

Hiponatremia

Carlos Romero P.⁽¹⁾, Felipe Salech M.⁽²⁾, Erico Segovia R.⁽³⁾

⁽¹⁾Unidad de Pacientes Críticos, Depto. de Medicina, HCUCH.

⁽²⁾Depto. de Medicina, HCUCH.

⁽³⁾Sección de Nefrología, Depto. de Medicina, HCUCH.

SUMMARY Alterations in plasma osmolality are related to changes in cell volume, which are the pathophysiological substrate of serious diseases. Under normal conditions sodium is the main determinant of plasma osmolality, and its homeostasis depends primarily on water balance. Hyponatremia is common in clinical practice, and is associated with morbidity and mortality by itself or in relation to its treatment. Despite this, sodium disorders are underdiagnosed, undertreated, and often handled improperly. Because multiple conditions with different treatments can be manifested through hyponatremia, the clear understanding of the pathophysiological condition of each patient is essential for proper management. This review will discuss the pathophysiology, diagnostic approaches and current therapies of hyponatremia.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones de la osmolalidad plasmática se asocian a cambios del volumen celular, lo que constituye el sustrato fisiopatológico de graves enfermedades. En condiciones normales el sodio es el principal determinante de la osmolalidad plasmática y su homeostasis depende principalmente del balance de agua.

La hiponatremia es frecuente en la práctica clínica y tanto por sí sola, como en relación a su manejo, se asocian a morbilidad y mortalidad. A pesar de esto, es subdiagnosticada, subtratada y con frecuencia manejada de manera inapropiada.

Puesto que múltiples condiciones con distintos tratamientos pueden manifestarse a través de una

hiponatremia, tener claridad del trastorno fisiopatológico propio de cada paciente es fundamental para realizar un manejo adecuado.

En el presente artículo se discutirán aspectos fisiopatológicos y de aproximación diagnóstica y terapéutica de la hiponatremia.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS

La osmolalidad plasmática se mantiene estable en un estrecho rango por el movimiento de agua y de electrolitos entre los compartimientos intra y extracelular. Se consideran osmolitos efectivos a aquellas partículas que no pueden cruzar libremente la membrana plasmática, puesto que la distribución asimétrica de estas partículas puede generar flujos de agua entre el intra y extracelular⁽¹⁾. En cada

compartimiento existe un osmol predominante, siendo el potasio predominante en el intracelular y el sodio en el extracelular, gradiente que es mantenido por la actividad de la Na-K ATPasa. Medios extracelulares con osmolalidades bajas en relación al intracelular determinarán la entrada de agua al interior de la célula, generando edema celular; mientras que condiciones de hiperosmolalidad generarán la salida de agua hacia el extracelular. De esta manera la osmolalidad se hace parte fundamental de la regulación del volumen celular. En condiciones normales, la célula puede mantener estable su volumen, mediante mecanismos compensatorios como la movilización rápida y activa de sodio y potasio. Cuando el trastorno persiste en el tiempo, esta fase inicial es seguida de cambios crónicos que implican la movilización de osmolitos orgánicos, como taurina o glicina^(2,3).

En el cerebro las variaciones del volumen celular son especialmente críticas, puesto que este órgano se encuentra en el interior de una cámara inexpandible. El edema celular en el cerebro puede producir aumento de la presión intracraneana, lo que puede generar herniaciones y disminución en la presión de perfusión cerebral con el potencial daño neuronal asociado⁽⁴⁾. Visto así se puede entender por qué las alteraciones de la osmolalidad se manifiestan clínicamente con sintomatología del sistema nervioso central. Se han descrito síntomas como cefalea, náuseas, vómitos, mareos, compromiso de conciencia, convulsiones, parestesias, calambres, disgeusia, etc., síntomas que son más severos cuando la alteración es de instalación brusca, pero sin existir una clara relación entre éstos y el grado de alteración de la natremia en situaciones crónicas⁽⁵⁾.

