

Caso clínico

Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis

Angélica María González-Clavijo ¹, Laura Natalia Bermúdez-Silva ²,
Silvana Galezo-Cuevas ², Valeria Correa Martínez ², Laura Valentina López-Rodríguez ²,
Angie Lizeth Parra-Castañeda ², María Alejandra Parada-Aguilar ²,
César Andrés Chamorro-Guerrero ², Luis Felipe Fierro Maya ³

¹Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

²Grupo de semilleros, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

³Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Cómo citar: González-Clavijo AM, Bermúdez-Silva LN, Galezo-Cuevas S, Correa-Martínez V, López-Rodríguez LV, Parra-Castañeda AL, *et al.* Tratamiento con fludrocortisona en una paciente con cerebro perdedor de sal asociado a meningitis por criptococosis. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2021;8(4):e598.
<https://doi.org/10.53853/encr.8.4.598>

Recibido: 17/Mar/2021

Aceptado: 22/Dic/2021

Publicado: 27/Dic/2021

Resumen

Introducción: el cerebro perdedor de sal (CPS) es un síndrome de etiología confusa, responsable de un trastorno hidroelectrolítico de hiponatremia hipovolémica significativa, descrito en pacientes con afección del sistema nervioso central (SNC) por traumas o infecciones.


Objetivo: describir el caso de una paciente con CPS de presentación atípica, quien requirió fludrocortisona como opción novedosa en su tratamiento.

Presentación del caso: mujer de 65 años que ingresó a urgencias por alteración en estado de conciencia, hiponatremia severa y signos vitales estables. No cursó con diarrea, emesis o fiebre. Se sospechó de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y se manejó con restricción hídrica que empeoró la hiponatremia.

Tras identificar hemoconcentración y poliuria se orientó el diagnóstico a CPS, lo que dirigió a tratamiento con solución hipertónica complementado con fludrocortisona, esencial para alcanzar niveles de seguridad. Finalmente, se realizó una punción lumbar que confirmó meningitis por criptococosis como origen del síndrome.

Discusión y conclusión: el CPS tiene una presentación inusual y este caso demuestra que el tratamiento con fludrocortisona es útil para casos refractarios de origen infeccioso.

Palabras clave: hiponatremia, hipovolemia, criptococosis, síndrome de secreción inadecuada de ADH, desequilibrio hidroelectrolítico.

 **Correspondencia:** Angélica María González Clavijo, Cra. 30 #45-03, edificio 471, piso 4, oficina 406, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia. Correo-e: amgonzalezc@unal.edu.co

Fludrocortisone treatment in a patient with cerebral salt wasting associated with cryptococcosis meningitis

Abstract

Introduction: Cerebral salt-wasting (CSW) is a hydroelectrolytic disorder with a confusing etiology, whose main characteristic is a significant hypovolemic hyponatremia, frequently diagnosed in patients with central nervous system (CNS) conditions secondary to trauma or infection.

Objective: To describe the case of a patient with atypical presentation of CSW, who required fludrocortisone as a novel treatment option.

Case presentation: 65-year-old woman who entered the emergency department due to an altered state of consciousness and severe hyponatremia and stable vital signs. There was no diarrhea, emesis, or severe fever. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion was suspected and administration of fluid restriction was started, worsening the hyponatremia. After identifying hemoconcentration and high urinary volumes, the diagnosis was directed to a Cerebral Salt Wasting (CSW), which led to treatment with hypertonic solution supplemented with fludrocortisone, which allowed reaching levels of safety. Finally, a lumbar puncture was performed, which confirmed cryptococcal meningitis as the origin of the syndrome.

Discussion and conclusion: Cerebral Salt Wasting (CSW) is an infrequent syndrome of unusual presentation; therefore, it is essential to make an accurate diagnosis since its treatment is different and even opposite to that of other hyponatremia disorders.

Keywords: Hyponatremia, Hypovolemia, Cryptococcosis, Inappropriate ADH Syndrome, Water-Electrolyte Imbalance.

