Willis y varios infartos lacunares. Seguía tratamiento con lansoprazol, lormetacepam, amlodipino y ácido acetil salicílico y tras varias pautas de diuréticos de asa, había iniciado tratamiento con hidroclorotiazida y amiloride a dosis fija (Ameride[®]) cuarenta días antes. Restringía el consumo de sal en su dieta.

A la exploración destacaba la ausencia de edemas y un signo del pliegue positivo. Su evolución analítica y la administración de sodio intravenoso se recoge en la tabla 1. Durante el estudio se determinaron hormonas tiroideas (TSH:0,87mU/L;T4I:1,42 mMol/L: valores normales) y cortisol en orina de 24 horas (319 mcg/24 h, valor aumentado, que se normalizó unos días después), péptido natriurético atrial (PNB) de 155,39 pgr/mL, marcadores tumorales (AFP,

CEA, CA 19.9, Ca 155) normales, TC craneal con infarto lacunar hipotalámico antiguo y RX de tórax normal.

DISCUSIÓN

Nos encontramos ante un caso de hiponatremia con hipoosmolaridad plasmática, con natriuresis elevada y osmolaridad urinaria inapropiadamente alta que puede ser causada por varias entidades (Figs. 1 y 2). Hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal pueden descartarse a raíz de las determinaciones hormonales y el cloro elevado en orina hace poco probables los vómitos. El síndrome pierde sal cerebral (CSW), cuadro de desalinización con poliuria por un aumento de origen central del PNB, no coincide con el desarrollo del caso.

Quedaría pues diferenciar entre el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) y la hiponatremia secundaria a diuréticos. Para ello debemos descartar aquellos estímulos que justifican el aumento de ADH (nuestra paciente había iniciado 40 días antes un tratamiento con diuréticos por lo que se encontraba deplecionada de volumen, con una pérdida obligada de iones urinarios y con contracción del volumen extracelular) y valorar la capacidad del túbulo renal para eliminar agua libre una vez recuperado el equilibrio. Ello podemos llevarlo a cabo mediante el cálculo del aclaramiento de agua libre (CH_2O) y del aclaramiento de agua libre de electrolitos (CH_2Oe). En el SIADH la hormona permanecerá aumentada en ausencia de estímulos que lo justifiquen¹⁻⁴. Es decir, los aclaramientos serán negativos, mientras que en la hiponatremia por diuréticos sucederá lo contrario. En éste caso, el túbulo renal comenzó a eliminar agua libre tras la recuperación del equilibrio del medio interno, confirmando el diagnóstico de hiponatremia secundaria a diuréticos.

Los diuréticos más frecuentemente relacionados con hiponatremia son las tiazidas, por su efecto bloqueante del cotransportador Na^+/Cl^- en la parte proximal del túbulo distal, en la corteza renal. Aumentan la permeabilidad al agua en el túbulo colector aún en ausencia de ADH y potencian pequeñas cantidades de ésta hormona. Su acción se sitúa por detrás del segmento dilutor del asa de Henle, hecho que no ocurre en los diuréticos del asa, que actúan a nivel me-

¹ Cap. Médico Servicio de Nefrología.

² Tcol. Médico Servicio de Medicina Interna.

Hospital General de la Defensa San Carlos. San Fernando (Cádiz).

Dirección para correspondencia: Dr. Juan Martín Navarro. Servicio de Nefrología. Hospital General de la Defensa San Carlos. C/Capitán Conforto s.n. San Fernando (Cádiz) - 11110; e-mail: juanmartinnav@hotmail.com

Recibido: 10 de febrero de 2006

Aceptado: 22 de mayo de 2006

Tabla I. Evolutivo de analíticas: Na⁺: Sodio; K⁺: Potasio; Cl⁻:Cloro; P: Fósforo; OSM: Osmolaridad; TTKG: Gradiente transtubular de potasio; CH2O: Aclaramiento de agua libre; CH2Oe: Aclaramiento de agua libre de electrolitos; TA: Tensión Arterial; mEq: miliequivalentes. P/o: valores en plasma/orina. Osmolaridad plasmática calculada

