

Hiponatremia

Román Hernández,* Magdalena Madero*

* Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez

CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años con antecedente de enfermedad renal crónica, hospitalizada debido a disnea, edema y alteraciones en el ciclo sueño-vigilia. La paciente estaba en su estado usual de salud hasta un mes antes de su admisión, cuando presentó disnea y edema; acudió a otro hospital donde se diagnosticó insuficiencia cardíaca, recibió tratamiento farmacológico y respondió favorablemente, egresó para continuar su abordaje diagnóstico como paciente externa. Dentro de los exámenes de laboratorio destacó hiponatremia severa de 100 mEq/L (Cuadro 1).

Antecedentes de importancia:

- Ingesta baja de sal, así como dieta hipocalórica.
- Diabetes mellitus 2 de 25 años de diagnóstico en tratamiento con glibenclamida 5 mg y metformina 500 mg cada 8 h.
- Hipertensión arterial sistémica de 25 años de diagnóstico en tratamiento con metoprolol 100 mg cada 12 h y nifedipino 30 mg cada 12 h.
- Enfermedad renal crónica diagnosticada tres años previos en tratamiento con furosemide 40 mg cada 8 h.

El día de su admisión refirió disnea de medianos a pequeños esfuerzos sin llegar a la ortopnea, además de edema en extremidades inferiores 2+, hasta las rodillas.

Los signos vitales el día de su admisión fueron: decúbito: TA 134/68 mmHg, TAM 97 mmHg; de pie: TA 144/69 mmHg, TAM 94 mmHg, Frecuencia cardíaca 74 latidos por minuto; frecuencia respiratoria 14 por minuto; temperatura de 36.5 °C. Saturación de oxígeno 96%.

Consciente, orientada en sus tres esferas, con bradipsiquia. Adecuado estado de hidratación. Cuello con plétora yugular grado III. Movimientos respiratorios normales, con murmullo vesicular presente en toda el área pulmonar, sin agregados. Área precordial con choque del ápex palpable en el sexto espacio intercostal, línea axilar anterior, ruidos cardíacos rítmicos, soplo mitral sistólico. El abdomen con peristalsis presente, sin dolor a la palpación. Edema de miembros inferiores 2+ hasta las rodillas, que dejaba fovea.

- **Ultrasonido renal.** Datos en relación con nefropatía crónica, bordes lobulados, relación corteza-médula disminuida.
- **Electrocardiograma.** Ritmo sinusal, frecuencia 75 por minuto, sin datos de lesión, isquemia o necrosis. Datos de hipertrofia de ventrículo izquierdo.
- **Radiografía de tórax.** Sin datos de ocupación alveolar; datos de hipertensión venocapilar, seno costodiafragmático derecho borrado, cardiomegalia grado II, índice cardiotorácico 0.57 (Figura 1).

Ante la hiponatremia grave, de manera inicial se consideró uso de solución salina hipertónica; ante la asociación de insuficiencia cardíaca e hiponatremia grave, posteriormente se decidió continuar con solución salina isotónica, además de diurético vía intravenosa, logrando un balance negativo de agua y un balance positivo de sodio durante los días siguientes; la paciente requirió reposición de potasio vía intravenosa (Figura 2). Durante su protocolo de estudio se descartó cardiopatía isquémica, quedando como diagnóstico miocardiopatía dilatada. La paciente egresó 12 días después con cifras de sodio sérico de 135 mEq/l y con mejoría a nivel cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es un problema clínico común. Aunque la concentración plasmática de sodio (Na^+) es anormal, este trastorno refleja anomalías en el balance de agua que puede o no estar acompañado de cambios en el balance de sodio.

La concentración plasmática de sodio es la principal determinante de la osmolaridad plasmática; como resultado, la hiponatremia (concentración de sodio plasmática $< 135 \text{ mEq/l}$) usualmente refleja hipoosmolaridad; lo que resulta en movimiento de agua hacia dentro de las células (sobrehidratación celular), particularmente en las células del cerebro, las cuales son responsables de los síntomas atribuibles a la hiponatremia. En sujetos sanos, la concentración de sodio está estrechamente regulada para permanecer entre 138 y 142 mEq/l , a pesar de amplias variaciones en la ingesta de agua.

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Existen dos mecanismos básicos para que la hiponatremia se desarrolle: generación y perpetuación. Estos mecanismos se pueden resolver mediante las

siguientes preguntas: ¿Por qué el paciente desarrolló hiponatremia? ¿Por qué el paciente permanece con hiponatremia?¹

Generación de la hiponatremia

La pérdida de solutos (Na^+) o la retención de agua pueden producir hiponatremia; sin embargo, la pérdida de soluto no puede por sí sola conducir a hiponatremia, el factor que la precipita es la administración de agua. Por lo tanto, la retención de agua (que finalmente conduce a un exceso de ella en relación con el soluto) es el común denominador en casi todos los estados hipoosmolares. El corolario de esta relación es que la hipoosmolaridad generalmente no puede ser producida si no existe ingesta de agua.²

Perpetuación de la hiponatremia

La respuesta primaria a una caída en la osmolaridad plasmática es disminuir la secreción y síntesis de la hormona antidiurética (ADH o vasopresina); resultando en reabsorción de agua disminuida en los túbulos colectores, produciéndose una orina diluida y posteriormente se elimina de manera rápida el exceso de agua.^{3,4} La secreción de vasopresina cesa cuando la osmolaridad plasmática cae por debajo de 275 mosmol/kg ; escenario que corresponde a una concentración plasmática de sodio de 135 mEq/l . En ausencia de vasopresina, la osmolaridad urinaria puede caer a 40-100 mosmol/kg , con una capacidad máxima de excretar agua que puede exceder 10 L/día

Cuadro 1. Paraclínicos.

• Biometría hemática	
Hb	9.4 g/dL
VCM	83 fl
HCM	27 pg
• Química sanguínea	
Glucosa	180 mg/dL
BUN	81 mg/dL
Cr	2.7 mg/dL
Na	100 mEq/l
K	4.8 mEq/l
Cl	66 mEq/l
Osmolaridad plasmática	210 mOsm/kg
NaU	5 mEq/l
FeNa	0.23%
EGO	pH 5 DE 1.015 Prot 2+
TFGe MDRD	19 mL/min
Troponina	0.012 ng/mL
Péptido natriurético tipo B	17,327 pg/mL
• Gasometría venosa	
pH	7.50
pCO ₂	27.5 mmHg
pO ₂	59 mmHg
HCO ₃	24 mmol/L



Figura 1. Radiografía de tórax.