En condiciones normales, el sodio es el principal determinante de la osmolalidad del plasma y su homeostasis depende principalmente del balance de agua⁽⁶⁾. El sodio, por su parte, es un importante determinante del volumen extracelular, de tal manera que ganancias de sodio se asocian a aumentos

del volumen extracelular (VEC). Es importante comprender en este punto, que la hiponatremia no implica necesariamente una reducción del sodio corporal total. A modo de ejemplo se puede considerar un paciente con cirrosis hepática descompensada con ascitis y edema periférico que se presenta con una natremia de 128 mEq/L. Este paciente tiene una hiponatremia asociada a un aumento del sodio corporal total con incremento relativo de la cantidad de agua en relación al sodio, donde el aumento del sodio corporal total se manifiesta como aumento del VEC (ascitis y edema) y el aumento del agua como hiponatremia.

En condiciones normales la osmolalidad plasmática es mantenida entre 280-295 mOsm/kg por la integración de múltiples sistemas neurohumorales que regulan el balance de agua y sodio, usando como efectores el riñón y la sed⁽⁷⁾.

Los osmoreceptores en el hipotálamo responden a pequeños cambios de la osmolalidad plasmática, regulando la sed y la liberación de hormona anti-diurética (ADH) por la neurohipófisis⁽⁸⁾. La hormona anti-diurética actúa en el túbulo colector del riñón a través del receptor V2 de vasopresina de la membrana basolateral, estimulando tanto la síntesis de novo como la inserción del canal de agua acuaporina 2 en la membrana apical, favoreciendo así la reabsorción de agua y aumentando la concentración urinaria⁽⁹⁾. La liberación de ADH puede ser estimulada también por cambios en el volumen circulante efectivo (VCE) o la presión arterial, sentidos a nivel de baroreceptores ubicados en el seno carotideo, arco aórtico, aurículas y el sistema venoso pulmonar, de tal manera que una disminución del VCE o de la presión arterial determinará una mayor liberación de ADH y con ello la reabsorción de agua a nivel renal⁽⁷⁾. Además se han descrito múltiples otros estímulos capaces de aumentar la liberación de ADH, tales como dolor, náuseas, fármacos, infecciones, etc. Se han descrito también tumores neuroendocrinos capaces de producir

ADH, cambios en el umbral del centro regulador de la osmolalidad y mutaciones activantes del receptor V2 de vasopresina⁽¹⁰⁾. Esto hace que los niveles plasmáticos de ADH sean muy variables frente a situaciones clínicas similares, siendo la vía común final a todas estas condiciones, la incapacidad de producir orina máximamente diluida.

Los cambios en el VCE y en la presión arterial sensados por los baroreceptores antes descritos, en conjunto con el aparato yuxtglomerular a nivel renal, median la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) y del sistema adrenérgico (ADR). Estos además de regular el tono vascular, son capaces de estimular a varios niveles la reabsorción tubular de sodio, regulando así su balance tubular^(11,12).

HIPONATREMIA

La hiponatremia, definida como una concentración plasmática de sodio menor de 135 mEq/L, es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en la práctica clínica, con una incidencia reportada entre un 15 y un 30% de los pacientes hospitalizados^(12,13). Se trata de una condición asociada a morbilidad y mortalidad tanto en sí misma, como en relación a un manejo inapropiado⁽¹⁴⁾. En algunas enfermedades crónicas como la cirrosis hepática o la insuficiencia cardiaca, la hiponatremia es un marcador independiente de mal pronóstico^(15,16).

Múltiples condiciones de distinta naturaleza y con diferentes indicaciones de manejo (algunas incluso completamente divergentes entre sí), pueden manifestarse como una hiponatremia. Por esta razón sólo una aproximación sistemática permitirá realizar un adecuado diagnóstico y con ello un manejo apropiado.

Es importante considerar que la mayor parte de la evidencia en relación a la evaluación y manejo de la hiponatremia se basa en series clínicas no con-

troladas, reportes de casos, estudios de tipo fisiopatológico y opiniones de expertos⁽¹²⁾.

