

Hiponatremia y sistema nervioso

I. Corral Corral¹, C. Querada Rodríguez-Navarro²

¹ Servicio de Neurología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):48-60

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11148

RESUMEN

El cerebro es el principal órgano diana en la hiponatremia. El edema celular en el cerebro produce un aumento de la presión intracraneal que puede llevar al coma y a la muerte. Las manifestaciones de la encefalopatía en la hiponatremia son muy variables en función del grado de hiponatremia, de la velocidad de instauración y de factores individuales. Son frecuentes las crisis epilépticas y las mioclonías. Numerosas enfermedades del sistema nervioso se asocian con hiponatremia, entre ellas la hemorragia subaracnoidea, el traumatismo craneoencefálico, las infecciones y los tumores. También se produce asociada a procedimientos neuroquirúrgicos y a terapias neurológicas, como fármacos antiepilépticos, antipsicóticos y antidepressivos. Los cuadros clínicos más frecuentes de hiponatremia de origen neurológico son el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y el síndrome pierde-sal cerebral (SPSC). A pesar de que clínicamente sólo se distinguen por el volumen del líquido extracelular, disminuido en el segundo de ellos, es esencial dicha distinción para llevar a cabo un tratamiento correcto que evite efectos iatrogénicos graves. Una corrección demasiado rápida o una sobre Corrección del sodio que suceda antes de la reversión de los mecanismos compensatorios cerebrales pueden producir deshidratación cerebral y síndromes de desmielinización osmótica, o mielinólisis central pontina y extrapontina.

CASO CLÍNICO

Mujer de 75 años sin antecedentes médico-quirúrgicos. Ingresó por un cuadro de dos meses de evolución de carácter progresivo de alteración de memoria, desorientación y pérdida de equilibrio. La familia refería leves fallos de memoria desde hacía aproximadamente nueve meses, no progresivos, sin repercusión en sus capacidades para sus actividades habituales. Seis meses antes del ingreso inició tratamiento con oxcarbacepina a dosis de 600 mg/día por posibles crisis epilépticas. La exploración mostraba desorientación parcial en tiempo y espacio, alteración de memoria reciente y dificultades de razonamiento y cálculo. En el Miniexamen mental tuvo una puntuación de 17 sobre 30. Presentaba mioclonías multifocales de acción y actitud, así como ataxia de la marcha sin disimetrías ni disdiadocinesia en las extremidades. Los análisis mostraban so-

dio sérico de 117 mEq/l y urinario de 159 mEq/l. Con el diagnóstico de SIADH asociado a oxcarbacepina, ésta se suspendió y se restringieron los líquidos. La natremia se corrigió en tres días, sin apreciarse en los días siguientes modificaciones significativas en su situación neurológica, por lo que se completó el estudio considerando el diagnóstico diferencial de deterioro cognitivo rápidamente progresivo (pruebas de neuroimagen, electroencefalograma, serologías para sífilis y virus de la inmunodeficiencia humana, tirotropina y vitamina B₁₂ y estudio de líquido cefalorraquídeo [LCR] con proteína 14.3.3), con resultados normales. Afortunadamente, la paciente experimentó una mejoría franca y progresiva a partir del décimo día del ingreso y fue dada de alta prácticamente en su situación basal.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia, reflejo de una situación hiposmolar en los líquidos corporales, es el trastorno hidroelectrolítico más común en pacientes hospitalizados y también es el más frecuente en pacientes con patologías neurológicas¹. La hiposmolaridad origina el desplazamiento de agua del espacio extracelular al intracelu-

lar. El edema celular resultante y el descenso de osmolaridad intracelular son las alteraciones clave responsables de la sintomatología y de la gravedad del síndrome.

La relación entre hiponatremia y sistema nervioso es triple. Si bien el riñón es el órgano más implicado en la patogenia de la hiponatremia, el cerebro es el principal órgano diana en relación a la morbilidad producida por la misma. La rigidez del cráneo, que impide su adaptación en situaciones de edema cerebral, y las características de las neuronas y otras células cerebrales, ex-

Correspondencia: Íñigo Corral Corral
Servicio de Neurología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid.
icorral.hrc@salud.madrid.org

CONCEPTOS CLAVE

1. La hiponatremia origina edema cerebral que es la principal causa de la sintomatología y gravedad que presentan estos pacientes.
2. A su vez, las enfermedades del SNC (hemorragias, infecciones, tumores y traumatismos), las intervenciones neuroquirúrgicas y los fármacos con acción en el SNC constituyen una causa frecuente de hiponatremia.
3. Los cuadros más frecuentes de hiponatremia de origen neurológico son el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y el síndrome pierde-sal cerebral.
4. El diagnóstico diferencial entre ambos cuadros es difícil. La principal diferencia radica en el volumen del líquido extracelular, que está disminuido en el síndrome pierde-sal cerebral y no en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.
5. Una corrección excesivamente rápida o sobrecorrección de la hiponatremia puede conducir a un grave síndrome de desmielinización osmótica, o mielinólisis central pontina y extrapontina.

plican el protagonismo del sistema nervioso (SNC) en los síntomas y en el pronóstico de esta situación clínica. Por otra parte, la corrección inadecuada de la hiponatremia puede desencadenar un daño neurológico específico por los síndromes de desmielinización osmótica. Por último, las propias enfermedades neurológicas y sus tratamientos son una causa común de hiponatremia, mediante la producción de SIADH o SPSC.

Los primeros casos de hiponatremia asociados con enfermedades neurológicas o neuroquirúrgicas se describieron en los años cincuenta². En algunos de ellos existía depleción de volumen del líquido extracelular (VEC) y pérdida urinaria de sodio, por lo que Cort utilizó por primera vez en el año 1954 la expresión síndrome pierde-sal cerebral (SPSC)³. Sin embargo, poco después se demostró la relación entre la vasopresina (hormona antidiurética, ADH) y la retención de agua libre de solutos como causa de hiponatremia⁴ y se publicó el trabajo clave en el que se acuñó la expresión SIADH, definiendo su perfil clínico⁵. Desde entonces, y durante décadas, se ha considerado que la causa más común de la hiponatremia asociada a enfermedades neurológicas era el SIADH y el término SPSC prácticamente desapareció de la literatura clínica y de las revisiones sobre el tema, asimilándose todos los cuadros de origen neurológico con hiponatremia y elevada excreción urinaria de sodio a SIADH^{5,6}. El SPSC sólo se ha reconocido como entidad clínica individualizada en los últimos años, fundamentalmente en pacientes con enfermedades neurológicas agudas, como hemorragia subaracnoidea (HSA), meningoencefalitis o pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos⁷. En 1981, Nelson, et al.⁸ encontraron que la hiponatremia en enfermos neuroquirúrgicos, especialmente con HSA, se asociaba en muchos casos a situaciones de contracción del VEC. Algunos autores, sin embargo, niegan al SPSC una entidad propia, y lo consideran una variedad clínica y evolutiva del SIADH⁹⁻¹¹.

La diferenciación entre ambas entidades es importante porque tienen un tratamiento completamente distinto y a ello se dedi-

cará un apartado del presente artículo. La elección de un tratamiento inadecuado puede ser extremadamente perjudicial, como se ha confirmado en pacientes con HSA^{12,13}.

Tabla 1. Enfermedades neurológicas asociadas a hiponatremia

Enfermedades neuroquirúrgicas

- Hemorragia subaracnoidea
- Traumatismo craneoencefálico
- Tumores cerebrales
- Cirugía intracraneal
- Cirugía de hipófisis
- Cirugía espinal

Infecciones del sistema nervioso central

- Encefalitis víricas: herpética, mediadas por artrópodos, citomegalovirus
- Meningitis: bacterianas convencionales, tuberculosa, fúngicas, víricas
- Absceso cerebral

Enfermedades neurológicas inmunomediadas

- Síndrome de Guillain-Barré
- Encefalitis por anticuerpos frente al canal de potasio voltaje-dependiente

Enfermedades psiquiátricas

- Potomanía asociada o no a esquizofrenia

Enfermedades metabólicas y tóxicas

- Porfiria aguda intermitente
- *Delirium tremens*

Fármacos usados en neurología y psiquiatría

- Antiepilépticos: carbamacepina, oxcarbacepina, ácido valproico
- Neurolépticos clásicos y atípicos
- Antidepresivos: inhibidores de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, mirtazapina, duloxetina
- Opiáceos

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS CON HIPONATREMIA

Las principales causas de hiponatremia en pacientes neurológicos se resumen en la tabla 1. Numerosas enfermedades del SNC se asocian con hiponatremia: enfermedades neurológicas agudas como HSA, traumatismo craneoencefálico (TCE), meningitis, encefalitis o tumores cerebrales. Asimismo, se encuentra a menudo en procedimientos neuroquirúrgicos de cualquier tipo, especialmente cirugía de hipófisis, y en terapias neurológicas, como fármacos antiepilépticos, antipsicóticos y antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina). También puede asociarse a potomanía en patologías psiquiátricas como esquizofrenia¹⁴.