	DÍA 1 (12,00)	DÍA 1 (22,00)	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 11	DÍA 15
Glucosa	168		218		111	155	166	69	148	104	182	217
Ureap/o	29/		25/									23
Crp/o	0,8/		0,8/			0,7/16,4						0,7
Na ⁺ p/o	104/84	104/	117/	123/	130/	131/94			129/21		132/78	135/58
K ⁺ p/o	3,2/42,4	3,1/	2,6/	3,5/	2,9/	2,9/22,6			3,5/14,5		3,6/41,5	3,2/31,5
Cl ⁻ p/o	68/84	69/	83/	91/		93/111			93/<20		98/79	
OSMp/o	222/346	233/	254/	259/	262/	265/302			269/148		285/	
Diuresis	1800	-	1400	1800	3700	3600	3400	2500	2700	2700	3300	2000
TTKG	8,5					8,8			2,27			
CH2O	-558					+502			+1124			
CH2Oe	-387,69					+395			+1812		+312,5	+792,5
Na ⁺ aportado	265,6 mEq	752 mEq	752 mEq	376 mEq	376 mEq	77 mEq	idem	idem	idem	154 mEq	154 mEq	154 mEq
TA	160/95	110/60	140/70	140/70	140/70	150/85	140/70	140/70	160/70	140/70	130/60	110/70

dular y no afectan la acción del segmento dilutor^{5,6}. El amiloride disminuye el efecto del estímulo de la aldosterona con lo que disminuye la hipopotasemia del hiperaldosteronismo corrector y la kaliuria de la tiazida. Por ello, en la paciente no encontramos hipopotasemia inicial, que sí aparece posteriormente, cuando desaparece el efecto diurético y se corrige la trasposición iónica. Es importante incidir sobre el aumento de la natremia, por encima de los cálculos previstos entre el primer y segundo día, debido al cese de la acción de la ADH y del diurético, a la salida de sodio del interior celular con entrada de potasio y al mantenimiento constante del aporte. Debemos contar con ello a la hora de disminuir la velocidad de la corrección en ese periodo. El descenso de la natriuresis 48 horas tras el cese de la acción de la ADH y la normalización del eje aldosterónico puede resultar paradójico, pero se explica por el mecanismo de acción de la aldosterona, dependiente de un segundo mensajero. La demostración de que la hiponatremia se debe a la acción de los diuréticos sólo puede realizarse reintroduciéndolos, hecho que no pareció necesario en éste caso.

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las hiponatremias

A) Con Osmolaridad plasmática normal: Hiperglucemia, pseudohiponatremia.
B) Con Osmolaridad plasmática baja: • Con volumen circulante conservado: SIADH, Polidipsia Primaria, hipotiroidismo • Con volumen circulante bajo: Insuficiencia cardiaca, diuréticos, vómitos, hipoaldosteronismo

Tomada de: Caramelo C. Seminario de actualización en trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. En: página de docencia Sociedad Española de Nefrología (SEN) (<http://www.senefro.org>)

Revisada la literatura, encontramos numerosos artículos al respecto. La inmensa mayoría descripciones de casos únicos⁷⁻¹⁴ singulares por determinadas condiciones clínicas como la asociación con rabdomiolisis¹⁴ o con un cuadro convulsivo¹⁵ y comparaciones entre diversas pautas de diuréticos solos o asociados en el desarrollo de hiponatremia^{5,16,17}. Se pueden apreciar como circunstancias predisponentes el sexo femenino¹⁸, la edad avanzada, por déficit subclínico de la excreción de agua libre¹¹, el antecedente quirúrgico en días previos¹³, la suma de fármacos hiponatremiantes como diuréticos y antidiabéticos orales (clorpropamida)¹⁰. Estas circunstancias son más frecuentes cuando a la hipertensión arterial se aúna la insuficiencia cardiaca^{14,19}. Las dos series más amplias descritas que hemos encontrado son la de Chapman¹⁶ y la de Sonneblak¹⁸. En la primera se describen 63 hiponatremias por tiazida entre 763 pacientes tratados (6,2%) en Australia en un periodo comprendido entre el año 1984 y el 2000. En la segunda se evalúan 129 pacientes, todas las hiponatremias menores de 115 meq/L secundarias a

Tabla III. Utilidad de la Osmolaridad Urinaria en el diagnóstico diferencial de las hiponatremias

Hiponatremia verdadera con osmolaridad urinaria: • Apropriadamente baja • Inapropiadamente alta: - Con presencia de ADH: Depleción de volumen, Insuficiencia Suprarrenal, SIADH, hipotiroidismo. - Con disminución del flujo renal distal: Insuficiencia renal, insuficiencia suprarrenal y depleción de volumen.