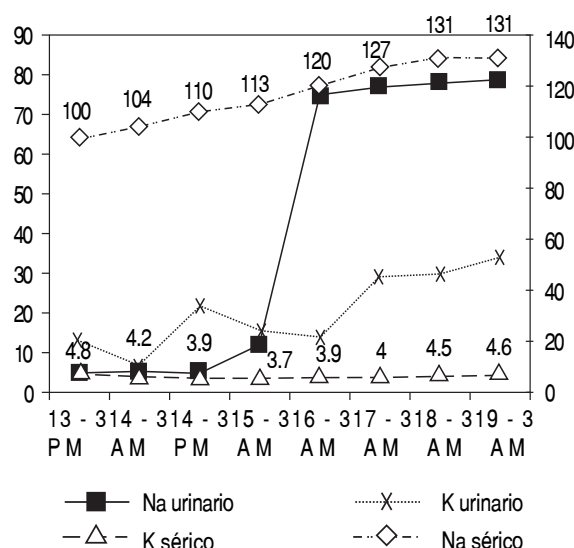


Figura 2. Evolución de electrolitos séricos y urinarios.

de agua libre de solutos en una dieta regular. Esta capacidad para excretar agua es muy grande, por lo cual para que la retención de agua resulte en hiponatremia debe existir un defecto de excreción de agua a nivel renal. La excepción a la regla son los pacientes con polidipsia primaria que beben grandes cantidades de agua que sobrepasan la capacidad de excreción normal del riñón.¹

La excreción de agua libre depende de dos factores:

- La generación de agua libre y una orina diluida por reabsorción de cloruro de sodio (NaCl) sin agua en los segmentos de dilución en la rama ascendente del asa de Henle, y en menor grado, en el túbulo distal.
- La excreción de esta agua al mantenerse los túbulos colectores impermeables al agua.

Esto quiere decir que una reducción en la excreción de agua libre (requerida para el desarrollo de hiponatremia en la mayoría de los pacientes) debe involucrar una anomalía en uno o ambos de estos pasos (Cuadro 2). Casi todos los pacientes con hiponatremia (excepto aquellos con insuficiencia renal y polidipsia primaria) tienen un exceso de vasopresina, con frecuencia debido a síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, por sus siglas en inglés) o a depleción de volumen circulante efectivo.^{5,6}

Esta disminución en la excreción de agua libre se manifiesta por una osmolaridad urinaria que es inapropiadamente alta (osmolaridad urinaria > 100

mosmol/kg y usualmente > 300 mosmol/kg), considerando la hipoosmolaridad sérica.¹

ETIOLOGÍA

Dado que la hiponatremia con hipoosmolaridad sérica está causada por la retención de agua libre, el diagnóstico diferencial de estos trastornos consiste primariamente de aquellas condiciones que limitan la excreción de agua⁶ (Cuadro 3).

• Depleción de volumen circulante efectivo.

El término volumen circulante efectivo se refiere al líquido que perfunde efectivamente a los tejidos. Esta depleción de volumen se puede asociar con reducción o con expansión del volumen extracelular. La depleción de volumen efectivo predispone al desarrollo de hiponatremia a través de sus efectos en la excreción de agua a nivel renal, mediante la sed y a través del balance de potasio.

La depleción de volumen puede dañar la excreción de agua en dos formas:

- *Hipovolemia*. Es un potente estímulo para la secreción de ADH, resultando en permeabilidad al agua incrementada en los túbulos colectores a través de los canales de cuaporinas.⁶
- La combinación de una caída en la tasa de filtrado glomerular (TFG) y un incremento en la reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal disminuye la entrega de líquido a los segmentos de dilución. Como resultado, la cantidad de agua libre que puede ser generada está limitada, aún si la liberación de ADH está suprimida.⁷

El volumen de agua que es retenido está relacionado con dos mecanismos: la severidad en la reducción de la excreción de agua, y a la ingesta de agua. La ingesta incrementada puede contribuir al desarrollo de la hiponatremia en este escenario, ya que la depleción de volumen puede directamente estimular la sed.⁸

- **Depleción de potasio.** La depleción de potasio (K^+) también representa la pérdida de solutos efectivos y puede contribuir al desarrollo de hiponatremia. Este efecto se debe al intercambio de cationes a nivel extracelular, en el cual el K^+ sale de las células para repletar las reservas extracelulares y la electroneutralidad es mantenida en parte por el movimiento de Na^+ dentro de las células.⁹

Cuadro 2. Factores fisiopatológicos que disminuyen la excreción de agua.

- Generación disminuida de agua libre en el asa de Henle y en el túbulo distal.
 - Entrega de líquido disminuida a estos segmentos.
 - Depleción de volumen circulante efectivo.
 - Enfermedad renal.
 - Inhibición de la reabsorción de NaCl por diuréticos.
- Permeabilidad de agua incrementada en los túbulos colectores debido a la presencia de ADH.
 - Síndrome de secreción inapropiada de ADH.
 - Depleción de volumen circulante efectivo.
 - Insuficiencia suprarrenal.
 - Hipotiroidismo.

Fuente: Anderson (1985).⁶

- **Diuréticos.** Existen tres mecanismos aparte de la ingesta de líquidos que pueden contribuir a la hiponatremia inducida por diuréticos: depleción de volumen, depleción de K⁺ e inhibición directa de la dilución urinaria al disminuir la reabsorción de NaCl en el asa de Henle y en el túbulo distal.¹⁰ Casi todos los casos de hiponatremia inducida por diuréticos se producen debido al uso de tiazidas y no por diuréticos de asa;¹¹ esto se debe principalmente a los diferentes sitios de acción de estos fármacos dentro de la nefrona. Una orina concentrada se produce por el equilibrio del líquido en los túbulos colectores con el intersticio medular hiperosmótico. Los diuréticos de asa interfieren con este proceso al inhibir la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa medular, disminuyendo la osmolaridad intersticial. Por lo tanto, los diuréticos de asa pueden inducir depleción de volumen, produciendo liberación de ADH y un incremento de la permeabilidad de los túbulos colectores al agua; sin embargo, el grado de retención de agua (y por tanto, la tendencia a la hiponatremia) está limitada por la ausencia de la hipertonicidad medular. Los diuréticos de asa tienen limitada la capacidad de concentrar la orina, razón por la que es más probable que estos fármacos causen hiponatremia. Lo contrario sucede con las tiazidas, que dañan la capacidad de dilución en el túbulo distal, por lo que la asociación de pérdida de solutos en exceso de agua es la condicionante de la hiponatremia.¹²

Cuadro 3. Etiología de la hiponatremia e hipoosmolaridad sérica.

- Trastornos donde la excreción de agua está dañada:
 - Depleción de volumen circulante efectivo:
 - Pérdidas gastrointestinales: vómito, diarrea, etc.
 - Pérdidas renales: diuréticos, hipoaldosteronismo, etc.
 - Pérdidas por la piel: quemaduras, fibrosis quística, etc.
 - Estados edematosos: falla cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico.
 - Depleción de potasio.
 - Diuréticos:
 - Tiazidas.
 - De asa.
 - Enfermedad renal.
 - Estados no hipovolémicos de exceso de ADH:
 - SIADH.
 - Deficiencia de cortisol.
 - Hipotiroidismo.
 - Ingesta disminuida de solutos.
 - Cerebro perdedor de sal.
- Trastornos donde la excreción de agua es normal:
 - Polidipsia primaria
 - Reajuste del osmostato: depleción de volumen efectivo, embarazo, psicosis, cuadriplejía, desnutrición.