En pacientes neuroquirúrgicos se ha comunicado hiponatremia hasta en un 50% de los casos^{15,16}. En un estudio reciente, un 11% de los pacientes ingresados por patologías neuroquirúrgicas desarrollaron hiponatremia durante su estancia en el hospital¹⁷. En el 5,4% se trataba de hiponatremia grave (menor de 120 mEq/l). La frecuencia de hiponatremia fue mayor en casos de HSA (19,6%) y neoplasias intracraneales (15,8%), que en trastornos hipofisarios (6,25%) y TCE (9,6%). En lesiones espinales, la frecuencia fue significativamente menor (0,81%) que en el resto de pacientes neuroquirúrgicos. La hiponatremia se desarrolló en una media de siete días después de una lesión (hemorragia o traumatismo) y de seis días tras una intervención. Los pacientes hiponatremicos tenían una estancia más larga en el hospital (mediana de 19 frente a 12 días).

La hiponatremia es especialmente frecuente en la HSA. Se detectó en un 33% de los pacientes en un estudio prospectivo de 144 pacientes con HSA¹³ y en el 56% en otro retrospectivo de 316 pacientes¹⁵. En este último, casi el 20% de los pacientes tuvieron hiponatremia clínicamente significativa (menor de 130 mEq/l) durante su estancia hospitalaria. La hiponatremia fue más frecuente tras el *clipage* de un aneurisma (66%) o su embolización (62%), que en pacientes sometidos a tratamiento conservador (36%) o sin aneurisma identificado (38,8%)¹⁵. Se suele detectar entre el segundo y el décimo día tras la hemorragia¹³. La presencia de hiponatremia es muy relevante en estos pacientes, pues tiene una influencia pronóstica negativa al asociarse a una mayor probabilidad de muerte o estado vegetativo¹⁸ y a un incremento de la isquemia cerebral¹².

En los TCE la hiponatremia se ha comunicado en un 14-17% de los casos en estudios prospectivos y retrospectivos^{19,20}. Se asocia a mayor estancia hospitalaria y peor recuperación neurológica²⁰. En la fase aguda del traumatismo medular cervical hasta el 86% de los pacientes pueden tener hiponatremia, que aparece a partir del sexto día²¹.

En las infecciones del SNC, la hiponatremia es una de las complicaciones sistémicas más frecuentes. En las meningitis bac-

terianas un 30% de los pacientes tiene hiponatremia al ingreso²². En la mayor parte de los casos se resuelven en los primeros días sin ningún tratamiento específico y no influye en el pronóstico. Sin embargo, un 6% presentan sodio sérico por debajo de 130 mEq/l. La frecuencia ha sido excepcionalmente alta en casos de meningitis por *Listeria monocytogenes* y *Streptococcus pyogenes*²³. En la meningitis tuberculosa la hiponatremia es la complicación sistémica más frecuente. Sucede hasta en el 85% de los pacientes. En un reciente estudio, el 64% pacientes presentaron hiponatremia y casi la mitad de ellos tuvieron una hiponatremia significativa (sodio sérico menor de 130 mEq/l) durante la hospitalización²⁴.

También las encefalitis virales pueden producir hiponatremia. Se describe en encefalitis herpética y en causadas por otros virus, como las mediadas por artrópodos, en las que se han descrito hasta en el 30% de los casos, y en las que su presencia puede condicionar un mal pronóstico²⁵⁻²⁹. En la encefalitis por citomegalovirus asociada al síndrome de la inmunodeficiencia humana (sida) hasta el 58% de los pacientes tienen hiponatremia al presentarse la enfermedad³⁰.

Algunas enfermedades del SNC inmunomediadas pueden asociarse con hiponatremia. En una serie de 72 pacientes con encefalitis asociada con anticuerpos frente a canal de potasio-voltaje dependiente se encontró hiponatremia en 36% de los casos³¹. En el síndrome de Guillain-Barré un 31% de los pacientes pueden tener hiponatremia, si bien en muchos casos puede tratarse de pseudohiponatremia relacionada con el tratamiento de inmunoglobulinas intravenosas³². Los pacientes con síndrome de Guillain-Barré e hiponatremia tienen peor pronóstico que los normonatremicos.

La hiponatremia es un efecto adverso infrecuente aunque clínicamente importante en muchos fármacos utilizados en pacientes con enfermedades neurológicas: antiepilépticos, antidepresivos y antipsicóticos. Entre los antiepilépticos, los fármacos que más frecuentemente se asocian con hiponatremia son la carbamacepina y la oxcarbacepina. La frecuencia de hiponatremia asociada con carbamacepina en diferentes poblaciones se ha cifrado entre un 4,8 y un 40%³³. La frecuencia de hiponatremia parece mayor con oxcarbazepina que con carbamacepina: en un estudio el 29,9% de los pacientes tratados con oxcarbacepina y el 13,5% de los pacientes con tratados con carbamacepina tuvieron hiponatremia y ésta fue grave (menor de 128 mEq/l) en el 12,4 y el 2,8%, respectivamente³⁴. En otro estudio, el 24,7% de los pacientes tratados con oxcarbacepina presentaron hiponatremia y el 8,2% tuvieron hiponatremia grave. El riesgo de hiponatremia era dosis-dependiente y aumentaba con el uso concomitante de otros antiepilépticos³⁵. El ácido valproico se ha relacionado menos frecuentemente con hiponatremia³⁶.

Los fármacos antidepresivos más comúnmente relacionados con hiponatremia son los inhibidores de la recaptación de se-

rotonina y los antidepresivos tricíclicos, pero también se han descrito casos con venlafaxina, mirtazapina y duloxetina. La edad y el sexo femenino incrementan el riesgo de desarrollarla³⁷. También los fármacos antipsicóticos, neurolepticos típicos y atípicos, pueden inducir hiponatremia³⁸. En el síndrome neuroleptico maligno también se han comunicado casos de hiponatremia³⁹.

SÍNTOMAS NEUROLÓGICOS EN LA HIPONATREMIA

La sintomatología neurológica de los pacientes con hiponatremia se debe a la afectación del SNC. La única afectación del sistema nervioso periférico comunicada en pacientes con hiponatremia ha sido la rabdomiólisis⁴⁰.

La manifestación más común es la alteración del estado mental, denominada *encefalopatía hiponatrémica*, que puede oscilar entre una confusión leve y un coma profundo. Esto se relaciona con el desarrollo de edema cerebral que, al progresar, puede llegar a producir herniación transtentorial. El desarrollo de los síntomas suele ser progresivo: inicialmente puede haber síntomas menores como cefalea, apatía, calambres musculares, náuseas y vómitos. Si persiste o aumenta la hiponatremia se produce un deterioro progresivo del nivel de conciencia, al principio con confusión y desorientación, que puede acompañarse de agitación, después tendencia al sueño, y finalmente coma. En ocasiones, puede haber un inicio agudo por crisis epilépticas, sin síntomas previos. En una revisión de 344 casos de hiponatremia con encefalopatía publicados en la literatura entre 1975 y 2006 la mortalidad fue del 42%, lo que indica que constituye una urgencia médica con riesgo vital⁴¹.

