



## CARTA CIENTÍFICA

### Hipernatremia grave en relación con un tratamiento con litio

### Severe hypernatraemia associated with lithium treatment

Sr. Editor:

La diabetes insípida nefrogénica (DIN) se caracteriza por una incapacidad para concentrar la orina a pesar de niveles de hormona antidiurética (ADH) normales o elevados<sup>1</sup>. Puede ser genética o adquirida. Las principales causas de DIN adquirida son: alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal crónica y diversos fármacos<sup>2</sup>, el más frecuente el litio donde la DIN aparece en el 10-40%<sup>3</sup> de los tratados. Por su sintomatología banal (polidipsia y poliuria) frecuentemente pasa desapercibida hasta que existe restricción hídrica. En este caso, la hipernatremia resultante puede producir un síndrome confusional potencialmente letal. Presentamos el caso de un hombre de 69 años con trastorno bipolar tratado con litio (actualmente 1.200 mg/día) desde hacía 14 años, remitido a Urgencias por una infección respiratoria y oscilaciones en el nivel de conciencia. Entre sus antecedentes personales destacaba la existencia de artrosis y síndrome metabólico con hipertensión arterial, obesidad y dislipemia mixta en tratamiento con enalapril 20 mg/día, atorvastatina 40 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg/día, alprazolam 4 mg/día y antiinflamatorios no esteroideos a demanda. Además, tras sufrir un ictus isquémico hacia 2 años el paciente presentaba una hemiparesia derecha y frecuentes neumonías broncoaspirativas. Desde el punto de vista psiquiátrico, destacaba un intento autolítico a los 58 años. En el último año, la dosis del carbonato de litio se había mantenido estable. La familia aseguraba una buena adherencia al tratamiento, puesto que era administrado por ellos. La bioquímica realizada en urgencias mostró una hipernatremia grave (sodio [Na]: 161 mmol/l), con aumento de la osmolalidad plasmática ( $Osm_p$ ) (313 mOsm/kg), descenso de la osmolalidad urinaria ( $Osm_u$ ) (300 mOsm/kg) e hiponatriuria (49 mmol/L). A pesar de la fluidoterapia, las alteraciones analíticas y el deterioro cognitivo se intensificaron. El balance hídrico mostró una poliuria de 4,5 litros/día que la familia refirió como habitual desde hacía años y que consideraban normal dado que el paciente ingería más de 4 litros de líquido diarios. Siempre habían atribuido este comportamiento a su patología de base, por lo que no había

sido estudiado. La litemia fue de 0,73 mmol/L y los niveles plasmáticos de ADH de 2 pg/ml (ambos valores dentro del rango de normalidad). Sospechando una DI, se realizó la prueba de la desmopresina (DDAVP). Tras esta, la  $Osm_p$  se incrementó menos de un 10%, estableciéndose el diagnóstico de DIN 2.<sup>a</sup> a tratamiento crónico con litio. Este fue suspendido y se instauró tratamiento con hidroclortiazida (50 mg/día) y ketorolaco (50 mg/8 h). Las alteraciones hidroelectrolíticas y el síndrome confusional se resolvieron 48 horas después. Los pacientes con patología psiquiátrica (principalmente esquizofrenia), a menudo presentan alteraciones del balance hídrico<sup>4</sup>. La más frecuente es la polidipsia primaria<sup>5,6</sup>, en la que existe una disregulación en el mecanismo de estimulación de la sed, frecuentemente intensificado por diversos fármacos antipsicóticos. Suele cursar con hiponatremia, cifras bajas de ADH y en ella la poliuria habitualmente respeta el sueño. Sin embargo, hay que recordar que la toxicidad renal por litio es común<sup>3,7</sup> y la DIN es su complicación más frecuente, por lo que la poliuria puede también deberse a una DIN 2.<sup>a</sup> a tratamiento con litio. Esta se relaciona con la duración y dosificación del tratamiento<sup>3</sup>. Además, aunque se considera al litio como una causa de DIN normalmente reversible, pueden aparecer cuadros persistentes, hasta 10 años tras su retirada<sup>8</sup>. Debido a la estimulación de la sed por la hiperosmolalidad, la existencia de una hipernatremia grave es rara, pero puede aparecer ante disminuciones del nivel de conciencia en las que al no poder reclamar agua, el paciente se deshidrata, como en nuestro caso. El mecanismo por el que el litio induce la aparición de una DIN ha sido ampliamente discutido existiendo varias propuestas<sup>3</sup> fisiopatológicas: 1) el litio provoca una regulación negativa (de hasta el 95%) de la acuaporina 2 e incluso el 5% restante no es transportada adecuadamente a la membrana de ducto colector; como consecuencia, disminuye la respuesta a la ADH y se produce una intensa pérdida de agua, 2) disminución de la densidad de receptores de ADH, y 3) disminución de la actividad de la adenilato ciclasa. El tratamiento radica en el mantenimiento de una ingesta hídrica adecuada, con corrección gradual de la hipernatremia y una dieta hiposódica. Si es posible, el tratamiento con litio debería suspenderse. Las tiazidas (50-100 mg/día) presentan un efecto antidiurético paradójico beneficioso<sup>9</sup>, aunque incrementan la litemia un 25-40%. La amilorida<sup>10</sup> (5-20 mg/día) es el fármaco de elección, principalmente cuando sea preciso continuar el tratamiento con litio (pues disminuye su entrada en el

