

Carrera de Posgrado en Clínica Médica.
Trabajo de Finalización.



Título

**PREVALENCIA DE HIPONATREMIA EN PACIENTES INTERNADOS
EN UN HOSPITAL DE MEDIANA COMPLEJIDAD.**

Lugar de realización: Hospital J. B. Alberdi. Rosario. Santa Fe.

Alumna: Médica María Lorena Brance

Alumna de la carrera de posgrado en Clínica Médica.

Año de ingreso a carrera: 2006. Legajo N°: B-2509/7

Hospital J. B. Alberdi. Hospital de Emergencia Dr. Clemente Alvarez.

Director: Julio Miljevic. Jefe de Servicio de Clínica Médica.

Hospital J. B. Alberdi. Rosario. Santa Fé

Consultor: Lucas R. M. Brun. Doctor en Ciencias Biomédicas.

Investigador de CONICET.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
Fisiología	3
<i>Agua corporal</i>	3
<i>Composición del plasma y del líquido intersticial</i>	4
<i>Composición del LIC</i>	4
<i>Tonicidad plasmática u osmolaridad efectiva</i>	4
<i>Osmolaridad plasmática</i>	5
<i>Gap osmolar</i>	5
<i>Balance de agua del organismo</i>	5
<i>Mecanismos homeostáticos</i>	5
<i>Arginina vasopresina</i>	5
Severidad de la hiponatremia	6
Hiponatremia según tonicidad plasmática	6
Causas	7
Manifestaciones clínicas	6
Tratamiento	9
OBJETIVOS	12
PACIENTES Y MÉTODOS	13
Análisis estadístico de los datos	13
Búsqueda bibliográfica	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	37
AGRADECIMIENTOS	27
REFERENCIAS	30

INTRODUCCIÓN

Se define como hiponatremia a una concentración de sodio plasmático menor a 135 mEq/l. Es la alteración electrolítica más frecuentemente hallada en pacientes internados, tanto en sala general como en unidades de cuidados intensivos [1,2], como en pacientes ambulatorios. Las hiponatremias leves, definidas como aquellas entre 130 y 135 mEq/l ocurren entre el 15 y 22% de los pacientes internados y en aproximadamente en el 7% de los pacientes ambulatorios. Las hiponatremias moderadas y severas, aquellas menores a 130 mEq/l se presentan entre el 1 al 7% de los pacientes hospitalizados [3,5].

Es también conocida la asociación entre hiponatremia e incremento de la morbimortalidad con las respectivas consecuencias tanto en la salud y evolución del paciente internado, como en el incremento de los costos hospitalarios [4].

Dependiendo de la severidad de su presentación el índice de mortalidad varía ampliamente desde un 0 hasta el 50% [5]. La hiponatremia adquirida en el hospital también puede ser letal tanto en niños como en adultos. Sumado a esto la mayoría de los pacientes hospitalizados presentan múltiples estímulos capaces de estimular la secreción de arginina vasopresina (AVP) [6]. Por lo citado anteriormente, este trastorno debe ser conocido profundamente en la práctica clínica, en parte, para alcanzar el mejor abordaje diagnóstico-terapéutico y además, porque su presencia debería alertar sobre la probabilidad de que el mismo sea una manifestación de una enfermedad subyacente aún no conocida. Constituye también un predictor independiente de complicaciones y de muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca, cirrosis o alteraciones neurológicas [7,8].

En la evaluación de un paciente con hiponatremia muchos son los interrogantes que el médico debe plantearse para poder actuar correctamente. Inicialmente: ¿Es una hiponatremia aguda o crónica?. Entonces... ¿Estamos ante una emergencia médica o no? ¿Cómo es la tonicidad plasmática? ¿Cómo se encuentra el volumen plasmático del paciente? Nuestro paciente se encuentra ¿euvolémico, hipovolémico o hipervolémico? ¿Responde el riñón de forma adecuada? ¿Cuál es el origen? ¿Cuál es el tratamiento más apropiado?.