Tres tipos de factores influyen en la presentación clínica neurológica de la hiponatremia: la rapidez de su instauración, la concentración de sodio plasmático y factores individuales, entre los que se encuentra la presencia de enfermedad neurológica previa, la edad y el sexo. Los síntomas neurológicos relacionados con la hiponatremia son más frecuentes en casos de hiponatremia aguda que en la crónica. Así, mientras un nivel de sodio de 130 mEq/l puede producir síntomas si el descenso ha sido rápido, una hiponatremia de 115 mEq/l instaurada de forma crónica puede permanecer asintomática. Un estudio evaluó prospectivamente a 65 pacientes con sodio sérico menor de 128 mEq/l⁴²: los pacientes en los que la hiponatremia se desarrolló en 48 horas o menos estaban todos sintomáticos y tenían un sodio medio de 114 mEq/l. En cambio, los pacientes con hiponatremia crónica (>48 horas) podían estar sintomáticos o asintomáticos. Los pacientes sintomáticos tenían un nivel medio de sodio menor que los asintomáticos (115 frente a 122 mEq/l). En pacientes neuroquirúrgicos con hiponatremia, los que presentaban síntomas atribuidos a hiponatremia (crisis o deterioro neurológico) tenían una concentración sérica de sodio significativamente menor que los asintomáticos (media 124,8 frente a 126,6 mEq/l)¹⁷. El riesgo

de desarrollar daño neurológico grave es 25 veces mayor en mujeres premenopáusicas que en posmenopáusicas y en hombres⁴³. Esto parece relacionarse con las hormonas sexuales, estrógenos y progesterona, que podrían disminuir la eficacia de los mecanismos de regulación osmótica cerebral que evitan el desarrollo de edema cerebral.

En pacientes con lesiones cerebrales previas, la hiponatremia puede favorecer el edema cerebral, produciendo deterioro de los síntomas focales neurológicos y del nivel de conciencia. En general, el desarrollo de edema cerebral en pacientes con daño cerebral aumenta la presión intracraneal, disminuyendo la presión de perfusión, lo cual aumenta la vulnerabilidad para la isquemia cerebral¹². Pacientes con deterioro cognitivo son especialmente susceptibles de sufrir cambios del estado mental secundarios a hiponatremia, como se ejemplifica en el caso clínico expuesto anteriormente.

Las *crisis epilépticas* son una complicación frecuente y grave de la hiponatremia, que indica la necesidad de una corrección rápida, al menos parcial, de las cifras de sodio. En un estudio todos los pacientes con crisis tenían un sodio menor de 121 mEq/l⁴². En pacientes críticos un tercio de las crisis de reciente comienzo pueden deberse a hiponatremia menor de 125 mEq/l⁴⁴. Las crisis epilépticas son más probables en pacientes hiponatrémicos que tienen lesiones intracraneales previas, particularmente si hay hipoxia o acidosis concurrente¹⁷.

Como sucede en otros trastornos metabólicos, las *mioclonías multifocales* son comunes. También se pueden producir síntomas neurológicos focales (hemiparesia, afasia), que revierten tras corregir la hiponatremia⁴⁰.

Los pacientes con hiponatremia crónica leve pueden tener *alteraciones sutiles* aparentemente no relacionadas, como caídas, déficits de atención, alteración cognitiva y alteración del equilibrio⁴⁵. En estudios experimentales realizados en ratas se ha comprobado que la hiponatremia crónica puede afectar a la memoria de forma reversible, sin producir otras alteraciones motoras⁴⁶. Se ha documentado una mejoría en el estado mental, según lo referido por los pacientes, en correlación con la corrección de la hiponatremia en pacientes tratados con antagonistas del receptor de vasopresina⁴⁷.

MECANISMOS DE ADAPTACIÓN CEREBRAL Y FACTORES DE RIESGO PARA ENCEFALOPATÍA HIPONATRÉMICA

La baja osmolaridad sérica en la hiponatremia crea un gradiente osmótico entre el espacio extracelular y el intracelular, lo que produce un paso de agua libre a las células. La acumulación de agua en las células cerebrales (edema celular) explica la alteración neurológica y el peligro potencial de la hiponatremia. El edema celular produce un aumento del volumen cerebral. La mayor parte de

otros órganos pueden tolerar esta expansión, pero no así el cerebro, limitado por la rigidez craneal. Incrementos del 8-10% del volumen cerebral pueden producir coma y muerte por hipertensión intracraneal y herniación transtentorial^{14,48}.

La hiponatremia pone en marcha mecanismos para un descenso del volumen del líquido intracelular, con el fin de disminuir el edema cerebral y evitar los riesgos de muerte o daño permanente. La adecuación de los sistemas de regulación del volumen cerebral es, por tanto, un factor clave para el pronóstico en la encefalopatía hiponatrémica⁴⁹. Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de daño cerebral hiponatrémico. El riesgo está aumentado en mujeres menstruantes y en niños, así como en presencia de hipoxemia. Influyen factores físicos, como el volumen craneal respecto al volumen cerebral, y factores hormonales, como la vasopresina y los estrógenos. Es importante reconocer estos factores de riesgo en los pacientes con hiponatremia para mejorar su pronóstico y su evolución.

El primer mecanismo compensatorio es el paso de agua al sistema ventricular y de allí al sistema venoso, favorecido por la presión hidrostática al aumentar la presión intracraneal. Otro mecanismo adaptativo precoz es la salida rápida de electrolitos de la célula, incluyendo potasio, sodio y cloro, con la consiguiente salida osmótica de agua de las células cerebrales. Los astrocitos son el principal regulador del contenido de agua cerebral, pues constituyen el grueso del espacio intracelular y se hinchan específicamente en los episodios hiposmolares, protegiendo las neuronas. La respuesta de estas células tras estrés hiposmolar es un determinante importante de los cambios en volumen cerebral tras daños hiponatrémicos⁵⁰. Las prolongaciones de los astrocitos forman la barrera hematoencefálica (BHE) y en ellas se encuentra un número importante de poros de agua aquoporina 4 (AQP4), que permiten el paso de agua en situaciones hiposmolares y tienen, por tanto, un importante papel en la producción del edema cerebral⁵¹. Tras un edema osmótico inicial, las células gliales pueden expulsar rápidamente iones al espacio extracelular, seguidos de agua por gradiente osmótico, para restaurar el volumen. Esto es un fenómeno dependiente de energía y requiere el funcionamiento del sistema ATPasa sodio-potasio. Esta respuesta puede restaurar el volumen celular en horas.

En la regulación de volumen celular cerebral también desempeñan un papel importante los osmolitos cerebrales. En estudios animales se ha comprobado que determinados osmolitos, incluyendo glicina, taurina, creatina y mioinositol, salen de la célula durante los estados hipoosmolares y se acumulan en los hiperosmolares^{52,53}. En humanos usando resonancia magnética (RM) se ha comprobado que la salida de osmolitos desde el cerebro es paralela a los cambios en concentración de sodio⁵⁴. Esta salida de osmolitos se mantiene durante aproximadamente 48 horas. Esta regulación requiere un tiempo de actuación. La eficiencia de la adaptación cerebral a la hiponatremia y en consecuencia, como hemos visto, el desarrollo de síntomas y complicaciones secundarias

se relacionan con la rapidez de su instauración. En la hiponatremia crónica, definida como aquella a la que se llega en más de 48 horas, la bajada lenta y paulatina del sodio permite el tiempo suficiente para que se complete la regulación compensatoria de volumen y con ello se limita el grado de edema cerebral. Por ello, la hiponatremia crónica puede ser asintomática o sólo levemente sintomática, incluso con un nivel de sodio en suero muy bajo. En cambio, en pacientes con hiponatremia aguda el descenso rápido del sodio puede sobrepasar los mecanismos adaptativos, y por ello es más probable que produzca síntomas, incluso con descensos en suero leves. En hiponatremias crónicas la concentración intracelular de estos osmolitos está muy disminuida.

Varios factores pueden conducir a un aumento de la incidencia de encefalopatía hiponatrémica en mujeres menstruantes. En ellas se han comprobado casos de encefalopatía hiponatrémica con herniación cerebral incluso con sodio sérico de 128 mEq/l^{55,56}. Los estrógenos pueden inhibir la bomba sodio-potasio ATPasa, con lo que dificultan la salida de sodio intracelular, y pueden afectar a la expresión de los canales AQP4, con lo que regulan el flujo de agua.