Tomada de: Caramelo C. Seminario de actualización en trastornos hidroelectrolíticos y del equilibrio ácido-base. En: página de docencia Sociedad Española de Nefrología (SEN) (<http://www.senefro.org>)

diuréticos publicadas en la literatura en inglés desde 1962 hasta 1990 (recogidas por medline pubmed). Un 63% de ellas son debidas a tiazida. Por el contrario solo un 6% se deben a furosemida y un 0,7% a espironolactona. Un 60% de pacientes eran mayores de 60 años y un 79% mujeres. Se objetivó una gran diferencia en el tiempo de uso desde la instauración del diurético hasta la producción de clínica (un 31% de las hiponatremias debidas a tiazidas se desarrollaban en los primeros 5 días de uso y el porcentaje ascendía a un 62% si se contemplaban los primeros 14 días. Sin embargo las hiponatremias debidas a furosemida se producían tras muchos meses del inicio). Un 85% de casos se relacionaban con al menos un factor de riesgo añadido (37% exceso de ADH, 19% hipopotasemia, 12% ingesta excesiva y 9% otras drogas hiponatremiantes). La mortalidad era mayor en los casos en que las cifras eran más bajas o la velocidad de corrección más rápida, sin que hubiera diferencias por edad o sexo. Friedman²⁰ estudió la posibilidad de desarrollar hiponatremia tras una dosis única de 50 mgrs de hidroclorotiazida y 5 mgr de amiloride. Comparó 11 pacientes que habían desarrollado hiponatremia con tiazidas con un grupo control de 10 personas sanas y con un segundo grupo control de 11 ancianos hipertensos. Tras una única dosis de 50 mgrs de hidroclorotiazida y 5 mgr de amiloride analizó a las 12 horas el sodio plasmático, los iones en orina, tensión arterial, CH₂O, CH₂Oe, niveles de ADH y el peso. En los tres grupos se objetivó un descenso del sodio y osmolaridad plasmáticas pero en el primero de mayor cuantía con significación estadística. Los pacientes del primer grupo ganaron peso mientras que los dos grupos control lo perdieron. Concluye así que la administración de una única dosis de tiazida puede predecirnos el futuro comportamiento del paciente. El descenso superior a 5,5 mMol/L en la natremia, mayor de 14,9 mOsm/Kg de la osmolaridad plasmática y el aumento superior a 830 grs del peso corporal a las 12 horas de la administración fueron predictores del desarrollo de la misma.

Como conclusión nos gustaría incidir en el valor de los conceptos gradiente transtubular de potasio (TTKG), CH₂O y CH₂Oe cuyas fórmulas se especifican en la tabla IV. El primero supone una medida indirecta de la capacidad del túbulo renal para multiplicar la concentración de potasio, es decir, una medida indirecta del poder del eje renina-angiotensina-aldosterona. Se aceptan como normales valores entre 4 y 7. Valores menores a 4 indicarían un déficit de aldosterona y por asimilación un hipocortisolismo y valores mayores de 7 un hipercortisolismo. Su medida puede verse afectada por el uso de diuréticos. El CH₂O refleja la capacidad del túbulo renal para eliminar agua libre, diferenciándose del CH₂Oe en que éste no contempla el papel de la urea en la eliminación de agua libre, al ser una sustancia que atraviesa la membrana celular libremente. Su utilidad en este caso consiste en cualificar y cuantificar el comportamiento tubular ante una situación de hiponatremia. En nuestro caso los valores negativos el primer día indican retención de agua libre pese a la situación de hiposmolaridad plasmática, lo cual resulta patológico por antifisiológico. Al cesar el papel del diurético, el riñón responde adecuadamente con una eliminación de agua libre aproximada de medio litro el quinto día y cercana a los 2 Litros/d el octavo. Esto nos descarta un SIADH, sin necesidad de recurrir a otras pruebas complementarias más complicadas o caras. La posibilidad de realizar un test de provocación de hiponatremia en pacientes a los que se va a iniciar tratamiento con tiazidas resulta una posibilidad

