

14346

HIPONATREMIA: PATOGENIA, DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

*Pazmiño Leonardo, **Pancho Mario, **Del Salto Catia,
***Bucheli Carlos

RESUMEN

La hiponatremia es quizás el trastorno electrolítico mas frecuente, habitualmente es asintomática y tiene una evolución autolimitada.

La Hiponatremia es una condición comunmente observada en las Unidades de Cuidados Intensivos. Esta ocurre cuando la concentración plasmática de sodio, es menor de 135 mEq/l.

El Manejo adecuado depende de la causa subyacente, de manera que un conocimiento completo de la patogenia es necesario para el diagnóstico y tratamiento correcto.

Este artículo hace una revisión fisiopatológica en profundidad, analizando las diferentes causas de hiponatremia, con énfasis en la secreción inadecuada de Hormona Antidiurética (SIHAD) y la complicación de su manejo la Mielinolisis Póntica Central (MPC).

Palabras Claves: Hiponatremia, Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética, SIHAD, Mielinólisis Póntica Central, MPC.

FISIOLOGIA DEL SODIO

El Sodio corporal total de un adulto normal es de aproximadamente 60 mEq/kg de peso corporal. Un hombre de 70 kg tendrá aproximadamente 4200 mEq. El hueso que constituye un 15 al 16 o/o del peso corporal, contiene entre el 40 al 45 o/o del depósito total de Sodio esto es 1800 mEq (1), de los restantes 2400 mEq unos 2000 a 2200 mEq están disueltos en el líquido extracelular.

En realidad aproximadamente 50 o/o del Sodio cor-

poral total es extracelular, 40 o/o está asociado con el hueso y 10 o/o o menos es intracelular.

La división del Sodio corporal en intercambiable y no intercambiable, es de utilidad clínica.

El Sodio intercambiable puede ser fácilmente medible, en los sujetos vivos, por técnicas de dilución de Sodio radioactivo, y representa 42 mEq/kg de peso corporal.

Esta fracción incluye todo el Sodio de los líquidos extracelular e intracelular y algo menos de la mitad del sodio del hueso. Los 18 mEq de Sodio no intercambiable está largamente asociada con el esqueleto y absorbida en la superficie de los cristales de Hidroxiapatita, enterrados profundamente en la substancia de los huesos largos más densos.

El Sodio intercambiable tiene interés en que está en un equilibrio de difusión con el Sodio plasmático. Si el Sodio se pierde en el sudor, orina o en líquidos de diarreas, el que está presente en el reservorio intercambiable, incluyendo el del hueso, está disponible para mitigar el descenso en las concentraciones que puedan ocurrir cuando se hace reposición de agua.

Cuando el Sodio se retiene, como cuando hay un exceso en la ingestión en paciente edematosos, este se distribuye en el reservorio intercambiable.

La ingesta diaria normal de Sodio es de 70 mEq (50-100 mEq/d) y la mayoría de la excreción se produce por riñón 65 mEq (50 a 100 mEq), aunque se puede perder cierta cantidad por tubo digestivo y por sudoración.

La cantidad de sodio excretada en la orina cada día, normalmente iguala a la cantidad contenida en la dieta. En presencia de una perfusión renal reducida, sin embargo, la reabsorción de Sodio por los túbulos renales se incrementa, así removiendo casi todo el Sodio filtrado por la orina. Como consecuencia de estos

* Jefe de Unidad de Cuidados Intensivos H.E.E.

** Residente del Post-grado de Medicina Interna F.C.C.M.

*** Residente de la Unidad de Cuidados Intensivos H.E.E.

ajustes menos del 1 o/o del Sodio que es filtrado a través de los glomérulos es excretado en la orina durante una hipoperfusión renal (2). Un incremento en la reabsorción renal de Sodio está reflejada por una concentración urinaria de Sodio, que está típicamente por debajo de 20 mEq/l.

La concentración normal del Sodio es de 145 mEq/l + - 10 mEq/l en el espacio extracelular y de 5 a 15 mEq/l en el espacio intracelular.

FISIOPATOLOGIA DE LA HIPONATREMIA

Una revisión de los conceptos fisiopatológicos básicos facilitará una aproximación racional al manejo de la hiponatremia (1-3):

1. El Na^+ es el catión dominante en el espacio extracelular.
2. El balance de Na^+ determina el volumen del espacio extracelular. La protección del volumen extracelular es una prioridad del riñón.
3. La tonicidad de los líquidos corporales está en equilibrio en todas las membranas corporales y está regulada por el equilibrio de agua. Debido a que el Na^+ es el catión dominante del espacio extracelular la concentración del Na es un reflejo del volumen extracelular, por eso de la tonicidad de los líquidos extracelulares,
4. La tonicidad puede variar independientemente del volumen extracelular, así la hiponatremia puede presentarse con un volumen extracelular incrementado, disminuido o normal.
5. Debido a que la concentración de Na^+ no dice nada del volumen extracelular el volumen debe ser valorado aparte de su tonicidad.

Debido a que la tonicidad depende en el balance del agua, y que la hiponatremia representa un exceso relativo de agua, la fisiología de la excreción de agua debe ser revisada y esta revisión debe empezar con una explicación clara de lo que es el clearance de agua.

El clearance de agua libre puede ser dividido en dos fracciones.

La primera fracción el clearance osmolar (C_{osm}) representa el volumen de orina (l/día) que es necesario para excretar todos los solutos contenidos a una molaridad equivalente a la plasmática. La segunda porción, el clearance de agua libre ($C_{\text{H}_2\text{O}}$) representa la diferencia entre el volumen urinario total (los litros que se ha producido por día) y el clearance osmolar. En realidad no es un clearance verdadero pero, indica el volumen de orina del cual los solutos han sido completamente removidos durante la formación de una orina diluida. Para aclarar podemos utilizar un ejemplo, en el cual decimos que si el volumen urinario total es de 2 l, la urinaria de 140 mOsm/kg, entonces tendremos que el C_{osm} es de un litro y el volumen de agua libre generada debe ser entonces el un litro adicional.

Para mantenerse un equilibrio en la tonicidad del plasma es necesario que el ingesta total de agua que tiene un individuo sea igual a la suma de las pérdidas insensibles que es aproximadamente unos 400 ml por día más el clearance de agua libre. Si el ingreso de agua excede a estos valores la osmolaridad plasmática entonces va a disminuir.

La capacidad para generar agua libre y por lo tanto diluir la orina depende de tres factores:

1. Es necesario un suministro adecuado de solutos a los sitios dilutores distales (rama ascendente del asa de Henle y la parte inicial del túbulo contorneado distal).
2. Es indispensable un funcionamiento adecuado de los sitios dilutores de tal manera que el Na^+ junto con el Cl^- puedan ser removidos en este punto donde el túbulo es usualmente impermeable al agua por lo tanto generándose de esta manera agua libre.
3. Debe haber una supresión normal de la hormona antidiurética, (HAD), de tal manera que el agua libre generada en estos sitios dilutores distales no sea reabsorbida por los túbulos colectores.

Para un suministro adecuado del Na^+ a la nefrona distal, debe existir una perfusión renal y una filtración glomerular adecuada, así como un suministro suficiente de solutos fuera del túbulo proximal. Una disminución en la perfusión renal, puede suceder cuando el volumen plasmático efectivo (VPE) está disminuido ya sea en forma aguda o crónica. La disminución del flujo plasmático renal, produce una disminución en el filtrado glomerular y por lo tanto un incremento en la reabsorción tubular proximal, produciéndose una alteración en la generación de agua libre por limitarse, el suministro de solutos y de líquidos hacia los segmentos dilutores.

La disminución del volumen plasmático efectivo y por lo tanto de el flujo plasmático renal puede ser producido por una disminución de el gasto cardíaco (insuficiencia cardíaca congestiva) congestión periférica y en el lecho venoso esplénico (cirrosis, nefrosis e insuficiencia cardíaca) o en hipoalbuminemia (nefrosis y cirrosis). Otros factores como un incremento en la actividad simpática y redistribución de la filtración glomerular o el flujo plasmático renal puede también servir para incrementar la reabsorción proximal de Na^+ en la insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y nefrosis.

Debe señalarse que toda la reabsorción del ClNa en túbulos proximales es isotónico, e incremento de la reabsorción de soluto en esta zona por si no puede resultar en hiponatremia. La hiponatremia mas bien se produce por disminución de envío de solutos a los sitios distales para la generación de agua.

Aún si la cantidad de sal y agua es adecuada para ser enviada hacia los sitios dilutores distales, estos deben de estar funcionando para remover el Na^+ y por lo tanto generar agua libre. Así en enfermedades rena-

les crónicas (particularmente las de tipo intersticial) daño a las células epiteliales tubulares del asa ascendente en la parte gruesa y en el túbulo distal en su parte temprana pueden producir una disminución de la reabsorción de Na^+ , desgaste de Na^+ urinario y alteración en la generación de agua libre.