Los niños también son un grupo de riesgo para presentar mala evolución en encefalopatía hiponatrémica⁵⁷. Esto puede deberse a muchos factores, pero probablemente un factor importante es la elevada relación del tamaño cerebral con respecto al del cráneo tras el cierre de las fontanelas. Por el mismo motivo, en los ancianos con atrofia cerebral, aunque son más sensibles a pequeños cambios en la concentración de sodio, la posibilidad de muerte por edema cerebral por hiponatremia es menor. El cerebro infantil tiene menos actividad sodio-potasio ATPasa que el del adulto, lo cual también puede limitar su adaptación al edema celular.

La vasopresina y los estrógenos pueden influir negativamente en la adaptación cerebral al edema celular⁴⁹. En ratas hembras la vasopresina puede producir constricción arterial disminuyendo el flujo cerebral y el consumo de oxígeno. La vasopresina facilita el desplazamiento de agua en las células cerebrales a través de AQP4 y también disminuye la síntesis de ATP y fosfocreatina. Los estrógenos aumentan la secreción de vasopresina.

La hipoxia es un factor importante para muerte y daño cerebral permanente en pacientes con hiponatremia, tras ajustar para otras comorbilidades^{58,59}, al alterar los mecanismos de adaptación cerebral a los estados hiposmolares. La hipoxia altera los mecanismos de regulación del volumen del astrocito dependiente de energía, pues el transporte activo de sodio requiere oxígeno. En pacientes con encefalopatía hiponatrémica la hipoxia puede además facilitarse por edema pulmonar neurogénico secundario a hipertensión intracraneal y por fallo respiratorio hipercápnico por depresión respiratoria central en la herniación cerebral incipiente.

CUADROS CLÍNICOS INDUCTORES DE HIPONATREMIA EN PACIENTES NEUROLÓGICOS

Un diagnóstico y un tratamiento adecuados de la hiponatremia en el medio hospitalario hacen que disminuya a la mitad la mortalidad de los pacientes⁶⁰. Este hecho puede ser especialmente significativo en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos.

Como hemos visto previamente, los cuadros clínicos más frecuentes de hiponatremia de origen neurológico son el SIADH y el SPSC. Otros mecanismos de hiponatremia que se deben tener en cuenta en todos los pacientes neurológicos son la sobrecarga de volumen con líquidos hipotónicos (hiponatremia dilucional), la pérdida de sodio por diuréticos u otras causas extrarrenales (vómitos, diarrea, etc.), la enfermedad de Addison y el hipotiroidismo, asociado o no con panhipopituitarismo.

Síndrome pierde-sal cerebral

El SPSC es una situación de hiponatremia e hiposmolaridad, causada por pérdidas renales de sodio. Estas pérdidas producen una disminución del volumen circulante efectivo (VCE) que estimula fisiológicamente la ADH, lo que genera la hiposmolaridad por reabsorción renal de agua libre de solutos, al alterar la relación $[Na]/[H_2O]$.

Las pérdidas renales de sodio son consecuencia de una disfunción del túbulo proximal, que también produce otras alteraciones, como la disminución de absorción de ácido y de fósforo. Esta disfunción tubular se ha atribuido a la secreción de péptidos natriuréticos y a una disminución del flujo del sistema nervioso simpático tubular. El aumento de péptidos natriuréticos, en especial del denominado péptido natriurético cerebral, ha sido comunicado por diversos autores en pacientes neurológicos con hiponatremia y presión venosa central disminuida⁶¹⁻⁶⁶.

Otro mecanismo propuesto para la génesis del SPSC es la disminución de la actividad del sistema nervioso simpático renal, que regula la secreción de renina en la mácula densa. Esto explicaría el aumento de la excreción urinaria de sodio, ácido úrico y fosfato, así como la falta de respuesta del eje renina-aldosterona a la depleción de volumen y la ausencia de hipopotasemia a pesar del aumento del flujo de sodio por el túbulo distal⁶⁷.

Ambos mecanismos explican la presencia de niveles plasmáticos bajos de ácido úrico, con una elevada excreción fraccional de esta sustancia. Esto sucede también en el SIADH, pero en los casos de SPSC la corrección de la hiponatremia no corrige los niveles bajos de ácido úrico, a diferencia de lo que ocurre en el SIADH. Este hecho puede ser de interés en el diagnóstico diferencial de ambas situaciones. También un aumento de la excreción fraccional de fosfato por el riñón (>20%) basal en el SPSC podría ser útil para diferenciarlo del

SIADH. Esta alteración traduciría una alteración más amplia de las funciones tubulares proximales, a semejanza, pero en un contexto funcional y reversible, de lo que ocurre en el síndrome de Toni-Debré-Fanconi⁶⁸.

Aunque el síndrome pierde-sal se ha asociado generalmente con patología neurológica, también se ha relacionado con otras patologías⁶⁸.

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

En el SIADH existe una hiperproducción de ADH que es, como su nombre indica, «inadecuada»: es decir, no se produce en respuesta a ningún estímulo fisiológico, sino que es consecuencia de una acción estimuladora de la síntesis y secreción de ADH en la hipófisis, producida por el propio daño neurológico o, más raramente, por una secreción ectópica de ADH o de una proteína *ADH-like* desde un tumor u otras estructuras patológicas, como granulomas. La ADH condiciona la reabsorción de agua libre, lo que genera hiposmolaridad en el contexto de un VEC aumentado. Por tanto, mientras que en el SPSC la clave es la disminución del VEC por pérdida de sodio, a causa de una alteración funcional del túbulo proximal, en el SIADH el VEC es normal o está aumentado y la hipersecreción de ADH no obedece a los mecanismos de respuesta fisiológica.

En el SIADH, el aumento del VEC provoca a su vez un incremento del filtrado glomerular y, por estímulo de los receptores de volumen, un aumento de los péptidos natriuréticos auricular y cerebral. Estos péptidos inducen una disminución de la reabsorción tubular de sodio y de otras sustancias, como el ácido úrico y la urea, que tienen mecanismos de transporte comunes con el sodio en el túbulo proximal. Por tanto, los niveles sanguíneos de estas sustancias están disminuidos en el SIADH pero, a diferencia de lo que ocurre en el SPSC, las concentraciones plasmáticas de urea y ácido úrico y sus excreciones fraccionales se normalizan al corregir la hiponatremia.

Frecuencia de los cuadros clínicos inductores de hiponatremia en pacientes neurológicos

En una revisión retrospectiva de pacientes neuroquirúrgicos con hiponatremia, el mecanismo fisiopatológico fue SIADH en el 62% de los casos (16,6% por fármacos), hiponatremia hipovolémica en el 26,7% (incluyendo pacientes sin datos suficientes para SPSC), SPSC en el 4,8%, sueroterapia en el 3,7% y mixto SIADH-SPSC en el 2,7%¹⁷. Sin embargo, otros estudios sugieren que el SPSC es, por el contrario, la causa más común de hiponatremia en pacientes neuroquirúrgicos, en particular tras HSA, al documentar un balance negativo de sodio y concentraciones plasmáticas elevadas de péptido natriurético auricular (PNA) y péptido natriurético cerebral (PNC)⁶⁹.

En la HSA es frecuente que exista una reducción del volumen extracelular y un balance negativo de sodio^{13,70,71} y, por tanto, la hiponatremia después de HSA se produce más por SPSC que por SIADH. Algunos trabajos han encontrado elevaciones de PNA y PNC en correlación con hiponatremia y datos de SPSC^{62,64,72,73}, pero los datos disponibles sobre HSA y péptidos natriuréticos son contradictorios. Por el estado de depleción de volumen, los pacientes hiponatremicos tienen más riesgo de infarto por vasoespasmo asociado (61 %) que los normonatremicos (21,1%), y más aún si se restringen los líquidos considerando la posibilidad de SIADH (88,2%)^{12,13}.

Mientras que en algunos estudios la hiponatremia asociada a TCE ha sido atribuida a SIADH¹⁹, también en estos casos se ha descrito el SPSC⁷⁴, que puede suponer hasta el 20% de los casos²⁰. El hipopituitarismo puede ser otra causa de hiponatremia en los TCE⁷⁵. En los traumatismos medulares parecen estar implicados diversos factores hormonales y neurales en relación con la hipotensión arterial neurogénica asociada con la lesión espinal²¹.