Fuente: Anderson (1985).⁶

- **Enfermedad renal.** La enfermedad renal daña la capacidad de dilución urinaria, ésta se manifiesta por una incapacidad para disminuir lo más posible la osmolaridad urinaria después de una carga de agua.^{13,14} Este defecto está relacionado con la diuresis osmótica asociada. La retención de agua y la hiponatremia son comunes cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) disminuye a niveles muy bajos.
- **Síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH).** El SIADH es un problema común, puede ser visto en una gran variedad de estados clínicos (Cuadro 4); se caracteriza por la liberación no fisiológica de ADH y por el hallazgo relativamente inusual de excreción de agua dañada en el momento en el que la excreción de sodio es normal.¹⁵ La retención de líquidos a expensas del agua ingerida más el efecto de ADH resulta en dilución (hiponatremia e hipoosmolaridad) y expansión de los líquidos corporales.¹⁶ El SIADH implica una incapacidad para poder excretar agua libre. El efecto neto es que la combinación de la retención de agua y la pérdida de soluto (sodio más

potasio) secundaria pueden favorecer la hiponatremia observada en el SIADH.¹⁷ Estos cambios tienen la siguiente secuencia. La hiponatremia es inicialmente mediada por retención de agua inducida por ADH. Al tener una osmolaridad urinaria fija, sólo se permite una excreción constante de solutos en una cantidad variable de agua. El efecto resultante es que la pérdida de sodio es más prominente que la retención de agua. La hiponatremia severa puede también estar asociada con pérdida de potasio, ya que el potasio es osmóticamente activo al igual que el sodio, la pérdida de potasio puede contribuir a reducciones en la osmolaridad plasmática y a la concentración sérica de sodio.¹⁶

- **Cerebro perdedor de sal.** Estos pacientes comparten muchas características de SIADH, excepto que estos pacientes se encuentran depletados de volumen y la concentración de sodio urinario es alta por que existen mayores pérdidas de sodio urinario sin tener expansión de volumen. La etiología no se ha dilucidado por completo.¹⁸
- **Insuficiencia suprarrenal.** La hiponatremia es una complicación común de la insuficiencia suprarrenal. La deficiencia de cortisol parece jugar un rol principal, ya que al remplazar cortisol en estos pacientes rápidamente se incrementa la tasa de excreción de agua y con esto aumenta la concentración plasmática de sodio hacia valores normales.¹⁹
La ADH es un importante secretagogo de ACTH que está cosecretado con la hormona liberadora de corticotropina (CRH). El cortisol tiene una retroalimentación negativa con CRH y con la liberación de ADH, este efecto inhibitorio está removido en el escenario clínico de déficit de cortisol. Además, la hipotensión que se observa en pacientes con insuficiencia suprarrenal es un potente estímulo de secreción de ADH.^{20,21}
- **Hipotiroidismo.** La hiponatremia es una complicación inusual del hipotiroidismo. El gasto cardíaco y la TFG están reducidos; estos cambios eventualmente conducirían a la liberación de ADH y a la entrega disminuida de agua libre a los segmentos de dilución, favoreciendo la aparición de hiponatremia.²²
- **Reajuste del osmostato.** Los pacientes que tienen reajuste del osmostato tienen respuesta de los osmorreceptores normales a cambios en la osmolaridad plasmática, pero el umbral para la liberación de ADH (y usualmente el de la sed) están reducidos. Como resultado, la concentración de sodio plasmática está por debajo de lo

Cuadro 4. Etiología de SIADH.

-
- Trastornos neuropsiquiátricos:
Infecciones.
Vasculares.
Psicosis.
 - Fármacos:
Ciclofosfamida.
Haloperidol.
Carbamazepina.
 - Enfermedades pulmonares:
Neumonía.
Tuberculosis.
 - Neoplasias:
Células pequeñas de pulmón.
Broncogénico.
Páncreas.
-

Fuente: Rose (2001).¹

normal, pero estable (usualmente entre 125 y 130 mEq/l), ya que la capacidad para excretar agua se mantiene.²³ Se considera al reajuste del osmostato como un subtipo de SIADH.

- **Polidipsia primaria.** Estos pacientes tienen un incremento primario en la ingesta de agua y típicamente se presentan con poliuria o sed excesiva. Se presume que existe un defecto central en la regulación de la sed la que juega un rol importante en la patogénesis de la polidipsia. La concentración plasmática de sodio es usualmente normal o sólo ligeramente reducida en este trastorno, dado que el exceso de agua puede ser fácilmente excretado; sin embargo, la ingesta de agua que excede 12 L al día sobrepasa la capacidad de excreción de agua a nivel renal, resultando en hiponatremia.²⁴
- **Pseudohiponatremia.** En algunos pacientes una disminución en la concentración de sodio plasmática está asociada con una osmolaridad plasmática efectiva incrementada o normal. Esto ha sido llamada pseudohiponatremia (Cuadro 5). Las dos causas más importantes de pseudohiponatremia son: hiperglucemia y enfermedad renal avanzada.

Los pacientes con diabetes mellitus descontrolada presentan hiperglucemia, este incremento en la glucosa sérica incrementa la osmolaridad plasmática, lo cual facilita la salida de agua de las células, lo que disminuye la concentración de sodio sérico.

En pacientes con enfermedad renal avanzada, la hiponatremia se debe a una incapacidad para excretar agua como resultado del daño en la función renal. Aunque esto significa una tendencia a disminuir la osmolaridad sérica, esto se va contra-vaculando en un grado variable por el aumento en los niveles de nitrógeno de urea en sangre, lo cual produce una osmolaridad sérica normal e incluso puede ser elevada.

Las otras causas mencionadas en el cuadro son menos frecuentes.²⁵

SÍNTOMAS

Los síntomas atribuibles a la verdadera hiponatremia reflejan disfunción neurológica inducida por hipoosmolaridad. El grado de sobrehidratación celular y el tiempo en que se produce parece correlacionar con la severidad de los síntomas.²⁶

Los síntomas neurológicos inducidos por hiponatremia son similares a los de otras encefalopatías metabólicas. El paciente inicia con malestar general y náuseas conforme la concentración plasmática de sodio es < 125 mEq/l. Entre 115 y 120 mEq/l pueden presentar cefalea, letargia y obnubilación; aunque en la forma crónica de hiponatremia pueden estar aún asintomáticos. Los cambios más severos de convulsiones y coma no son usualmente vistos hasta concentraciones de sodio plasmático de 110 mEq/l.²⁷ Existe gran variabilidad entre pacientes respecto a la sintomatología atribuible a la hiponatremia. Una verdadera urgencia es la hiponatremia sintomática aguda, ya que ésta puede conducir a déficit neurológico permanente o muerte.²⁸

DIAGNÓSTICO

La hiponatremia por sí misma, al igual que la terapia inadecuada, incrementan la morbilidad, mortalidad y gastos en los cuidados de la salud; ante esto un cuidadoso abordaje diagnóstico y terapéutico a pacientes con hiponatremia es considerado esencial en la práctica clínica. Varios abordajes diagnósticos han sido desarrollados por expertos en el campo de la hiponatremia intentando facilitar el manejo de estos pacientes en la práctica médica.³⁰⁻³² Sin embargo, en un estudio diagnóstico que se llevó a cabo en Alemania se evaluó la utilidad de estos diferentes algoritmos en la práctica clínica, se encontraron varias deficiencias que dificultan su aplicación en la práctica clínica.³³

La historia clínica y el examen físico revelan información importante para un diagnóstico correcto. En el abordaje tradicional se deben solicitar:

Cuadro 5. Etiología de la pseudohiponatremia.