interior de las células del túbulos distal) o para contrarrestar la hipopotasemia inducida por tiazidas. En casos persistentes, la adición de AINES<sup>11</sup>, especialmente 100-150 mg/día de indometacina, también es útil. En conclusión, las alteraciones del balance hídrico son frecuentes en pacientes psiquiátricos y atribuibles a muy diversas causas, por lo que precisan de una adecuada evaluación. En pacientes sin alteraciones en el mecanismo de la sed, la DIN 2.<sup>a</sup> a tratamiento con litio pasa habitualmente desapercibida y permanece infradiagnosticada. Sin embargo, dado que es una complicación frecuente, siempre debería considerarse la posible existencia de una DIN en pacientes que hayan estado o estén en tratamiento con litio (aún con litemias normales), siendo necesario vigilar e informar de la aparición de síntomas (poliuria, polidipsia) y mantener una hidratación adecuada para evitar hipernatremias graves potencialmente mortales.

## Bibliografía

1. Bichet DG. Nephrogenic diabetes insipidus. *Nephrol Ther.* 2006;2:387-404.
2. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, Henson G, Garg AX, Clark WF. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2005;45:626-37.
3. Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:270-6.
4. De Leon J. Polydipsia-a study in a long-term psychiatric unit. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2003;253:37-9.
5. De Leon J, Dadvand M, Canuso C, Odom-White A, Stanilla J, Simpson GM. Polydipsia and water intoxication in a long-term psychiatric hospital. *Biol Psychiatry.* 1996;40: 28-34.
6. Goldman MB, Luchins DJ, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med.* 1988;318:397-403.
7. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin G, Geddes J. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:721-8.
8. Thompson CJ, France AJ, Baylis PH. Persistent nephrogenic diabetes insipidus following lithium therapy. *Scott Med J.* 1997;42:16-7.
9. Loffing J. Paradoxical antidiuretic effect of thiazides in diabetes insipidus: another piece in the puzzle. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:2948-50.
10. Kortenoeven ML, Li Y, Shaw S, Gaeggeler HP, Rossier BC, Wetzel JF, et al. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel thereby attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* 2009;76:44-53.
11. Allen HM, Jackson RL, Winchester MD, Deck LV, Allon M. Indomethacin in the treatment of lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Arch Intern Med.* 1989;149: 1123-6.

Alma M. Prieto Tenreiro

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital El Bierzo,  
Ponferrada, León, España  
Correo electrónico: [almaprietenreiro@hotmail.com](mailto:almaprietenreiro@hotmail.com)