En las infecciones del SNC también el SIADH, el SPSC y la sueroterapia inadecuada son las causas más frecuentes de hiponatremia. En las meningitis bacterianas no se debe asumir el diagnóstico de SIADH, como ha sucedido hasta hace pocos años, e iniciar restricción de líquidos ante el diagnóstico de hiponatremia^{23,76}. Entre ellas, la meningitis tuberculosa probablemente sea la que con más frecuencia se asocia a SPSC^{24,26,76}. La insuficiencia suprarrenal asociada a tuberculosis es también causa de hiponatremia en estos pacientes²⁹. El SPSC se ha descrito también en pacientes con meningoencefalitis víricas^{26,39}. En la encefalitis por citomegalovirus en pacientes con sida la mayor parte de los casos de hiponatremia se deben a insuficiencia suprarrenal por infección diseminada por el virus³⁰.

La hiponatremia asociada a fármacos antipsicóticos siempre se debe diferenciar de la potomanía que se produce frecuentemente en los pacientes con esquizofrenia³⁸. Cuando la hiponatremia se produce en el contexto del síndrome neuroleptico maligno puede deberse a SPSC⁷⁷ o a pérdidas por la sudoración. Los antiepilépticos carbamacepina, oxcarbacepina y ácido valproico producen hiponatremia por SIADH, aunque no se conoce bien su patogenia. Podrían disminuir la sensibilidad de los osmorreceptores hipotalámicos a la osmolalidad sérica o alterar directamente la función de las células tubulares renales aumentando su sensibilidad a la ADH^{33,36,79}. El efecto antidiurético de la carbamacepina ha motivado su uso en el tratamiento de la diabetes insípida central. En un estudio experimental realizado en ratas la carbamacepina aumentó la expresión del complejo receptor de vasopresina V2-proteína G y de la acuoporina-2 en el túbulo proximal renal, incrementando la absorción de agua⁸¹.

En el síndrome de Guillain-Barré, la hiponatremia se ha atribuido en general a SIADH, pero puede ser causada por SPSC, como consecuencia de la presentación de un trastorno autonómico³⁹.

DIFERENCIAR EL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA DEL SÍNDROME PIERDE-SAL CEREBRAL EN PACIENTES NEUROLÓGICOS

Como hemos visto, las causas más frecuentes de hiponatremia hiposmolar en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos son el SIADH y SPSC. Sin embargo, las manifestaciones neurológicas del SPSC y el SIADH son iguales, y ambos se diferencian únicamente en el VEC. En contraste con la normovolemia o ligera hipervolemia en el SIADH, hay hipovolemia en el SPSC. En pacientes neurológicos la hiponatremia hipervolémica es menos común y para el tratamiento deben descartarse cirrosis, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva. Asimismo, deben descartarse también otras causas de hiponatremia hipovolémica, como pérdidas por diuréticos, sueroterapia inadecuada e hipocortisolismo.

Es esencial la adecuada diferenciación entre SIADH y SPSC para un tratamiento correcto que evite efectos iatrogénicos graves. Una restricción de líquidos en un paciente con HSA y SPSC puede aumentar el vasoespasmo y la mortalidad y, en cambio, un aporte de suero salino en caso de SIADH puede facilitar el edema cerebral. En la tabla 2 se resumen las características clínicas y analíticas del SPSC y SIADH, que pueden ser de ayuda en la diferenciación entre ambos síndromes en la práctica clínica. Por desgracia, los datos clínicos frecuentemente no permiten reconocer las situaciones de hipervolemia o de hipovolemia. Los signos clínicos de hipervolemia (edemas, elevación de la presión venosa yugular) es muy frecuente que estén ausentes en el SIADH, pues sólo un tercio de la hipervolemia se encuentra en el espacio extracelular. Puede haber algo de ganancia de peso, pero esto será difícil de comprobar en la mayoría de los pacientes con patología neurológica aguda. En el SPSC la hipovolemia puede manifestarse por hipotensión ortostática, taquicardia, colapso de yugulares, sequedad de mucosas o pérdida de peso, aunque a menudo no es evidente clínicamente. Por ello, la determinación del espacio extracelular mediante la exploración física ha demostrado baja sensibilidad (41%) y especificidad (80%) para diferenciar ambos síndromes⁸⁰. La presión venosa central puede usarse para determinar el estatus de volumen intravascular y distinguir entre SPSC y SIADH, si bien es un método invasivo que no se empleará en pacientes no críticos⁶³.

Algunos datos de laboratorio ayudan a diferenciar el SPSC del SIADH. Elevaciones en el hematocrito y en la albúmina sugieren un diagnóstico de SPSC, pues tienden a ser normales en el SIADH. El nitrógeno ureico habitualmente se eleva en el SPSC, mientras que suele estar descendido en el SIADH. El ácido úrico está aumentado o es normal en el SPSC, mientras que es bajo en el SIADH. Aunque un nivel sérico de ácido úrico menor de 4 mg/dl (en presencia de hiponatremia) se ha calculado que tiene un valor predictivo positivo del 73 al 100% para SIADH, las definiciones de éste usadas en los estudios eran amplias y probablemente incluían casos de SPSC⁸⁰. En el SIADH, la corrección de la hiponatremia corrige los

Tabla 2. Características clínicas y analíticas del síndrome pierde-sal cerebral (SPSC) y del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

	SPSC	SIADH
Hiponatremia <135 mEq/l	Sí	Sí
Sodio en orina >40 mEq/l	Sí	Sí
Excreción fraccional de sodio >1%	Sí	Sí
Osmolaridad plasmática <275 mOsm/kg	Sí	Sí
Osmolaridad urinaria >100 mOsm/kg	Sí	Sí
Hormona antidiurética	Elevada	Elevada
Volumen de líquido extracelular (métodos isotópicos)	Bajo	Normal o Alto
Signos clínicos de depleción del líquido extracelular	Ocasional	No
Hematocrito/Albumina sérica	Normal o Alto	Normal o Bajo
Balance acumulativo Na/H ₂ O	Disminuido	Equilibrado
Presión venosa central	<5 cc H ₂ O	>5 cc H ₂ O
Urea plasmática	Alta o normal	Baja o normal
Ácido úrico plasmático	Disminuido	Disminuido
Excreción fraccional de ácido úrico basal	Elevada	Elevada
Excreción fraccional ácido úrico tras corrección de hiponatremia	Elevada	Normal
Excreción fraccional de fósforo	Elevada (>20%)	Normal
Respuesta de hiponatremia a la infusión de suero salino al 0,9%	Corrección	Deterioro o no cambio
ARP/Aldosterona	Disminuida	Disminuida
Péptido natriurético cerebral	Aumentado	Normal o aumentado

niveles bajos de ácido úrico, a diferencia del SPSC. En este último existe un aumento de la excreción fraccional de fosfato por el riñón (>20%) basal. La excreción fraccionada de sodio y urea predice mejor que los parámetros clínicos o analíticos la respuesta de la hiponatremia a la infusión de salino, como indicación de SPSC⁸⁰.

Los criterios diagnósticos para SIADH propuestos⁴ incluyen osmolalidad plasmática menor de 275 mOsm/kg, concentración urinaria inapropiada (osmolalidad urinaria mayor de 100 mOsm/kg), normovolemia por clínica (ausencia de ortostatismo, taquicardia, turgencia de piel disminuida, sequedad de mucosas o edema y ascitis), excreción urinaria de sodio elevada con ingesta de sal y agua normal, y ausencia de otras causas de hipoosmolalidad normovolémica (hipotiroidismo, hipocortisolismo). Sin embargo, estos criterios han demostrado ser inadecuados para distinguir entre SIADH y SPSC. En un estudio prospectivo 10 de 12 pacientes neuroquirúrgicos que cumplían criterios para SIADH tuvieron masa de glóbulos rojos, volumen plasmático y volumen sanguíneo total bajos comparados con controles⁸¹.

No hay datos en la literatura que permitan demostrar la utilidad de la determinación de niveles de ADH y péptidos natriuréticos para diferenciar SPSC de SIADH¹⁶. La elevación de la ADH se puede ver en ambas, pues la disminución del volumen

extracelular en el SPSC desencadena un aumento fisiológico de su liberación mediado por barorreceptores, mientras que existe una elevación no fisiológica en el SIADH. El PNC puede elevarse en pacientes con TCE, aunque sin correlación con hiponatremia o excreción urinaria de sodio⁸².

En resumen, la evaluación de la hiponatremia en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos debe incluir una combinación de hallazgos de exploración física, datos de laboratorio y monitorización invasiva en caso de estar disponible¹⁶.

SÍNDROMES DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA

La normalización del sodio sérico con el tratamiento de la hiponatremia produce un incremento de la osmolaridad sérica previamente disminuida. De nuevo se genera un gradiente osmótico entre el espacio extracelular y el intracelular, que produce un desplazamiento de agua del intracelular al extracelular, pues ahora la osmolaridad es más alta en el segundo. Para evitar una deshidratación cerebral es necesaria una restauración de la osmolaridad intracelular mediante la reacumulación de los solutos que se perdieron durante la regulación compensatoria de volumen. El movimiento de electrolitos al cerebro tras el aumento del sodio sérico se produce de forma rápida, y

se consiguen niveles normales en 24 horas. Sin embargo, la re-accumulación de osmolitos (creatina, mioinositol y otros) es un proceso mucho más lento que puede llevar varios días. Una corrección demasiado rápida o una sobrecorrección del sodio que suceda antes de la reversión del decremento regulatorio del volumen puede producir una deshidratación cerebral, así como los síndromes de desmielinización osmótica, o mielinólisis central pontina y extrapontina^{14,48}. La desmielinización osmótica, por tanto, sólo sucede tras la corrección de hiponatremias crónicas, instauradas en más de 48 horas, el tiempo necesario para la depleción de osmolitos intracelulares. No aparece tras corrección de hiponatremias agudas.

Se genera, por tanto, un dilema terapéutico: si la hiponatremia no se corrige puede continuar la progresión del edema cerebral llevando al coma y daño cerebral permanente o muerte, mientras que una corrección agresiva que ocurra antes de la reversión de los mecanismos adaptativos puede llevar a deshidratación cerebral y a síndromes de desmielinización.

Los mecanismos y la causa de la localización de la desmielinización osmótica preferentemente en la protuberancia no son bien conocidos. La deshidratación de los astrocitos produce disrupción de la BHE al alterarse las uniones entre los podocitos y esto permite el paso de complemento activado que produce daño en los oligodendrocitos⁸³.

Los síntomas neurológicos en la mielinólisis son muy variables. En las descripciones clásicas se consideraba un síndrome con muy mal pronóstico, pues la mayor parte de los casos se diagnosticaban *post mortem*. Desde la introducción de la RM, se ha confirmado que el espectro clinicopatológico es muy amplio. Puede haber casos asintomáticos, incluso con gran desmielinización pontina⁸⁴.

La forma de presentación clásica consiste en un cuadro bifásico: inicialmente cursa con encefalopatía por hiponatremia que se recupera tras la restauración de los niveles de sodio, para presentar posteriormente una segunda fase con disartria, disfagia (síndrome pseudobulbar por afectación del tracto corticobulbar) y cuadriparesia flácida que evoluciona a espástica (afectación del haz corticoespinal). Puede haber alteraciones pupilares y oculomotoras en el caso de afectación del *tegmentum* pontino y mesencefálico. Es frecuente la presencia de un síndrome de cauterio. Algunos pacientes quedan en coma de forma aguda. Sin embargo, en los casos sintomáticos el espectro clínico es muy amplio y existen casos leves con alteraciones del estado mental, trastornos psiquiátricos, somnolencia, parkinsonismo, distonía, o sólo disartria y disfagia pseudobulbares. Se ha comunicado la existencia de polineuropatía periférica desmielinizante asociada con la mielinólisis central, lo que sugiere que el estrés osmótico podría también producir desmielinización periférica⁸⁵.

No todos los casos de mielinólisis se relacionan con la corrección de hiponatremia. Se han descrito sobre todo en pacientes alcohólicos y también asociados con fármacos. La relación en-

tre las secuelas neurológicas y la velocidad de corrección de la hiponatremia fue detectada por primera vez en 1987 en un estudio de 64 casos con hiponatremia grave (menor de 110 mEq/l)^{86,87}. Hubo complicaciones neurológicas en siete pacientes, todos ellos con hiponatremia crónica a los que se corrigió hasta 120 mEq/l a una velocidad igual o superior a 0,55 mEq/l por hora, 12 mEq/l en 24 horas o 18 mEq/l en 48 horas. Comparando pacientes con hiponatremia estudiados prospectivamente, que no desarrollaron mielinólisis con pacientes con mielinólisis en autopsia o tomografía computarizada (TC) o casos publicados de mielinólisis, se comprobó que la velocidad media de corrección por hora fue similar en los tres grupos (alrededor de 1 mEq/l), pero el cambio absoluto de la concentración de sodio al final del tratamiento fue significativamente mayor en los grupos de mielinólisis (37 y 27 mEq/l), que en el primer grupo (generalmente menor de 25 mEq/l)⁸⁸. Por tanto, la evidencia clínica sugiere que la elevación del sodio sérico no debe realizarse a más de 12 mEq/l por día. Algunos autores aconsejan una velocidad de corrección aun menor, con un máximo de 8 mEq/l al día⁸⁹. Cuando los síntomas se resuelven, se debe parar la corrección, o limitarla a restricción de líquidos. Desde el punto de vista radiológico las imágenes características de la mielinólisis son lesiones hipodensas en la TC e hipointensas en secuencias de RM potenciadas en T1 (figura 1) e hiperintensas en secuencias T2 y FLAIR. No tienen efecto masa y no captan contraste. En la protuberancia pueden presentar la imagen característica «en alas de murciélago». Pueden ser difíciles de diferenciar de otras lesiones como infartos, gliomas o encefalitis. Pueden asociarse a lesiones desmielinizantes en otras localizaciones, en tronco, sustancia blanca de hemisferios cerebrales o ganglios basales (mielinólisis extrapontina)⁹⁰.

Las lesiones pueden aparecer tardíamente en la RM, por lo que debe repetirse el estudio a los 10 o 15 días en caso de clínica compatible. Las secuencias ponderadas en difusión parecen tener una mayor sensibilidad diagnóstica en fases tempranas respecto a secuencias convencionales (T1, T2, FLAIR)⁹¹.

No existe tratamiento específico y deben aplicarse al paciente medidas de mantenimiento ante la posibilidad de una buena recuperación del mismo⁸⁴.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA NEUROLÓGICA

El conjunto del tratamiento de la hiponatremia ha sido tratado en otro artículo de esta monografía, por lo que aquí desarrollaremos sólo sus líneas fundamentales.

El diseño del tratamiento dependerá de la causa que da lugar al síndrome hiposmolar. Los casos secundarios a depleción del VEC (pérdidas digestivas, diuréticos, etc.) y a administración de líquidos hipotónicos (hiponatremia dilucional) se tratan mediante reposición de volumen (suero salino isotónico al 0,9%).

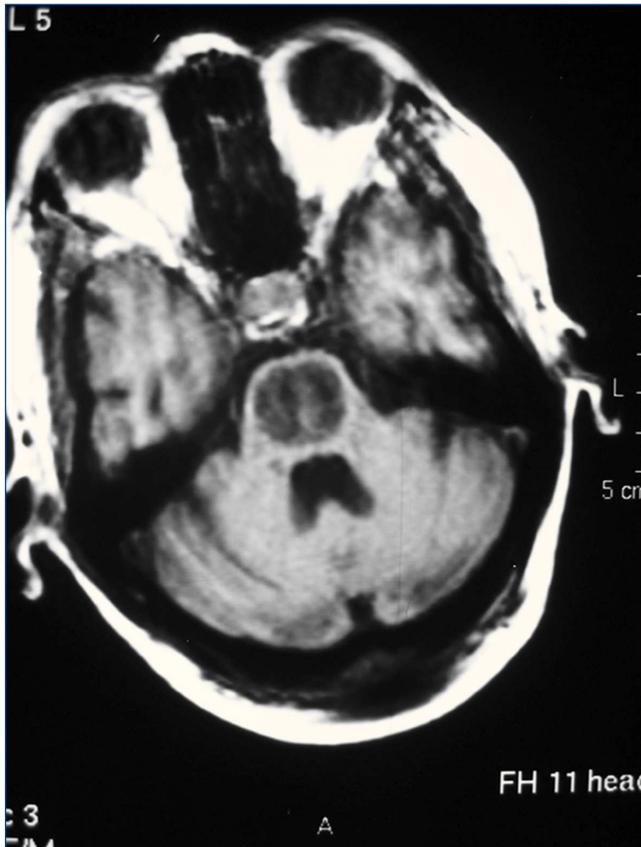


Figura 1. Mielosis central pontina. Resonancia magnética, secuencia potenciada en T1.

En enfermos neurológicos será fundamental establecer unos criterios básicos para el tratamiento del SPSC y del SIADH. Como hemos visto previamente, el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades es difícil, a veces imposible, en el contexto clínico habitual. El punto clave es la situación del VEC, que estaría disminuido en caso de SPSC y aumentado o normal en el SIADH. Por tanto, la primera intervención en caso de SPSC será administrar suero salino isotónico para la repleción del volumen circulante, mientras que en caso de SIADH será la restricción de la ingesta hídrica. En ambas situaciones un error de diagnóstico y, en consecuencia, un tratamiento inadecuado, empeoraría la hiponatremia. Así, la administración de suero salino isotónico en un paciente con SIADH puede disminuir la concentración plasmática de sodio, si la osmolaridad urinaria es superior a 300 mOsm/kg, como sucede con frecuencia. En esta situación una parte del agua del suero salino es reabsorbida como agua libre en el túbulo colector, empeorando la situación hiposmolar. Por el contrario, la restricción líquida en caso de SPSC agravaría la depleción de VEC, con el consiguiente estímulo para la ADH.

Cuando el diagnóstico de sospecha es el SPSC y la depleción de VEC es evidente clínicamente lo apropiado es reali-

zar un tratamiento de prueba con suero salino isotónico. Si el diagnóstico es correcto, la expansión de volumen suprimirá la secreción de ADH, corrigiéndose la hiponatremia en 24-48 horas. Si estuviéramos ante un caso de SIADH la hiponatremia empeoraría con este tratamiento de prueba.

Algunos casos de SIADH pueden llegar a presentar depleción del VEC si se añade un balance negativo de sodio por reposición inadecuada de las pérdidas y utilización de diuréticos de asa, después de aumentar la natriuresis por el estímulo de los factores natriuréticos. En estos enfermos la administración de suero salino isotónico aumentará la excreción fraccional urinaria de sodio y producirá un descenso de la natremia, por estímulo de la reabsorción de agua libre mediada por ADH, aun coexistiendo una situación de depleción VEC. Por ello, es muy importante determinar frecuentemente la concentración de sodio plasmático y urinario, constatando su evolución y realizando un balance cuidadoso de sus pérdidas para reponerlas adecuadamente.

En pacientes con hiponatremia y deterioro neurológico agudo atribuible a edema cerebral el tratamiento de elección es la administración de suero salino hipertónico, independientemente de que en su origen esté un SIADH o un SPSC. El suero salino al 3% inducirá la salida de agua de la célula, mejorando el edema cerebral. La corrección de la concentración plasmática de sodio debe realizarse lentamente, para prevenir el síndrome de hiper-corrección osmolar que puede conducir a mielinólisis central pontina o extrapontina. Se estima que la corrección no debe superar los 12 mEq/24 h o los 18 mEq/48h, aunque existen pequeñas variaciones en la cifra según las recomendaciones de diferentes autores. Hay varias fórmulas para el cálculo de la cantidad y el ritmo de infusión del suero salino hipertónico, que no detallaremos aquí. Todas ellas demuestran considerable imprecisión en su aplicación práctica, por lo que es necesario realizar determinaciones analíticas frecuentes de sodio plasmático y urinario.

En casos refractarios de SPSC pueden administrarse agentes mineralocorticoides, que aumentan la reabsorción de sodio en el túbulo distal, y contribuyen a la resolución de la depleción de VEC. El agente más frecuentemente utilizado es la fludrocortisona, potente mineralocorticoide empleado a dosis comprendidas entre 0,1 y 1 mg/día. En enfermos con HSA se ha comprobado una menor natriuresis y una corrección más rápida de la depleción de volumen con este fármaco. Por otra parte, la administración del mineralocorticoide desde el principio del cuadro puede prevenir la natriuresis y la depleción del VEC en estos pacientes. El efecto secundario más frecuente es la hipopotasemia, descrita en un 70% de los casos, lo que constituye un argumento más a favor de realizar un estrecho control electrolítico en estos pacientes⁹²⁻⁹⁴.

En el SIADH se suele añadir un diurético de asa, como la furosemida, a la restricción de volumen. La acción inhibitoria de la furosemida sobre la reabsorción de sodio en el asa ascendente de Henle impide la formación de un gradiente osmolar en la

médula renal y, por tanto, dificulta la reabsorción de agua libre, aun en presencia de ADH. Se genera una orina hipotónica que contribuye a la liberación del exceso de agua acumulada. En casos refractarios puede emplearse la demeclociclina, un fármaco que compete con la ADH en su receptor renal, y da lugar a un aumento de la excreción de agua libre. No obstante, hay que tener en cuenta que el comienzo clínico de su acción puede tardar varios días y que es potencialmente nefrotóxico, ya que se han descrito casos de fracaso renal agudo asociados a este fármaco.

Recientemente, se han introducido en la clínica fármacos con capacidad de bloquear los receptores V2 de la ADH en el túbulo colector renal, los denominados vaptanes. Estos fármacos pueden llegar a desempeñar un papel importante en el tratamiento de los síndromes hiposmolares hipervolémicos o euvolémicos. Dentro de este grupo se encuentran el conivaptán (Valprisol®), el tolvaptán (Samsca®) y el más recientemente introducido lixivaptán (VPA-985). Los primeros estudios con estos fármacos son prometedores, pues han demostrado que son capaces de producir un progresivo balance de agua libre, aumentando de forma gradual la concentración de sodio plasmático, y con muy pocos efectos secundarios. No se han descrito síndromes de desmielinización osmótica en pacientes tratados con estos fármacos. Como se detalla en otro artículo de esta monografía, el tolvaptán oral en enfermos con SIADH corrige progresivamente la hiponatremia en un corto período de tiempo, sin efectos secundarios importantes a largo plazo^{47,95}.

Sin embargo, hasta el momento hay poca experiencia con el empleo de los antagonistas de la vasopresina en situaciones de síndrome neurológico agudo con edema cerebral: en estas circunstancias, la mayoría de los autores creen que debe seguir utilizándose el suero salino hipertónico, con las precauciones descritas, para la corrección de la hiponatremia⁹⁵⁻⁹⁷.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rabinstein AA, Wijdicks EF. Hyponatremia in critically ill neurological patients. *Neurologist* 2003;9:290-300.
- Peters JP, Welt LG, Sims EA, Orloff J, Needham J. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950;63:57-64.
- Cort JH. Cerebral salt wasting. *Lancet* 1954;266:752-4.
- Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by Pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest* 1953;32:868-78.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957;23:529-42.
- Carter NW, Rector FC Jr, Seldin DW. Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1961;264:67-72.
- Cerdá-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillaron JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández A, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med* 2008;19:249-54.
- 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.
- Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt-wasting syndrome: we need better proof of its existence. *Nephron* 1999;82:110-4.
- Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron* 1999;82:100-9.
- Sterns RH, Silver SM. Cerebral Salt Wasting Versus SIADH: What Difference? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:194-6.
- Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 1990;27:106-8.
- Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 1985;17:137-40.
- Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-9.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson CJ. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;64:250-4.
- Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery* 2009;65:925-36.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009;85:171-5.
- Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2002;50:749-56.
- Agha A, Sherlock M, Phillips J. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol* 2005;152:371-7.
- Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol* 2007;68:387-93.
- Furlan JC, Fehlings MG. Hyponatremia in the acute state after traumatic cervical spinal cord injury. Clinical and neuroanatomic evidence for autonomic dysfunction. *Spine* 2009;34:501-11.
- Brouwer MC, van de Beek D, Heckenberg SGB. Hyponatremia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *Q J Med* 2007;100:37-40.
- Schut ES, De Gans J, Van de Beek D. Community-acquired bacterial meningitis in adults. *Pract Neurol* 2008;8:8-23.
- Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neuroscience* 2010;17:1114-8.