Destacados

- La diferenciación entre SIADH y CPS es esencial pues el tratamiento resulta opuesto y la mala práctica lleva a un rápido deterioro clínico.
- La ausencia de uno de los parámetros del diagnóstico de SIADH o CPS no implica exclusión del diagnóstico, pues éstos pueden verse alterados por factores externos.
- Es fundamental hacer seguimiento del balance hídrico y mirar signos de hemoconcentración para establecer el diagnóstico de CPS.
- La fludrocortisona es efectiva en el tratamiento del CPS pues imita a un mineralocorticoide promoviendo la reabsorción de sodio e hidrógeno y previniendo la hiponatremia.

Introducción

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente a nivel intrahospitalario, definido como un sodio sérico menor a 135 mEq/L (1). Su etiología es diversa y se clasifica según conceptos de osmolaridad y volumen, identificando como verdadera solo a la hiponatremia hipoosmolar porque en ella no intervienen otras moléculas osmóticamente activas (2).

Las hiponatremias hipoosmolares incluyen la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) que suele ser euvolémica y rara vez hipervolémica, y el CPS que es hipovolémico (3). El CPS se caracteriza por un aumento de la natriuresis y la diuresis, frecuentemente asociado a lesiones cerebrales como: cirugías intracraneales, hemorragias intracerebrales, hidrocefalia e infecciones del sistema nervioso central (SNC) (4). Se ha descrito una alteración del eje renina-angiotensina-aldosterona

secundaria a disminución del tono simpático y un aumento de la secreción de péptidos natriuréticos, principalmente el cerebral (PNC) (5, 6). La presentación del síndrome incluye síntomas como: poliuria, taquicardia, mucosas secas y a veces hipotensión (7).

A continuación, se presenta el caso de una paciente con CPS que presentó un cuadro atípico de hipovolemia, lo cual generó dudas en el diagnóstico y en el manejo, confundiendo inicialmente con Siadh, siendo al final identificado y tratado exitosamente con solución salina hipertónica y fludrocortisona.

Presentación del caso

Mujer de 65 años que llegó al servicio de urgencias de una clínica de Bogotá de mediana complejidad con alteración del estado de conciencia, reflejado en incoherencia del lenguaje de dos días de evolución y respuesta de

apertura ocular a estímulos verbales, obteniendo un Glasgow de 13/15; signos vitales estables (tensión arterial de 140/90 mmHg, frecuencia cardíaca de 82 lpm, frecuencia respiratoria de 18 rpm) e hiponatremia severa (sodio de 110 mEq/L, valor de referencia 135–145 mEq/L) acompañada de hipocloremia (82 mEq/L, valor de referencia 95–110 mEq/L) y normocalcemia (3,91 mEq/L, valor de referencia 3,5–4,5 mEq/L). También se encontró una osmolaridad urinaria indirecta elevada de 525 mOsm/kg al utilizar la densidad urinaria del uroanálisis de ingreso que se encontraba en 1015 (el cálculo

se realizó mediante la fórmula $\text{Osmu (mOsm/Kg)} = (\text{densidad orina (du)} - 1.000) \times 35$) y una densidad urinaria directa de 266 mOsm/Kg, una medición de sodio urinario de 72 mEq/l y un ácido úrico en 3,4 mg/dl (rangos de referencia 3,5 –7,2 mg/dl) (tabla 1). Los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH en 0,98 mUI/L, valores de referencia entre 0,37 y 4,2 mUI/L) y cortisol AM (12 ug/dl, valores de referencia entre 4 a 17,6 ug/dl) descartaron al hipotiroidismo y al hipocortisolismo como causas de la hiponatremia.

Tabla 1. Resultados de pruebas diagnósticas realizadas en la paciente

Prueba diagnóstica	Valores de normalidad	Resultado del paciente	Interpretación
Niveles de sodio	135 - 145 mEq/l	110 mEq/l	Hiponatremia
Concentraciones urinarias de sodio	20 a 40 mEq/l	72 mEq/l	Concentraciones altas de sodio urinario
Osmolaridad urinaria	100 mOsm/kg	266 mOsm/kg	Osmolaridad urinaria elevada
Ácido úrico	3,5 a 7,2 mg/dl	3,4 mg/dl	Hipouricemia

Fuente: elaboración propia.