-
- Hiponatremia con osmolaridad plasmática normal:
 - Hiperlipidemia.
 - Hiperproteinemia.
 - Resección transuretral de próstata.
 - Enfermedad renal avanzada.
 - Hiponatremia con osmolaridad plasmática elevada.
 - Hiperglucemia.
 - Uso de manitol.
 - Uso de gamaglobulina intravenosa.
-

Fuente: Weinberg (1989).²⁵

concentraciones plasmáticas de sodio, potasio, cloro, CO₂ (bicarbonato), urea, glucosa, sodio urinario, fracción excretada de sodio y gasometría arterial.¹ El abordaje recomendado se presenta en el cuadro 6.

Abordaje sistemático

- **Medir osmolaridad plasmática.** Permite iniciar el abordaje de una hiponatremia real.
- **Medir osmolaridad urinaria.** Es usado para determinar si la excreción de agua es normal o se encuentra dañada. Un valor < 100 mosmol/kg indica que la secreción de ADH está casi completamente y de manera apropiada suprimida, este hallazgo es visto en polidipsia primaria o en reajuste del osmostato. En la mayoría de los pacientes hiponatremicos, la excreción de agua está dañada y la osmolaridad urinaria excede 100 mosmol/kg.¹ Es fundamental intentar descifrar si el efecto presente de ADH como condicionante de hiponatremia es apropiado o no. Una respuesta apropiada ante la ausencia de ADH es una osmolaridad urinaria de 100; una osmolaridad urinaria mayor sugiere efecto de ADH, ya sea inapropiado para la osmolaridad plasmática (SIADH) o bien apropiado por liberación fisiológica no osmolar de ADH (estados de depleción de volumen circulante efectivo).
- **Medir concentración de sodio urinario.** El diagnóstico diferencial de hiponatremia, hipoosmolaridad y una osmolaridad inapropiadamente alta usualmente estrecha el diagnóstico hacia depleción de volumen circulante efectivo, SIADH, insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo.

Medir la concentración de sodio urinario ayuda a diferenciar y establecer si existe depleción de volu-

men circulante efectivo, lo cual sería < 25 mEq/l. Los pacientes con sobrecarga hídrica (falla cardíaca, cirrosis hepática) tienen depleción de volumen circulante efectivo, por lo tanto también tienen sodio urinario bajo.³⁴

- **Medir la fracción excretada de sodio.** La concentración de sodio urinario al azar < 25 mEq/l cataloga a los pacientes que cursan con depleción de volumen; sin embargo, pacientes mayores que tendrían respuestas más lentas para adaptarse a la hipovolemia con retención de sodio, pueden tener concentraciones de sodio tan altas como 50 a 60 mEq/l. La fracción excretada de sodio (FENA, por sus siglas en inglés) puede ser útil en estos pacientes y en los que cursan con insuficiencia renal aguda, ya que la FeNa ajusta la excreción de sodio al volumen urinario. La FeNa $< 0.5\%$ apoya el diagnóstico de depleción de volumen.⁴⁴
- **Establecer estado de volemia.** Divide a los pacientes en hipovolemia (manifestado principalmente por hipotensión ortostática, pobre turgencia de la piel, mucosa oral seca, etc.), euvolemia (ausencia de edema, sin datos de hipovolemia) e hipervolemia (edema, ascitis, hepatomegalia).
- **Gasometría arterial y potasio.** Existen anomalías ácido-base, así como en niveles de potasio, que se han asociado en pacientes con hiponatremia, su presencia puede ser de ayuda para establecer el diagnóstico¹ (Cuadro 7).

TRATAMIENTO

Las estrategias de manejo convencional para la hiponatremia varían desde la infusión de solución

salina y la restricción de líquidos a medidas farmacológicas para ajustar el balance de líquidos. Al considerar las opciones de tratamiento se incluirá una evaluación de los beneficios, así como de los potenciales daños de cualquier terapia, la cual debe ser individualizada en cada paciente.³⁵

Para fines de tratamiento se deben hacer las siguientes preguntas:

1. ¿La hiponatremia es real?
2. ¿Tiene síntomas? Crítico para el tipo de tratamiento.
 - a) Náuseas, vómitos, cefalea, obnubilación (Na: 115-125).
 - b) Coma, convulsiones, muerte (Na: < 115).
3. ¿Es aguda o crónica? Crítico para la velocidad de tratamiento.
 - a) < 48 h, aguda.
 - b) > 48 h, crónica.
4. ¿Cómo está el volumen extracelular? Crítico para el tipo de solución a utilizar.

Existen dos principios básicos involucrados en el tratamiento de la hiponatremia: incrementar la concentración de Na^+ plasmática a una tasa segura y tratar la causa subyacente. En general, la hiponatremia es corregida de manera aguda al dar Na^+ a pacientes que están depletados de volumen y al restringir la ingesta de agua en pacientes que están normovolémicos o edematosos.

El uso de solución salina hipertónica (3%) está indicado cuando los síntomas están presentes o la concentración de sodio plasmática es < 110 mEq/l, ya que éstos son los escenarios en los que pueden ocurrir daño neurológico irreversible y muerte.¹

Solución salina isotónica

El tratamiento de elección para la hiponatremia hipovolémica es la solución salina isotónica para restaurar el volumen extracelular y asegurar la adecuada perfusión de los órganos. Esta terapia inicial es apropiada para pacientes con signos clínicos de hipovolemia o en quienes muestran una concentración de sodio urinario < 30 mEq/l.

Esta terapia es inefectiva para hiponatremias dilucionales (SIADH); así como la administración inapropiada de manera continua a un paciente

Cuadro 6. Abordaje de la hiponatremia.