Para poder lograr un razonamiento adecuado, una historia clínica completa, con valiosos datos en la anamnesis, nos podrá orientar sobre antecedentes de jerarquía como insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), insuficiencia renal crónica (IRC), consumo de fármacos capaces de producir síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) u otros estados hiponatremicos como los que podrían causar los diuréticos [9], búsqueda de síntomas de neoplasias aún no diagnosticadas, antecedentes de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal, entre otras. De suma importancia en el examen físico es determinar la presencia de determinados signos que nos puedan orientar sobre el estado de la volemia del paciente [10].

Los síntomas clínicos de hiponatremia dependen de la velocidad de instalación y de la magnitud de la hiponatremia. Según su valor plasmático se consideran leves a las natremias entre 135 a 130 mEq/l, moderadas entre 125 a 129 mEq/l, y severas a valores menores a 125 mEq/l. Toda natremia menor a 110 mEq/l se considera una emergencia médica [17].

Para poder comprender su patogénesis, varios aspectos habrá que evaluar como lo son la tonicidad plasmática u osmolaridad efectiva, osmolaridad plasmática total, volemia del paciente, función renal y eliminación urinaria de sodio, a priori. En función de esto el razonamiento clínico dará las patologías más probablemente vinculadas a su producción y se actuará en consecuencia.

Así la hiponatremia puede estar asociada a tonicidad plasmática alta, normal o baja.

En cuanto a la evaluación renal, mediante la medición del sodio urinario nos permite distinguir entre pérdidas renales de extrarrenales.

En la presente introducción se hará una revisión sobre los mecanismos fisiológicos que causan hiponatremia, como se evalúa la severidad de la misma, su valoración en función de la tonicidad plasmática, sus etiologías, manifestaciones clínicas y el abordaje terapéutico. Dejando el análisis de sus causas específicas para la discusión del trabajo posterior a la presentación de los resultados.

Fisiología

La homeostasis de la natremia en nuestro organismo se produce gracias a precisos mecanismos que regulan la tonicidad plasmática, como lo son la eliminación de agua libre por riñón, el mecanismo de la sed y la hormona antidiurética.

Agua corporal

El agua es el componente más abundante del organismo, constituyendo el 60% del peso corporal en hombres y el 50% en mujeres, diferencia que se debe a la diferente cantidad de tejido adiposo en ambos sexos, el cual contiene aproximadamente el 10% de agua. Esta diferencia también se ve influenciada por la edad del paciente siendo del 80% y 75% en hombres y mujeres recién nacidos, hasta disminuir a un 50% y 45% respectivamente por encima de los 60 años. El agua corporal se distribuye entre el líquido extracelular (LEC), el

líquido intracelular (LIC) y el compartimiento transcelular, aportando este último solo el 2.5% en condiciones normales, valor que puede aumentar en casos de ascitis, anasarca, etc [11]. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Compartimientos líquidos y distribución en porcentaje del agua corporal total.
Modificado de Fisiología Humana [11].

<i>Compartimiento</i>	<i>Porcentaje de ACT</i>
Agua total	100
<i>Intracelular</i>	55
<i>Extracelular</i>	42.5
- Intersticial	20
- Plasma	7.5
- Hueso	7.5
- Tejido conjuntivo	7.5
<i>Transcelular</i>	2.5

Composición del plasma y del líquido intersticial

El plasma contiene aproximadamente un 7% de materia sólida y 93% de agua. El catión principal del plasma es el Na^+ y en mucha menor concentración se hallan el K^+ , el Ca^{2+} y el Mg^{2+} . Los aniones de mayor concentración son el Cl^- y el HCO_3^- . Tanto en el plasma como en los demás líquidos del organismo se cumple la ley de la electroneutralidad: la concentración total de aniones iguala a la de cationes. La distribución del contenido de electrolitos en los líquidos orgánicos se puede observar en la Tabla 2.

