

Revisión Sistemática

Hiponatremia: Nuevos y Antiguos Enfoques Diagnósticos y Terapéuticos



AUTORES:

***Monkowski M¹, Pomeranz V², Lombi F³,
Trimarchi H⁴***

1: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

2: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

3: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

4: Jefe de Servicio de Nefrología y Trasplante renal, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

REVISIÓN SISTEMÁTICA HIPONATREMIA: NUEVOS Y ANTIGUOS ENFOQUES DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

Autores:

Monkowski M¹, Pomeranz V², Lombi F³, Trimarchi H⁴

1: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

2: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

3: Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

4: Jefe de Servicio de Nefrología y Trasplante renal, Hospital Británico de
Buenos Aires, Argentina

Título abreviado: Hiponatremia, enfoque actual

Dirección postal: Dr. Matías Monkowski, servicio de nefrología

Hospital Británico, Perdriel 74, 1280, Buenos Aires, Argentina

Fax (54-11) 43046400 Int. 2551/2

e-mail: matias.mnk@gmail.com

RESUMEN

La hiponatremia es un trastorno frecuente y está relacionada principalmente a una alteración del equilibrio hídrico. La osmolaridad plasmática está regulada en un rango estrecho a través del eje hipotálamo-hipofisario, el cual produce, según necesidad, incremento o disminución de la sed y de la actividad de la hormona antidiurética, la cual tiene su acción en los túbulos colectores a través de la regulación de la permeabilidad al agua. El sodio es el principal catión del medio extracelular; de modo que alteraciones en el contenido del agua corporal total o la tonicidad derivan en alteraciones de la natremia. Dependiendo de su severidad y según su aparición sea aguda o crónica, la hiponatremia puede desarrollar síntomas, siendo los más relevantes los relacionados al sistema nervioso central. Respecto al diagnóstico, es un paso clave el hecho de diferenciar entre las hiponatremias hipotónicas y no hipotónicas. Las primeras, a su vez, deben diferenciarse basándose en la osmolaridad urinaria, concentración de sodio en orina y estado volumétrico. Se han propuesto parámetros como la fracción excretada de ácido úrico para diferenciar entre hiponatremias hipotónicas con líquido extracelular disminuido y aquellas con líquido extracelular normal.

En cuanto al tratamiento, resulta indispensable determinar los límites de corrección de la natremia, particularmente en aquellos con hiponatremia crónica y presencia de factores de riesgo para desarrollar síndrome de desmielinización osmótica. En las hiponatremias agudas severas sintomáticas está indicado el tratamiento con solución salina hipertónica al 3% en bolo. En el caso de las hiponatremias crónicas, la restricción hídrica es la primera línea de tratamiento. En los casos en los que esta última medida no resulta efectiva se pueden implementar tratamientos con el fin de estimular la excreción de agua libre.

Este artículo de revisión propone revisar la fisiología de la regulación de la tonicidad y la concentración sérica de sodio, así como el diagnóstico y manejo de la hiponatremia en diferentes escenarios clínicos.

PALABRAS CLAVES

Hiponatremia, osmolaridad, líquido extracelular, hormona antidiurética

ABSTRACT

Hyponatremia is a common water balance disorder. It is known that overall body fluid concentration is regulated within a narrow range by the concerted action of the hypothalamic-pituitary axis to influence water intake through thirst and water excretion via the effect of vasopressin or antidiuretic hormone (ADH) on renal collecting duct water permeability. Sodium is the principal extracellular cation; abnormalities in overall effective body fluid concentration, or tonicity, manifest as disturbance in serum sodium concentration. Depending on its severity and chronicity, hyponatremia can lead to significant symptoms, primarily related to central nervous system function. Diagnostically, it is a crucial step to differentiate hypotonic from nonhypotonic hyponatremia. Hypotonic hyponatremia is further differentiated on the basis of urine osmolality, urine sodium level, and volume status. Recently identified parameters, including fractional uric acid excretion may further improve the diagnostic approach. For treatment it is essential to stay with specific limits for correction, particularly for chronic hyponatremia or those with risk factors for development of osmotic demyelination syndrome. For acute or severely symptomatic hyponatremia it is indicated giving a bolus of 3% hypertonic saline. Although fluid restriction remains the first-line treatment for most forms of chronic hyponatremia, therapy to increase renal free water excretion is often necessary. This review article discusses the normal regulation of tonicity and serum sodium concentration and the diagnosis and management of hyponatremia in different clinical scenarios.

KEYWORDS

Hyponatremia, osmolality, extracellular fluid, antidiuretic hormone

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia (definida como concentración de sodio sérico menor a 135 meq/L) es el trastorno electrolítico más frecuente, estando presente hasta en un 30% de los pacientes hospitalizados¹. Tanto la hiponatremia diagnosticada al ingreso hospitalario como la adquirida durante la internación se asocian con aumento en la estadía hospitalaria y mortalidad por todas las causas². La mortalidad asciende hasta 50% o más en pacientes con concentración sérica de sodio menor a 120 mEq/L³⁻⁶.

Es considerada más que una enfermedad en sí misma, como un proceso fisiopatológico que evidencia una alteración en la homeostasis del balance hídrico⁷.

Si bien la hiponatremia puede ser consecuencia de la pérdida de la cantidad total de sal, en la mayoría de los casos proviene de un desbalance primario del agua libre de electrolitos⁸.