Tabla IV. Ecuaciones para el cálculo de Aclaramiento de Agua Libre (CH₂O), Aclaramiento de agua libre de electrolitos (CH₂Oe), Gradiente Transtubular de Potasio (TTKG)

$$\begin{aligned} \text{CH}_2\text{O} &= \text{Volumen de diuresis } [1 - (\text{OSM}_o / \text{OSM}_p)] \\ \text{CH}_2\text{Oe} &= \text{Volumen de diuresis } \left(1 - \frac{\text{Na}_o^+ + \text{K}_o^+}{\text{Na}_p} \right) \\ \text{TTKG} &= (\text{K}_o^+ \times \text{OSM}_p) / (\text{K}_p^+ \times \text{OSM}_o) \end{aligned}$$

atractiva a valorar en aquellos en los que se den los factores de riesgo aludidos con anterioridad.

BIBLIOGRAFÍA

- Morán Blanco A, Guerra Laso JM. Citalopram como causa de síndrome de secreción inapropiada de ADH. Rev Clin Esp 2005; 205:144.
- Pedrás C, Cereza G, García N. Hiponatremia y síndrome de secreción inapropiada de ADH por inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, revisión de notificaciones espontáneas. Med Clin (Barc)2004;123:516-517.
- Luque Ramirez M, Bajo Martínez A, Bernal Morell E, Manzano Espinosa L. Hiponatremia grave asociada al uso de fluoxetina en el anciano. Rev Clin Esp 2002;202:246.
- De Arriba G, Machín JM, Balanza J. Síndrome de secreción inapropiada de ADH durante la administración de paroxetina. Med Clin (Barc) 2003;121:159.
- Sonnenblick M, Rosin AJ. Significance of the measurement of uric acid fractional clearance in diuretic induced hyponatraemia. Postgrad Med J. 1986 Jun;62(728):449-52.
- Fernández Fresnedo G, Sánchez Santiago B, Arias Rodríguez M. Diuréticos: clasificación y farmacología clínica. Efectos secundarios. Indicaciones prácticas para su empleo clínico. Medicine 2003;08: 5998-6008.
- Van Assen S, Mudde AH. Severe hyponatraemia in an amiloride/hydrochlorothiazide-treated patient. Neth J Med. 1999 Mar;54(3):108-13.
- Canning G, McKillop G, Slater SD. Dilutional hyponatraemia due to hydrochlorothiazide plus amiloride (Moduretic): not to be mistaken for the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Br J Clin Pract. 1988 Jan;42(1):41-2.
- Millson D, Borland C, Murphy P, Davison W. Hyponatraemia and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Nov 10;289(6454):1308-9.
- Zalin AM, Hutchinson CE, Jong M, Matthews K. Hyponatraemia during treatment with chlorpropamide and Moduretic (amiloride plus hydrochlorothiazide). Br Med J (Clin Res Ed). 1984 Sep 15;289(6446):659.
- Strykers PH, Stern RS, Morse BM. Hyponatremia induced by a combination of amiloride and hydrochlorothiazide. JAMA. 1984 Jul 20;252(3):389
- Houdent C, Gruber D, Levavasseur F, Wolf LM, Joram F, Le Bihan G, Bourreille J. Iatrogenic disease due to amiloride-hydrochlorothiazide combination. 12 cases. Ann Med Interne (Paris). 1976 AUG-SEP;127(8-9):628-31.
- Hornick P, Allen P. Acute hyponatraemia following total hip replacement. Br J Clin Pract. 1990;44(12):776-7.
- Trimarchi H, González J, Olivero J. Hyponatremia associated-Rhabdomyolysis. Nephron 1999; 82:274-277.
- Johnston C, Webb L, Daley J, Spathis GS. Hyponatraemia and Moduretic-grand mal seizures: a review. J R Soc Med. 1989;82(8):479-83.
- Chapman MD, Hanrahan R, McEwen J, Marley JE. Hyponatraemia and hypokalaemia due to indapamide. Med J Aust. 2002;176(5):219-21.
- Fidler HM, Goldman J, Bielawska CA, Rai GS, Hoffbrand BI. A study of plasma sodium levels in elderly people taking amiloride or triamterene in combination with hydrochlorothiazide. Postgrad Med J. 1993;69(816):797-9.
- Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin A. Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. Chest 1993; 103:601-612.
- Tarssanen L, Huikko M, Rossi M. Amiloride-induced hyponatremia. Acta Med Scand. 1980;208(6):491-4.
- Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis. Ann Intern Med. 1989;110(1):24-30.