Enfrentados a un paciente con hiponatremia, idealmente el primer paso en la evaluación diagnóstica es la medición de la osmolalidad plasmática directamente con un osmómetro. Dado que ésta no está disponible en todos los laboratorios clínicos, puede estimarse con la fórmula:

$$\text{Posm} = 2 \times [\text{Na}^+]_{\text{pl}} + \frac{\text{glucosa (mg/dl)}}{18} + \frac{\text{BUN(mg/dl)}}{2,8}$$

La correlación de la osmolalidad estimada con la medida es muy buena, excepto cuando existen solutos osmóticamente activos que no están incluidos en esta fórmula, lo que produce un “gap osmolal” (la diferencia entre la osmolalidad plasmática medida y la estimada por fórmula) mayor de 10 mOsm/kg. El aumento del *gap* osmolal es característico de la pseudohiponatremia, el uso de manitol, la acumulación de glicina en las resecciones transuretrales de la próstata o en las histeroscopías y la intoxicación por etilenglicol, metanol y propilenglicol⁽¹⁷⁾.

Las hiponatremias que cursan con osmolalidades plasmáticas normales se denominan pseudohiponatremias y se producen por un aumento de la fracción no acuosa del plasma habitualmente secundario a hiperlipidemias o hiperproteinemias severas. Aquellas hiponatremias que cursan con osmolalidades aumentadas son secundarias a la acumulación de algún osmolito activo en el plasma como glucosa, manitol o alcoholes tóxicos. Considerando que la hiperglicemia es la principal causa de hiponatremia hipertónica, hay que ajustar los valores de sodio a la glicemia, estimándose que por cada 100 mg/dl de aumento en la glicemia, existe un descenso de entre 1,6 y 2,4 mEq/L de la natremia. Muchas de estas condiciones -hiperproteinemia, hiperlipidemia, hiperglicemia, uso de manitol- son evidentes al momento del diagnóstico^(6,18).

La gran mayoría de las hiponatremias en la práctica clínica cursan con una osmolalidad plasmática baja (hiponatremia hipotónica) y son éstas las que generan mayor dificultad en su evaluación. Estas hiponatremias tienen generalmente como sustrato fisiopatológico la incapacidad de excretar agua libre y rara vez se relacionan a pérdida de sodio o a ganancia rápida de agua como se ve, por ejemplo, en la encefalopatía perdedora de sal o en la polidipsia primaria respectivamente⁽¹⁹⁾.

Para una aproximación eficaz es útil clasificar las hiponatremias hiposmolares según el estado del VEC del paciente en⁽¹²⁾:

a) Hiponatremia hiposmolar con VEC disminuido: son secundarias a pérdidas de sodio y agua, renales o extrarenales como gastrointestinal, tercer espacio o sudoración excesiva. Clínicamente se manifiestan con signos clínicos de deshidratación; sin embargo, algunos trabajos publicados muestran que la clínica por sí sola puede ser insuficiente en la valoración de un VEC disminuido⁽²⁰⁾. El análisis del laboratorio general (hematocrito, BUN, creatinina) puede ayudar a orientar al diagnóstico, pero tienen el inconveniente de la baja especificidad. La uricemia es un marcador sensible del estado del VCE, elevándose en situaciones de hipovolemia⁽¹⁴⁾. En caso de contar con una línea central, se puede medir la PVC donde un valor ≥ 6 cmH₂O descarta con razonable seguridad una depleción del VCE. La evaluación del sodio urinario permite determinar el origen de las pérdidas: un sodio urinario bajo (< 20 mEq/L) da cuenta de pérdidas extraurinarias de sodio, salvo que el paciente haya usado previamente diuréticos, lo que elevaría falsamente el sodio urinario⁽⁶⁾. Las hiponatremias con VEC disminuido que cursan con un sodio urinario elevado, evidencian pérdidas urinarias de sodio que pueden ser secundarias al uso de diuréticos, patología del SNC como la encefalopatía per-

dedora de sal o a patología renal como la nefropatía perdedora de sal⁽⁶⁾.

b) Hiponatremia hiposmolar con VEC aumentado: este grupo de hiponatremias se observan en pacientes con evidencias clínicas de VEC aumentado, manifestado principalmente por edema periférico o transudados en las cavidades peritoneal, pleural o pericárdica. En estos pacientes es fundamental la valoración adecuada de la patología de base tras la ganancia de volumen, ya sea insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico, insuficiencia renal u otra. En el estudio de este tipo de hiponatremia también resulta de utilidad diagnóstica la valoración del sodio urinario. Aquellas con sodio urinario bajo (< 20 mEq/L) evidencian reabsorción tubular de sodio, lo que refleja la actividad de los sistemas neurohumorales RAA, ADR y ADH y son habitualmente secundarias a patologías como insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática o síndrome nefrótico. Aquellas que cursan con sodio urinario elevado (> 20 mEq/L) reflejan habitualmente pérdidas de sodio y agua secundarias a nefropatías que cursan con insuficiencia renal^(6,7).

c) Hiponatremia hiposmolar con VEC normal: este es el grupo más frecuente de hiponatremias. Pueden ser secundarias a patologías como hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal o potomanías, aunque la más frecuente es el síndrome de secreción inapropiada de ADH (también conocida como síndrome de antidiuresis inapropiada). Uno de los problemas frecuentes que existe en este grupo es la dificultad para asegurar que el VEC es “normal”, ya que muchos pacientes con síndrome de antidiuresis inapropiada son considerados hipovolémicos inicialmente y se exponen al riesgo de deterioro de la natremia con el uso de soluciones salinas isotónicas. En este contexto, la determinación del sodio urinario puede orientar al diagnóstico, ya que un valor bajo (< 30 mEq/Lt) puede dar cuenta de

depleción de volumen no evidente al examen físico y hace planteable una prueba de expansión de volumen con solución fisiológica para ver el comportamiento de la natremia, siendo esperable una mejoría si existe hipovolemia y un efecto neutro o deletéreo frente a un síndrome de antidiuresis inapropiada⁽¹²⁾. También resulta de utilidad clasificarlas según la osmolalidad urinaria, puesto que nos permite discriminar la capacidad de excretar agua libre, que como se mencionó anteriormente, corresponde a la vía final común de las causas de antidiuresis inapropiada. Aquellas con osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada (> 100 mOsm/kg) reflejan que la capacidad de producir orina diluida está alterada por lo que algunos autores consideran evidencia suficiente de un exceso de ADH circulante⁽¹⁰⁾. Una osmolalidad urinaria baja, en cambio, es compatible con causas como el déficit de glucocorticoides, hipotiroidismo, síndrome de potomanía o polidipsia primaria.

SÍNDROME DE ANTIDIURESIS INAPROPIADA

Descrito por primera vez en 1957 por Schwartz y cols. en dos pacientes con cáncer broncogénico e inicialmente llamado síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) por tener una secreción de hormona antidiurética independiente de la osmolalidad plasmática⁽²¹⁾, en la actualidad algunos autores prefieren llamarlo síndrome de antidiuresis inapropiada, puesto que los niveles de ADH son variables y algunos lactantes con mutaciones activantes del receptor V2 de vasopresina tienen niveles indetectables de ADH y la característica que comparten en común es la incapacidad de producir orina diluida^(10,22).

Las etiologías que causan SIADH son múltiples, pero las más frecuentes son trastornos del SNC, neoplasias, enfermedades pulmonares y efectos adversos de drogas. Prácticamente todos los desórdenes del SNC pueden alterar la secreción de ADH

por el sistema hipotálamo-hipofisiario, pero predominan las infecciones, hematomas subdurales, tumores, hemorragia subaracnoidea y el TEC. Diferentes procesos malignos pueden causar SIADH por liberación autónoma de ADH desde el tejido neoplásico, pero el cáncer más frecuentemente asociado es el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Dentro de las causas respiratorias hay que tener presente que el riesgo de desarrollar SIADH es mayor en pacientes que requieren ventilación mecánica, pero que se puede presentar también en lesiones ocupantes de espacio del parénquima pulmonar. Dentro de las drogas las causas principales son el uso de diuréticos tiazídicos, carbamazepina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de la serotonina, neurolépticos, opiáceos y la metilendioximetanfetamina (éxtasis), pero hay que tener presente que la lista va en constante aumento y que cada vez que exista una hiponatremia inexplicada hay que averiguar si hay un medicamento que fue iniciado recientemente⁽¹⁰⁾.

No existe clara asociación entre severidad de los síntomas y el nivel de hiponatremia, siendo el factor más importante en la aparición de síntomas, la rapidez de la instauración del cuadro, habiéndose descrito muerte súbita cuando existe un rápido desarrollo de hiponatremia a niveles bajo 115 mEq/L. El riesgo de hiponatremia se ve incrementado ostensiblemente en personas mayores de 65 años como se evidencia en la hiponatremia inducida por tiazidas que se ve preferentemente en mujeres añosas. Esta mayor propensión al desarrollo de la hiponatremia en este grupo etario se relaciona a cambios fisiológicos propios del envejecimiento que impiden una adecuada regulación del sodio corporal^(14,23).

La sospecha inicial se hace en pacientes con hiponatremia hipotónica, con VEC normal o levemente elevado. En ellos se debe determinar si los riñones son capaces de producir orina diluida a través de la determinación de la osmolalidad urinaria y

descartar adecuadamente trastornos endocrinológicos que pueden producir hiponatremia.

Los criterios clásicos para el diagnóstico de SIADH son⁽⁶⁾:

- Hiponatremia (< 135 mEq/L)
- Osmolalidad sérica reducida (< 270 mOsm/kg)
- Osmolalidad urinaria > 100 mOsm/kg
- Sodio urinario elevado
- Euvolemia clínica

En ausencia de:

- Disfunción adrenal, tiroidea o renal
- Edema periférico, deshidratación o uso de diuréticos.

Existen métodos complementarios para el diagnóstico de SIADH:

1. La prueba de carga de agua: el paciente debe ingerir rápidamente una carga de agua de 20 ml/kg hasta un máximo de 1500 ml. La incapacidad para excretar un 65% de la carga en 4 horas u 80% en 5 horas es confirmatorio de SIADH. Aunque la prueba puede aportar evidencia concluyente del desorden, estaría contraindicada en pacientes con patología neurológica aguda y/o con sodio plasmático < 125 mEq/L y sintomatología asociada. Esta prueba es engorrosa y riesgosa para ser aplicada a pacientes críticos.
2. La determinación sérica de ADH teóricamente debería aportar información adicional, ya que se esperaría que fuera indetectable en estados de hiponatremia de otras causas, mientras a menudo es detectada en el SIADH independientemente de la osmolalidad sérica^(24,25). Lamentablemente no está disponible en forma rutinaria por su dificultad de medición.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Como se mencionó anteriormente un manejo inadecuado de la hiponatremia se asocia a morbimortalidad. No tratar una hiponatremia sintomática empeora el pronóstico del paciente por las complicaciones generadas por el edema cerebral (encefalopatía hiponatrémica) y el tratamiento a una velocidad inapropiada puede generar mielinolisis pontina (síndrome de desmielinización osmótica)⁽¹²⁾.

Frente a un paciente con hiponatremia hipotónica resulta útil una aproximación sistemática, tomando en consideración los siguientes elementos en forma secuencial:

- ¿El paciente está sintomático?
- ¿La hiponatremia es de instalación aguda o crónica?
- ¿La hiponatremia se presenta con VEC disminuido, aumentado o “normal”?
- ¿El paciente tiene factores de riesgo para desarrollar encefalopatía hiponatrémica o un síndrome de desmielinización osmótica?
- ¿Cuál es la velocidad de corrección “segura” para prevenir morbimortalidad?

Primero se debe considerar la presencia de síntomas. Si el paciente presenta sintomatología neurológica severa atribuible a la hiponatremia, como es compromiso de conciencia o convulsiones, esta debe ser manejada de inmediato y esta situación generalmente se observa con natremias ≤ 125 mEq/L. Frente a este escenario, se recomienda el uso de sodio hipertónico al 3% con la finalidad de aumentar la natremia entre 2 a 4 mEq/L en 2 horas^(12,14). Habitualmente basta con este aumento de la natremia para resolver los síntomas. Una vez logrado este pequeño aumento es muy importante reducir la velocidad de corrección para no sobrepasar 8-12 mEq/L en 24 horas, ya que superar estos

valores se relaciona a un mayor riesgo de desmielinización osmótica.