CLASIFICACIÓN

Según severidad:

Severidad según natremia: Leve (130-134 mEq/L), Moderada (125-129 mEq/L) o Profunda (menor a 125 mEq/L). Los valores séricos no siempre tienen relación directa con la severidad de los síntomas ya que estas dependen principalmente de la velocidad de instauración. Actualmente el término “profunda” ha sido substituido al término “severa”, debido a que se utiliza este último para referirse a síntomas clínicos⁸. La definición de hiponatremia profunda es variable, dado que el valor de corte para algunos autores varía entre 110-125 mEq/L^{9,10}.

Severidad según manifestaciones clínicas: Los síntomas, principalmente los que se producen a nivel del SNC, son secundarios al edema celular. La severidad de los síntomas se utiliza para las hiponatremias agudas. Las hiponatremias crónicas se consideran en su mayoría “asintomáticas”. De todas maneras, la clasificación basada únicamente en síntomas tiene sus limitaciones debido a que éstos, en sus formas agudas y crónicas se pueden superponer¹¹. Además, los síntomas no son específicos de la entidad.

Si bien las hiponatremias crónicas son llamadas habitualmente “asintomáticas”, se han publicado numerosos trabajos donde se asocian con aumento en el riesgo de fracturas¹². También se las ha asociado a síntomas neurológicos degenerativos como trastornos mnésicos y de la marcha.

	Grave	Moderado	Leve
CLÍNICA	Estupor Coma Convulsiones Distrés respiratorio	Náuseas Vómitos Desorientación Somnolencia Confusión	Cefálea Déficit de atención Alteraciones de la memoria Alteración de la marcha Bradipsiquia

Según tiempo de aparición

Las hiponatremias agudas son aquellas que se desarrollan en menos de 48 horas, y las crónicas después de las 48 horas. Como se dijo anteriormente, los síntomas suelen ser más frecuentes en las hiponatremias agudas, debido a que desarrollan con más frecuencia edema cerebral¹³⁻¹⁶

Se sugiere que ante la duda respecto al tiempo de aparición se asuma que si el paciente presenta síntomas severos se trata de una hiponatremia aguda, y si los síntomas son leves a moderados se puede asumir como hiponatremia crónica¹⁷.

Según status volumétrico

Esta clasificación se reserva para el diagnóstico diferencial de las hiponatremias hipotónicas. Se las clasifica en hipovolémicas, euvolémicas e hipervolémicas¹⁸. Es importante diferenciar entre el LEC aumentado propiamente dicho, y la distribución respecto al territorio arterial y venoso. Esto tiene implicancia en la activación de mecanismos neurohumorales; por ejemplo, en pacientes con LEC elevado, pero disminución del volumen arterial efectivo.

En las hiponatremias hipotónicas hipovolémicas, la hipoperfusión significativa es un potente estímulo no osmótico para la liberación de ADH. Ejemplos de esta entidad son las diarreas, vómitos, uso de diuréticos, o el síndrome cerebro perdedor de sal.

Las hipervolémicas más frecuentes son la ICD y la cirrosis hepática.

Respecto a las hiponatremias euvolémicas, la principal causa es la secreción inadecuada de ADH (SIHAD), en las que existe secreción persistente en ausencia de estímulo osmótico o volumétrico. El SIHAD hay que sospecharlo según determinados criterios clínicos, pero su diagnóstico es de descarte.

CRITERIOS DE BARTTER Y SCHWARTZ ⁷⁰ PARA EL DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIHAD)	
CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Osmolaridad sérica menor a 275 mOsm/kg	Ácido úrico sérico menor a 4 mg/dl
Osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm/kg	BUN menor a 10 mg/dl
Euvolemia clínica	Corrección de hiponatremia con restricción hídrica
Sodio urinario mayor a 30 mEq/L	No corrección de hiponatremia tras administración de 1-2 lt de SF 0.9%
Función tiroidea y adrenal normal	Niveles de ADH aumentados respecto a osmolaridad plasmática
No uso reciente de diuréticos	Respuesta anormal a la carga de agua (Excreción menor al 80% de los 10-20 ml/kg de carga en 4 hs)

Según tonicidad

Se clasifica en: Hipertónica si la osmolaridad está por encima de 295 mOsm/kg, isotónica entre 275-295 mOsm/kg e hipotónica por debajo de 275 mOsm/kg. La causa más frecuente de las hiponatremias no hipotónicas (también llamadas traslocacionales) son las hiperglucemias. Existen otras causas menos frecuentes como las inducidas por alcoholes, urea y manitol, entre otras. Es también relevante destacar que las hiponatremias hipertónicas e isotónicas no provocan edema intracelular.