25. Brookes MJ, Gould TH. Cerebral salt wasting syndrome in meningoencephalitis: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:277.
26. Cuadrado Godia E, Cerdá Esteve M, Rodríguez Campello A, Puig de Dou J. Síndrome pierde-sal cerebral en infecciones del sistema nervioso central. *Med Clin (Barc)* 2007;128:278-9.
27. McJunkin JE, De los Reyes EC, Irazuzta JE, Cáceres MJ, Khan RR, Minnich LL, et al. La Crosse encephalitis in children. *N Engl J Med* 2001;345:148-9.
28. Deresiewicz RL, Thaler SJ, Hsu L, Zamani AA. Clinical and neuroradiographic manifestations of eastern equine encephalitis. *N Engl J Med* 1997;336:1867-74.
29. Jeha LE, Sila CA, Lederman RJ, Prayson RA, Isada CM, Gordon SM. West Nile virus infection: a new acute paralytic illness. *Neurology* 2003;61:55-9.
30. Holland NR, Power C, Mathews VP, Glass JD, Forman M, McArthur JC, et al. Cytomegalovirus encephalitis in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Neurology* 1994;44:507-14.
31. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70:1883-90.
32. Colls BM. Guillain-Barré syndrome and hyponatraemia. *Intern Med J* 2003;33:5-9.
33. Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
34. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology* 2005;65:1976-8.
35. Lin CH, Lu CH, Wang FJ, Tsai MH, Chang WN, Tsai NW, et al. Risk factors of oxcarbazepine-induced hyponatremia in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:293-6.
36. Beers E, Van Puijenbroek EP, Bartelink IH, Van der Linden CM, Jansen PA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) or hyponatraemia associated with valproic Acid: four case reports from the Netherlands and a case/non-case analysis of vigibase. *Drug Saf* 2010;33:47-55.
37. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia in relation to treatment with antidepressants: a survey of reports in the World Health Organization data base for spontaneous reporting of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* 1997;17:348-52.
38. Meulendijks D, Manesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: a systematic review of the published evidence. *Drug Saf* 2010;33:101-14.
39. Lenhard T, Kulkens S, Schwab S. Cerebral salt-wasting syndrome in a patient with neuroleptic malignant syndrome. *Arch Neurol* 2007;64:122-5.
40. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20:227-39.
41. Bradley EL, Etheridge MS, Arief AI. Causes of brain damage in patients with severe symptomatic hyponatremia: analysis of 344 patients over 30 years (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005;16:44A.
42. Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine* 1976;55:121-9.
43. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *JAMA* 1992;117:891-7.
44. Wijdicks EF, Sharbrough FW. New-onset seizures in critically ill patients. *Neurology* 1993;43:1042-4.
45. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006;119:71.e1-8.
46. Miyazaki T, Ohmoto K, Hirose T, Fujiki H. Chronic hyponatremia impairs memory in rats: effects of vasopressin antagonist tolvaptan. *J Endocrinol* 2010;206:105-16.
47. Schrier RW, Gross P, Gheorghiadu M. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-112.
48. Nathan BR. Cerebral correlates of hyponatremia. *Neurocritical Care* 2007;6:72-8.
49. Ayus JC, Achinger SG, Arief AI. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;295:F619-F624.
50. Simard M, Nedergaard M. The neurobiology of glia in the context of water and ion homeostasis. *Neuroscience* 2004;129:877-96.
51. Papadopoulos MC, Verkman AS. Aquaporin-4 and brain edema. *Pediatr Nephrol* 2007;22:778-84.
52. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles. *J Clin Invest* 1990;85:1427-35.
53. Ayus JC, Armstrong DL, Arief AI. Effects of hypernatremia in the central nervous system and its therapy in rats and rabbits. *J Physiol* 1996;492.1:243-55.
54. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest* 1995;95:788-93.
55. Arief AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986;314:1529-35.
56. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117:891-7.
57. Arief AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *Br Med J* 1992;304:1218-22.
58. Ayus JC, Arief AI. Brain damage and postoperative hyponatremia: role of gender. *Neurology* 1996;46:323-8.
59. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2003;95:335-43.
60. Huda MS, Boyd A, Skagen K, Wile D, Van Heyningen C, Watson I, et al. Investigation and management of severe hyponatraemia in a hospital setting. *Postgrad Med J* 2006;82:216-9.
61. Wijdicks EF, Vermeulen M, Ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, Van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 1985;18:211-6.s.
62. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1997;40:312-7.
63. Berendes E, Walter M, Cullen P. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 1997;349:245-9.

64. Berger TM, Kistler W, Berendes E, Raufhake C, Walter M. Hyponatremia in a pediatric stroke patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion or cerebral salt wasting? *Crit Care Med* 2002;30:792-5.
65. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998;339:321-8.
66. Steele MK, Gardner DG, Xie PL, Schultz HD. Interactions between ANP and ANG II in regulating blood pressure and sympathetic outflow. *Am J Physiol* 1991;260:R1145-1151.
67. Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK. More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:309-15.
68. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med* 2002;13:9-14.
69. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, et al. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* 1996;46:500-8.
70. Shimoda M, Yamada S, Yamamoto I, Tsugane R, Sato O. Atrial natriuretic polypeptide in patients with subarachnoid haemorrhage due to aneurysmal rupture. Correlation to hyponatremia. *Acta Neurochir (Wien)* 1989;97:53-61.
71. 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.
72. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998;29:1584-7.
73. Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol* 2006;35:261-3.
74. Agha A, Sherlock M, Thompson CJ. Post-traumatic hyponatraemia due to acute hypopituitarism. *QJM* 2005;98:463-4.
75. Moller K, Larsen FS, Bie P. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone and fluid restriction in meningitis: how strong is the evidence? *Scand J Infect Dis* 2001;33:13-26.
76. Brookes MJ, Gould TH. Cerebral salt wasting syndrome in meningoencephalitis: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:277.
77. Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994;35:181-8.
78. De Bragança AC, Moyses ZP, Magaldi AJ. Carbamazepine can induce kidney water absorption by increasing aquaporin 2 expression. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3840-5.
79. Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995;99:348-55.
80. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:459-81.
81. Powner DJ, Hergenroeder GW, Awili M, Atik MA, Robertson C. Hyponatremia and comparison of NT-pro-BNP concentrations in blood samples from jugular bulb and arterial sites after traumatic brain injury in adults: A pilot study. *Neurocrit Care* 2007; 7:119-23.
82. Baker EA, Tian Y, Adler S, Verbalis JG. Blood-brain barrier disruption and complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. *Exp Neurol* 2000;165:221-30.
83. López-Sendón Moreno J, Vera Lechuga R, Estévez Santé S, Navacerrada Barrero FJ, Corral Corral I. Mielinolisis central pontina y extrapontina: cuadro clínico, resonancia magnética cerebral y evolución en 13 pacientes. *Neurología* 2009;24:165-9.
84. Serrano-Castro PJ, Alonso-Verdegay G, López-Martínez G, Arjona-Padillo A, Callejón JR, Olmedo VM, et al. Possible case of peripheral osmotic demyelination syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:331-2.
85. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. *Ann Intern Med* 1987;107:656-64.
86. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 1994;4:1522-30.
87. Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987;317:1190-5.
88. Oh MS, Kim HJ, Carroll JH. Recommendations for treatment of symptomatic hyponatremia. *Nephron* 1995;70:143-50.
89. Chua GC, Sitoh YY, Lim CC, Chua HC, Ng PY. MRI findings in osmotic myelinolysis. *Clin Radiol* 2002;57:800-6.
90. Ruzek KA, Campeau NG, Millar GM. Early diagnosis of central pontine myelinolysis with difusión-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2004;25:210-3.
91. Flear CT, Gill GV, Burn J. Hyponatraemia: mechanisms and management. *Lancet* 1981;2(8236):26-31.
92. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857-65.
93. Reeder RF, Harbaugh RE. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Neurosurg* 1989;70:201-6.
94. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-12.
95. Leich RW, Greenberg A. When is it appropriate to use vasopressin receptor antagonists? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1054-8.
96. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet* 2008;371:1624-32.
97. Greenberg A, Leich RW. Treatment of chronic hyponatremia: now we know how, but do we know when or if? *J Am Soc Nephrol* 2010;21:552-5.