- Osmolaridad plasmática:
 - Baja: hiponatremia verdadera.
 - Normal o alta: pseudohiponatremia, enfermedad renal.
- Osmolaridad urinaria:
 - < 100 : polidipsia primaria o reajuste del osmostato.
 - > 100 : otras causas de verdadera hiponatremia.
- Sodio urinario:
 - < 25 mEq/l: depleción de volumen circulante efectivo (incluye falla cardíaca, cirrosis hepática).
 - > 40 mEq/l: SIADH, enfermedad renal, reajuste del osmostato, diuréticos, insuficiencia suprarrenal, vómitos, diuresis osmótica.

Fuente: Rose (2001).¹

Cuadro 7. Trastornos ácido-base y de potasio en hiponatremia.

• Acidosis metabólica: K normal o elevado: enfermedad renal, insuficiencia suprarrenal. K normal o disminuido: diarrea, drenaje de secreciones intestinales.
• pH normal: K normal: SIADH, polidipsia primaria, estados edematosos, deficiencia de cortisol, hipotiroidismo.
• Alcalosis metabólica: K normal o reducido: vómito, succión nasogástrica, diuréticos.

Fuente: Rose (2001).¹

euvolemico puede empeorar la hiponatremia y/o causar mayor sobrecarga líquida al paciente con hipervolemia^{36,42} (Cuadro 8).

En este sentido, una vez que se restituye el volumen circulante efectivo, el estímulo de ADH (hipovolemia) desaparece, con lo que se logra una acuareisis (excreción de agua) intensa, lo que propiciaría un aumento muy rápido en la $[Na^+]$ cercano a 2 mEq/l por hora o aún mayor.

Existen dos posibles soluciones a este problema. La primera sería reponer simplemente con agua hasta igualar las pérdidas urinarias por hora, esto se realizaría mediante la administración de agua libre en forma de solución glucosada al 5%. La otra opción sería el uso de desmopresina en caso de que la administración de agua no logre igualar las pérdidas urinarias por hora.

Sin embargo, no se ha descrito un régimen ideal para el uso de la desmopresina en el manejo de la hiponatremia. Algunos grupos sugieren dar 2 mcg de desmopresina en forma parenteral tan pronto como se alcance el objetivo del incremento inicial en la

$[Na^+]$ de 6-8 mEq/l y además se reconozca un estado de acuareisis que no responda a la administración de agua libre.³⁷

Solución hipertónica

La hiponatremia aguda que se presenta con síntomas neurológicos pone en peligro la vida y debe ser tratada de manera rápida con soluciones hipertónicas, típicamente 3% NaCl (513 mEq/l), debido a que éste es el método más rápido para incrementar $[Na^+]$. Diversas fórmulas se han sugerido para calcular la tasa inicial de infusión, pero hasta ahora no existe un consenso sobre la tasa de infusión óptima. Existen las siguientes fórmulas:

- 1-2 mL/kg de solución hipertónica 3% NaCl.
- Bolo de 100 mL de solución hipertónica 3% NaCl.

Esta cantidad de salina hipertónica incrementa en promedio 2 a 4 mEq/l, la cual está por debajo de la tasa diaria máxima permitida de cambio que es 10 a 12 mEq/24 h o 18 mEq/48 h.³⁷

La otra indicación de salina hipertónica es ante síntomas neurológicos severos, aun cuando el curso del tiempo sea no agudo o desconocido.³⁷

Recordar que esto es sólo un estimado, se necesitan mediciones de $[Na^+]$ al iniciar y a las 2 h para evaluar la eficacia del tratamiento.

Reposición de potasio

La corrección de la depleción de K^+ , si está presente, es otro componente importante de la terapia. La administración de K^+ en este escenario incrementará directamente la osmolaridad plasmática e incrementará la concentración plasmática de sodio.³⁸

Cuadro 8. Causas y características de la hiponatremia.

	Depleción de volumen	Euvolemico	Hipervolemia
Causas	Diarrea, vómito, uso de diurético, choque	SIADH, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal	Insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico
Osmolaridad plasmática	Baja	Baja	Baja
Osmolaridad urinaria	> 500	> 100	> 100
Volumen urinario	Bajo	Variable	Bajo
Na ⁺ urinario	< 20	> 40	< 20
Respuesta a solución salina 0.9%	Mejoría clínica y bioquímica	No hay mejoría clínica, puede empeorar hiponatremia	No hay mejoría, empeora el edema

Fuente: Yeates (2004).⁴²

Esto se logra mediante tres mecanismos para mantener la electroneutralidad:

- El Na^+ intracelular saldrá de las células, incrementando la $[\text{Na}^+]$.
- El Cl^- extracelular entrará a las células. La adición de KCl incrementará la osmolaridad celular, resultando en movimiento de agua dentro de las células, por lo tanto incrementando la $[\text{Na}^+]$.
- Los iones H^+ intracelulares se disociarán de los amortiguadores (buffers) intracelulares y se moverán al líquido extracelular, donde se combinarán con amortiguadores extracelulares. Este movimiento de H^+ es osmóticamente neutro, pero el K^+ intracelular incrementará la osmolaridad e inducirá movimiento de agua dentro de las células.

Estados edematosos

La terapia debe ser dirigida hacia la remoción de agua, la administración de sodio incrementará la severidad del edema (Cuadro 8). El balance negativo de agua puede ser alcanzado al restringir la ingesta de agua a un volumen que sea menor al gasto urinario. El uso de diurético de asa está indicado en este escenario clínico, ya que aumenta la excreción de agua libre.¹

Antagonistas de vasopresina

La hiponatremia hipotónica sostenida casi siempre está mediada por vasopresina. El tratamiento con antagonistas de vasopresina hace sentido desde el punto de vista fisiológico, particularmente en pacientes con hiponatremia asociada a falla cardíaca o cirrosis, así como a pacientes con hiponatremia causado por SIADH.³⁷ Conivaptan y tolvaptan (vaptanes) han sido aprobados para el tratamiento de las hiponatremias euvolémicas e hipervolémicas.³⁹ Compiten con la hormona antidiurética al unirse a su sitio de acción en el riñón, bloqueando la antidiuresis causada por niveles elevados de ADH; además, ataca directamente la fisiopatología subyacente de la hiponatremia dilucional.

Los vaptanes producen la excreción de agua libre de electrolitos (por esta razón se les ha nombrado acuaréticos) sin afectar la excreción de sodio y de potasio a nivel renal. El resultado global es una reducción en el agua corporal sin natriuresis, con lo cual se produce un incremento en la $[\text{Na}^+]$ sérico.