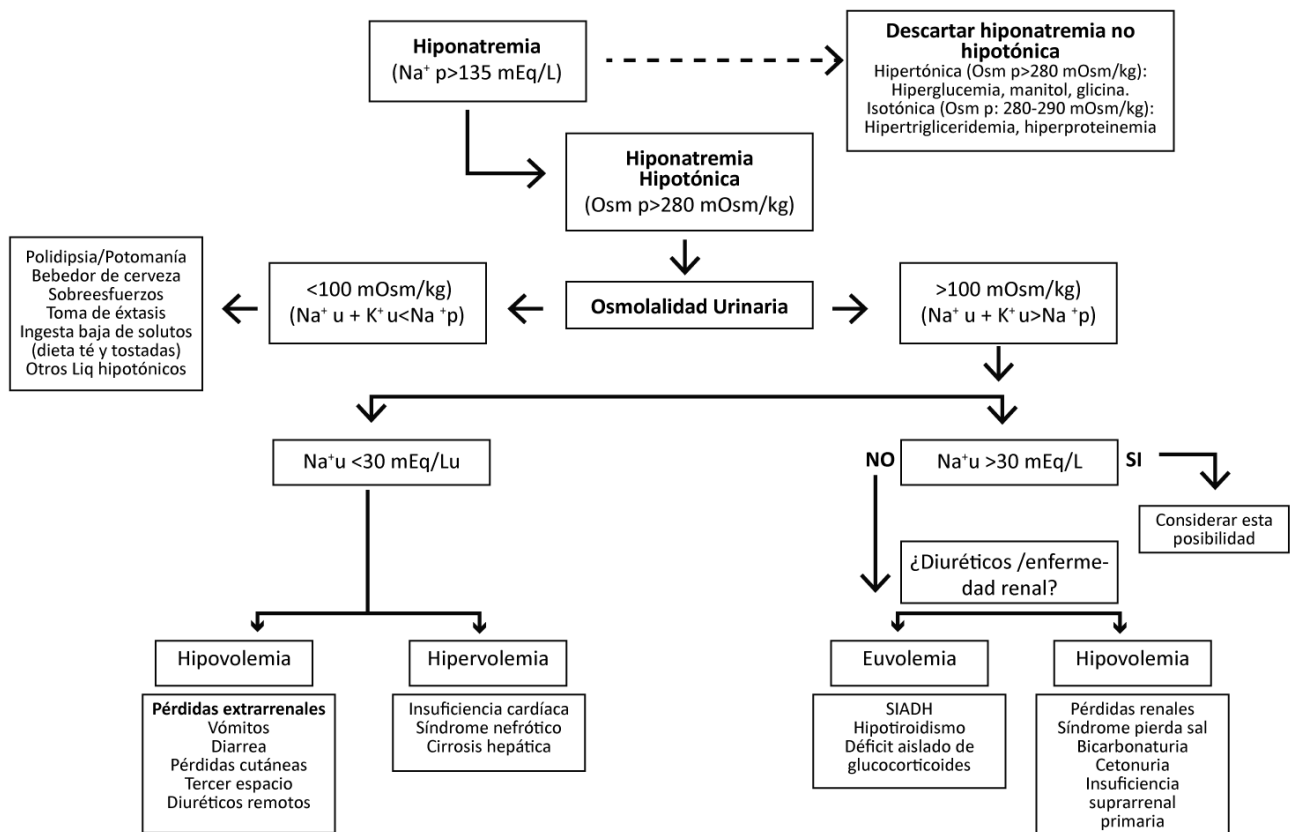
Las hiponatremias hipotónicas son las más frecuentes. Dentro de estas, la presencia de osmolaridad urinaria disminuida (típicamente menor a 100 mOsm/kg) es indicativa de dilución máxima de la orina, sugiriendo que la actividad de la ADH está adecuadamente suprimida, pero el aumento en la ingesta hídrica excede la capacidad del riñón para excretar agua libre de electrolitos como sucede en la polidipsia primaria¹⁹.

En individuos que consumen una dieta típica occidental, aproximadamente 800 mOsm de soluto son generados y luego excretados por la orina diariamente. Asumiendo que la orina puede generar una dilución máxima de 50 mOsm/kg de agua, esto corresponde al máximo de agua libre excretada de 16 litros por día. (800 mOsm soluto/50 mOsm/kg de agua =16 L).

La principal causa de las hiponatremias hipotónicas es la alteración en la dilución de la orina mediada por la ADH ya sea primaria o secundariamente.

DIAGNÓSTICO

El algoritmo como enfoque inicial en el diagnóstico de hiponatremia se muestra en el siguiente cuadro.⁷¹



Debido a que el tratamiento de las hiponatremias varía según la causa, el reconocimiento de las mismas resulta fundamental para un manejo adecuado.²⁰

El primer paso consiste en descartar pseudohiponatremia. La misma puede estar presente en pacientes con hiperlipidemia o paraproteinemia y es consecuencia de un artefacto de laboratorio. El siguiente paso es la evaluación de la tonicidad plasmática.

En el caso de estar ante la presencia de hiponatremias no hipotónicas, las causas suelen ser limitadas, siendo la más frecuentes y relevantes las secundarias a hiperglucemia. Entre las hipotónicas, hay que dividir las causas en las cuales la hiponatremia es primaria o secundariamente mediada por la ADH de las que no son mediadas por la ADH. La osmolaridad urinaria resulta el parámetro a valorar en este punto. Un valor menor a 100 mOsm/kg se relaciona con las causas no mediadas por la ADH (polidipsia primaria, potomanía, baja ingesta de sal).

Si el mecanismo de dilución urinaria se encuentra alterado (osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm/kg), la evaluación clínica del estado volumétrico es mandatoria. El diagnóstico diferencial entre los estados de euvolemia e hipovolemia resulta a menudo dificultoso debido a la baja sensibilidad (50-80%) y especificidad (30-50%) del diagnóstico clínico.^{21,22} En ese contexto, la concentración de sodio urinario puede ser una herramienta útil para diferenciar ambos estados.²² En los estados hipovolémicos, la concentración de sodio urinario suele ser menor a 30 mmol/L. En los estados euvolémicos no se observa activación del sistema simpático ni del SRAA, motivo por el cual, al estar activado el sistema de la ADH ya sea de causa primaria en el SIHAD o secundaria en insuficiencia suprarrenal secundaria, hipotiroidismo o reset osmostat, se altera la capacidad de diluir la orina y por ende hay una concentración de sodio urinario mayor a 30 mmol/L.²³ Los casos de hiponatremia hipotónica con LEC aumentado suelen cursar con sodio urinario bajos debido a que hay activación tanto del sistema simpático, SRAA y ADH debido a disminución en el volumen circulante eficaz. Estos casos se observan en pacientes cirróticos, insuficientes cardíacos, y síndrome nefrótico. Otros métodos diagnósticos se han propuesto recientemente. Fenske et al. observó que una FEAU mayor a 12% tuvo mayor sensibilidad y especificidad para diagnosticar SIHAD incluso con el uso de diuréticos.²⁴

Copeptina: El clivaje de la pro-hormona de la vasopresina produce vasopresina, neurofisiina y copeptina. Debido a que esta última es más estable que la vasopresina, puede ser medida más fácilmente en suero, pudiendo ser utilizada como un subrogante de la vasopresina. Fenske et al. encontró que los niveles séricos de copeptina fueron mayores en pacientes con estados hipo e hipervolémicos que en pacientes con SIHAD.²⁵

TRATAMIENTO

Hiponatremia Hipertónica

Las hiponatremias traslocacionales requieren reposición de fluidos isotónicos para corregir la depleción de volumen secundaria a diuresis osmótica por hiperglucemia.