Sus familiares negaron la presencia de enfermedades de base, cuadros febriles recientes, diarrea o emesis, descartando causas comunes de hipovolemia. No hubo antecedentes farmacológicos de diuréticos ni antidepressivos. Con estos hallazgos, se sospechó de Siadh y se inició tratamiento con restricción hídrica, pero contrario a lo esperado, la condición de la paciente empeoró, lo que llevó al grupo tratante a reconsiderar el diagnóstico y a reconocer otros signos y síntomas de hipovolemia que hasta ahora habían pasado inadvertidos como la hemoconcentración (HTC al 45% y Hb de 16 gr/dL) y poliuria (promedio de tres a cuatro litros

de orina en 24 horas), los cuales orientaron al diagnóstico de CPS (tabla 2). Se ajustó el tratamiento aumentando la administración de líquidos endovenosos isotónicos en asociación a bolos de solución hipertónica al 3% y fludrocortisona, lo que fue esencial para llevar a la paciente a niveles de seguridad (figura 1).

Adicional al manejo del trastorno hidroelectrolítico, se hicieron estudios en búsqueda de la etiología del síndrome de CPS, encontrando en la muestra de líquido cefalorraquídeo hiperproteíorraquia, pleocitosis y cultivo positivo para infección por criptococosis, determinándose como el origen del CPS.

Tabla 2. Cuadro comparativo de criterios diagnósticos para CPS y Siadh

Criterios diagnósticos	CPS	SIADH
Volumen extracelular	↓	Normal o ↑
Balance hídrico	Negativo	Normal o ↑
Balance sódico	Negativo	Normal o ↑
Natriuresis	↑↑↑	↑
Azotemia/creatininemia	↑	Normal
PVC/PCP	↓	= o ↑
Uricemia	↓	↓
Kalemia	= o ↑	= o ↓

Fuente: adaptado de (5).

**Figura 1.** Niveles de sodio**Nota aclaratoria:** la flecha indica el inicio de tratamiento con fludrocortisona.**Fuente:** elaboración propia.

Discusión

El CPS es un síndrome poco estudiado, de presentación infrecuente caracterizado por hiponatremia hipovolémica, diuresis-natriuresis excesiva y un balance negativo de sodio (8).

Las dos hipótesis sobre la fisiopatología de este síndrome son: una disminución del tono simpático e interrupción de la afluencia del SNC, ya sea desde el encéfalo o de la médula espinal al riñón, disminuyendo el tono adrenérgico, lo

que a su vez disminuye la secreción de renina por los riñones, la biodisponibilidad de angiotensina II y aldosterona con la consecuente inhibición en la retención de sodio y agua; por otro lado, la segunda hipótesis que se encuentra mejor soportada en la literatura es la que asocia el daño intracraneal con alteraciones de las estructuras corticales y subcorticales, las cuales llevan a una mayor secreción del péptido natriurético cerebral y, por consiguiente, a la inhibición en secreción de renina favoreciendo la natriuresis (9).

Los cuadros de CPS suelen relacionarse con hemorragia subaracnoidea (HSA), sin embargo, también se asocian a cirugías o meningitis. La presentación de la paciente sugirió presencia de meningitis que fue comprobada con el cultivo del LCR, el cual mostró la presencia de criptococosis. Este hallazgo fue significativo dado que es poco frecuente en pacientes inmunocompetentes, con alrededor del 30% de casos según un estudio retrospectivo (10, 11). El hongo entra por el tracto respiratorio tras inhalación y puede diseminarse a SNC, pues allí se encuentran precursores para la actividad de la enzima lacasa, el principal factor de virulencia, que produce melanina para que el hongo sea menos susceptible a ataques como la fagocitosis o antifúngicos. La criptococosis neurológica puede causar varios síndromes, entre ellos la meningitis, caracterizada por cefalea, rigidez nuchal, hipertensión intracraneal y fotofobia (12, 13).