Así mismo la administración de diuréticos que actúan en la asa ascendente (furosemida, ácido etacrínico), o en el túbulo distal (tiazida) afectarán la dilución urinaria y por eso podrían conducir a hiponatremia.

Finalmente si una cantidad adecuada de sal y agua es suministrada a los sitios diluctores distales y en estos sitios están funcionando adecuadamente, el agua libre generada debe aún escapar a la reabsorción en el túbulo colector. Para que esto se produzca, debe haber una supresión adecuada de la hormona antidiurética (HAD) y de otras sustancias que tengan un efecto parecido a la hormona antidiurética.

La concentración plasmática del Na^+ está controlada por cambios en la filtración glomerular y la absorción tubular, esta última bajo el control de la aldosterona y la hormona antidiurética (HAD).

Estrictamente hablando, no es la concentración plasmática del Na^+ la que es regulada, sino, la osmolaridad (Osmolaridad Normal = a 285-295 mOsm).

La osmolaridad se mantiene dentro de límites estrechos ± 2 o/o y debido a que el Sodio es el determinante principal de la osmolaridad sérica, se regula entonces el Sodio sérico. Esta regulación se consigue por el mecanismo de la sed y por la capacidad de los riñones para concentrar o diluir la orina, dependiendo de las necesidades homeostáticas.

DEFINICION

Hiponatremia es un diagnóstico de laboratorio en que la concentración sérica de sodio (Na^+) es < 135 mEq/l (4).

Hiponatremia frecuentemente indica no una pérdida de Na^+ , sino mas bien una ganancia de Na^+ con un exceso de agua. Una hiponatremia mantenida por ingesta excesiva de agua es imposible en condiciones normales. Cuando la hiponatremia es vista con ingesta excesiva de agua, mecanismos adicionales estarán presentes para evitar su eliminación.

En general hiponatremia, refleja cambios en el agua corporal y no reflejan el balance del Sodio unicamente. Las hipo, puede por eso ocurrir en presencia de depresión del volumen, en normovolemia, o en estados edematosos.

La concentración de Sodio, aisladamente no da información del estado de hidratación.

CLASIFICACION

La hiponatremia se puede clasificar en base de la

osmolaridad (1-5)

1. Hiponatremia sin Hipoosmolaridad

1.1. Osmolaridad Normal

1.1.1. Pseudohiponatremia (Hipertrigliceridemia, Hiperproteinemia, irrigación del tracto genitourinario).

1.2. Osmolaridad Elevada

1.2.1. Hiponatremia Hiperosmolal (Hiperglicemia, uso de manitol en falla renal)

1.2.2. azotemia.

2. Hiponatremia con Hipoosmolaridad

— Excreción de H_2O Normal: Osm Urinaria < 100 mOsm/kg

2.0.1. Volumen urinario elevado

Polidipsia Primaria (Pacientes psicóticos con fenotiazidas, desórdenes hipotalámicos)

2.0.2. Volumen urinario normal o bajo

Ingesta de solutos reducida * (Dieta de Té y Tostadas, Bebedores de Cerveza)

2.1. Excreción de H_2O Alterado: Osm Urinaria > 100 mOsm/kg

2.1.1. Volumen del ECF Disminuido

2.1.1.1. Pérdidas Renales de Na^+

— Diuréticos (Drogas, osmóticos)

— Déficit Endócrino (Hipotiroidismo, Hipocortisolismo)

— Trastornos tubulares (S. Fanconi, S Bartter?, E. Intersticial)

2.1.1.2. Pérdidas no Renales de Na^+

— Tracto Gastrointestinal (vómito, diarrea, ostomias, ileo)

— Piel (Diaforesis, quemaduras)

2.1.2. Volumen del ECF Normal/Aumentado Mal distribuido

— Alto Intersticial y Bajo Intravascular (S Nefrótico, Cirrosis, Hipo-proteinemia)

— Bajo Volumen Arterial y Alto Volumen Venoso (E. Miocárdica, Válvular, Pericárdica)

2.1.3. Volumen del ECF sin Mayor Alteración

2.1.3.1. HAD de la Hipófisis Posterior.

— Enfermedades Pulmonares, SNC, Hipotiroidismo, Hipoadrenalismo, Porfíria Aguda, Dolor, Vómito.

— Drogas: Nicotina, Morfi-

- na, Clofibrato, Tricíclicos, Vincristina, Ciclofosfamida.
- Mecanismo Desconocido.
- 2.1.3.2. HAD de otras fuentes
- Carcinomas: Pulmón, Pancreático, Duodenal, Prostático, Linfomas
 - Granulomas: Tuberculosis
 - Administración exógena ADH en Diabetes Insípida, Oxitocina en Inducción de parto.
- 2.1.3.3. — Potenciación de HAD por Drogas: Clorpropamida, Aminofilina, Cafeína, Indometacina, Aspirina

La Osmolaridad plasmática (Osm P) está determinada por la suma de las sustancias osmóticamente activas. En el plasma el Na^+ , la glucosa, y la urea son los principales determinantes de la osmolaridad, de manera que la Osm P puede calcularse por la siguiente fórmula (6):

$$\text{Osm P Cal} = \text{Na}^+ \times 2 + \text{Glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$$

La urea puede cruzar las membranas celulares rápidamente y por lo tanto no ejercer un efecto osmótico, que produzca el desplazamiento de agua desde las células (7), por lo cual se la conoce como un osmol inefectivo. Un aumento en la concentración plasmática de BUN es detectado por la osmolaridad plasmática medida y calculada, sin embargo no produce cambios en el Na^+ . De esta manera la Osmolaridad Plasmática Efectiva (Osm P Ef) puede calcularse como sigue

$$\text{Osm P Efe} = \text{Na}^+ \times 2 + \text{Glucosa}/18$$

La osmolaridad puede medirse directamente por equipos de laboratorio y es la Osmolaridad Medida (Osm P Med).

HIPONATREMIA SIN HIPOOSMOLARIDAD

Hiponatremia Iso-osmolar:

La medición de la osmolaridad se realiza en la fase acuosa de la sangre. Debido a que las proteínas y los lípidos no están en la fase acuosa, estas contribuyen poco a la osmolaridad. Mas bien las proteínas y los lípidos desplazan agua de cada litro de plasma. Así 1 ml de plasma está compuesto de 0.93 ml de agua y 0.07 ml de solutos no acuoso (proteínas, lípidos). La medición de la concentración sérica de Sodio es realmente 7 o/o menor que su concentración acuosa.

Un Sodio sérico bajo se observa en pacientes con

hiperlipidemias o hiperproteinemias y son conocidas como pseudohiponatremia.

La hiperlipemia se evalúa en ocasiones por la simple inspección del suero o plasma y se la excluye si es que el suero es claro. Valores de triglicéridos mayores de 2.000 mg/dl son necesarios, antes de obtener una baja apreciable del Sodio.

En estados hiperprotéicos severos que producen pseudohiponatremia, el suero o plasma es extremadamente viscoso, y en ocasiones como gelatina. Se requiere usualmente más de 12 a 15 gr/dl de proteínas para que esto ocurra.

La concentración de sodio por volumen total de suero está reducida, sin embargo la concentración de sodio por volumen acuoso es normal y por lo tanto la osmolaridad medida es normal. Este problema es eliminado cuando se usa electrodos ion-específico antes que los fotómetros de llama, para medir la concentración sérica de sodio.

La pseudohiponatremia es solamente un fenómeno de laboratorio, visto en pacientes con Hiperlipidemia o Hiperproteíemia severa. (8) no necesita de tratamiento específico, ya que la osmolaridad medida es normal.

La infusión o absorción de sustancias extrañas que desplazan plasma, pueden también reducir la concentración del Na^+ sin alterar la osmolaridad medida. Esto ocurre durante irrigación genitourinaria de la vejiga después de cirugía de próstata o litotripsia (9). En estas situaciones la adición de sustancias isoosmótica pero no electrolíticas (Glicina) puede causar hiponatremia.

Hiponatremia Hiperosmolar:

Cuando sustancias osmóticamente activas están relativamente confinadas al espacio extracelular como glucosa o manitol, éstas extraen agua del espacio intracelular, disminuyendo la concentración del ion Na^+ , por dilución. Por cada 100 mg/dl de incremento de la concentración de glucosa sobre su valor normal, hay un descenso de 1.6 mEq/l en la concentración de Na^+ .

A diferencia de la pseudohiponatremia, aquí la hiponatremia es un reflejo de la concentración extracelular del Na^+ , sin embargo como consecuencia de la presencia de sustancias osmóticamente activas hay hiperosmolaridad antes que hiposmolaridad.

El tratamiento de la hiponatremia hiperosmolar, en estas circunstancias, debe dirigirse a reducir las concentraciones altas de glucosa o manitol, con restauración del agua intracelular y normalización del Na^+ sérico.

De otro lado sustancias como: urea, metanol, etanol, y etilenglicol, aumentan la osmolaridad plasmática pero no causan hiponatremia - aunque puede estar presente por otras causas - debido a que ellas cruzan libremente la membrana celular.

Podemos enfatizar con el siguiente ejemplo: Un paciente con fallo renal crónico tiene un nitrógeno ureico (BUN) de 280 mg/dl, una glucosa de 180 mg/dl y una concentración plasmática de 125 mEq/l. Al calcular y medir la osmolaridad plasmática se obtiene:

$$\begin{aligned}\text{Osm P Cal} &= 125 \times 2 + 180/18 + 280/2.8 \\ &= 250 + 10 + 100 \\ &= 360 \text{ mOsm/L}\end{aligned}$$

$$\text{Osm P Med} = 360 \text{ mOsm/L}$$

Sin embargo la Osmolaridad plasmática efectiva, al excluirse a los osmoles inefectivos es de:

$$\begin{aligned}\text{Osm P Efe} &= 125 \times 2 + 180/18 \\ &= 250 + 10 \\ &= 260 \text{ mOsm/L}\end{aligned}$$

En este caso para evitar un desplazamiento de agua hacia las células, la restricción acuosa está indicada a pesar de una osmolaridad plasmática normal o alta.

HIPONATREMIA CON HIPOOSMOLARIDAD

Entendiéndose que hiponatremia con hipoosmolaridad usualmente representa la retención del agua ingerida, las causas de este problema puede dividirse en aquellas en que la excreción de agua es normal - pero con ingesta acuosa notablemente incrementada - y en aquellos trastornos en que la excreción de agua es anormal.

Esta diferencia puede establecerse midiendo la Osmolaridad Urinaria (Osm Uri) que en el primer caso es $< 100 \text{ mOsm/l}$ y en el segundo es $> 100 \text{ mOsm/l}$. (2).

Este grupo de hiponatremia son calificadas de verdaderas.

Excreción de Agua Normal:

Estos trastornos hipoosmolares son poco frecuentes, tiene una Osm Uri. $< 100 \text{ mOsm/l}$, que indican una supresión adecuada de HAD

La polidipsia primaria se caracteriza por una ingesta acuosa exagerada, que a menudo puede superar los 10 litros al día. Trastornos hipotalámicos a través de una alteración de centro de la sed conducen a esta patología.

Pacientes psicóticos con polidipsia y que reciben fenotiazidas que causan boca seca - contribuyen a ingesta excesiva de agua. En ocasiones estos pacientes tienen una liberación o sensibilidad aumentada a la HAD, en cuyo caso la Osm Uri. puede ser $> 100 \text{ mOsm/L}$.

Dentro de este grupo se puede incluir a un grupo de pacientes que sin tener una excreción normal de

agua, tienen una Osmolaridad urinaria baja. Son aquellos que por una reducción calórica dietética se someten también a una ingesta de solutos reducida (Dieta de té y tostadas). Un problema similar se puede observar en bebedores de cerveza, que no ingieren una dieta adecuada. (2).

Excreción de Agua Anormal:

La Osmolaridad Urinaria está característicamente sobre los 100 mOsm/L , indicando una excreción de agua disminuida.

Este grupo de hiponatremias puede subclasificarse de acuerdo al volumen del espacio extracelular (ECF) Como el volumen del espacio extracelular está determinado por el Sodio corporal total, estos pueden usarse como sinónimos.

Debe señalarse sin embargo que el volumen ECF no es paralelo al volumen arterial plasmático efectivo (VAPE), que es el que permite una perfusión de órganos vitales. Así un paciente con insuficiencia cardíaca puede tener un volumen extracelular expandido, y su riñón recibirá un mensaje hipovolémico por tener un VAPE bajo que activan los mecanismos que le conducen a retener Na^+ y agua.

El estado del ECF se valora clínicamente con historia clínica, (vómito, diarrea), examen físico (presión, pulso, sudoración, etc), exámenes de laboratorio (Cl , HCO_3^- , k^+ etc).

Con las consideraciones anteriores la hiponatremia hipotónica puede caer en tres grandes categorías:

1. Volumen del ECF Disminuido
2. Volumen del ECF Normal/Aumentado Mal distribuido.
3. Volumen del ECF sin Mayor Alteración

Volumen Extracelular Disminuido:

Puede ocurrir en asociación con pérdidas renales de sodio (Na^+ Urinario $> 20 \text{ mEq/l}$) y no renales de sodio (Na^+ Urinario $< 20 \text{ mEq/l}$).

Las causas renales de pérdida de sodio incluyen el uso de diuréticos, trastornos endócrinos y daño renal.

Los mecanismos fisiopatogénicos de la hiponatremia inducida por diuréticos es similar a los de la hipovolemia (ver más abajo). Más aún si los diuréticos actúan en el asa ascendente de Henle (furosemida, ácido etacrínico) como en el túbulo dista (hidroclorotiazida, clortalidona, metolazone) (3). Cada uno de estos agentes altera el transporte de sodio hacia afuera del lumen tubular.

El resultado es una osmolaridad urinaria mínima de aproximadamente 250 mOsm/l para los diuréticos de asa y tiacídicos y una osmolaridad máxima de 300 para los de asa y > 600 para los tiacídicos, aún en ausencia de HAD. La Osmolaridad urinaria mínima en condiciones normales puede ser tan baja como 50 mOsm/l .

El efecto clínico de una capacidad de dilución re-

ducida es que la excreción máxima de agua disminuye de cerca de 18 litros a aproximadamente 3.6 litros; asumiendo que la excreción de solutos permanece constante.

No obstante a pesar de la disminución de la excreción de agua, la hiponatremia no ocurre con furosemina, debido a que la ingesta de agua es menos de 3 litros en los individuos normales.

La mayoría de hiponatremia inducida por diuréticos ocurren con los agentes tiacídicos, que no actúan en el asa de Henle. (2)

Las mujeres parecen ser más susceptibles a los diuréticos tiacídicos que los hombres. Mas común en las mayores de 55 años (3) muchas de las cuales desarrollan concomitantemente hipokalemia (10) Quizás los baroreceptores se hacen más sensibles con el envejecimiento y de esta manera se puede liberar HAD como respuesta a grados menores de depleción volumétrica.

En personas susceptibles, pequeñas dosis de diuréticos pueden desencadenar aumento de HAD. Estas personas presentan sed intensa con ingesta excesiva de agua que no pueden eliminar debido al incremento de HAD (3).

La hiponatremia tiende a ocurrir dentro de las primeras cuatro semanas de la terapia, frecuentemente en los 7 primeros días; si la concentración de sodio es normal al final del primer mes, una hiponatremia es poco probable que se produzca a menos que la dosis de la medicación se cambie u otro factor afecte el manejo del agua (11).

Las deficiencias endócrinas que producen hiponatremia por pérdida urinaria de sodio son el Hipotiroidismo y el hipocortisolismo. El hipotiroidismo reduce el gasto cardíaco y la filtración glomerular incrementa la liberación de HAD y disminuye la formación de agua libre. (12).

En el hipocortisolismo, una liberación persistente de HAD es mediada principalmente por una reducción del volumen sistólico (13). Adicionalmente el factor de liberación de corticotropina promueve la liberación de ACTH y HAD (14).

En la deficiencia de cortisol por fallo suprarrenal primario, la síntesis de aldosterona también está alterada, por lo cual la hiponatremia se asocia con hiperpotesemia.

En la falla renal se produce una falla en la capacidad de concentración y dilución del túbulo renal, produciéndose isostenuria. Adicionalmente se produce una reducción de la filtración glomerular, que altera la generación de agua libre.

Cuando las pérdidas de Sodio son primariamente a través del riñón, el Na^+ y Cl^- urinario son mayores de 20 mEq/l. El Sodio y el Cloro pueden estar disociados sin embargo, en situaciones especiales de aciosis tubular proximal (tipo 2). Aquí hay un defecto en la reabsorción de bicarbonato pero, no la de Cloro que puede ser reabsorbido en la asa de Henle y el

nefrón distal mucho más ávidamente que el bicarbonato.

Las causas no renales de pérdida de sodio incluyen: Gastrointestinales (diarrea-vómito), piel (quemaduras, sudoración) tercer espacio (Pancreatitis, Peritonitis).

Debido a la contracción del espacio extracelular, los sistemas regulatorios del volumen son activados; estos incluyen una estimulación del sistema renina-angiotensina, aldosterona, hormona antidiurética, y ciertos cambios en la hemodinamia renal.

La secreción de HAD mediada por baroreceptores defiende el volumen del espacio extracelular a expensas de la tonicidad del mismo (15 16 17 18).

La activación del sistema renina-angiotensina, produce niveles altos de Angiotensina II, que es un poderoso estimulante de la sed (3,19).

Los cambios hemodinámicos, disminuyen el flujo sanguíneo renal, incrementan la tasa de filtración glomerular e incrementa la reabsorción en el túbulo proximal, haciendo de esta manera que llegue una cantidad insuficiente de líquido isotónica al asa de Henle, e interfiriendo con la generación de agua libre (2,3).

La causa más común de hiponatremia hipovolémica de origen extrarrenal es la gastroenteritis viral que produce vómitos y diarreas. En ocasiones se produce este trastorno con fístulas y diferentes sondas gastrointestinales para drenaje. Otras causas incluye una la pérdida excesiva de sodio por sudoración observadas en la fibrosis quística del páncreas (20)

Es característico en estas condiciones encontrar un Na^+ y Cl^- urinario bajos, Excepciones a esta regla la encontramos en la alcalosis metabólica - vómito, diarreas - donde una concentración alta de bicarbonato urinario, obliga a la excreción de Sodio. En estas condiciones, un Cloro urinario bajo, es un marcador más efectivo de la contracción del volumen extracelular.

Cuando la depleción del volumen es marcada se asocia con hipotensión arterial y elevación de creatinina y nitrógeno ureico sérico. Sin embargo, en los casos menos severos la única prueba realmente fiable es la determinación de la presión pulmonar enclavada con un catéter de Swan-Ganz (3). No obstante un método diagnóstico no invasivo, aunque menos fiable es la medición del sodio en orina. A menos que el paciente haya tomado recientemente un diurético la orina tendrá una concentración de sodio en orina menor de 20 mEq/L y la concentración de sodio en orina no se incrementará a pesar de la infusión de 1 a 1.5 l. de solución salina.

La causa más común de hiponatremia hipovolémica de origen extrarrenal es la gastroenteritis viral que produce vómitos y diarreas. En ocasiones se produce este trastorno con fístulas y diferentes sondas gastrointestinales para drenaje. Otras causas incluye una la pérdida excesiva de sodio observadas en la fibrosis quística del páncreas e insuficiencia suprarrenal (21).

En todas estas condiciones con volumen extracelular contraído, la hiponatremia está asociada con una

alteración en la excreción de agua. Esta alteración es en parte, un intento del organismo para mantener el volumen aún a expensas de la tonicidad. Las conductas terapéuticas en esta forma de hiponatremia están dirigidas al déficit del volumen.

Para corregir la hiponatremia hay que reemplazar el volumen con sangre, plasma (si es secundaria a hemorragia), o bien suero fisiológico normal (si es secundaria a vómitos y diarreas) (3). En estas condiciones raramente se necesita la administración de soluciones hipertónicas; debido a que la solución salina usualmente revierte los factores fisiopatológicos que alteran la excreción de agua.

Volumen Extracelular Normal/ Aumentado Mal distribuido

— Alto Intersticial y Bajo Intravascular (S. Nefrótico, Cirrosis, Hipoproteinemia)

— Bajo Volumen Arterial y Alto Volumen Venoso (E. Miocárdica, Valvular, Pericárdica)

Este tipo de hiponatremias habitualmente se asocia con edemas, en el contexto del síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia hepática e hipoproteinemia.

Los mecanismos que conducen a la hiponatremia, independiente que tienen un exceso de líquido extracelular, son similares a los que se producen en la hipovolemia, debido a que existe una disminución del VPE. Esto condiciona una reducción en la llegada de líquidos al asa de Henle, aumento de HAD, aumento de Angiotensina II y estimulación de baroreceptores (3).

En la insuficiencia cardíaca congestiva, la reducción del gasto cardíaco es interpretada, como depleción volumétrica; en el síndrome nefrótico, la insuficiencia hepática y la hipoproteinemia, los baroreceptores están estimulados por la disminución sérica de albúmina que conduce a la reducción de la presión oncótica y por lo tanto del VPE (3).

La hiponatremia secundaria a edema, habitualmente representa un estado muy avanzado de la enfermedad subyacente y usualmente con una mortalidad muy alta.

Estos pacientes tienen un incremento de la concentración del BUN (perfusión renal disminuida) y un sodio urinario bajo (< 20 mM/l) a menos que estén recibiendo diuréticos. (4).

Pacientes con estados edematosos tiene un aumento del agua y de la sal coporal.

La restricción acuosa puede ser todo lo que es necesario en estas condiciones, sin embargo el estímulo de la sed es tan intenso en ocasiones que difícilmente el paciente puede controlarse.

La perfusión de solución salina hipertónica, el uso de corticoides, y la suspensión de diuréticos permite la elevación del sodio sérico en ciertos pacientes, pero la mayoría son refractarios a estas medidas. La demeclociclina, que bloquea los efectos de la HAD en

el riñón, ha sido eficaz en ciertos casos, pero no se recomienda habitualmente por la nefro y hepatotoxicidad que puede agravar los daños ya existentes en dichos órganos (3). Este agente se reserva para pacientes con una Na^+ plasmático < 120 mEq/l, que no responde a otras maniobras (6).

Recientemente se ha sugerido que la combinación de captopril y furosemida puede corregir la hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardíaca. El mecanismo puede estar mediado por el bloqueo de la conversión de Angiotensina I en II por el captopril, no obstante hay casos en que se ha sugerido al captopril como productor de hiponatremia.

Raramente la diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración continua puede requerirse.

Volumen Extracelular sin Mayor Alteración

En el síndrome de secreción inadecuado de Hormona Antidiurética (SIHAD) hay una producción eutópica o ectópica de HAD o sustancias similares a HAD, o una mayor sensibilidad renal a drogas con o sin actividad de HAD.

Este síndrome fue inicialmente descrito por Schwartz, et al en pacientes con carcinoma broncogénico, desde entonces se lo ha reconocido en asociación con una amplia variedad de enfermedades. (20,22,23,24).

Etiología del SIHAD

La secreción inadecuada de hormona antidiurética se define como una forma de hiponatremia crónica en que hay una elevación intermitente o mantenida de hormona antidiurética que es inapropiada (incrementada), a los estímulos fisiológicos normales que afectan la secreción de HAD.

Cuando la Osmolaridad plasmática disminuye por debajo de 280 mOsm/l, el nivel de HAD se hace muy bajo o indetectable. La respuesta de la HAD es tan sensible que un aumento de un 1 o/o de la osmolaridad (2.9 mOsm/l) determina un incremento detectable de la hormona. Cuando la HAD está ausente o deprimida, la orina permanece hipotónica con respecto al plasma. A medida que la HAD incrementa, también lo hace la osmolaridad urinaria, que llega a su punto más alto cuando los niveles plasmáticos alcanzan los 5 pg/ml (3). (Cuadro No. 1)

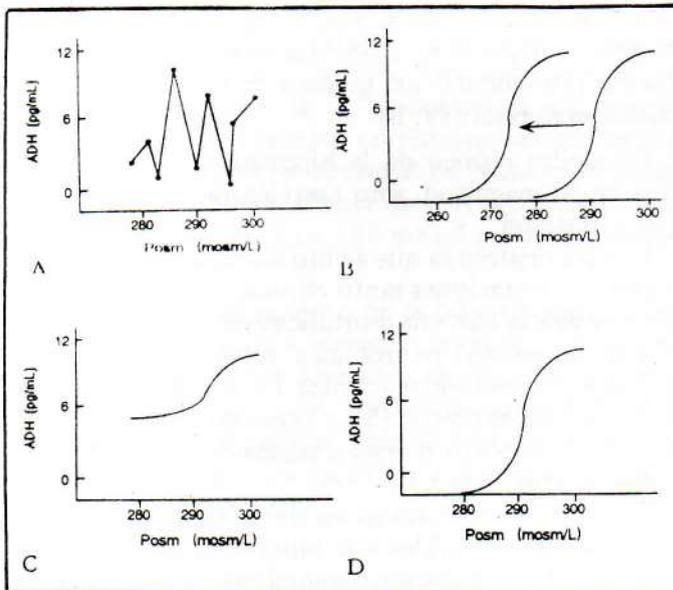
El diagnóstico se hace cuando otras causas conocidas que estimulan la vasopresina son excluidas. Estas incluyen hipovolemia, disminución del volumen arterial efectivo, disminución del gasto cardíaco, estados edematosos, disfunciones endócrinas - insuficiencia adrenal y pituitaria e hipotiroidismo -, insuficiencia renal y drogas que son conocidas que alteran la excreción renal de agua. En ausencias de una determina-