Tabla 2. Contenido de electrolitos en los líquidos orgánicos. Tomado de Fisiología Humana [11].

	<i>Plasma mEq/l</i>	<i>Plasma mEq/l H₂O</i>	<i>Líquido intersticial mEq/l H₂O</i>	<i>LIC mEq/l H₂O</i>
Na^+	142	153	145	10
K^+	4	4.3	4.1	159
Ca^{2+}	2.5	2.7	2.4	<1
Mg^{2+}	1	1.1	1	40
<i>Total</i>	149.5	161.1	152.5	209
Cl^-	104	112	117	3
HCO_3^-	24	26	27	7
Proteínas	14	15	0.1	45
Otros	7.5	8.1	8.5	154
<i>Total</i>	149.5	161.1	152.5	209

Composición del LIC

Las características generales del LIC son similares en los diferentes tejidos con pequeñas variaciones entre ellos. El catión predominante es el K^+ , mientras que los aniones predominantes son los fosfatos orgánicos y las proteínas. Varios mecanismos intervienen en la diferente composición entre el LEC y el LIC. El más importante es la presencia de mecanismos de transporte activo en contra de gradiente de concentración, presentes en las membranas celulares, especialmente la bomba Na^+/K^+ ATPasa, que produce la extrusión de 3 iones Na^+ , y el transporte de 2 iones de K^+ en dirección opuesta. La concentración total de cationes difusibles más abundantes (Na^+ y K^+) es mayor en el LIC que en el LEC [11].

Tonicidad plasmática u osmolaridad efectiva

Como el Na^+ es el catión extracelular predominante, la contribución de los electrolitos a la osmolaridad total del plasma se puede estimar aproximadamente a partir de la concentración plasmática de Na^+ y de los aniones correspondientes.

La tonicidad u osmolaridad efectiva se calcula entonces multiplicando la concentración plasmática de Na^+ por dos, lo que da una idea de los aniones acompañantes. A esto se le suma la concentración de glucosa expresada

en mg/dl dividida por 18. Como la urea es un soluto que atraviesa fácilmente las membranas celulares, un cambio en la concentración de urea en un compartimento originará difusión de urea hasta que la concentración sea igual en todo el organismo. Como consecuencia la osmolaridad total cambia, siendo igual en todos los compartimientos, por lo que no se producen movimientos netos de agua de un compartimiento a otro [11,12]. Es decir que no ejerce una fuerza osmótica importante para modificar la tonicidad plasmática en condiciones normales, es por eso que no se la incluye:

$$([\text{Na plasmático (mEq/l)}] \times 2)^{(1)} + ([\text{Glucosa plasmática}]/18)$$

Osmolaridad plasmática

Esta se calcula sumando la contribución de las sales, la glucosa y la urea. A lo anteriormente mencionado, se suma la concentración plasmática de urea, expresada en mg/dl, dividida por 5.6:

$$([\text{Na plasmático (mEq/l)}] \times 2) + ([\text{Glucosa plasmática}]/18) + ([\text{urea plasmática (mg/dl)}]/5.6)$$

La osmolaridad plasmática puede estar normal o incluso aumentada aún en pacientes con hiponatremia hipotónica. Esto puede suceder en casos de insuficiencia renal con importante aumento de la uremia [11,12].

Gap osmolar

Otro problema que se puede encontrar en la práctica clínica durante la atención de un paciente con hiponatremia es la existencia del "gap osmolar". Es decir cuando hay una diferencia entre la osmolaridad plasmática medida por osmómetro y la calculada de al menos 10 mOsm/kg H₂O. A esta diferencia se la denomina "gap osmolar" y se produce debido a la presencia de otros solutos, además de sodio, glucosa y urea, que no se calculan en la fórmula pero que si están presentes en el plasma, como por ejemplo el alcohol en pacientes con intoxicación con el mismo. Otros solutos pueden ser el metanol y el etilenglicol [12]. