

Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento

R. Alcázar¹, A. Tejedor², C. Quereda³

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid

³ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):3-12

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11170

RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente de la práctica clínica y se acompaña de elevada morbimortalidad. Se produce por una alteración en los mecanismos que regulan el agua, habitualmente por una disminución en la capacidad renal de eliminar agua libre secundaria a un aumento de hormona antidiurética circulante, bien primario (como ocurre en el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética [SIADH]), bien secundario a hipovolemia, a la disminución del volumen arterial circulante eficaz, a náuseas, dolor, estrés, o bien por el empleo de determinados fármacos. La cuantificación de la eliminación renal de agua libre puede simplificarse comparando el Na_o y K_o con el Na_p . Si $Na_o + K_o > Na_p$, habrá reabsorción renal de agua. Si $Na_o + K_o < Na_p$, habrá eliminación renal de agua libre. Esta comparación es muy útil tanto para el diagnóstico diferencial de las hiponatremias como para la toma de decisiones terapéuticas. Se detalla el diagnóstico diferencial de las hiponatremias y la importancia de la estimación del volumen extracelular para categorizar las principales causas de hiponatremia. En el tratamiento de la hiponatremia se distinguen dos situaciones. La primera es el tratamiento de la hiponatremia muy sintomática, habitualmente aguda (<48 horas), en la que siempre puede identificarse un aporte de agua libre como desencadenante del cuadro. El objetivo es evitar la mortalidad asociada a la encefalopatía hiponatémica mediante la administración de suero salino hipertónico. La segunda situación es el tratamiento de la hiponatremia crónica (>48 h), habitualmente con escasa sintomatología neurológica. El objetivo es corregir de forma lenta la natremia para evitar complicaciones neurológicas derivadas de una corrección excesivamente rápida. En ambas situaciones es necesario controlar con frecuencia tanto la clínica como la evolución de los electrolitos en sangre y en orina. Se resalta la utilidad de los vaptanes en el tratamiento de la hiponatremia crónica normovolémica y su posible uso en la hiponatremia crónica leve.

CASO CLÍNICO

Avisan para valorar a una mujer de 82 años por obnubilación y sodio sérico de 112 mEq/l. Tenía antecedentes de fibrilación auricular, anticoagulada, y de hipertensión arterial en tratamiento con hidroclorotiazida. Un mes antes había iniciado tratamiento con fluoxetina por síndrome depresivo. En los últimos tres días la familia nota deterioro progresivo del nivel de conciencia, motivo por el que trasladan a la paciente a urgencias. No se objetiva focalidad neurológica en la exploración física de la paciente que sí está muy obnubilada. Presión arterial (PA): 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca (FC), 71 lpm, sin cambios ortostáticos. Saturación O_2 : 95%. Una tomografía computarizada (TC) cerebral no mostró alteraciones que indicaran la existencia de patología isquémica o inflamatoria agu-

da. Las pruebas complementarias mostraron Na_p : 112 mEq/l, K_p : 2,9 mEq/l, Osm_p : 243 mOsm/kg, Na_o : 84 mEq/l, K_o : 31 mEq/l. Se indicó suero salino hipertónico 0,5 ml/kg/h, CIK intravenoso y se suspendió toda medicación oral. A las ocho horas la natremia era de 116 mEq/l y la paciente había recuperado el nivel de conciencia. Se suspendió la perfusión de salino hipertónico y se inició tratamiento con restricción hídrica y aportes orales de potasio. El sodio plasmático a las 24, a las 48 y a las 72 horas fue de 114, 118 y 128 mEq/l, respectivamente, y las diuresis fueron de 1.200, 2.100 y 5.200 ml/24 horas, respectivamente. Ante el último dato de laboratorio se indicó suero glucosado al 5% y desmopresina a dosis de 2 μ g intravenosos.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia representa una manifestación bioquímica de múltiples enfermedades y se define como la concentración sérica de sodio (Na_p) inferior o igual a 135 mEq/l. Es el trastorno

Correspondencia: Roberto Alcázar

Servicio de Nefrología.

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid.

ralcazar@senefro.org

CONCEPTOS CLAVE

1. La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario y se produce por una alteración en los mecanismos que regulan el balance de agua.
2. El diagnóstico diferencial de las hiponatremias se simplifica mucho contestando a tres sencillas cuestiones: ¿la hiponatremia es real?, ¿la dilución de la orina es la máxima posible?, ¿cómo está el volumen extracelular?
3. El tratamiento de la hiponatremia debe abordarse de forma sistemática teniendo en cuenta la sintomatología, la rapidez de insaturación y la volemia.
4. La corrección de la hiponatremia debe ser lenta (<8 mEq/l/día) para evitar complicaciones neurológicas derivadas de una corrección excesivamente rápida y exige una monitorización clínica y analítica frecuente.

electrolítico más frecuente en la medicina clínica y puede llegar a afectar al 15-30% de los pacientes hospitalizados¹. Como se detalla en otro artículo de esta monografía dedicado a la epidemiología de la hiponatremia, no hay muchos estudios sobre incidencia global, aunque sí en determinados contextos hospitalarios o comunitarios, como puede ser en servicios quirúrgicos, o de cuidados intensivos, o en centros geriátricos. Sí se sabe que hay toda una serie de circunstancias clínicas en las que hay más prevalencia de hiponatremia y que son analizadas de forma individualizada en esta monografía (neoplasias, neurocirugía, enfermedades cardíacas y pulmonares), y una población más susceptible (niños, ancianos y mujeres en edad fértil)².

La trascendencia de la hiponatremia estriba no sólo en su frecuencia, sino también en su elevada morbimortalidad y en el hecho de que en muchas ocasiones no se diagnostica y se trata adecuadamente. La tasa de mortalidad de los pacientes hiponatremicos es muy superior a la de los pacientes normonatremicos, probablemente por las patologías comórbidas a las que se asocia. Por otra parte, en los últimos años se están describiendo complicaciones de la hiponatremia leve (126-135 mEq/l), hasta hace poco considerada asintomática, como son los trastornos del equilibrio, el riesgo aumentado de fracturas y la osteoporosis³. En una cohorte de 98.000 pacientes estudiados de forma prospectiva durante cinco años tras el alta hospitalaria, se muestra cómo cualquier grado de hiponatremia a partir de 135 mEq/l es un factor predictivo independiente de mortalidad⁴. La hiponatremia aumenta las estancias hospitalarias y en análisis de coste se ha estimado que incrementa los costes médicos directos en un 41% a los seis meses y en un 46% a los 12 meses de seguimiento⁵.