Este beneficio ya ha sido evaluado en estudios como salt 1 y salt 2; donde se encontró que los vaptanes incrementaban la $[\text{Na}^+]$ sérico en promedio de

4 a 8 mEq/l dentro de 24 a 48 h, esto es, considerablemente más rápido que los efectos de sólo utilizar restricción de líquidos. Para evaluar la eficacia a largo plazo se diseñó el estudio *saltwater*, el cual es una extensión de salt 1 y salt 2, concluyendo que la normalización de la $[\text{Na}^+]$ sérico puede mantenerse con el tratamiento de tolvaptan a largo plazo, además de ser bien tolerado.^{40,41} Los efectos secundarios de los vaptanes son: boca seca, frecuencia urinaria incrementada, sed, mareo, náusea e hipotensión ortostática.³⁹

Hasta este momento se concluye que los antagonistas de vasopresina (conivaptan, tolvaptan) han sido superiores al placebo en cuanto a incrementar la $[\text{Na}^+]$ sérico en pacientes con hiponatremia asintomática. No existe todavía experiencia de estos fármacos en hiponatremia sintomática, por lo tanto, su uso no puede recomendarse para el tratamiento de emergencia por hiponatremia.³⁷

SIADH

El tratamiento de SIADH es potencialmente más complicado que el tratamiento de otras causas de hiponatremia y puede ser diferente en el escenario agudo o crónico (Cuadro 9).

La terapia principal es restricción de agua. Si esto es inefectivo, el tratamiento debe dirigirse a incrementar la excreción de agua, que se consigue incrementando la excreción de solutos o antagonizando los efectos de ADH.

Al analizar el cuadro 10 se entiende la manera en que actúan las medidas para el tratamiento:

En el primer ejemplo se describe a una persona normal, con una dieta promedio de 600 osmoles y una ingesta de agua promedio al día de 1.5 L; al tener una osmolaridad urinaria normal el paciente excretará la misma cantidad de osmoles y la misma cantidad de agua sin ningún cambio en la osmolaridad plasmática.

El segundo ejemplo hace referencia a una osmolaridad urinaria fija, en este caso 600 mosm/kg; si la ingesta de agua es de 1 L, con esta osmolaridad se eliminaría la misma cantidad de osmoles y la misma cantidad de agua, nuevamente sin cambio en la osmolaridad plasmática.

En el tercer ejemplo se observa la importancia de la ingesta de agua, a una osmolaridad urinaria fija de 600 mosm/kg, con la misma ingesta de una dieta promedio de 600 osmoles, pero con una cantidad de agua de 2 L, el resultado será la excreción de los mismos osmoles en la orina, pero en 1 L; teniendo una ganancia de 1 L, con lo que el paciente reten-

dría 1 L de agua, favoreciendo hiponatremia, es decir, disminución en la osmolaridad plasmática.

En el cuarto ejemplo se muestra la importancia de restringir el agua, a una osmolaridad urinaria fija de 600 mosm/kg, con la misma ingesta de una dieta promedio de 600 osmoles, pero con una cantidad de agua de 0.5 L, el resultado será la excreción de los mismos osmoles en la orina, pero en 0.5 L, con una pérdida de 0.5 L, con lo que el paciente eliminaría 0.5 L de agua, favoreciendo hipernatremia, es decir, aumento en la osmolaridad plasmática. Por esta razón se indica restricción de agua como medida para mejorar la hiponatremia en pacientes con SIADH.

En el quinto ejemplo se describe la importancia de aumentar los osmoles ingeridos en la dieta (tabletas de urea, NaCl, dieta hiperproteica), a una osmolaridad urinaria fija de 600 mosm/kg, con una ingesta > 900 osmoles, pero con una cantidad de agua normal de 1.5 L, el resultado será la excreción de los mismos osmoles en la orina y la misma cantidad de agua de 1.5 L; teniendo un balance neutro, con lo que el paciente no presentaría ningún cambio en la osmolaridad plasmática. De esta manera, en un paciente con SIADH se conservaría la misma ingesta de agua, pero al aumentar la ingesta de osmoles el paciente no seguiría con tendencia hacia la hiponatremia.

Cuadro 9. Tratamiento de SIADH.

- Agudo:
 - Restricción de agua.
 - Salina hipertónica o tabletas de NaCl.
 - Diurético de asa.
- Crónico:
 - Restricción de agua.
 - Dieta alta en sal, hiperproteica.
 - Diurético de asa.
 - Otros: demeclociclina, litio, urea.

Fuente: Rose (2001).¹

Cuadro 10. Tratamiento.

	Ingresos		Egresos		Balance	
	Osmoles	H ₂ O	Osmoles en orina	Litros	Osm orina (mosm/kg)	Cambio en osm plasmática
Normal	600	1.5	600	1.5	400	Igual
Osm U fija	600	1.0	600	1.0	600	Igual
Osm U fija	600	2	600	1.0	600	Disminuye
Osm U fija	600	0.5	600	1.0	600	Incrementa
Osm U fija	900	1.5	900	1.5	600	Igual
Osm U fija	600	2.0	600	2.0	300	Igual

En el sexto ejemplo se muestra la importancia del uso de diurético de asa, demeclociclina o litio. Estos fármacos se utilizan para disminuir la osmolaridad urinaria al antagonizar el efecto de ADH, furosemide lo hace a través del asa de henle, mientras que demeclociclina y litio directamente interfieren con el efecto de ADH en los túbulos colectores. A una osmolaridad urinaria fija de 300 mosm/kg, con una ingesta promedio de 600 osmoles con una cantidad de agua de 2 L, el resultado será la excreción de los mismos osmoles en la orina y la misma cantidad de agua de 2 L, teniendo un balance neutro, con lo que el paciente no presentaría ningún cambio en la osmolaridad plasmática. De esta manera en un paciente con SIADH se conservaría la misma ingesta de agua y la misma ingesta de solutos.

Uso del cociente urinario/plasmático de electrolitos

La restricción de líquidos es un complemento necesario de la terapia. Sin embargo, en algunos pacientes que carecen de una causa reversible para la retención de agua sólo la restricción de líquidos incrementará la $[Na^+]$ cerca de 1-2 mEq/l en 24 h. Si se cuenta con electrólitos urinarios, la concentración de cationes en la orina ($Na^+ + K^+$) divididas por la $[Na^+]$ puede ayudar a predecir la respuesta a la terapia. Si el cociente es < 0.5, la orina es más de la mitad de agua libre de electrólitos; en este caso, la corrección de la hiponatremia se espera lo antes posible y la restricción de líquidos no necesita ser tan rigurosa. A la inversa, cuando el cociente es > 1, la orina no contiene agua libre de electrólitos, por lo tanto, se espera que la hiponatremia no responda al tratamiento instaurado a menos que la ingesta de agua sea severamente limitada o que la concentración de electrólitos urinarios sea reducida (por ejemplo con furosemide) o se administre solución salina hipertónica.⁴³

Futuro en el tratamiento de la hiponatremia

Las guías para el tratamiento apropiado de la hiponatremia, particularmente el rol de los vaptanes, aún están en desarrollo; sin duda alguna cambiarán sustancialmente durante esta década. En un futuro serán de especial interés los estudios que evalúen si el tratamiento más efectivo de la hiponatremia:

- Disminuye el riesgo de caídas y fracturas en el paciente mayor.
- Disminuye los costos asociados al cuidado de la salud en pacientes hospitalizados con hiponatremia como en los pacientes externos con hiponatremia.
- Disminuye la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con hiponatremia.