CUADRO No. 1

Tumores.-	Tumores Cerebrales
Ca Broncogénico	Varios
Ca Duodenal	Delirium Tremens
Ca Pancreático	Encefalopatía Wernicke
Ca prostático, vesical y ureteral	Supresión alcohólica
Mesotelioma	Esquizofrenia Aguda
Linfosarcom	Psicosis
Linfoma Histiocítico	Estres
Leucemia	Guillain-Barré
Hodgkin	Esclerosis Múltiple
Sarcoma de Ewing	Porfiria Intermitente Aguda
Timoma	Obstrucción de Derivación
Trastornos Pulmonares	Ventrículo-Auricular
Infecciones	Idiopático
Bacterianas	Fármacos
Micóticas	Antineoplásicos
Virales	Vincristina
Tuberculosa	Vinblastina
Micoplasma	Ciclofosfamida
Tumores	Hipoglicemiantes
Ca de células en vena	Tolbutamida?
Varios	Clorpropamida
Insuficiencia Respiratoria Aguda	Metilxantinas
Ventilación con Presión Positiva	Cafeína
Atelectasia	Aminofilina
Neumotórax	Analgésicos
Empiema	Morfina
Asma	Paracetamol
Fibrosis Quística	Indometacina
Trastornos Cardíacos	Aspirina
Comisurotomía Mitral	SNC
Ligadura de Conducto Arterioso	Haloperidol
Disminución de la Presión Auricular	Amitriptilina
Izquierda	Barbitúricos
Trastornos Neurológicos	Fenotiacidas
Infecciones SNC	Tioridacina
Bacterianas	Carbamacepina
Virales	Varios
Tuberculosa	Nicotina
Traumatismo SNC	Isoproterenol
Enfermedades Vasculares	Colchicina
Hematoma Subdural	Clofibrato
Aneurisma Cerebral	Diuréticos
Trombosis del Seno Cavernoso	Flufenacina
Anomalías Anatómicas	Arabinosido de Adenina
Hipoxia e Isquemia	Tiotixeno
Vasculitis	Uso de HAD exógena
	Uso de HAD en Diabetes Insípida
	Uso de Oxitocina contaminada

ción de la hormona antidiurética por el laboratorio - HAD > 2 pg/ml -, los criterios para el diagnóstico de SIHAD incluyen:

1. Hiponatremia con hipoosmolaridad
2. Antidiuresis inapropiada. Esto es una orina que es hipertónica en relación a la sérica; o no máximamente diluida. Cabe señalar que una disminución de 5 mEq de Na⁺ en el plasma normalmente se acompaña de una inhibición total de la secreción de la hormona antidiurética lo que produce una osmolaridad urinaria por debajo de 100 mOsm/kg. Por lo tanto al encontrar una osmolaridad urinaria mayor en presencia de un Na⁺ plasmático bajo es claramente inapropiada para esa tonicidad del plasma.
3. Pérdida continua de Na en presencia de hiponatremia. En esta condición la concentración urinaria de Na⁺ está usualmente por encima de 20 mEq/l y la excreción de 24 horas de Na⁺ iguala al ingreso dietético a menos de que el paciente esté en una dieta baja de Na⁺ o tenga una enfermedad depletores de Na independiente.
4. Función endócrina normal (Suprarrenal, Hipofisaria y Tiroidea)
5. Función renal normal, con urea y creatinina normal o bajas y un ácido úrico menor de 5 mg/dl (3).
6. Ausencia de condiciones asociadas con edemas o ascitis.
7. Ausencia de hipovolemia o deshidratación.
8. Tanto la hiponatremia y la natriuresis se corrige por la restricción de líquidos.



Con la disponibilidad de inmunoensayos para la determinación de la vasopresina, este síndrome ha sido caracterizado en cuatro grupos (2, 25).

Tipo A (20 o/o de los pacientes), en este grupo existe una secreción de hormona antidiurética que no tiene correlación con los niveles plasmáticos de Na⁺ o la osmolaridad.

El tipo B (35 o/o), tiene un desplazamiento hacia la izquierda del umbral normal para la liberación de hormona antidiurética, en este grupo de pacientes el incremento de la osmolaridad plasmática, con infusión salina hipertónica, resulta en un aumento progresivo de la vasopresina plasmática similar a aquella vista en personas normales excepto que esta línea de regresión está desplazada hacia la izquierda, como una respuesta normal. Esto refleja una reprogramación de los mecanismos osmoregulatorios y por lo cual se la conoce como "reset osmostat".

Tipo C (35 o/o), representa la forma clásica, en esta los niveles basales de hormona antidiurética, están inadecuadamente altos y presenta una liberación de hormona antidiurética normal cuando la osmolaridad plasmática es incrementada, pero la HAD no es suprimible cuando se hace una carga acuosa y la osmolaridad baja de 278 mOs/l.

Tipo D (10 o/o el menos común de todos), los niveles de hormona antidiurética son normales, indicando que la sensibilidad a esta hormona está incrementada (clorpropamida) (26) o que hay otro factor antidiurético presente.

En la SIHAD, el defecto primario está relacionado a un incremento de la actividad de vasopresina; consecuentemente la reabsorción de agua por los túbulos colectores está incrementada. Esto produce una retención de agua y en estas circunstancias, una ingesta acuosa continua, resulta en hiponatremia.

Un tercio de esta agua retenida está en el espacio extracelular y dos tercios en el espacio intracelular y debido a que hay un incremento de la actividad de la HAD, la osmolaridad urinaria está inapropiadamente elevada (más de 100 mOsm/kg de agua).

La secreción urinaria de Na⁺ incrementa debido a la expansión de volumen alteraciones en las fuerzas físicas peritubulares y la supresión de aldosterona. Aunque el factor natriurético auricular ha sido encontrado que está elevado, su rol en la natriuresis es poco claro.

En un estado basal el Na⁺ urinario refleja el ingreso de Na⁺. Así la concentración de Na⁺ urinario puede estar baja si la ingesta es baja o la concentración urinaria de Na⁺ puede ser alta si la ingesta es alta. En estos pacientes el incremento de la excreción de Na⁺ permite un incremento de la cantidad de agua excretada, a pesar de la persistencia de la hormona antidiurética.

TRATAMIENTO DE LA SIHAD.- Un tratamiento adecuado de la hiponatremia en la SIHAD depende de tres factores:

1. El nivel de la concentración plasmática de Na.
2. La presencia de síntomas neurológicos por resultados de la hipoosmolaridad.
3. La velocidad de producción esto es si la condición es aguda o crónica.

Cuando la duración no es conocida el manejo ini-

cial debe determinarse primariamente por los síntomas y por la concentración plasmática de Na^+ .

La terapia intravenosa con ClNa generalmente no es indicada cuando la concentración plasmática está por encima de 115 mEq/lit y el individuo es asintomático. Una restricción acuosa puede ser todo lo que es necesario para incrementar la concentración plasmática de Na^+ a un nivel seguro en estas condiciones. En adición a la restricción acuosa, una dieta liberal en Na^+ y proteínas es útil.

La perfusión renal en la SIHAD es normal o ligeramente incrementada y por lo tanto el administrar soluto incrementa la cantidad de agua a eliminarse. Por el contrario la restricción de Na^+ y proteínas en la SIHAD puede limitar la excreción de agua e incrementar las posibilidades de hipoosmolaridad.

Algunos pacientes no desarrollan síntomas de hipoosmolaridad a pesar de la presencia de hiponatremia severa.

Un tratamiento más agresivo, está indicado en los pacientes hiponatremicos sintomáticos debido a que, esta condición puede producir una disfunción neurológica permanente.

La administración de ClNa, ha sido asociada con daños irreversibles al sistema nervioso central. Por lo tanto unas guías estrictas para la terapia puede no ser ofrecida.

Es razonable corregir el Na^+ plasmático con soluciones de ClNa en individuos sintomáticos y en pacientes con una concentración plasmática por debajo de los 115 mEq/lit; sin embargo hay que parar este tipo de tratamiento tan pronto se obtenga un nivel seguro, como puede ser lo 120-125 mEq/lit.

Una vez que la decisión al tratamiento na sido hecho el tipo de solución, la velocidad de administración y el valor plasmático deseado debe de terminarse. En general la solución salina normal (0.9 o/o de ClNa), no debe de administrarse en pacientes con secreción inadecuada de hormona antidiurética, en presencia de una osmolaridad urinaria por encima de los 308 mEq/lit (similar a la osmolaridad de la solución salina), la infusión de solución salina normal puede producir que la concentración plasmática disminuya aún más, por lo tanto las soluciones salinas hipertónicas (3 o/o de ClNa), es el tratamiento en la secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Como se ha señalado anteriormente la corrección del Na^+ plasmático, hasta un nivel de 120 125 mEq, parece ser seguro y el reemplazo con el ClNa, debe generalmente pararse a este nivel. El volumen de solución hipertónica requerida para corregir el Na^+ plasmático a 120 puede ser estimada por calcular el déficit de Na^+ total. Este valor es basado en el agua corporal total, no únicamente en el líquido del espacio extracelular, debido a que cambios de la osmolaridad afecta a los otros compartimentos.