Hiponatremia Hipotónica

Las hiponatremias agudas pueden causar edema cerebral cuando las células no tienen suficiente tiempo para adaptarse al ambiente hipotónico. En las crónicas, la adaptación ocurre, de manera que un incremento brusco en la tonicidad plasmática inducida por el tratamiento puede desarrollar síndrome de desmielinización osmótica.^{26,27} Las manifestaciones clínicas aparecen entre el segundo y séptimo día posterior a la corrección de la natremia y son cuadriparesia progresiva, disartria, disfagia, ataxia, convulsiones y coma. Los pacientes que se encuentran en riesgo elevado de desarrollar SDO son aquellos con hipokalemia, alcoholismo, malnutrición, enfermedad hepática, hiponatremia crónica y natremia menor a 120 mEq/L al inicio.¹⁷ Respecto a la tasa de corrección óptima, tanto las guías europeas como americanas recomiendan que el límite debería estar alrededor de 10 mEq/L por día.^{8,17} Sin embargo, la guía estadounidense recomienda un límite inferior, de 8 mEq/L de corrección máxima de natremia por día si el paciente tiene alto de riesgo de desarrollar SDO.¹⁷ Algunos autores son aún más estrictos con los límites, llevándolos a un máximo de elevación de natremia de entre 6-8 mEq/L independientemente de la duración de los síntomas.²⁸ Los actuales objetivos y límites para la corrección de sodio se muestran en la siguiente tabla.¹⁷

HIPONATREMIA	HIPOTÓNICA	AGUDA	
Presentación	Riesgo de SDO	Incremento objetivo de natremia	Incremento límite de natremia
Síntomas severos	Despreciable	Inicial: Aumento rápido de 4-6 mEq/L, luego gradual hasta normalización	Normalización
Síntomas leves a moderados	Despreciable	Normalización	Normalización

HIPONATREMIA	HIPOTÓNICA	CRÓNICA	
Presentación	Riesgo de SDO	Incremento objetivo de natremia	Incremento límite de natremia
Síntomas leves, moderados o severos	Alto	4-6 mEq/L en 24 hs	8 mEq/L en 24 hs
Síntomas leves, moderados o severos	Intermedio	4-8 mEq/L en 24 hs	10-12 mEq/L en 24 hs o 18 mEq/L en 48 hs
Síntomas leves o moderados	Bajo (Natremia inicial mayor a 125 mEq/L)	Normalización	Normalización

Tratamiento de Hiponatremia aguda sintomática severa

En las guías europeas está indicada la infusión en bolo de 150 ml de solución hipertónica al 3%, repetirla a los 20 minutos hasta un máximo de 3 veces hasta que hayan desaparecido los síntomas severos o haya aumentado 5 mEq/L la natremia.⁸ Las guías estadounidenses sugieren la infusión en un máximo también de 3 veces, pero de 100 ml de solución hipertónica al 3%.¹⁷ Con cualquiera de los dos tratamientos instaurados, si los síntomas persisten a pesar de subir 5 mEq/L de sodio hay que sospechar otra causa.²⁹

Tratamiento de Hiponatremia aguda sintomática leve-moderada

La indicación es infusión continua de cloruro de sodio al 3% a un ritmo de 0.5-2 mL/kg/hora.¹⁷ El objetivo es incrementar la natremia en 1mEq/L/hr. Se requiere control de natremia cada 2-4 horas. Se puede agregar furosemida si es un paciente edematoso con osmolaridad urinaria mayor a 350 mosm/kg.²⁹ Suspender la infusión ante un aumento de 8-10 mEq/L de sodio o ante la resolución de los síntomas.

Tratamiento de Hiponatremia crónica asintomática

El objetivo principal es disminuir la cantidad de agua libre. El tratamiento de primera línea es la restricción hídrica.⁸ La misma se indica según el siguiente cálculo: $(\text{Na urinario} + \text{K urinario}) / \text{Na sérico}$. Un valor menor a 1 evidencia orina diluida, en fase acuaretica. En estos casos se permite un límite superior para la restricción de agua a 1 litro por día. Por el contrario, un valor mayor a 1 pone en evidencia orina concentrada, en fase antidiurética, y estos son los pacientes que tienen indicación de mayor restricción, a un máximo de 500 mL por día.²⁹ Un estudio reciente identificó que una osmolaridad urinaria elevada y sodio urinario elevado son predictores de no respuesta a la restricción de fluidos.³⁰

La otra parte del tratamiento incluye medidas para eliminación de agua libre. Entre ellas los diuréticos de asa estarían indicados como segunda línea y con osmolaridades urinarias de al menos 350 mOsm/kg.⁸ Otras opciones son la utilización de urea (en dosis de 7.5-90 gr/día) como diurético osmótico³¹ o la inhibición del mecanismo ADH a través de acciones en el receptor V2 por parte de vaptanes o demeclociclina.

En caso de las hiponatremias crónicas sintomáticas, la opción terapéutica es la infusión continua de solución salina hipertónica al 3%, pero por el mayor riesgo de SDO, esta deberá ser con un objetivo de ascenso de

natremia menor (4-6 meq/día) y a una velocidad de infusión también menor (no mayor a 1 mL/kg/hr).

Tratamiento de las hiponatremias hipovolémicas

Está indicada la infusión de soluciones isotónicas. Hay que tener en cuenta, para el cálculo del aporte total de sodio, que la solución salina al 0.9 % aporta 154 mEq/L de cloruro de sodio mientras que la solución polielectrolítica aporta 140 mEq/L. El ringer lactato es una solución hipotónica respecto al plasma aporta y 130 mEq/L.

La infusión recomendada es de 0.5-1 mL/kg/hr.⁸

Tratamiento de las hiponatremias hipervolémicas

Serán analizadas con más detalle más adelante al referirnos a algunas situaciones especiales como cirrosis e insuficiencia cardiaca.

Manejo de la sobrecorrección

En casos donde se ha elevado más de 10-12 mEq/L la natremia en 24 horas, está indicada la administración de dextrosa 5% vía enteral a dosis de 3 mL/kg/hora. En pacientes con riesgo elevado de sobrecorrección, algunos autores recomiendan la administración preventiva de desmopresina 1-2 mcg vía EV o SC cada 6 hs.³²

Hiponatremia en situaciones especiales

HIPONATREMIA EN INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA (ICD)

Esta es una asociación bastante frecuente en la práctica clínica diaria, con una incidencia de alrededor de 20 %.³³

Fisiopatología de la hiponatremia en ICD

Hiponatremia dilucional: Son más frecuentes que las deplecionales.^{18,34} Hay dos eventos que conducen a la retención hídrica y la progresión de la hiponatremia en la ICD. 1) Liberación de ADH por estímulo no osmótico provocado por el aumento en la actividad de baroreceptores, sistema simpático y angiotensina II, todos estimulados por una caída en el volumen circulante efectivo mayor al 20-30%.³⁵ 2) Flujo tubular insuficiente a través de los segmentos diluyentes de la nefrona distal.^{36,37}

Hiponatremia deplecional: La causa más frecuente es secundaria al uso de diuréticos, principalmente antagonistas del receptor de mineralocorticoide y diuréticos tiazídicos.^{38,39}

Diagnóstico de hiponatremia en ICD

A menudo pueden coexistir ambos procesos fisiopatológicos (dilución y depleción).

Se puede realizar como prueba la administración de solución salina isotónica por 24 horas (respuesta positiva en hiponatremia deplecional) a menos que la clínica de sobrecarga de volumen sea evidente o se esté ante una hiponatremia profunda (menor a 125 mEq/L). Otra prueba diagnóstica sería medir la osmolaridad urinaria. La misma debería estar adecuadamente suprimida en las hiponatremias deplecionales

(menor a 100 mOsm/L), mientras que en las hiponatremias dilucionales será mayor a 150 mOsm/L. Una concentración de sodio urinario muy disminuído y/o cloro (menores a 30 y 50 mEq/L respectivamente) es un predictor de depleción electrolítica.³⁵

Tratamiento de hiponatremia en ICD

Hiponatremia deplecional: Aporte hídrico, ya sea con solución salina isotónica o solución salina hipertónica. Se prefiere la última en casos de hiponatremia sintomática. Objetivo de corrección máximo 5 mEq/L por día. Si la hiponatremia es profunda, se puede corregir hasta 10 mEq/L por día, sin superar ese valor por el riesgo de síndrome de desmielinización osmótica.³⁵

Hiponatremia dilucional

Su tratamiento está destinado a promover la excreción de agua libre de electrolitos.

Tratamiento agudo: Consiste en incrementar el flujo tubular a la nefrona distal, disminuir los niveles de ADH y antagonizar sus acciones. El tratamiento de primera línea es con diuréticos de asa, los cuales aumentan el flujo tubular en los segmentos distales y reducen la hipertonicidad medular, facilitando la excreción de agua libre.⁴⁰ Los antagonistas selectivos de la vasopresina (vaptanes) son los únicos capaces de promover directamente la excreción de agua libre por unirse a los receptores V2 en el túbulo colector e impedir la acción de las aquaporinas-2. Algunos estudios han mostrado un aumento en la sobrevida, disminución en la mortalidad por enfermedad cardiovascular y reinternaciones en pacientes tratados con vaptanes vs placebo.^{41,42}

Tratamiento crónico: El tratamiento de primera línea es la restricción hídrica.^{8,43} La utilización de vaptanes en estos pacientes carece de evidencia. Los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) son conocidos por incrementar el flujo tubular y disminuir la reabsorción tubular proximal de sodio, de manera que se los considera los fármacos de primera línea en el tratamiento crónico de estos pacientes.^{44,45} En algunas ocasiones es necesario el empleo de inotrópicos y vasodilatadores, con el fin de mejorar la contractilidad miocárdica y por ende incrementar el volumen arterial efectivo, y así eliminar el estímulo no osmótico para la liberación de ADH.