Se considera que la presión intracraneal aumentada durante la meningitis genera un incremento de la secreción del PNC en las neuronas del hipotálamo, como parte de un mecanismo de regulación central para controlar el volumen sanguíneo, la presión arterial y la composición de los electrolitos (8, 13). El PNC induce la natriuresis por su efecto directo a nivel tubular y su inhibición sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, lo cual se traduce en la hiponatremia hipovolémica característica de estos pacientes (14).

El Siadh y el CPS tienen una presentación clínica similar, por ello es importante realizar una diferenciación, debido a que un tratamiento inadecuado puede agravar el estado del paciente. De esta manera, es necesario tener en cuenta los cuatro parámetros que orientan el diagnóstico diferencial de ambos síndromes (4) (tabla 3).

Si bien los anteriores signos pueden llevar a una diferenciación, es necesario que el paciente curse mínimo con dos de ellos para establecer el diagnóstico, esto se debe a que algunos de los criterios pueden verse alterados por factores externos. En el caso clínico presentado, la ausencia de uno de estos parámetros llevó a un diagnóstico inicial de Siadh, decisión que resultó en un tratamiento inadecuado con restricción hídrica que llevó a la paciente a niveles más bajos de sodio; por lo tanto, es fundamental revisar cada uno de los cuatro parámetros, centrándose en el seguimiento del balance hídrico para establecer la pérdida de agua y de electrolitos (sodio y cloro) a nivel sérico y renal. La documentación completa del gasto urinario y la medición temprana del sodio en orina son indispensables para el diagnóstico del CPS (4, 15).

La estrategia terapéutica debe enfocarse en tratar la enfermedad subyacente mientras se repone el volumen y se realiza la corrección de la hiponatremia de forma paralela (15, 18). En casos de hiponatremia leve a moderada se comienza con solución salina isotónica, la cual proporciona el líquido para el paciente hipovolémico mientras restaura las reservas de sodio, y para casos moderados a severos, se utiliza solución salina hipertónica al 3%.

El uso de la fludrocortisona como fármaco de manejo de la hiponatremia en el CPS ha sido valorado en la literatura por diferentes reportes de caso y un ensayo clínico aleatorizado (16, 18); asimismo, el Stroke Council of the American Heart Association recomienda el uso de fludrocortisona como fármaco para el manejo de la hiponatremia, siendo en la actualidad este medicamento usado en pacientes neurocríticos con CPS (17).

Esto debido al mecanismo de acción de la fludrocortisona, un esteroide adrenocortical activado por vía oral que imita la acción de la aldosterona (un mineralocorticoide), la cual actúa en el túbulo distal de la nefrona para facilitar la reabsorción de sodio e hidrógeno y promover la excreción de potasio, llevando a la disminución de la respuesta natriurética y previniendo la hiponatremia, interrumpiendo así la fisiopatología del CPS causante de un estado hipomineralocorticoide en la paciente (16, 17).

Tabla 3. Diagnóstico diferencial entre SIADH y CPS

Parámetros	CPS	SIADH
Hipovolemia <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hipotensión ▪ Mucosas secas ▪ Taquicardia ▪ Hipotensión ortostática 	Presente	Ausente
Evidencia paraclínica de deshidratación <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hematocrito elevado ▪ Hemoglobina ▪ Albúmina sérica ▪ BUN 	Presente	Ausente
Balance hídrico	Negativo	Positivo o neutro
Pérdida de peso	Presente	Ausente*
Presión venosa central	< 6 cm de agua	> 6 cm de agua

*Se puede presentar ganancia de peso por retención de agua debido al efecto de la hormona antidiurética.

Fuente: adaptado de (4).