El cálculo de la cantidad de Na^+ requerida, para in-

crementar la concentración del Na^+ plasmático de un caso hipotético desde 108 a 120 mEq/lit, en un individuo de 70 kg, se realiza como sigue:

$$\begin{aligned} \text{Déficit } \text{Na}^+ &= 0.60 \times \text{peso (kg)} \times (120 - \text{Na}^+ \text{ medido}) \\ &= 0.60 \times 70 \quad \times (120 - 108) \\ &= 42 \quad \times 12 \\ &= 504 \end{aligned}$$

De manera que en el caso señalado anteriormente la administración de estos 504 mEq del Na^+ conducirían a un incremento de la concentración plasmática del Na^+ a 120 mEq/lit sin embargo, esto asume que el Na^+ va a ser retenido. En los pacientes con SIHAD, la perfusión renal está incrementada y la eliminación de soluto está incrementada en la orina. Consecuentemente el efecto predominante de la solución hipertónica en la SIHAD, no es un incremento de la cantidad absoluta de Na^+ corporal; más bien es un incremento del Na^+ plasmático que ocurre principalmente por la administración de ClNa que es excretada en la orina donde ésta se acompaña de la eliminación de agua.

SINTOMAS DE LA HIPONATREMIA

Es el grado de hipoosmolaridad antes que la concentración plasmática de Na^+ la que determina los síntomas (2).

Sin embargo hay estudios que señalan que una concentración baja de Na^+ puede asociarse con una función neurológica disminuida, y podría explicar la disfunción observada en pacientes con hiponatremia inducida por glicina, en quienes la osmolaridad plasmática es normal (27, 9).

El cuadro clínico de la hiponatremia depende no sólo de su magnitud, sino también de la rapidez con que se instaura.

Una hiponatremia que se instala rápidamente (< 24 horas), en situaciones tanto clínicas como experimentales, se asocia con una mortalidad elevada (30-50 o/o) y una morbilidad neurológica substancial; mientras que una hiponatremia crónica (> 3 días), puede no asociarse con síntomas (5), y presenta una mortalidad del 12 o/o con una remisión rápida de los síntomas al administrar sal. (28).

Los síntomas neurológicos de la hiponatremia son enteramente atribuibles a la hipoosmolaridad plasmática. La sobrehidratación cerebral es la causa principal de las manifestaciones neurológicas. La reducción del Na^+ plasmático produce un movimiento osmótico de agua desde el espacio extracelular al interior de las células (6), determinando un incremento del volumen celular y aumento de la presión intracraneal.

La adaptación del cerebro a la hiponatremia se logra por dos mecanismos: 1) Pérdidas de líquido in-

tersticial hacia el LCR que luego pasa a la circulación general por las vellosidades aracnoideas y 2) pérdidas de solutos cerebrales, principalmente sodio, potasio y cloruros, en las primeras horas del edema; mientras que en la etapa crónica pierde osmoles orgánicos (aminoácidos libres) éste muy importante por la limitada capacidad de perder electrolitos que tiene el cerebro (16, 29, 30).

En caso de hiponatremia aguda, pasa agua al cerebro desde el plasma, con aumento de la presión hidrostática del líquido intersticial cerebral. Esto a su vez acelera la depuración hacia el LCR, que vuelve a la circulación general por las vellosidades aracnoideas (16,30).

El edema cerebral puede producir una variedad de síntomas que van desde el letargo, confusión, náusea, vómito y en los casos más severos convulsión y coma. Las convulsiones y comas se desarrollan si el Na^+ es $< 115 \text{ mEq/l}$ y si su presentación es rápida (31). Los signos focales son infrecuentes. Las mujeres tienden a desarrollar más frecuentemente los síntomas que los hombres, sin conocerse la razón para ésta diferencia.

Las manifestaciones cardiovasculares dependen del VPE, que puede estar disminuido, normal o incrementado, según el trastorno subyacente. Puede así sobrevenir cuadros de shock en casos de hiponatremia por deficiencia del agua corporal (32).

En la intoxicación acuosa aguda, los síntomas de presentación, pueden ser convulsiones y/o paro respiratorio (33).

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

Dentro de la controversia del manejo de la hiponatremia hay consenso: 1) Daño cerebral complica en manejo inapropiado de la hiponatremia crónica; 2) hiponatremia asintomática no requiere terapia agresiva; 3) la hiponatremia sintomática requiere el reemplazo de sodio independiente de si es aguda o crónica; 4) Concentraciones $< 110 \text{ mEq/l}$ parece razonable corregir (34)

El objetivo del tratamiento de la hiponatremia es llevar el Na^+ plasmático a niveles normales, y la estrategia está dictada por la severidad clínica y la etiología subyacente del desorden. Es necesario identificar y tratar la causa patológica, pero si esta no es posible, como en muchos casos del SIHAD, una aproximación al manejo es diseñada.

Hiponatremia Aguda:

Las metas terapéuticas en la hiponatremia aguda son: 1) reducir el agua cerebral, y 2) incrementar el sodio extracelular hasta niveles seguros, 120 mEq/l . Nunca se requiere que el Na^+ se corrijan a niveles normales (33). 3) evitar que se desarrolle hipernatremia o que se produzca cambios mayores de 25 mEq/l en las primeras 48 horas de tratamiento.

La repleción de sodio debe terminar cuando cualquiera de lo siguiente se presente 1) El paciente se hace asintomático, 2) la concentración Na^+ ha incrementado 20 a 25 mEq/l o a llegado a 125 mEq/l .

Las bases para que durante las primeras 48 horas se suba el Na^+ entre 20 a 25 mEq/l viene de la demostración en estudios animales, de que un gradiente osmótico de al menos 30 mOsm/kg es necesario para remover agua del cerebro (35).

Estudios recientes en animales de laboratorio han demostrado que la corrección óptima de hiponatremia sintomática, está en el rango de 14 a 25 mEq/l durante las primeras 24 horas (36). Cambios mayores o menores que este rango, están asociados con morbilidad o mortalidad significativa.

La restricción acuosa es usualmente insuficiente para corregir los síntomas en la hiponatremia sintomática severa y la experiencia clínica y de laboratorio sugieren que la mortalidad y morbilidad es inaceptablemente alta (37).

En general la solución salina isotónica 0.9 o/o , no debe usarse en el manejo de la hiponatremia de pacientes con SIHAD. En presencia de una osmolaridad urinaria mayor que los 308 mOsm/l de la solución salina, ésta puede producir una disminución del Na^+ plasmático, por retención de agua por la HAD. Consecuentemente la solución salina hipertónica al 3 o/o (514 mEq/l) o al 5 o/o (855 mEq/l) deben de usarse.

Para calcular la cantidad de sodio requerida se considera un agua corporal total (TBW) de 60 o/o (Infantes 72 o/o y mujeres ancianas y obesas 36 o/o), se utiliza la siguiente fórmula:

$$\text{Na}^+ \text{ Déficit} = 0.60 \times \text{Peso (Kg)} \times (120 - \text{Na}^+ \text{ medido})$$

Si tenemos un caso de hiponatremia en un individuo de 60 kilos y con un Na^+ de 105 mEq/l , las necesidades de sodio serán de

$\text{Na}^+ \text{ Déficit}$	$= 0.60 \times 60$	$\times (120 - 105)$
	$= 36$	$\times 15$
	$= 540 \text{ mEq/l}$	

Si este déficit lo vamos a corregir en 24 horas, dividimos el déficit de sodio para el número de horas, para encontrar la cantidad de mEq/h a infundir.

$$540 \text{ mEq} / 24 = 22.5 \text{ mEq/h}$$

Si vamos a utilizar una solución hipertónica al 3 o/o (514 mEq/l , hacemos una regla de tres simple para calcular la velocidad de infusión

$$22.5 \times 1000 / 514 = 43.7 \text{ cc}$$

Para preparar la solución salina al 3 o/o se añade

360 mEq de sodio a la solución isotónica 0.9 o/o, retirando el volumen a administrarse.

De otra parte si consideramos que el volumen de distribución del sodio corresponde al del TBW, 36 mEq de sodio subirán 1 mEq/l el Na^+ plasmático en un individuo de 60 kilos. Con este cálculo podemos corregir la reposición a 0.5 o 1 mEq/h. Así al usar la solución salina al 3 o/o ($\text{Na} = 0.514 \text{ mEq/cc}$), para subir 1 mEq/h tendremos que usar

$$36 / 0.5 = 72 \text{ ml de SS al } 3 \text{ o/o / h}$$

Esta cantidad de sodio puede expandir el volumen del ECF por aproximadamente 300 ml y por eso los diuréticos pueden ser útiles.

Este cálculo asume que el sodio será retenido, sin embargo en el caso de SIHAD la perfusión renal es normal o incrementada, con un bloqueo de la aldosterona, lo que puede ocasionar que la carga de soluto sea eliminada. Así, el incremento de la concentración del Na^+ plasmático puede ser menor que la estimada y no depende en el incremento absoluto del sodio corporal total, sino más bien es dependiente de la eliminación de agua, utilizada para excretar el ClNa en la orina.