El uso de los vaptanes en insuficiencia cardiaca ya ha sido estudiado, mejoró la disnea a corto plazo, pero no hubo beneficio en la supervivencia a largo plazo. El estudio *Everest* no fue diseñado para evaluar este desenlace. En el futuro se esperan estudios bien diseñados que orienten en cuanto a la supervivencia con el uso de vaptanes.

Análisis del caso clínico

Se consideró que la hiponatremia en la paciente se debió a múltiples estímulos:

- Uso de diuréticos de manera crónica, condicionando depleción de volumen circulante efectivo.
- Insuficiencia cardiaca.
- Baja ingesta de solutos.
- Uso de soluciones intravenosas hipotónicas previo a su internamiento que confirió mayor balance positivo de agua.
- Enfermedad renal crónica, con lo cual estaría dañada la capacidad de dilución de la orina.

Primero, se confirmó que la hiponatremia era real; posteriormente, la osmolaridad urinaria > 100 mOsm/kg (densidad específica de 1.015) sugirió efecto de ADH; éste es un mecanismo apropiado de liberación de ADH. Mediante el sodio urinario se confirmó que la paciente tenía depleción de volumen circulante efectivo probablemente asociado a insuficiencia cardiaca. El estado de volemia de la paciente definitivamente sugería hipervolemia (edema, derrame pleural evidenciado en la radiografía de tórax, nivel elevado de péptido natriurético tipo B).

Una vez que se abordó integralmente a la paciente, se concluyó que la hiponatremia era grave, por lo tanto se indicó solución salina hipertónica, logrando $\Delta[\text{Na}^+]$ de 8 mEq/l con esta solución, posteriormente se llevó a la paciente a balances negativos de agua como parte de la optimización de la función cardiaca, además de balance positivo de sal; esto se logró de manera paulatina con uso de solución salina isotónica más furosemide; al desarrollar hiponatremia crónica y grave la paciente presentó factores de riesgo para síndrome de desmielinización osmótica, por lo que el $\Delta[\text{Na}^+]$ no fue > 12 mEq/l por día, como se recomienda en las guías de tratamiento.

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

1. Dr. Luis Alcalá (Residente de primer año de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, INCMNSZ). ¿Cuál es la indicación para usar hipertones en un paciente con hiponatremia aguda por SIADH, asintomático?
- Dra. Magdalena Madero-Rovaló (Departamento de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología). Es importante determinar la causa subyacente de esta hiponatremia aguda para evitar que el paciente persista en un estado de pérdida de solutos (Na^+) o de ganancia de agua, si está asintomático y el descenso de la hiponatremia no se considera grave (< 110 mEq/l) no se indicaría solución hipertónica al 3%. En caso de sintomatología o hiponatremia grave aún sin síntomas está indicado el uso de salina hipertónica al 3%; ésta puede ser un bolo de 1-2 mL/kg o un bolo de 100 mL.^{35,37}
2. Dra. Amaya Caviades (Residente de primer año de Nefrología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, INCICH). ¿Cuál es el papel de la reposición de potasio en los pacientes con hiponatremia?
- Dra. Magdalena Madero. El K^+ es un osmol efectivo. Por lo tanto, la administración de K^+ directamente incrementará la osmolaridad plasmática e incrementará la $[\text{Na}^+]$. Por esta razón, aparte de la cantidad de Na^+ administrada, se debe también tomar en cuenta la cantidad de K^+ administrada y así evaluar el impacto de los dos osmoles en la corrección de un paciente con hiponatremia.³⁸
3. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla (Médico adscrito a la Dirección de Medicina, INCMNSZ). ¿Cuál es

la fórmula más recomendada para calcular la tasa o velocidad de corrección de sodio? ¿Cuál es la más útil?

- Dra. Magdalena Madero. La fórmula descrita por Adroque-Madías nos puede predecir el delta de sodio sérico esperado al utilizar 1 L de solución salina hipertónica; si se administra K⁺, sumar esta cantidad a la cantidad de sodio infundida; esta fórmula sería la más útil. Sin embargo, todas las fórmulas ignoran el gasto urinario o las pérdidas insensibles. Es importante recordar que existen estímulos no osmolares de liberación de ADH (náusea, dolor, hipovolemia, etc.), el retiro de estos estímulos favorecerá la excreción de una orina diluida y así aumentar la [Na⁺] de manera más rápida.^{45,46}
- 4. Dra. Catalina Duarte (Residente de primer año de Nefrología INCICH). ¿Existe recomendación para el tratamiento de la hiponatremia aguda en los maratonistas?
- Dra. Magdalena Madero. No existen ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia y seguridad de las estrategias terapéuticas para la hiponatremia asociada al ejercicio (HAE). Las decisiones de tratamiento se basan en el nivel de [Na⁺] si está disponible; el estado clínico del atleta y de datos de ensayos clínicos pequeños no controlados. Se recomienda que los atletas que se presentan con datos de encefalopatía o síntomas compatibles con HAE, aun si no se puede medir la [Na⁺], sean tratados con un bolo de 100 mL de solución salina hipertónica al 3%. Atletas con hiponatremia documentada y síntomas severos (convulsiones, confusión y coma) deben recibir solución salina hipertónica al 3%. Para prevenir la HAE se recomienda que los atletas beban líquidos sólo de acuerdo con la sed, con un límite de 400 a 800 mL/h durante el evento.⁴⁷
- 5. Dra. Pamela Ramírez (Residente de primer año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Cuál es el papel de la hiponatremia como factor de riesgo de morbilidad en pacientes con infarto agudo al miocardio?
- Dra. Magdalena Madero. Existe una asociación entre hiponatremia y mayor morbilidad; sin embargo, la causalidad ha sido difícil de probar. La hiponatremia jugaría un rol más directo en los desenlaces adversos a través de una disregulación en las respuestas regulatorias de volumen de los cardiomiocitos y por efectos directos de la ADH sobre los receptores V1a coronarios y cardíacos. Por otro lado, existe evidencia de que la hiponatremia es un marcador de la severidad de la enfermedad crónica subyacente y no necesariamente confiere un factor de riesgo.^{48,49}
- 6. Dra. Silvia Ramírez (Residente de primer año de Medicina Interna, INCMNSZ). ¿Cuál es su experiencia en pacientes con la mutación R-V2?
- Dra. Magdalena Madero. El síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (NSIAD, por sus siglas en inglés) es un trastorno reconocido recientemente en el cual se ha implicado una ganancia de la función del receptor V2 de la ADH, causando activación constitutiva del receptor; los pacientes presentan hiponatremia, convulsiones y carecen de la capacidad de dilución urinaria, los niveles de ADH son indetectables o bajos. La restricción de líquidos es una medida útil; sin embargo, no es práctica sobre todo en los niños. Las mismas medidas para SIADH pueden mostrar beneficio para NSIAD, se ha visto mayor beneficio con el uso de urea oral. El uso de furosemide con suplementación de sal es otra opción al tratamiento.⁵⁰ No he tenido la oportunidad de tratar con estos pacientes.
- 7. Dr. Eduardo Carrillo-Maravilla. ¿Cuál es su opinión respecto a la discusión sobre si la hiponatremia es un factor independiente de mortalidad o si la mortalidad está determinada por las comorbilidades del paciente?
- Dra. Magdalena Madero. No existe un ensayo clínico aleatorizado que nos permita responder esta pregunta. Un estudio retrospectivo publicado por Chawla, *et al.*, apoya la idea de que la mayor mortalidad está determinada por las comorbilidades del paciente más que la contribución de la severidad de la hiponatremia. Sin embargo, éste es el primer estudio en el campo, y en estudios epidemiológicos siempre es necesaria la reproducibilidad.⁵¹
- 8. Dr. Luis Alcalá. ¿Cuál es el tratamiento de la hiponatremia por reajuste del osmostato?
- Dra. Magdalena Madero. El reajuste del osmostato es una variedad de SIADH en la que la secreción de ADH y la sed se regulan a partir de una osmolaridad plasmática inferior a la normal, habitualmente entre 125 y 135 mEq/L. Es un diagnóstico de exclusión. No es necesario corregir la hiponatremia. El tratamiento que debe perseguirse es la corrección del trastorno subyacente, por ejemplo tuberculosis o desnutrición.^{30,35}