Conclusiones

El CPS es un síndrome de difícil diagnóstico, ya que en la literatura no se encuentra una explicación precisa de su fisiopatología y puede ser confundido con otros cuadros de hiponatremia como Siadh. Por esta razón, es necesario evaluar todos los parámetros indicados para realizar un adecuado diagnóstico diferencial y asimismo orientar su tratamiento. Este caso tuvo mayor complejidad dado que la causa del CPS fue una meningitis por criptococosis en una paciente inmunocompetente que no mostró los signos clásicos de hipovolemia, pero cuya evolución clínica permitió esclarecer el cuadro, llevando así al uso de fludrocortisona como tratamiento adicional, siendo esencial para mejorar la condición de la paciente, lo que sugiere que este medicamento sirve para el tratamiento de CPS refractario de origen infeccioso.

Financiación

Esta investigación no recibió apoyo financiero ni los autores para la elaboración o publicación de este artículo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés asociados al desarrollo de la investigación.

Referencias

- [1] Maesaka JK, Imbriano L, Mattana J, Gallagher D, Bade N, Sharif S. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume

- approach and need for a new approach to hyponatremia. *J clin med.* 2014;3(4):1373–85. <https://doi.org/10.3390/jcm3041373>
- [2] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, *et al.* Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología.* 2017;37(4):370–80. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.03.021>
- [3] Castellanos L, Cárdenas L, Carrillo ML. Revisión hiponatremia. *Horiz Méd Lima.* 2016;16(4):60–71. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2016.v16n4.10>
- [4] Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, *et al.* Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt-Wasting Syndromes in Neurological Patients. *Front Neurosci.* 2019;13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01170>
- [5] Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin.* 2010;21(2):339–52. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2009.10.011>
- [6] Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(2):194–6. <https://doi.org/10.1681/ASN.2007101118>
- [7] Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003 my.-jun.;14(4):182–7. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(03\)00048-1](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(03)00048-1)
- [8] Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, *et al.* Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 1997;349(9047):245–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)08093-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)08093-2)
- [9] Leonard J, Garrett RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, *et al.* Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: a review of the literature. *Scand j trauma, resusc emerg med.* 2015;23(1):1–7. <https://doi.org/10.1186/s13049-015-0180-5>
- [10] Pappas PG, Perfect JR, Cloud GA, Larsen RA, Pankey GA, Lancaster DJ, *et al.* Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis.* 2001;33(5):690–9. <https://doi.org/10.1086/322597>
- [11] Castañeda E, Lizarazo J. Protocolo de estudio y manejo de los pacientes con criptococosis. *Infectio.* 2012;16(3S). [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70038-3](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70038-3)
- [12] Colombo AC, Rodrigues ML. Fungal colonization of the brain: anatomopathological aspects of neurological cryptococcosis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências.* 2015;87:1293–309. <https://doi.org/10.1590/0001-3765201520140704>
- [13] Misra UK, Kalita J, Kumar M, Tripathi A. A study of atrial and brain natriuretic peptides in tuberculous meningitis and acute encephalitis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2018;22(4):452–7. <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0479>
- [14] Tobin G, Chacko AG, Simon R. Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurol India.* 2018 sept.-oct.;66(5):1383–8. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.241401>
- [15] Arieff AI, Gabbai R, Goldfine ID. Cerebral salt-wasting syndrome: diagnosis by urine sodium excretion. *Am J Med Sci.* 2017;354(4):350–4. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.05.007>
- [16] Gurnurkar S, Villacres S, Warner L, Chegondi M. Successful use of fludrocortisone in a child with refractory cerebral salt wasting syndrome: a case report and review of literature. *Cureus.* 2018;10(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.3505>

- [17] Manzanares W, Aramendi I, Langlois PL, Biestro A. Hiponatremias en el paciente neurocrítico: enfoque terapéutico basado en la evidencia actual. *Med Intensiva*. 2015;39(4):234-43. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.11.004>
- [18] Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and Efficacy of Fludrocortisone in the Treatment of Cerebral Salt Wasting in Patients With Tuberculous Meningitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*. 2018;75:1383-91. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.2178>