Adicionalmente esta fórmula no toma en cuenta la urinario, que son reemplazados continuamente con respuesta a la solución hipertónica es bastante variable. El uso de esta fórmula es sólo una guía y es más útil cuando la osmolaridad es de 300 mOsm/l que cuando está más elevada (2). Este obstáculo puede ser eliminado añadiendo un diurético de asa con la solución hipertónica para bajar la osmolaridad urinaria a 250 mOsm/l. Un beneficio adicional del diurético depende de una depleción de volumen que permite que una parte del sodio sea retenido por el riñón.

Cuando se considera que la SIHAD depende de una retención de agua se puede calcular el exceso de agua presente en el organismo, para realizar otro abordaje terapéutica. Por principio se hace el cálculo para llevar el sodio a 120 mEq/l.

$$\begin{aligned} \text{Exceso de Agua} &= \text{TBW presente} - \text{TBW deseada} \\ &= \text{Peso kg} \times 0.6 - \\ &\quad (\text{Na}^+ \text{ Medido} / \text{Na}^+ \text{ deseado} \times \text{Peso} \\ &\quad \text{kg} \times 0.6) \end{aligned}$$

En el caso anterior tendremos

$$\begin{aligned} \text{Exceso de Agua} &= 60 \times 0.6 - (105/120 \times 60 \times 0.6) \\ &= 36 - (0.875 \times 60 \times 0.6) \\ &= 36 - (0.875 \times 36) \\ &= 36 - 31.5 \\ &= 4.5 \text{ litros} \end{aligned}$$

Por esto, se requieren remover 4.5 litros de agua del cuerpo para subir el sodio a 120 mEq/l.

Se administra entonces furosemida para producir diuresis y se determina las pérdidas de sodio y potasio urinario, que son reemplazados continuamente con solución salina hipertónica y potasio, hasta obtener un balance hídrico negativo de los 4.5 litros. Esta aproximación evita la potencial sobrecarga hídrica (5).

La hiponatremia severa puede producir disfunción profunda y a veces irreversible del SNC, como consecuencia probable de edema cerebral. Estudios recientes han señalado la presencia de síntomas neurológicos durante la terapia, en individuos asintomáticos previamente. (38, 39, 40). Esto es causado por lesiones demielinizante que en más del 90 o/o son localizadas en la protuberancia y de ahí su nombre de Mielinólisis Póntica Central (MPC).

La MPC, fue definida por primera vez en 1959 como entidad clínica y se la conceptuó como un trastorno desmielinizante, simétrico, no inflamatorio, en la base de la protuberancia, con conservación relativa de axones y neuronas.

Leslie et al sugirieron en 1980 que la MPC era un desorden iatrogénico, producida en la mayoría de casos por una corrección rápida del Na^+ sérico. (3) Hoy está bien reconocido que la ocurrencia extrapóntica de la mielinólisis es alta en éste síndrome (4). La incidencia de la MPC en serie de autopsias varía del 0.17 o/o al 0.28 o/o (5,6).

Es posible que la rápida conversión de la hiponatremia a normo o hipernatremia, con incremento del Na^+ $> 25 \text{ mEq/l}$ en las 48 horas de tratamiento puedan producir estas lesiones desmielinizantes, especialmente en asociación con otros insultos como hipoxia-anoxia, alcoholismo o coma hepático (11).

De mas de 200 casos descritos, virtualmente todos tuvieron condiciones asociadas como: enfermedad hepática, alcoholismo, malnutrición, quemaduras extensas, sepsis, enfermedad de Hodgking u otras enfermedades malignas. (5,14,15).

La MPC ocurre más frecuentemente en pacientes con hiponatremia crónica (> 2 días), que en los pacientes con hiponatremia aguda, no obstante que ha sido reportado en estas circunstancias tras cirugía de próstata (12,13).

La localización de las lesiones es en la base de la protuberancia, pero puede extenderse al cerebro medio; las envolturas medulares son destruidas. Hay destrucción de la mielina en todos los tractos independientes de sitio de origen, terminación o función. El núcleo estriado, el tálamo y la unión entre la sustancia gris y blanca del cerebro y cerebelo pueden estar involucradas (14), aunque estas lesiones mas bien podrían ser anóxicas (5).

Las lesiones localizadas en los sitios que existe yuxtaposición de sustancia blanca y gris puede explicarse por factores tóxicos derivados de una vascularidad rica de la sustancia gris con la sustancia blanca que contiene mielina (14) y determinados por una apertu-

ra osmótica de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico.

Aunque la patogénesis de la enfermedad no es bien conocida, es posible que las vainas de mielina se dañen como resultado de una descompresión súbita causado por la célula nerviosa que se recoge conforme la osmolaridad incrementa con el tratamiento (2).

En estudios iniciales el diagnóstico se hizo sólo por los hallazgos de autopsia. Al momento la TAC, las respuestas auditivas evocadas del tallo cerebral y la MRI pueden evidenciar dichas lesiones (39). No son sin embargo, estos exámenes, indispensables para el diagnóstico porque las características clínicas identifican el proceso (41, 42).

La MPC se caracteriza clínicamente por deterioro neurológico, que se desarrolla uno o varios días después de la parcial o completa recuperación. La fluctuación de conciencia, convulsiones, hipoventilación o hipotensión pueden marcar el inicio de este desorden. Sin embargo disturbios del comportamiento y movimientos involuntarios pueden ser vistos (43, 44). Los pacientes pueden experimentar conducta sicótica, convulsiones períodos de ausencia.

Paraparesia, o cuadriparesia, parálisis pseudobulbar, disartria, disfagia, y en los casos más severos coma, o síndrome de "Locked in" (2). También puede presentarse marcada mejoría por la remielinización (45)

La corrección de la hiponatremia a velocidad de hasta 3 mEq/l/h han sido reportados sin complicaciones en algunos estudios (46); en otros sin embargo el reemplazo de velocidad tan baja como 1 mEq/l/h se asoció con daño (38). Por esto se ha sugerido que la velocidad de la corrección puede ser menos importante que el cambio total, o la corrección a valores normales o supranormales. (45) (JICM). Por eso se ha recomendado que la corrección no sea mayor de 12 mEq/l en las primeras 24 horas, y que la administración debe pararse una vez que se alcance los 120 mEq/l. La restricción acuosa debe continuar hasta que se normalice la concentración de Na^+ plasmático. Debe señalarse que un mayor número de infartos cerebrales se observó cuando la restricción hídrica se usó para el manejo de SIHAD en pacientes con hemorragia subaracnoidea (47). Los riesgos en otros pacientes hiponatremicos no está establecido.

Hiponatremia Crónica:

Una terapia agresiva, con soluciones hipertónicas, no se recomienda en pacientes con Hiponatremia crónica asintomática, especialmente si sus niveles séricos están sobre los 120 mEq/l (33). Los pacientes que están depletados de volumen, la solución salina isotónica es el líquido de elección.

La terapia hormonal está recomendada cuando trastornos endócrinos están presentes.

Si el paciente está recibiendo una droga que pueda producir hiponatremia debe de discontinuarse igual que el consumo de dietas hipotónicas.

Cuando no exista factores evidentes, la restricción de líquidos es parte fundamental del tratamiento, la misma que debe conducir a un balance hídrico negativo que permita un incremento lento de la concentración del Na^+ plasmático que no exceda de 2 mEq/l/d (33). Algunas medidas se han sugerido para el control de la hiponatremia crónica a largo plazo.

La Demeclociclina, una tetraciclina utilizada en el manejo del acné, produce una diabetes insípida nefrogénica reversible y dosis dependiente y puede por eso ser utilizada en ciertos casos de hiponatremia euvolémica. La dosis inicial de demeclociclina debe de ser de 600 mg/d en dosis oral dividida. Se requiere de 5 a 8 días para definir una falta de respuesta, después de lo cual la dosis se incrementa a un máximo de 1200 mg/d o a la dosis mínima requerida para mantener el sodio sobre 130 mEq/l, en una ingesta acuosa adecuada.

En casos crónicos de SIHAD, la demeclociclina es una droga bien tolerada; aunque náusea, fotosensibilidad cutánea, y azotemia atribuible al efecto antianabólico de la droga son efectos colaterales comúnmente reportados.

La demeclociclina debería representar la terapia ideal para casi todos los casos de antidiuresis euvolémica o hipervolémica, si no fuera por su potencial nefro y hepatotoxicidad. En los casos usuales de SIHAD, con función renal y hepática normal esto no representa problema; pero en presencia de otras nefrotoxinas (antibióticos, Quimioterapia), depleción severa de volumen o estados edematosos (Cirrosis, Insuficiencia Cardíaca Congestiva) el fallo renal agudo se presenta con frecuencia (5, 48). Una ingesta adecuada de sodio debe mantenerse para prevenir una depleción de volumen y una evaluación frecuente de la función renal y hepática es necesaria.

El litio es otro producto que interfiere con la concentración urinaria. Tiene un efecto errático y modesto en pocos pacientes con la SIHAD y no ha sido usado en hiponatremia asociada a estados edematosos (33). En la SIHAD la dosis señalada eficaz (600 a 1200 mg/d) bordea los límites tóxicos (5). Por último la toxicidad a los riñones, sistema nervioso central, corazón y tiroides hacen de litio, una droga de interés histórico y fisiopatológico no recomendable para el manejo de la SIHAD.