Por tanto, hay ya muchos estudios que muestran que todo grado de hiponatremia se asocia con un aumento en la morbimortalidad, en las estancias hospitalarias y en los costes. Estos trabajos, sin embargo, no responden a la cuestión de si la normalización de la natremia puede disminuir la morbimortalidad y los costes económicos de este tras-

torno electrolítico. Alguna evidencia indirecta, sin embargo, muestra que la mortalidad se reduce con el tratamiento efectivo de la hiponatremia^{4,6}. También se debate sobre si es la propia hiponatremia la responsable de la mayor morbimortalidad o sólo representa un marcador de la gravedad de la enfermedad subyacente, ya que la mayoría de los pacientes con hiponatremias, incluso graves, no fallecen de las clásicas complicaciones neurológicas de este trastorno electrolítico, sino de un agravamiento de su enfermedad de base⁷. Es probable, sin embargo, que la hiponatremia sí contribuya a la disfunción orgánica, al agravamiento de la enfermedad crónica del paciente y, por tanto, de forma indirecta a la mayor mortalidad observada. En este sentido cada vez hay más datos que relacionan la hiponatremia con alteraciones metabólicas adversas, como son una respuesta inotrópica negativa, disminución de la gluconeogénesis hepática, aumento de la resistencia insulínica y alteración del remodelamiento óseo⁸.

FUNDAMENTOS FISIOLÓGICOS DEL EQUILIBRIO HÍDRICO

Los mecanismos que regulan el agua, aunque con algún elemento en común, son distintos a los mecanismos que regulan el sodio. En la regulación del balance del agua el principal objetivo es mantener constante la osmolalidad del agua extracelular y su distribución relativa en los distintos compartimentos (tabla 1). La concentración de Na_p nos permite conocer la osmolalidad del líquido extracelular y, por tanto, la del líquido intracelular, que será idéntica, ya que la membrana celular que separa ambos compartimentos es permeable al agua. En la regulación del sodio, sin embargo, el objetivo es mantener el volumen extracelular que dependerá de la cantidad total de Na y no de su concentración plasmática. Las diferencias entre la fisiología del agua y del sodio y sus mecanismos reguladores se recogen en la tabla 2.

Tabla 1. Distribución del agua corporal

Compartimento	Porcentaje del peso corporal
Total	
- Hombre	60
- Mujer	50
Líquido intracelular (LIC)	40
Líquido extracelular (LEC)	20
- Agua del plasma	4
- Agua intersticial	16

La hiponatremia es, por tanto, un trastorno del agua, producido la mayoría de las veces por una ganancia neta de agua y no implica que haya más o menos sodio. La regulación del sodio no es el principal determinante de la hiponatremia, por lo que la volemia podrá estar aumentada, ser normal o encontrarse disminuida, lo que resultará, eso sí, relevante para el diagnóstico diferencial, como se verá más adelante^{1,9}.

La osmolalidad plasmática normal oscila entre 280 y 295 mOsm/kg. Variaciones del 1 al 2% desencadenan los mecanismos necesarios para corregirla, que son la sed y la capacidad de concentrar la orina en caso de hiperosmolalidad, y la excreción renal de agua para corregir la hiposmolalidad.

El cambio de la osmolalidad se detecta en el *hipotálamo* donde se encuentran los osmorreceptores que estimularán al *centro de la sed* (que regulará la ingesta de agua) y la liberación de *vasopresina u hormona antidiurética* (ADH) (que regulará la eliminación de agua).

En condiciones fisiológicas, un paciente de edad media sin ningún tipo de disfunción renal es capaz de formar cada día 180 litros de ultrafiltrado del plasma, de los que reabsorberá más del 80% a lo largo de la nefrona proximal.

Cada día, 20 litros de orina constituida mayoritariamente por agua, cloro y sodio, y algo de potasio, alcanza el asa as-

cedente de Henle. A lo largo de la misma se produce una reabsorción selectiva de electrolitos, pero no de agua, lo que tiene como resultado un aumento de la osmolalidad del intersticio medular hasta 900 mOsm/kg, al mismo tiempo que la osmolalidad de la orina a lo largo del túbulo va disminuyendo cada vez más. Al llegar al túbulo colector hay 20 litros de orina, con una osmolalidad en torno a 50 mOsm/kg. Cuando la orina atraviesa el túbulo colector, una buena parte de la urea que contiene se equilibrará con el intersticio medular, lo que aumentará la osmolalidad del mismo desde 900 hasta 1.500 mOsm/kg. Para esto es necesario ingerir suficientes proteínas que generen urea. Se estima que 10 g de proteínas producen 3 g de urea. La producción diaria de urea se estima en unos 3-6 g/día^{9,10}.

La ingesta hídrica y electrolítica del sujeto determinará cuántos de los 20 litros de orina se van a reabsorber y cuántos se van a eliminar formando la orina con su volumen y concentración final:

Regulación del balance de agua

El agua ingerida se reparte en poco tiempo (30 a 120 minutos) entre el espacio extracelular y el intracelular. Al extracelular va un cuarto del volumen total, y al intracelular tres cuartos (tabla 1). El volumen extracelular resulta diluido, y la osmolalidad baja, habitualmente no más de 4 mOsm/kg (la natremia se reduce no más de 2 mEq/l). El volumen intracelular se expande, con reducciones simultáneas en la osmolalidad intracelular. El cambio de volumen intracelular es detectado por las células de los núcleos supraóptico y paraventricular del suelo del tercer ventrículo, inhibiendo parcialmente la síntesis local de ADH, su transporte a través del tallo de la hipófisis y su secreción en la neurohipófisis.

La reducción en la secreción de ADH hace que el túbulo colector sea más impermeable al agua. La ADH actúa uniéndose a receptores específicos en los túbulos colectores (V2), cuya activa-

Tabla 2. Comparación de los mecanismos que regulan el sodio y el agua

	Mecanismos que regulan el sodio	Mecanismos que regulan el agua
Objetivo	Regular el volumen extracelular	Regular la tonicidad del agua corporal total
¿Qué miden?	Volumen circulante eficaz	Osmolalidad plasmática
Sensores aferentes	Detectan cambios en el volumen circulante eficaz: seno carotídeo, auricular, arteriola aferente	Detectan cambios en la osmolalidad: osmorreceptores hipotalámicos
Acciones eferentes	Modifican la excreción renal de sodio: FG, SNS, SRA-aldosterona, prostaglandinas, péptidos natriuréticos, ADH	Modifican: - Ingesta de agua: por la sed - Excreción de agua: por la ADH

FG: filtrado glomerular; SNS: sistema nervioso simpático; SRA: sistema renina-angiotensina; ADH: hormona antidiurética. Modificado de referencia 1.

ción induce la inserción de *acuaporina 2* (AQP-2) en la membrana luminal del túbulo colector medular, formando canales permeables al agua a través de los cuales se reabsorbe agua hacia el intersticio renal. Por tanto, en presencia de ADH disminuye el flujo urinario y aumenta la osmolalidad urinaria. En ausencia de ADH, se incrementará el flujo urinario, disminuyendo la osmolalidad urinaria. En función de si actúa o no, la osmolalidad urinaria oscilará entre 1.200 y 50 mOsmol/kg, siempre que exista una cantidad mínima de osmoles (50 mOsmoles por cada litro de agua) para ser excretados^{10,11}.

Regulación del balance de electrolitos

La ingesta de sal produce respuestas algo más complejas. Se reabsorbe también rápidamente, alcanzando la circulación hepática a través de la vena porta y, posteriormente, las cavidades derechas, el lecho pulmonar y el árbol arterial. A lo largo del recorrido, la mayor osmolalidad plasmática inducida por los nuevos osmoles exógenos recluta agua procedente del volumen intracelular, aumentando inicialmente el volumen plasmático, y de modo más tardío todo el volumen extracelular. La expansión de volumen hepático inicia reflejos parasimpáticos (neumogástrico) hacia el hipotálamo que desencadenan la secreción de factores natriuréticos similares a la ouabaína. En la aurícula derecha, la expansión causa secreción directa de péptido natriurético auricular. También es el corazón el implicado en la secreción del BNP (*brain natriuretic peptide*). Por otro lado, las aferencias desde el pulmón y los barorreceptores del árbol arterial hacia el hipotálamo inhiben el flujo adrenérgico. Por último, la misma expansión de volumen plasmático es detectada en la arteriola aferente reduciendo la secreción local de renina. Cuando la perfusión renal es normal, la activación del eje renina-angiotensina es baja, y desciende aún más por la inhibición adrenérgica. El resultado final es un aumento en la presión de filtración, un incremento en el filtrado glomerular y la inhibición del transporte de sodio en el túbulo colector, con mayor excreción de Na⁺, con el arrastre correspondiente de K⁺, Cl⁻ y agua. El gradiente transtubular de K⁺ se mantiene en cifras comprendidas entre 4 y 7.

La ingesta de sal, por tanto, induce diuresis de agua y sal. La pérdida forzada de agua estimula la secreción de ADH, y si el sujeto no bebe agua, se va produciendo una hemoconcentración progresiva, con hipernatremia progresiva^{1,9,10}.

Hemos visto cómo cualquier factor que interfiera con el mecanismo dependiente de ADH alterará la capacidad de concentrar o diluir la orina. La producción de ADH también se estimula por disminución del volumen eficaz circulante, náuseas, estrés, dolor, temperatura, fármacos y otros mediadores hormonales. Hay que tener presente que los mecanismos homeostáticos que regulan la volemia dominan sobre los mecanismos que mantienen la osmolalidad, lo que explica la mayor frecuencia de hiponatremia en aquellas enfermedades que cursan con una disminución de la volemia

(hiponatremia hipovolémica) o con un aumento de la hipervolemia en el seno de un volumen circulante eficaz disminuido (como ocurre en la insuficiencia cardíaca o en la hepatopatía crónica descompensada).

CUANTIFICACIÓN DE LA EXCRECIÓN RENAL DE AGUA

Para medir la cantidad de agua libre de solutos que el riñón excreta se utiliza clásicamente el aclaramiento de agua libre (CH₂O):

$$CH_2O = V (1 - Osm_o/Osm_p),$$

V = volumen de orina (en el período de tiempo estudiado).

Un valor positivo indica que se está excretando agua libre. Un valor negativo indica que el riñón está reabsorbiendo agua.

Dado que la osmolalidad no siempre está disponible en los laboratorios, y a que en la osmolalidad influye la urea que no genera gradiente osmótico, para cuantificar la excreción renal de agua se utiliza más el *aclaramiento de agua libre de electrolitos* (CH₂O_e), en el que se compara la eliminación urinaria de cationes (Na_o y K_o) con el sodio plasmático (Na_p).

$$CH_2O_e = V [1 - (Na_o + K_o/Na_p)]$$

El CH₂O_e es especialmente útil en casos de SIADH o natriuresis cerebral, cuando la Osm_o puede ofrecer una información confusa. A este aspecto técnico se añade el práctico, y es que la mejor forma de saber si el sujeto está eliminando o no un exceso de agua es comparar el Na_o y K_o con el Na_p^{1,9}:

Si Na_o + K_o > Na_p, el sujeto está reabsorbiendo agua.

Si Na_o + K_o < Na_p, el sujeto se está deshaciendo de agua.

CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPONATREMIA

Ante una hiponatremia debe confirmarse que realmente se trata de una situación hiposmolar, ya que no siempre coinciden (figura 1). Es el caso de la hiperlipemia o hiperproteinemia grave, en las que hay una mayor proporción relativa de volumen plasmático ocupada por lípidos o proteínas (seudohiponatremia), o si se añaden al espacio extracelular solutos que aumentarán la osmolalidad, como en la hiperglucemia, o en la administración de manitol, facilitando el paso de agua del espacio intracelular al extracelular con el consiguiente descenso dilucional del sodio sérico. Se estima que por cada aumento en 100 mg de la glucemia por encima de 100 mg/dl el Na_p disminuye en 1,6 mEq/l.

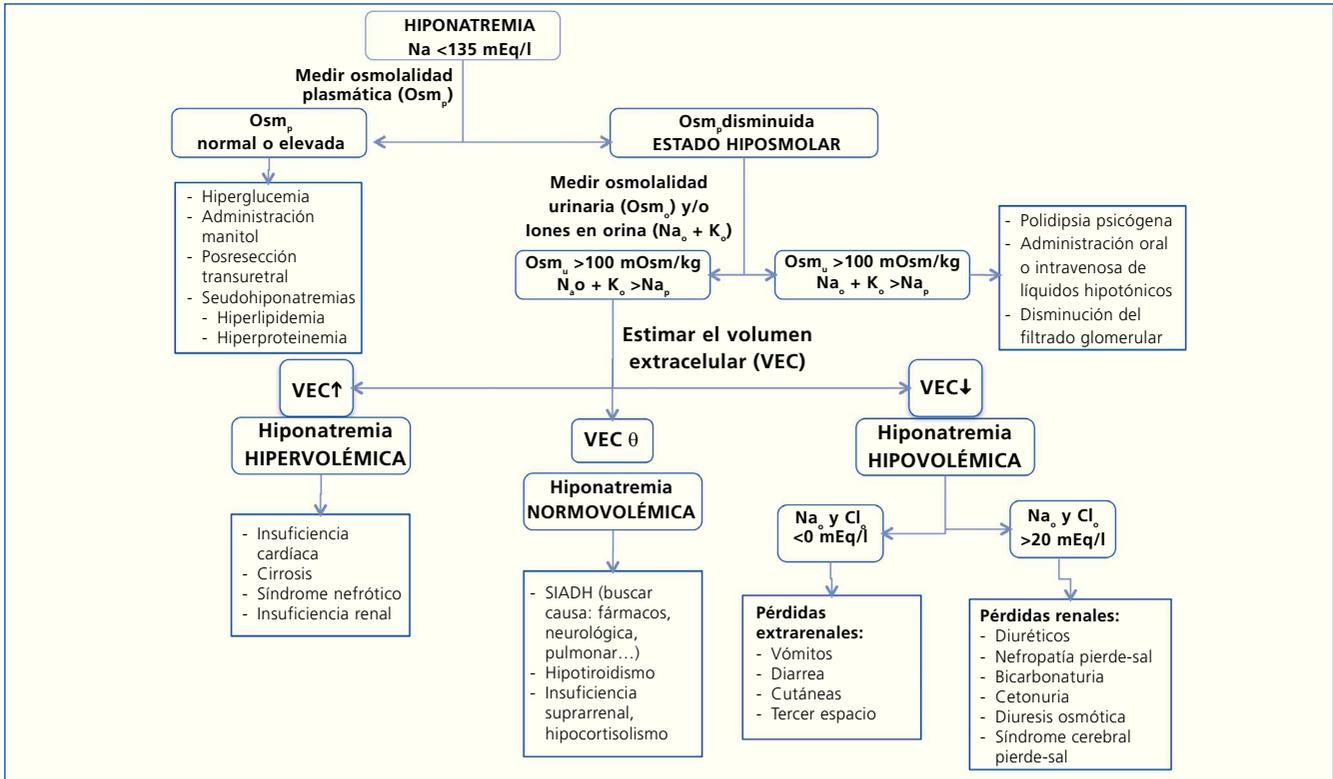


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de las hiponatremias.

Una vez confirmada la hiponatremia hiposmolar, la estimación clínica del volumen extracelular junto con la determinación de los iones en orina permite una aproximación etiológica del trastorno electrolítico y facilita la toma de decisiones respecto al tratamiento inicial. Se distinguen así tres grupos de hiponatremia: hiponatremia hipervolémica, normovolémica e hipovolémica (figura 1).

Hiponatremia hipovolémica

El volumen extracelular está disminuido por una pérdida de sodio y agua, renal o extrarrenal. La liberación no osmótica de ADH por la hipovolemia disminuirá la eliminación de agua libre, agravando y perpetuando la hiponatremia. La mayoría de las veces es fácil diagnosticarla con una anamnesis y exploración física cuidadosa (hipotensión ortostática, taquicardia, sequedad de mucosas). Los datos de laboratorio pueden contribuir al diagnóstico (aumento en la urea, creatinina, ácido úrico, relación urea/creatinina plasmáticos); en las pérdidas extrarrenales el Na urinario y la fracción de excreción de sodio estarán disminuidos^{1,12,13}.

Hiponatremia normovolémica

El volumen extracelular y el sodio corporal total son prácticamente normales, pero hay una ganancia neta de agua habitualmente por una secreción inadecuada de ADH (SIADH). Los

hallazgos de la exploración física no muestran datos que indiquen la presencia de hipovolemia o de hipervolemia. Para confirmar el diagnóstico de SIADH deben excluirse las alteraciones endocrinas (hipotiroidismo, déficit de glucocorticoides) y las causas fisiológicas de liberación no osmótica de ADH como la ansiedad, el dolor, las náuseas y los vómitos, muy relevantes en los pacientes quirúrgicos¹⁴. En otro artículo de esta monografía se detallan las exploraciones complementarias que deben realizarse para confirmar el diagnóstico de SIADH.

Hiponatremia hipervolémica

El volumen extracelular, el sodio y, sobre todo, el agua corporal total están aumentados. Las situaciones clínicas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca y la cirrosis hepática, en las que el volumen extracelular está aumentado y, sin embargo, el volumen arterial circulante eficaz está disminuido, estimulándose los mecanismos renales de reabsorción de sodio y agua en segmentos proximales, así como la sed y la liberación de ADH que disminuirá la eliminación renal de agua libre. Dado que no se puede medir fácilmente el volumen circulante eficaz, los hallazgos de la anamnesis y los signos clínicos de sobrecarga de volumen (edema periférico, edema pulmonar, ascitis), permiten categorizar esta forma de hiponatremia. Otros hallazgos de laboratorio que pueden ser útiles para el diagnóstico son la elevación de los péptidos na-

truréticos y los parámetros que indican una situación funcional *prerenal*, como consecuencia de la activación del sistema renina-angiotensina (Na urinario disminuido en ausencia de diuréticos, relación urea/creatinina plasmática elevadas, elevación del ácido úrico, entre otros)^{1,9,12}.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

El tratamiento de la hiponatremia habitualmente ha sido considerado como complejo por múltiples razones: no siempre hay una buena correlación entre la natremia y la sintomatología. Los síntomas muchas veces son sutiles y pueden enmascarse por los propios derivados de la situación clínica del paciente, en especial en ancianos con importante comorbilidad. Por otra parte, el tratamiento de la hiponatremia con soluciones hipertónicas puede generar complicaciones neurológicas permanentes e incluso la muerte. Además, la corrección debe calcularse con fórmulas que no son de uso rutinario y el paciente debe ser monitorizado de forma estrecha, tanto clínicamente como con controles analíticos en sangre y en orina para mantener una tasa de corrección adecuada. En los últimos años, además, hay otras circunstancias que deben tenerse en cuenta, como son el reconocimiento de que incluso hiponatremias leves (126-134 mEq/l) son sintomáticas, y la disponibilidad de los vaptanes, fármacos aquaréticos que permiten aumentar la excreción de agua libre y corregir la hiponatremia¹⁵.

Las guías para el tratamiento de la hiponatremia están basadas fundamentalmente en estudios retrospectivos y en la opinión de expertos, ya que hay pocos estudios prospectivos disponibles¹². Sin embargo, el tratamiento de la hiponatremia puede simplificarse sobremanera si se aborda de una forma sistemática partiendo de unas preguntas muy sencillas¹⁶:

1. ¿La hiponatremia es sintomática? De serlo, se trata de una urgencia médica y debe tratarse precozmente con suero salino hipertónico.
2. ¿La hiponatremia es aguda o crónica (>48 horas de evolución)? Muy relevante para establecer la tasa de corrección. Si no se conoce el tiempo debe asumirse que se trata de una hiponatremia crónica y, por tanto, con mayor riesgo de desmielinización osmótica si la corrección se hace demasiado rápido.
3. ¿Cómo está la volemia? Nos va a indicar el tipo de tratamiento que debe seguirse. Las hiponatremias hipovolémicas se tratarán reponiendo la volemia con suero salino fisiológico, mientras que en las normovolémicas e hipervolémicas se restringirá el aporte hídrico y se establecerán estrategias terapéuticas para aumentar el aclaramiento renal de agua libre.

Tratamiento de la hiponatremia sintomática y/o hiponatremia aguda

Las complicaciones clínicas más temibles de la hiponatremia derivan del edema cerebral (tabla 3). Como se detalla en otro artículo de esta monografía («Hiponatremia y sistema nervioso cen-

tral»), el cráneo limita la capacidad de edema del cerebro (hasta un 8% del volumen del encéfalo). Ante el descenso de la osmolaridad extracelular, se inician dos respuestas adaptativas para limitar el edema cerebral¹⁷. La primera es precoz (1-3 horas) y consiste en disminuir la formación y aumentar la reabsorción del líquido cefalorraquídeo, así como en aumentar de forma activa la extrusión celular de electrolitos por parte de los astrocitos. La segunda es lenta, lleva aproximadamente 48 horas y consiste en la pérdida de osmoles intracelulares activos como aminoácidos, fosfocreatina y mionositol. Esta adaptación explica algunas cuestiones muy relevantes relacionadas con el tratamiento de la hiponatremia:

1. La mayoría de las hiponatremias con sintomatología neurológica grave son agudas (porque no ha habido tiempo para la adaptación crónica del encéfalo). A veces puede aparecer sintomatología neurológica grave en las hiponatremias crónicas. En estos casos suele tratarse de hiponatremias muy profundas (<115 mEq/l) y casi siempre puede identificarse una sobrecarga puntual de agua libre como desencadenante⁹.
2. La sintomatología neurológica puede aparecer con natremias no demasiado bajas, incluso con Na >125 mEq/l, en función del grado de sobrecarga hídrica y del tiempo de instauración. Los grupos que tienen mayor riesgo de sintomatología neurológica son los niños, por su mayor relación encéfalo/volumen intracraneal, las mujeres fértiles, ya que los estrógenos disminuyen la adaptación cerebral, los pacientes con enfermedades inflamatorias del sistema nervioso central (SNC) (meningitis, tumores, hemorragias), ya que

Tabla 3. Sintomatología neurológica de la hiponatremia

Síntomas leves (Na_p 130-135 mEq/l)^a

- Cefalea
- Irritabilidad
- Déficit de atención
- Alteraciones de la memoria
- Trastornos de la marcha, inestabilidad
- Depresión

Síntomas moderados (Na_p 120-130 mEq/l)^a

- Náuseas, vómitos
- Confusión, desorientación
- Somnolencia, bradipsiquia

Síntomas graves (Na_p <120 mEq/l)^a

- Estupor
- Convulsiones
- Coma
- Depresión respiratoria

^aLas cifras son orientativas. Puede haber sintomatología grave con natremias más elevadas en función del grado de sobrecarga hídrica y de la rapidez de instauración y viceversa.
Na_p: sodio plasmático.

tienen el volumen encefálico afectado y las hiponatremias que coexisten con hipoxemia, en las que la adaptación aguda a la hiposmolalidad (que es un proceso activo) está afectada¹⁸.

3. La corrección en las hiponatremias crónicas debe ser lenta, y exige una monitorización muy estrecha, a fin de permitir al cerebro incorporar de nuevo los osmoles de los que se ha desembarazado durante la hiposmolalidad.

Las principales causas de hiponatremia aguda en adultos son la postoperatoria, la asociada con el ejercicio (corredores de maratón), la potomanía y la ingesta de la droga éxtasis, junto con importantes cantidades de agua. Siempre hay que buscar un aporte de agua libre, la mayoría de las veces fácilmente deducible de la historia clínica, si bien otras veces puede no ser tan evidente, como en la recuperación del íleo paralítico, que se acompaña de la absorción intestinal de grandes cantidades de líquido hipotónico retenido⁹.

El tratamiento de la hiponatremia aguda se resume en la figura 2. El objetivo es aumentar la natremia en torno a 5 mEq/l. Se basa en la administración de solución salina hipertónica al 3% a dosis de 0,5 ml/kg/h o 1-2 ml/kg/h si la sintomatología

es grave. La *evaluación analítica debe hacerse a las dos horas* para valorar la respuesta terapéutica y aumentar (en caso de que el Na_p haya aumentado menos de 1 mEq/l) o suspender la perfusión de suero salino hipertónico (si la natremia ha aumentado más de 6 mEq/l). Puede asociarse furosemida en caso de que exista una situación edematosa o si la osmolalidad urinaria es >350 mOsm/kg¹².

Otras consideraciones importantes en el tratamiento de la hiponatremia aguda son las siguientes¹:

1. Se interrumpirá la perfusión de suero salino hipertónico cuando se alcance uno de los tres criterios siguientes:
 - a) Se resuelven los síntomas.
 - b) Se alcance una corrección total de 8 mEq/l en 24 horas.
 - c) Se alcance una natremia superior a 120 mEq/l, si bien éste es un criterio variable ya que, como se ha comentado con anterioridad, puede haber hiponatremias sintomáticas graves con cifras superiores a ésta.
2. El tratamiento con suero salino hipertónico implica controles analíticos frecuentes (preferiblemente cada dos horas, pero al menos cada cuatro horas). No sólo debe monitorizarse el sodio plasmático, sino también los electrolitos en orina, de forma que los líquidos que se administren por vía parenteral tengan siempre una mayor tonicidad que la orina.

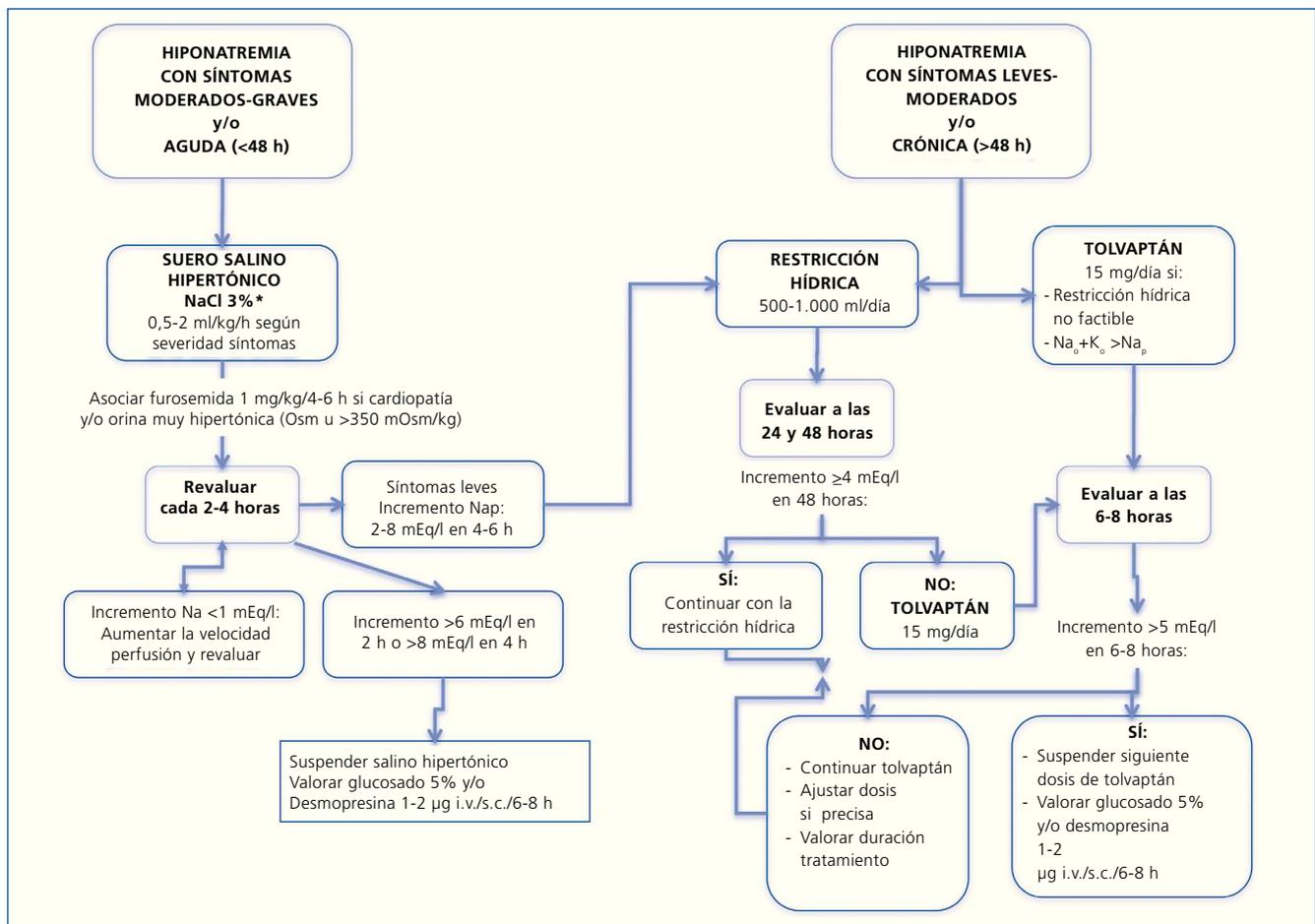


Figura 2. Algoritmo terapéutico de las hiponatremias.