En segundo lugar, debe tomarse en cuenta el tiempo de instalación, considerándose hiponatremia aguda la que se desarrolló en menos de 48 horas e hiponatremia crónica la que supera las 48 horas. Como se mencionó antes, aquellas de curso crónico han dado tiempo para la instalación de los mecanismos compensatorios celulares crónicos, por lo que una corrección acelerada puede generar deshidratación celular brusca y severa, la que clínicamente se puede manifestar como una mielinolisis pontina, cuadro neurológico, que puede dejar importantes secuelas e incluso causar la muerte. La velocidad de corrección en la hiponatremia crónica no debe superar en general los 0,5 mEq/L/hora, y nunca superar los 12 mEq/L en 24 horas. En cambio, las hiponatremias agudas son generalmente muy sintomáticas por el edema cerebral y exponen al paciente a daño neurológico principalmente por encefalopatía hiponatrémica, con menor riesgo de desmielinización osmótica, por lo tanto, pueden ser corregidas a tasas más rápidas (1-2 mEq/L/hora)^(2,3).

El tercer elemento a tenerse presente es el sustrato fisiopatológico más probable detrás de la hiponatremia del paciente, puesto que las estrategias terapéuticas son divergentes según el mecanismo subyacente. Aquellos que cursan con hiponatremias con VEC disminuido, requerirán del aporte de agua y sodio a través de la volemicización con solución salina al 0,9% y el manejo del cuadro determinante de la pérdida de volumen. Los que cursan con hiponatremias con VEC aumentado en contexto de insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico, requieren del manejo de la patología de base y el uso de diuréticos de asa, restricción de agua y sal, y eventualmente el uso de vaptanos. En tanto que los pacientes que cursan con hiponatremias con VEC

normal o levemente elevado y que cumplen con criterios diagnósticos de SIADH, deben ser manejados con restricción de volumen y eventualmente el uso de diuréticos de asa o vaptanos, además de la búsqueda etiológica apropiada⁽⁷⁾. En pacientes con duda diagnóstica de SIADH versus hiponatremia con VEC disminuido, se recomienda realizar una prueba de carga hidrosalina, infundiendo solución de cloruro de sodio 0,9%, 0,5 a 1 litro en 12 horas. Los pacientes con déficit de VCE tenderán a aumentar la natremia, en cambio, aquellos con SIADH, no lo harán e incluso puede reducirse levemente.

Es importante tener presente que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar secuelas neurológicas relacionadas a la hiponatremia *per se* (encefalopatía hiponatrémica) o a la aparición de lesiones desmielinizantes preferentemente protuberanciales (síndrome de desmielinización osmótica). Los que tienen mayor riesgo de desarrollar encefalopatía hiponatrémica relacionados al edema cerebral son: mujeres en edad fértil cursando algún postoperatorio, mujeres añosas con hiponatremia inducida por tiazidas, niños pequeños, hiponatremia acompañada de hipoxemia, polidipsia psicógena y corredores de maratón. Muchas de las muertes y secuelas neurológicas se han producido en mujeres en edad fértil que han sido sometidas a cirugías habituales, lo que probablemente se relaciona a que los estrógenos alteran la actividad de la Na-K ATPasa y disminuyen los mecanismos de compensación frente a la aparición de edema cerebral, así como al hecho de que favorecen la vasoconstricción de la ADH mediado por el receptor V1⁽²⁶⁾. Por el otro lado, los pacientes que presentan mayor riesgo de desmielinización osmótica son alcohólicos, desnutridos, grandes quemados, trasplantados hepáticos, portadores de insuficiencia hepática, mujeres añosas con hiponatremia inducida por tiazidas, depleción severa de potasio y por

supuesto, la corrección rápida de la hiponatremia a valores > 8-12 mEq/L en 24 horas^(27,28).

Finalmente una vez decidida la estrategia de manejo, se deben definir metas de acuerdo a la velocidad de corrección. Los reportes de mielinolisis pontina han evidenciado casos a partir de velocidades de corrección elevadas, razón por la que las recomendaciones de expertos y las guías de manejo internacionales recomiendan velocidades de corrección entre 8 a 12 mEq en 24 horas como máximo⁽¹²⁾. Como se mencionó previamente, los pacientes con hiponatremia sintomática habitualmente requieren correcciones de 2 a 4 mEq por sobre la natremia de presentación para salir de cuadros convulsivos o compromisos de conciencia por lo que una vez alcanzados estos valores se debe reducirse la velocidad para lograr las metas diarias ya señaladas⁽¹⁸⁾. Experimentalmente ratas que son sometidas a sobrecorrección de la hiponatremia desarrollan severas secuelas neurológicas o mueren, pero al reducir los valores de natremia a los valores “seguros”, el riesgo de daño neurológico se reduce significativamente. Por lo tanto, es recomendable que si un paciente es sobre corregido en forma involuntaria con la terapia, se utilicen soluciones hipotónicas y eventualmente desmopresina para llevar a niveles de natremia de mayor seguridad⁽²⁹⁾.