La Urea, representa una terapia novedosa que puede usarse como alternativa de la demeclociclina. Existe una correlación inversa entre los niveles de urea y la excreción urinaria de sodio en la SIHAD. Probablemente la combinación de una diuresis osmótica obligada y una antinatriuresis secundaria son los mecanismos que operan para mantener una sodio normal a pesar de la ingesta aumentada de líquidos. La administración de 30 a 60 g (500 a 1000 mOsm) de urea

disuelta en 100 de agua y con 15 gramos de antiácidos han sido reportados útiles en el manejo de pacientes con SIHAD (5, 49).

Por último la corrección de la depleción funcional de volumen que existe en pacientes con fallo cardíaco y cirrosis descompensada, se asocia con mejoría de la hiponatremia. En la cirrosis esta puede ser alcanzada con el uso de una válvula de Le-Veen (33). Mejorar la función cardíaca en los pacientes con hiponatremia, recupera los niveles plasmáticos de sodio.

Los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan hiponatremia son diversos y habituales en el medio hospitalario. Los síntomas de la hiponatremia dependen de la intensidad y la velocidad con la que se desarrolla. La mejor defensa contra los potenciales riesgos de su desarrollo y corrección dependen de un reconocimiento precoz en la alteración de generación de agua libre, y en una restricción rápida de líquidos hipotónicos. Los pacientes en riesgos deben ser advertidos de los riesgos de consumo de líquidos hipotónicos y los médicos deben recordar que la perfusión de soluciones como la dextrosa al 5 o/o en agua, tienen consecuencias peligrosas. La elección de un tratamiento correcto depende de un conocimiento de los mecanismos renales en la regulación del sodio y del agua.

BIBLIOGRAFIA

1. PITTS RF., Volumen and Composition of the Body Fluids In Pitts (ed): Physiology of the Kydney and Body Fluids, 2nd Ed, Chicago, Year Book Medical Publishers Incorporated, 22-43, 1968.
2. Black RM Diagnosis and Management of Hyponatremia. J Intensive care Medicine 1989; 4: 205-220.
3. Buckalew VM: Hiponatremia: patogenia y tratamiento. Hospital Practice (Esp) 2:51-58, 1987.
4. Goldstein MB. Hyponatremia. in Taylor (ed): Difficult Medical Management, Philadelphia, W.B. Saunders Company 1991 341-347.
5. Dixon BS, Berl T. Hyponatremia, in Glasscock (ed): Current Therapy in Nephrology and Hypertension 1984-1985, Philadelphia, B.C. Decker Inc, 7-13, 1984.
6. Black RM: Disorders of Plasma Soidum and Plasma potassium, in Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP, (Eds), Intensive Care Medicine, 2ed. Boston, Little Brown and Company, 795-810, 1991.
7. Rose B: Hypoosmolal states-hyponatremia, in Rose Bd (ed) Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. New York, NcGraw-Hill, 601-1989.
8. Weisberg LS. Pseudo-hyponatremia: a reappraisal. Am J Med 86: 315-318, 1989.
9. Sunderrajan s, Bauer JH, Vopat RI, et al. Posttranurethral prostatic resection hyponatremic syndrome. Case report and review of the literature. Am J Kid Dis; 4:80-84, 1984.
10. Ashouri Os. Severe diuretic-induced Hyponatremia in the elderly. Arch Intern Med; 146: 1355-1357, 1986.
11. Rose BD. Clinical use of diuretics. In Brenner Bm, Stein JH, (eds): Body fluid homeostasis. New York: Churchill Livingstone, 409-454, 1987.
12. Skowsky WR, Kijuchi TA. The role of vasopressin in the impaired water excretion of mixedema. Am J Med; 64: 613-621, 1978.
13. Linas SL, Berl, Robertson GL, et al. Role of vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. Kid Int; 18:58-67, 1980.
14. Lingbeil CK, Kleil LC, Chang D, et al. Effects of CRF and ANG II on ACTH and vasopressin release in conscious dogs. Am J Physiol; 255:E46-E53; 1988.
15. Dubovsky R, Goldberg M. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with exacerbated psychosis. Ann Int Med; 79:551-555, 1973.
16. Gennari F, Kassirer J Osmotic diuresis, N Engl J Med; 291:714-719, 1974.
17. Hariprased M. Hyponatremia in psychogenic polydipsia, Arch Inter Med; 140: 1639-1649, 1980.
18. Schier R. Pathogenesis of sodium and water retention in high output and low output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy, N Engl J Med; 140: 1639-1649, 1980.
19. Mann JFE, Johnson AK, Ganten U, Ritz E. Thirst and the renin angiotensin system. Kidney Int; 32: (suppl 21): S27-S34, 1987.
20. Berry P. Hiponatremia, Clínicas Pediátricas de Norteamérica; 2:263-378, 1990.
21. Sterns R, Riggs J. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia, N Engl J Med; 314: 1635-1541, 1986.
22. Kaplan SL, Fergin RD. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in children, Ady Pediatr; 27:247-255, 1980.
23. Maldonado M. inapropriate antidiuretic hormone secretion of unknown origin. Kidney Inte; 17:554-562, 1980.
24. Vokes TJ, Robertson GL. Disorders of antidiuretic hormone, Endocrinol metab Clin North Am; 17:554, 1988.
25. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenics disorders of osmoregulation, Am J Med; 72:339-353, 1982.
26. Kusano E, Brawn-Werness JL, Vick DJ, et al. Chlrpropamide action on renal concentration mechanism in rats with hypothalamic diabetes insipidus. J Clin Invest; 72: 1298-1313, 1983.
27. Rose BD, Black RM. Manual of clinical problems in nephrology. Boston: Little, Brown, 3-10, 1983.
28. De Franzo R, Goldberg M. Normal diluting capacity in hyponatremic patients: reset osmostat or a variant of SIADH, Ann Inter Med; 84:538-542, 1976.
29. Melton J, Patlak C, Pettigrew K, et al. Volumen regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during hyponatremia Am J Physiol; 252:F661, 1987.
30. Arieff AI. Osmotic failure: physiology and strategies for treatment. Hosp Pract; 23:173-178, 1988.
31. Verbalis JG, Dutarosky MD. Adaptation to chronic hyoosmolality in rats. Kidney Int 34:351-360, 1988.
32. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest and permanent brain damage after elective surgery in healthy women, N Engl J Med; 314:1529-1533, 1986.
33. Ayus JC, Arieff AI. Symptomatic hyponatremia: correcting sodium deficits safely. The Journal of Critical Illnes; 5:905-918, 1990.
34. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A study of 64 cases. Ann Intern Med; 107:656-664, 1987.
35. Ayus JC, Krothapalli RK, Armstrong DL. Rapid correction of severe hyponatremia in the rat: Histopathological changes in the brain. Am J Physiol; 17 F711-F719, 1985.
36. Ayus JC, Krothapalli RK: Symptomatic hyponatremia in rats: Effect of treatment on mortality and brain lesions. Am J Physiol 26:F18-F22, 1989.
37. Arieff AI, Llach F, Massry SG. Neurologic manifestations and morbidity of hyponatremia: Correlation with

- brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)*; 55: 121-129, 1976.
38. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage: a prospective study. *N Engl J Med*; 317:1190-195, 1987.
39. Laureno R, Karp BI., Pontine and extrapontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Lancet*; 1:1439-1440, 1988.
40. Sterns R, Thomas D. Rapid correction of hyponatremia: risk without benefit. *Kidney Int*; 33:210 (abs), 1988.
41. Tien R, Arieff A: Hyponatremic encephalopathy: Is central pontine myelinolysis a component?. *The American J of Med*; 92:513-517, 1992.
42. Sterns R: The treatment of hyponatremia: first, do no harm. *The Amer J of Med*; 78:897-901, 1985.
43. Brummer, Redmond, huggar: Central pontine myelinolysis lesions after correction of hyponatremia. *Ann Neurol*; 27:6-12, 1991.
44. Aye C Radha K: Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia. *The American J of Med.*; 78 897-892, 1985.
45. Man S, Hug J, Carroll m: Disorders of sodium metabolism; hypernatremia and hyponatremia, *Critical Care*; 20:194, 1992.
46. Worthley LI, Thomas PD. Treatment of hyponatremic seizures with intravenous 29.2 o/o saline. *Br Med J*; 292: 168-170, 1986.
47. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, et al. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful?. *Ann Neurol*; 17:137-140, 1985.
48. Ashouri OS. Severe diuretic-induced hyponatremia in the elderly: A series of eight patients. *Arch Intern Med*; 146:1355-1357, 1986.
49. Decaux G, nger J, Brimiouille, et al. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid corection with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA*; 247:471-474, 1982.