3. Si la corrección ha sido «excesiva» (más de 8 mmol/l en cuatro-seis horas o $\text{Na}_p > 130$ mEq/l), hay que valorar el aporte de agua libre (agua oral o suero glucosado al 5%), e incluso desmopresina, especialmente si la diuresis es amplia o si la osmolalidad urinaria es < 200 mOsm/kg¹⁹. En un trabajo reciente, la desmopresina permitió disminuir la concentración de sodio en 2-9 mEq/l en 14 de 20 pacientes en quienes se produjo una hipercorrección de la hiponatremia, sin secuelas clínicas²⁰.
4. Si se ha corregido la natremia en 5 mEq/l y persiste la sintomatología neurológica, habrá que sospechar otra causa subyacente.
5. La natremia obtenida de una vena periférica poco después de una convulsión puede ser superior a la real (hasta en 10 mEq/l)^{9,19}. Las células musculares durante la convulsión aumentan temporalmente su osmolalidad intracelular captando agua del espacio extracelular y aumentando de manera local la natremia que medimos y que no reflejará la natremia arterial y, por tanto, la hiposmolalidad real del SNC.

Tratamiento de la hiponatremia crónica

El edema cerebral y, por tanto, la sintomatología neurológica, no son llamativos en la mayoría de los casos de hiponatremia crónica, ya que ha habido tiempo suficiente para que el cerebro se adapte a la hiposmolalidad perdiendo solutos intracelulares. Es por ello por lo que pacientes con natremias incluso inferiores a 100 mEq/l sólo muestran síntomas neurológicos leves o moderados^{17,21}. En el abordaje terapéutico de la hiponatremia crónica deben tenerse en cuenta:

1. Ritmo de corrección. Debe ser muy lento, para dar tiempo a que el cerebro se adapte al aumento de la osmolalidad. La principal y temida complicación de una corrección inapropiadamente rápida es la mielinólisis pontina o desmielinización osmótica que se describe ampliamente en otro artículo de esta monografía. De forma resumida, es la consecuencia de la rotura de la barrera hematoencefálica y de la muerte de los oligodendrocitos (células productoras de mielina), como consecuencia de la deshidratación celular secundaria al nuevo ambiente osmolar más

hipertónico respecto al intracelular cerebral que no ha tenido tiempo de captar nuevos osmoles orgánicos, particularmente el mioinositol. Las áreas más afectadas son las de la protuberancia, de ahí el término mielinólisis pontina, si bien otras áreas pueden verse afectadas. Su expresión clínica se retrasa varios días y es variable, según la zona afectada, e incluye tetraparesia progresiva subaguda, parálisis pseudobulbar, ataxia, movimientos extrapiramidales, convulsiones, parálisis respiratoria, alteraciones de la conciencia y, en muchos casos, la muerte^{17,22,23}. La principal medida terapéutica es la prevención, evitando correcciones que superen los 8-10 mEq/l en las primeras 24 horas y los 18 mEq/l en las primeras 48 horas de tratamiento. Estos límites deben considerarse los máximos, no los objetivos terapéuticos. Los pacientes con mayor riesgo de desarrollar desmielinización osmótica son los ancianos frágiles, los malnutridos y aquellos que tienen hipopotasemia. En estos casos se aconseja no superar los 4 mEq/l de corrección diaria^{19,23,24}.

2. En la hiponatremia crónica siempre hay una circunstancia que limitará la excreción de agua libre, habitualmente un exceso de ADH circulante. Si durante la corrección de la hiponatremia desaparece esta limitación a la eliminación de agua libre (p. ej., se suspende un fármaco que producía un SIADH), puede producirse una corrección excesiva de la natremia, lo que obliga a monitorizar con frecuencia los electrolitos en sangre y orina. En la tabla 4 se detallan las circunstancias de mayor riesgo para una rápida corrección de la hiponatremia^{19,21}.

Con las premisas anteriores el tratamiento de la hiponatremia crónica dependerá de la situación del volumen extracelular y de la enfermedad de base. Los tratamientos concretos se detallan en los distintos artículos de esta monografía. De forma genérica:

Hiponatremia hipovolémica

El objetivo terapéutico es restaurar la volemia con soluciones salinas isotónicas (suero salino al 0,9%). Tras la normalización del volumen extracelular el paciente será capaz de desembarazarse del exceso de agua libre. En caso contrario

Tabla 4. Causas de hiponatremia con riesgo de corrección rápida de la natremia durante el tratamiento

Causa	Mecanismo
Tiazidas en ancianos	La suspensión de la tiazida restaura la capacidad dilutora renal
Fármacos inhibidores de la captación de serotonina	Desaparición del SIADH inducido por fármacos
Insuficiencia suprarrenal	La administración de suero salino y cortisol disminuye la liberación de ADH y restaura la capacidad dilutora renal
Hipoxemia	La desaparición de la hipoxemia disminuye la liberación no osmótica de la ADH
Náuseas, cirugía, dolor, estrés	Su corrección hace desaparecer el estímulo no osmótico de liberación de ADH
Hipovolemia	La restauración de la volemia elimina la secreción de vasopresina mediada por barorreceptores
Bebedores de cerveza	La ingesta de solutos restaura la capacidad dilutora renal
Vasopresina	Su suspensión restaura la capacidad dilutora renal

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

existirá una situación sobreañadida y se tratará como una hiponatremia euvolémica¹².

Hiponatremia euvolémica

Habitualmente en el seno de un SIADH. Su tratamiento dependerá de su presentación clínica. Si hay síntomas neurológicos moderados o graves se tratará como si fuera una hiponatremia aguda, tal y como se detalla en el punto anterior. En caso contrario, se tratará con restricción hídrica (teniendo presente que la restricción afecta a todos los líquidos y no solamente al agua) y con el aumento del aporte de solutos (dieta con sal, dieta hiperproteica, entre otros)^{1,9,25}. Siempre debe monitorizarse la respuesta terapéutica a las seis-ocho horas y posteriormente cada 24 horas, teniendo presentes las circunstancias que favorecen una corrección excesivamente rápida de la natremia y que se recogen en la tabla 4. El tratamiento con vaptanes estará indicado^{12,26}:

1. Si la restricción hídrica no es factible.
2. Si $Na_o + K_o > Na_p$ al inicio del tratamiento, ya que en esta circunstancia no es de esperar que la restricción hídrica sea efectiva.
3. Si el Na_p no aumenta más de 2 mEq/l al día, tras dos días consecutivos de restricción hídrica.