REFERENCIAS

1. Rose BD, Post T. Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders. 5th. ed. Mc Graw-Hill; 2001.
2. Shiau Y-F, Feldman GM, Resnick MA, Coff PM. Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 1985; 102: 773.
3. Robertson GL. Physiology of ADH secretion. *Kidney Int* 1987; 32 (Suppl. 21): S20.
4. Robinson AG, Roberts MM, Evron WA, et al. Hyponatremia in rats induces downregulation of vasopressin synthesis. *J Clin Invest* 1990; 86: 1023.
5. Gross PA, Kettler M, Hausmann C, Ritz E. The chartered and uncharted waters of hyponatremia. *Kidney Int* 1987; 32(Suppl. 21): S67.
6. Anderson RJ, Chung H-M, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med* 1985; 102: 164.
7. Valtin HV, Edwards BR. GFR and the concentration of urine in the absence of vasopressin: Berliner-Davidson re-explored. *Kidney Int* 1987; 31: 634.
8. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339.
9. Laragh JH. The effect of potassium chloride on hyponatremia. *J Clin Invest* 1954; 33: 807.
10. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia: Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 1993; 103: 601.
11. Friedman E, Shadel M, Halkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia: Reproducibility by single-dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med* 1989; 110: 24.
12. Szatalowicz VL, Miller PD, Lacher JW, et al. Comparative effects of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci* 1982; 62: 235.
13. Kleeman CR, Adams DA, Maxwell MH. An evaluation of maximal water diuresis in chronic renal disease: I. Normal solute intake. *J Lab Clin Med* 1961; 58: 169.
14. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hypothenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med* 1969; 280: 1135.
15. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med* 1986; 81: 1033.
16. Verbalis JG. Pathogenesis of hyponatremia in an experimental model of the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Physiol* 1994; 267: R1617.
17. Cogan E, Debieve M-F, Pepersack T, Abramow M. Natriuresis and atrial natriuretic factor secretion during inappropriate antidiuresis. *Am J Med* 1988; 84: 409.
18. Atkin SL, Coady AM, White MC, et al. Hyponatraemia secondary to cerebral salt wasting syndrome following routine pituitary surgery. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 245.
19. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med* 1989; 321: 492.
20. Wolfson B, Manning RW, Davis LG, et al. Co-localization of corticotropin releasing factor and vasopressin in RNA in neurons after adrenalectomy. *Nature* 1985; 315: 59.
21. Raff H. Glucocorticoid inhibition of neurohypophysial vasopressin secretion. *Am J Physiol* 1987; 252: R635.
22. Hanna FW, Scanlon MR. Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 1997; 350: 755.
23. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med* 1982; 72: 339.
24. Illowsky BP, Kirch DG. Polydipsia and hyponatremia in psychotic patients. *Am J Psychiatry* 1988; 145: 675.
25. Weinberg LS. Pseudohyponatremia: A reappraisal. *Am J Med* 1989; 86: 315.
26. Strange K. Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 12.
27. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after selective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314: 1529.
28. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 891.
29. Adrogué HJ. Consequences of inadequate management of hyponatremia. *Am J Nephrol* 2005; 25: 240-9.
30. Lien YH, Shapiro JL. Hyponatremia: clinical diagnosis and management. *Am J Med* 2007; 120: 653-8.
31. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 627-34.
32. Biswas M, Davies JS. Hyponatraemia in clinical practice. *Postgrad Med J* 2007; 83(980): 373-8.
33. Fenske W. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: A diagnostic study. *Am J Med* 2010; 123: 652-7.
34. Chung H-M, Kluge R, Schrier R, et al. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83: 905.
35. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med* 2007; 120 (11, Suppl. 1): S1-S21.
36. Steele J, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997; 126(1): 20-25.
37. Sterns RH. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29: 282-99.
38. Kamel KS, Bear RA. Treatment of hyponatremia: A quantitative analysis. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 439.
39. Greenberg A, Verbalis JG. Vasopressin receptor antagonists. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2124-30.
40. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2099-112.
41. Berl T. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 705-12.
42. Yeates KE, Singer M, Morton AR. Salt and water: a simple approach to hyponatremia. *CMAJ* 2004; 170(3): 365-9.
43. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci* 2000; 319: 240-4.
44. Palmer B, Sterns R. Nephrology Self Assessment Program. Fluid, electrolytes and acid-base disturbances 2009; 8(2): 127-8.
45. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccino JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: the risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1110-7.
46. Pham PC, Chen PV, Pham PT. Overcorrection of hyponatremia: where do we go wrong? *Am J Kidney Dis* 2000; 36: E12.
47. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, et al. Statement of the second international exercise-associated hyponatremia consensus development conference. New Zealand. 2007. *Clin J Sport Med* 2008; 18: 111-21.
48. Tada Y, Nakamura T, Funayama H, Sugawara Y, Ako J, Ishikawa SE, Momomura. Early development of hyponatremia implicates short- and long-term outcomes in ST-elevation acute myocardial infarction. *Circ J* 2011; 75(8): 1927-33.
49. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: How Innocent is the Bystander? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 951-3.

50. Levchenko EN, Leo AH. Monnens. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2839-43.
51. 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.

Reimpresos:

Dra. Magdalena Madero-Rovalo
Departamento de Nefrología

Instituto Nacional de Cardiología
Juan Badiano, Núm. 1
Col Sección XVI
14080, México, D.F.
Tel.: 5573-6902, Fax: 5573-7716
Correo electrónico: madero.magdalena@gmail.com

Recibido el 18 de mayo 2012.
Aceptado el 2 de octubre 2012.