HIPONATREMIA EN CIRROSIS

Se define actualmente por un valor de sodio sérico menor a 130 mEq/L.⁴⁶ La prevalencia de la concentración de sodio sérico menor a 135 mEq/L, 130 mEq/L y 120 mEq/L en pacientes con cirrosis y ascitis es del 49.4 %, 21.6 % y 1.2 % respectivamente.⁴⁷

Fisiopatología

La vasodilatación esplácnica y sistémica, sumado al mecanismo de underfilling arterial juegan un rol fundamental en el desarrollo de hiponatremia en pacientes con cirrosis e hipertensión portal. La inflamación crónica secundaria a traslocación bacteriana juega un rol clave en la fisiopatología.⁴⁸ Hay disminución en el volumen arterial efectivo, lo que activa mecanismos neurohumorales y la ADH, con la consecuente retención

de sodio y agua, presencia de edemas, ascitis e hiponatremia dilucional.⁴⁹ A su vez hay disminución del flujo tubular renal distal, con incremento en la reabsorción de agua libre.⁴⁸ La hiponatremia deplecional es mucho menos frecuente y en general secundaria a diuréticos. Numerosos estudios han demostrado que la severidad de la hiponatremia y la ascitis son predictores independientes de severidad y mal pronóstico en pacientes cirróticos.⁵⁰⁻⁵²

Tratamiento

Restricción hídrica: Es el tratamiento de primera línea y debe ser 1-1.5 litros por día como máximo. No está indicada la restricción hídrica de forma rutinaria en pacientes con hiponatremias leves asintomáticas.

Solución salina hipertónica: Indicada solamente en pacientes sintomáticos que resultan intolerantes o no respondedores a restricción hídrica, aquellos con hiponatremia profunda con valores menores a 110 meq/L o las horas previas a un trasplante hepático para prevenir la rápida corrección en la sala de quirófano.⁴⁸

Antagonistas del receptor de vasopresina: En caso de persistencia de hiponatremia asintomática grave, el uso de vaptanes puede ser considerado especialmente en pacientes en lista de espera para trasplante de hígado. La administración a corto plazo (4–30 días) de tolvaptán oral, satavaptán y lixivaptán o el conivaptán en el ámbito hospitalario demostraron ser eficaces y seguras para aumentar la concentración sérica de Na en 45-82% de los pacientes con cirrosis e hiponatremia.⁸

El tratamiento agresivo con aporte de soluciones hipertónicas está indicado cuando el sodio sérico cae por debajo de 120 mEq/L o presenta síntomas neurológicos.⁴⁹

HIPONATREMIA COMO DIAGNOSTICO DIFERENCIAL ENTRE SIHAD Y cerebro/riñón perdedor de sal (CRSW)

Las variables sodio urinario y LEC son sumamente necesarias en el diagnóstico diferencial entre el SIHAD y el CRSW según lo propuesto por Sherlock M et al.⁵³

	SIADH	PIERDE SAL CEREBRAL
Concentración sérica de urea	Normal - Bajo	Normal - Alta
Concentración sérica de ácido úrico	Bajo	Bajo
Volumen urinario	Normal - Bajo	Alto
Concentración Na urinario	>30 mEq/L	>> 30 mEq/L
Presión arterial	Normal	Normal - hipotensión ortostática
Presión venosa central	Normal	Baja

Los pacientes con CRSW tienen un valor de sodio urinario en micción espontánea mucho más elevado que los pacientes con SIHAD, con la consecuente natriuresis e hipovolemia, mientras que los pacientes con SIHAD son euvolémicos.

Se cree que el péptido natriurético cerebral sería el responsable del CRSW.

Se ha propuesto recientemente la posibilidad de que, ante la presencia de una enfermedad intercurrente, se produzca una up regulation de un “factor natriurético”, el que actuaría a nivel tubular proximal, provocando natriuresis e hipovolemia. Debido a su acción en el túbulo proximal, se asocia a esta entidad con aumento en la fracción excretada de ácido úrico (FeAU) mayor al 11%. Esta última característica también la comparte el SIHAD, pero la diferencia sustancial, y sobre la cual se propone realizar en la actualidad el diagnóstico diferencial, es que posterior a la corrección de sodio (con natremia mayor o igual a 137 meq/L), la FeAU se normaliza en el SIHAD y persiste elevada en el CRSW⁵⁴, probablemente por la presencia del “factor natriurético” circulante. El descenso en la FeAU con la resolución del SIHAD se explicaría por la normalización en la actividad del SRAA, previamente inhibido durante la retención de agua libre. En estos casos, si fueran sintomáticos deberá aplicarse solución salina hipertónica al 3% o al 1.5%.⁵⁴

HIPONATREMIA EN PACIENTES CON CANCER

Es el trastorno electrolítico más común en pacientes con cáncer.⁵⁵ La incidencia estimada es variable y depende del tipo de cáncer y su grado de agresividad.^{56,57} En el 5 % de los casos la hiponatremia precede la aparición clínica de cáncer⁵⁶.

Es considerada como un factor de mal pronóstico.⁵⁸ Recientemente Hansen et al. observaron que la hiponatremia se asoció con mayor frecuencia que la normonatremia a enfermedad invasiva y/o extensiva y a disminución en la supervivencia (7.7 versus 11.2 meses).⁵⁹

Los casos de SIHAD pueden estar asociados tanto al proceso neoplásico en sí como al tratamiento quimioterápico. El SIHAD asociado al proceso maligno suele explicarse por aumento en la producción ectópica de ADH.⁶⁰ Ha sido asociado muy frecuentemente con el carcinoma de pulmón de células pequeñas (SCLC), con elevación en los niveles de ADH hasta en el 70% de los pacientes.^{61,62} Respecto al SIHAD asociado al uso de quimioterápicos, la vincristina induce SIHAD vía neurotoxicidad de la vía hipotálamo-hipofisaria.⁶³ Este fenómeno ha sido observado más frecuentemente con múltiples administraciones de la droga. Un efecto similar se ve con la vinblastina y ciclofosfamida. El cisplatino puede causar hiponatremia tanto por SIHAD como por nefropatía perdedora de sal debido a su alto grado de toxicidad tubular.^{64,65} El enfoque diagnóstico y terapéutico no varía del resto de las causas mencionadas de hiponatremia previamente en esta revisión.