Existen publicadas múltiples fórmulas para calcular el aporte necesario para la corrección. Algunas están basadas en el cálculo del déficit de sodio y otras en el cálculo de la magnitud del cambio de la natremia tras la infusión de una solución hipertónica. Independiente de la fórmula que se utilice, el ascenso esperable es solo teórico, ya que no considera las pérdidas que puede tener el paciente durante ese lapso de tiempo; por lo tanto, es imprescindible medir la natremia durante el uso de sodio hipertónico cada 6 a 8 horas a lo menos para evitar sobrecorrección.

El aporte total de sodio se puede estimar multiplicando el déficit de sodio plasmático por el agua corporal total (60% en hombres y 50% en mujeres del peso corporal), adicionalmente es necesario considerar la pérdida urinaria de sodio en 24 horas y ajustar el aporte para no incrementar el sodio plasmático más allá de 8-12 mEq/L en 24 horas.

Para la infusión de sodio hipertónico al 3% (513 mEq/L) la fórmula propuesta por Adrogué y Madias⁽¹⁸⁾ resulta bastante práctica y segura:

$$\text{Sodio plasmático} = \frac{\text{sodio infundido} - \text{sodio plasmático medido}}{\text{Agua corporal total} + 1}$$

Cuando el paciente tiene una hipokalemia severa asociada y es necesario suplementarle además potasio por vía intravenosa, la cantidad de miliequivalentes de potasio que se le adicionan a la solución salina hipertónica debe sumarse a los miliequivalentes de sodio de la solución para el cálculo, ya que si no llevará a sobre corrección, puesto que el potasio ingresará al intracelular y se intercambiará por sodio.

Otra fórmula de fácil aplicación es la de Janicic y Verbalis cuando se utiliza solución salina al 3%⁽³⁰⁾:

$$\text{La velocidad de infusión (ml/hora)} = \text{Meta de ascenso de natremia (mEq/L/hora)} \text{ multiplicado por el peso corporal}$$

Otra forma de abordar el manejo del síndrome de pérdida de sal cerebral consiste en bloquear la pérdida de sal renal, ya que algunos autores consideran que el aporte de sal conlleva mayor natriuresis⁽³¹⁾. Existen reportes del empleo del mineralocorticoide acetato de fludrocortisona que incrementa la reabsorción de sodio a nivel de los túbulos renales con resultados alentadores. Un ensayo randomizado controlado en pacientes con hemorragia subaracnoidea aneuris-mática encontró que 0,1 mg de fludrocortisona administrado por vía oral 3 veces al día por 8

días, reducía significativamente la excreción de agua y sodio y la frecuencia de hiponatremia. La depleción de sodio se presentó en 6,6% de pacientes recibiendo fludrocortisona comparado con 33,3% de pacientes control⁽³²⁾.

Vaptanos para el tratamiento de la hiponatremia

En recientes años se han introducido para uso clínico una nueva familia de fármacos, los vaptanos, que actúan a través del antagonismo competitivo de la ADH a nivel de sus receptores. Para el manejo de la hiponatremia el antagonismo debe ser al receptor V2 de vasopresina que se localiza a nivel de la membrana basolateral de los túbulos colectores, promoviendo una diuresis acuosa por lo cual son conocidos también como acuareéticos. El desarrollo principal de esta familia fue para corregir la hiponatremia de la insuficiencia cardiaca con miras a mejorar el pronóstico de esta patología, pero los resultados mostraron que no alteraban la mortalidad a pesar de una mejoría de la natremia. El uso principal en la actualidad es para el manejo de la hiponatremia crónica hipervolémica o euvo-lémica y están en estudio para disminuir la cistogénesis en la enfermedad renal poliquística autosómica dominante. Los estudios SALT 1 y 2 (*Study*

of Ascending Level of Tolvaptan) mostraron que el tolvaptan aumentaba la natremia en pacientes con hiponatremia hipervolémica y euvo-lémica de variadas etiologías, con un aumento significativo a los 4 días y que se mantenía por 30 días, desapareciendo al suspender el fármaco. Los efectos adversos principales fueron sed, boca seca y poliuria sin documentarse desmielinización osmótica en la corrección. En la actualidad están aprobados y comercializados el conivaptan (para uso hospitalario por vía intravenosa) y el tolvaptan (para uso oral), pero son poco utilizados por su alto costo^(33,34).