La utilidad de los vaptanes en el SIADH se detalla en el artículo correspondiente de esta monografía.

Hiponatremia hipervolémica

Como en la insuficiencia cardíaca y en la cirrosis. Se aconseja la restricción de agua a una cantidad inferior a la de las pérdidas insensibles sumadas a la diuresis. Se valorará en cada caso el tipo de diurético que debe asociarse¹. Los vaptanes pueden ser útiles en determinadas circunstancias, como se detalla en los artículos sobre síndrome cardiorrenal y cirrosis hepática de esta monografía, teniendo presente que en Europa el único vaptán autorizado lo está sólo para el tratamiento de la hiponatremia del SIADH.

Hiponatremia leve asintomática

Una de las cuestiones que se están planteando en los últimos años es qué hacer con aquellos pacientes con hiponatremias leves ($Na_p = 126-134$ mEq/l), hasta ahora consideradas asintomáticas, y que son muy prevalentes, especialmente en ancianos que tienen SIADH idiopático o asociado a fármacos. Sin embargo, estos pacientes tienen más trastornos cognitivos e inestabilidad en la marcha²⁷. Además, varios trabajos recientes muestran la relación entre hiponatremia y mayor incidencia de caídas, fracturas y osteoporosis²⁸⁻³⁰. Así, por ejemplo, en un estudio en 1.408 mujeres con edad media de 61 años,

presentar hiponatremia ($Na < 135$ mEq/l, media 132,8 frente a $Na > 135$ mEq/l, media: 141 mEq/l), se asoció con un mayor riesgo de fracturas y continuó siendo significativo e independiente tras ajustar a edad, T-score, enfermedad renal crónica, factores de riesgo para osteoporosis y tratamiento frente a la osteoporosis (riesgo relativo [RR]: 2,25 [1,24-4,09]; $p < 0,01$)³¹. Estudios en modelos animales de experimentación muestran cómo durante la hiponatremia se libera parte del sodio almacenado en el hueso (que representa aproximadamente un tercio del sodio corporal total) mediante un proceso que estimula la reabsorción ósea³⁰.

Estos hallazgos, junto con el reconocimiento de la mayor morbimortalidad hospitalaria asociada con la hiponatremia, plantea la cuestión de si la hiponatremia hasta ahora considerada asintomática debe tratarse de forma activa. En aquellos casos en los que hay una causa fácilmente tratable o un fármaco implicado (antidepresivos, tiazidas) debe corregirse la causa para normalizar la natremia. En el resto de los casos, y de persistir la hiponatremia, podría plantearse el tratamiento con vaptanes, fármacos que han demostrado su eficacia en términos de normalización de la natremia y su seguridad en el tratamiento crónico, aunque todavía no han demostrado que disminuyan la mortalidad. Resulta importante, por tanto, y antes de generalizar su uso, demostrar en estudios clínicos controlados la eficacia de estos fármacos en términos de morbimortalidad y de coste-efectividad.

CONCLUSIONES

1. La comparación del Na y K urinarios con el Na plasmático es una herramienta sencilla, y muy útil para el diagnóstico diferencial y para el tratamiento de las hiponatremias.
2. El tratamiento urgente de la hiponatremia está en función de la existencia o no de sintomatología neurológica grave y se basa en la administración de suero salino hipertónico. Los grupos con mayor riesgo de sintomatología neurológica son los niños, las mujeres fértiles, los afectados de hipoxia, y las enfermedades inflamatorias del SNC.
3. Para evitar el síndrome de desmielinización osmótica deben evitarse correcciones rápidas de la hiponatremia. Los límites de corrección recomendados (<8-10 mEq/l por día) deben considerarse como máximos, no los objetivos terapéuticos (que son inferiores). Es imprescindible, durante la corrección, una monitorización clínica y analítica muy frecuente.
4. Los vaptanes son útiles en el tratamiento de la hiponatremia normovolémica, especialmente si la restricción hídrica no es factible o eficaz.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albalade M, Alcázar R, De Sequera P. Alteraciones del sodio y del agua. In: Lorenzo V, López-Gómez JM, Martín de Francisco AL, Hernández D, eds. *Nefrología al día* (first ed.). Barcelona:Grupo Editorial Nefrología;2010. p. 163-80.
2. Marco J. Hiponatremia: clasificación y diagnóstico diferencial. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl 2):2-9.
3. Thompson CJ. Hyponatremia: new associations and new treatments. *Eur J Endocrinol* 2010;162:S1-S3.
4. Walkar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med* 2009;122:857-65.
5. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:764-70.
6. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Acute and concomitant deterioration of hyponatremia and renal dysfunction associated with heart and liver failure. *Clin Nephrol* 2006;65:248-55.
7. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:960-5.
8. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: how innocent is the bystander? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:951-3.
9. Halperin ML, Kamel KS, Goldstein MB, eds. *Fluid, Electrolyte, and Acid-base Physiology. A problem-based approach* (4th ed.). Philadelphia:Saunders;2010. p. 314-63.
10. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1076-78.
11. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: Translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108:46-59.
12. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med* 2007;120(11A):S1-S21.
13. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1820-32.
14. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl 2):30-40.
15. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2011;20:161-8.
16. Vaidya C, Ho W, Freda B. Management of hyponatremia: Providing treatment and avoiding harm. *Clev Clin J Med* 2010;77:715-26.
17. Mounq DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol* 2009;29:196-215.
18. Moritz ML, Ayus JC. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: an update. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:2486-91.
19. Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:2-3.
20. Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:331-6.
21. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treatment of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:493-8.
22. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009;29:282-99.
23. Odier C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol* 2010;257:1176-80.
24. Berl T, Rastegar A. A patient with severe hyponatremia and hypokalemia: osmotic demyelination following potassium repletion. *Am J Kidney Dis* 2010;55:742-8.
25. Velasco Cano MV, Runkle de la Vega I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr* 2010;57(Supl 2):22-9.
26. Sherlock M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010;162:S13-S18.
27. 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.e1-71.e8.
28. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol* 2009;41:733-7.
29. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM* 2008;101:583-8.
30. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2010;25:554-63.
31. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:275-80.