RESET OSMOSTAT

Este trastorno consiste en una alteración del umbral de respuesta de los osmorreceptores hipotalámicos

(disminución del set point), por lo que en presencia de hipoosmolaridad plasmática se mantiene la secreción de ADH.⁶⁶

Algunos autores la definen como una subclase de SIHAD o SIHAD tipo C, siendo el 36 % de las mismas.⁶⁷ Su etiología es desconocida, aunque se la ha observado en pacientes enolistas, ancianos, tuberculosis, embarazadas, polidipsia psicógena, psicosis, y algunos procesos neoplásicos.⁶⁶ El curso de la enfermedad es variable, persistiendo por un largo periodo de tiempo, pero en algunos casos resolviendo con el tratamiento de la patología que lo desencadena.⁶⁸ La hiponatremia en esta entidad suele ser leve o moderada y asintomática.

El diagnóstico consiste en una carga de 10-15 ml/kg de agua vía oral o endovenosa (20 ml/kg para algunos autores). Los individuos normales y aquellos con reset osmostat tendrán una diuresis mayor al 80% de lo administrado en las siguientes 4 horas.⁶⁹ Aun no hay estudios que hayan logrado validar esta prueba diagnóstica.

Un estudio reciente propone excluir esta entidad como una variante de SIHAD (tipo C), y valorarla como una entidad aparte.⁵⁴

El tratamiento propuesto es principalmente de la patología de base en caso de reconocerla. No está indicado realizar restricción hídrica tan estricta como en el SIHAD.

CONCLUSIONES

La hiponatremia sigue siendo no sólo una entidad sumamente frecuente, sino también de difícil manejo debido a las múltiples causas que la generan. Las nuevas guías priorizan en el caso de las hiponatremias severas sintomáticas el tratamiento rápido con bolos de solución hipertónica al 3%, por sobre la valoración diagnóstica. Resulta también relevante determinar los valores límite de corrección, por el riesgo de desarrollo de SDO. Los pacientes con hiponatremias crónicas, previamente llamadas “asintomáticas”, pueden tener consecuencias graves a mediano y largo plazo, como daño neurológico crónico, y aumento en el riesgo de fracturas, principalmente de cadera. Creemos que las guías actuales dan herramientas fundamentales para tratar y resolver correctamente las hiponatremias agudas sintomáticas, pero aún en nuestro medio tenemos acceso limitado a los nuevos tratamientos para hiponatremias crónicas, disminuyendo la calidad de vida y aumentando la morbimortalidad de los pacientes que la padecen.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mohan S, Gu S, Parikh a, et al. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013;126:1127-37
2. Wald R, Jaber BL, Price LL, et al. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch intern Med* 2010;170:294-302.
3. Erasmus RT, Matsha TE: The frequency, aetiology and outcome of severe hyponatremia in adult hospitalised patients. *Cent Afr J Med* 44:154-158, 1998
4. Crook MA, Velauthar U, Moran L, Griffiths W: Review of investigation and management of severe hyponatremia in a hospital population. *Ann Clin Biochem* 36: 158-162, 1999
5. Saeed BO, Beaumont D, Handley Gh, Weaver JU: Severe Hyponatremia: Investigation and management in a district general hospital. *J Clin Pathol* 55: 893-896, 2002
6. Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R: Hyponatremia in a hospital population. *J Med* 22: 83-96, 1991
7. Sterns RH: Disorders of plasma sodium. Causes, consequences and correction. *N Engl J Med* 372:55-65, 2015
8. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane d, Ball S; Hyponatremia Guideline Development Group: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hiponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 29:i1-i39, 2014
9. Sterns RH. Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome. A studyof 64 cases. *Annalsof Internal Medicine*1987 107 656–664
10. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, van Heyningen C. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital-based study. *Clinical Endocrinology* 2006 65 246–24
11. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital associated hyponatremia on selected outcomes. *Archives of Internal Medicine*: 2010 170 294–302
12. Jamal SA, Arampatzis S, Litwack Harrison S, Bucur R, Ensrud K, Orwoll ES, Bauer DC. Hyponatremia and fractures: *J Bone Miner Res.* 2015 Jun; 30(6): 970–975.
13. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *New England Journal of Medicine* 1986 3141529–1535
14. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Annals of Internal Medicine* 1992 117 891–897
15. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with

severe hyponatremia. Journal of the National Medical Association 2003 95 335–343

16. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. BMJ 1992 304 1218–1222

17. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. AmJMed126[Suppl1]: S1–S42, 2013

18. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. New England Journal of Medicine 2000 342 1581–1589

19. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. Normal diluting capacity in hyponatremic patients: Reset osmostat or a variant of the síndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Ann intern Med. 1976;84(5):538-542.

20. Cohen, DM, Ellison DH: Evaluating hyponatremia. JAMA 313: 1260-1261; 2015

21. 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 99: 348–355, 1995 19.

22. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ: Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. Am J Med 83: 905–908, 1987

23. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(4):1175-1184

24. Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B: Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. J Clin Endocrinol Metab 93: 2991–2997, 2008

25. Fenske W, Störk S, Blechschmidt A, Maier SG, Morgenthaler NG, Allolio B: Copeptin in the differential diagnosis of hyponatremia. J Clin Endocrinol Metab 94: 123– 129, 2009

26. Sterns RH, Riggs JE, Schochet Jr. SS: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med 314: 1535–1542, 1986

27. Sterns RH, Silver SM: Brain volume regulation in response to hypo-osmolality and its correction. Am J Med 119[Suppl 1]: S12– S16, 2006

28. Adrogué HJ, Madias NE: Diagnosis and treatment of hyponatremia. Am J Kidney Dis 64: 681–684, 2014

29. Hoorn EJ, Zietse R: Diagnosis and treatment of hyponatremia: Compilation of the guidelines. J Am Soc Nephrol 28:1340-1349, 2017

30. Winzeler B, Lengsfeld, Nigro N, et al. Predictors of nonresponse to fluid restriction in hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Intern Med* 2016;280:609-617
31. Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, et al. Urea for the treatment of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018;13: 1627-1632
32. Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4):571-578
33. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF. Investigators and coordinators. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007;28:980-8.
34. Oren RM. Hyponatremia in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2005;95:2B-7B
35. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2015;65(5):480-492
36. Jamison RL, Oliver RE. Disorders of urinary concentration and dilution. *Am J Med* 1982;72:308-22.
37. Leviel F, Hubner CA, Houillier P, et al. The Na⁺-dependent chloride-bicarbonate exchanger SLC4A8 mediates an electroneutral Na⁺ reabsorption process in the renal cortical collecting ducts of mice. *J Clin Invest.* 2010;120:1627-35.
38. Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1527-34
39. Golland S, Naugolny V, Korbut Z, et al. Appropriateness and complications of the use of spironolactone in patients treated in a heart failure clinic. *Eur J Intern Med* 2011;22:424-7.
40. Ali SS, Olinger CC, Sobotka PA, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. Loop diuretics can cause clinical natriuretic failure: a prescription for volume expansion. *Congest Heart Fail* 2009;15:1-4.
41. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, et al. EVEREST investigators. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail* 2013;19:390-7.
42. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome trial. *JAMA* 2007;297:1319-31.
43. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al., Heart Failure Society of America. HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2010;16:e1-194.
44. Dzau VJ, Hollenberg NK. Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in

natriuresis and reversal of hiponatremia. *Ann Intern Med* 1984;100:777-82.

45. Packer M, Medina N, Yushak M. Correction of dilutional hiponatremia in severe chronic heart failure by converting-enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 1984;100:782-9.

46. Ginés P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, Liard JF, Martin PY, Schrier RW. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology* 1998; 28: 851-864

47. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006; 44: 1535-1542

48. Bernardi M, Zaccherini G. Approach and management of dysnatremias in cirrosis. *Hepatol Int.* 2018 Nov;12(6):487-499.

49. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrosis. Pathophysiology and management. *World J Gastroenterol* 2015;21(11):3197-3205.

50. Arroyo V, Rodés J, Gutiérrez-Lizárraga MA, Revert L. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *Am J Dig Dis* 1976; 21: 249-256.

51. Cosby RL, Yee B, Schrier RW. New classification with prognostic value in cirrhotic patients. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 261-266.

52. Shear L, Kleinerman J, Gabuzda GJ. Renal failure in patients with cirrhosis of the liver. i. clinical and pathologic characteristics. *Am J Med* 1965; 39: 184-198.

53. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, et al. The incidence and pathophysiology of hiponatremia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinology* 2006;64:250-254.

54. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining Fractional Urate Excretion Rates in Hyponatremic Conditions And Improved Methods to Distinguish Cerebral/Renal Salt Wasting From the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone . *Front Med* 2018;5:319.

55. Berardi R, Rinaldi S, Caramanti M, et al. Hyponatremia in cáncer patients: time for a new approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;102:15-25.

56. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hiponatremia in medical cáncer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000;8:192-197.

57. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of innapropriate secretion of antidiuretic hormone (SIHAD) in malignant disease. *J Intern Med* 1995;238:97-110.

58. Castillo JJ, Glezerman IG, Boklage SH, et al. The occurrence of hiponatremia and its importance as a prognostic factor in a cross section of cáncer patients. *BMC Cancer* 2016;16:564.

59. Hansen O, Sorensen P, Hansen KH. The occurrence of hiponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung cáncer* 2010;68:111-114.
60. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and management of hiponatremia in cáncer patients. *Oncologist* 2012;17:756-765.
61. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in small-cell lung cáncer. *J Clin Oncol* 1986;4:1191-1198.
62. Pettengill OS, Faulkner CS, Wurster-Hill DH, et al. Isolation and characterization of a hormone-producing cell line from human small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Natl Cancer Inst* 1977;58:511-518.
63. Robertson GL, Bhoopalam N, Zelkowitz LJ. Vincristine neurotoxicity and abnormal secretion of antidiuretic hormone. *Arch Intern Med* 1973;132:717-720.
64. Iyer AV, Krasnow SH, Dufour DR, Arcenas AS. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cáncer. *Clin Lung Cancer* 2003;5:187-189.
65. Hamdi T, Latta S, Jaliad B, et al. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* 2010;103:793-799.
66. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. Normal diluting capacity in hyponatremic patients. Reset osmostat of a variant of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Annals of Int Med* 1976;84:538-542.
67. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am Jour Med* 2006;119:S36-S42.
68. Kahn T. Reset osmostat and salt and wáter retention in the course of severe hiponatremia. *Medicine* 2003;82:170-176.
69. Pliquett RU, Obermuller N. Endocrine testing for the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion 2017, entotext, <http://www.entotext.org>.
70. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42(5):790-806.
71. Broch Porcar MJ, Rodriguez Cubillo B, Dominguez-Roldan JM, Alvarez Rocha I, et al. Documento practico del manejo de la hiponatremia en pacientes críticos. *Med Int.* 2019; 43:302-16.