COMENTARIOS FINALES

La hiponatremia es un trastorno hidroelectrolítico muy común en la práctica clínica; sin embargo, es frecuentemente subdiagnosticado y manejado de manera inapropiada. En este artículo se propuso una aproximación diagnóstico-terapéutica sistemática del paciente, basada en aspectos clínicos y de laboratorio. Se considera de utilidad diagnóstica la estimación de la osmolaridad plasmática, la valoración del VEC del paciente y el uso de electrolitos urinarios. Con esta aproximación diagnóstica se puede entender el sustrato fisiopatológico tras la hiponatremia, lo que permite seleccionar la terapia más apropiada para cada paciente.

REFERENCIAS

1. Gennari. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984;310:102-5.
2. Lien Y H, Shapiro J I, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest* 1991;88:303-9.
3. Verbalis. Brain volume regulation in response to changes in osmolality. *Neuroscience* 2010;168:862-70.
4. Lien YH, Shapiro JI. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007;120:653-8.
5. Arieff AI, Guisado R. Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states. *Kidney Int* 1976;10:104-16.
6. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352:220-8.
7. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008;14:627-34.
8. Schrier RW, Berl T, Anderson RJ. Osmotic and nonosmotic control of vasopressin release. *Am J Physiol* 1979;236:F321-32.
9. Chen YC, Cadnapaphornchai MA, Schrier RW. Clinical update on renal aquaporins. *Biol Cell* 2005;97:357-71.
10. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007;356:2064-72.
11. Myers BD, Deen WM, Brenner B. Effects of norepinephrine and angiotensin II on the determinants of glomerular ultrafiltration and proximal tubule fluid reabsorption in the rat. *Circ Res* 1975;37:101-10.
12. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11 Suppl 1):S1-21.
13. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:227-38.
14. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: Providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med* 2010;77:715-26.
15. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, Saló J, Jiménez W, Inglada L. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
16. Lee WH, Packer M. Prognostic importance of serum sodium concentration and its modification by converting-enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Circulation* 1986;73:257-67.
17. Kraut JA, Xing SX. Approach to the evaluation of a patient with an increases serum osmolal gap and high-anion-gap metabolic acidosis. *Am J Kidney Dis* 2011;58:480-4.
18. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
19. Verbalis. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003;17:471-503.
20. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987;83:905-8.
21. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 1981;55:938-41.

22. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M *et al.* Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2005;352:1884-90.
23. Hawkins. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 2003;337:169-72.
24. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F *et al.* Alterations in plasma concentration of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1994;25:2198-203.
25. Weinand ME, O'Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989;25:781-5.
26. Arieff. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 2006;119:S59-64.
27. Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, Oiso Y, Murata Y. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. *Am J Med* 2006;119:S69-73.
28. Lin CM, Po HL. Extrapontine myelinolysis after correction of hyponatremia presenting as generalized tonic seizures. *Am J Emerg Med* 2008;26:632.e5-e6
29. Soupart A, Penninckx R, Crenier L, Stenuit A, Perier O, Decaux G. Prevention of brain demyelination in rats after excessive correction of chronic hyponatremia by serum sodium lowering. *Kidney Int* 1994;45:193-200.
30. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-81.
31. Wijdicks EF, Vermeulen M, van Brummelen P, van Gijn J. The effect of fludrocortisone acetate on plasma volume and natriuresis in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg* 1988;90:209-14.
32. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999;91:947-52.
33. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
34. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.

CORRESPONDENCIA

Dr. Carlos Romero Patiño
 Unidad de Pacientes Críticos,
 Departamento de Medicina
 Hospital Clínico Universidad de Chile
 Santos Dumont 999, Independencia, Santiago
 Fono: 978 8264
 E-mail: caromero@redclinicauchie.cl

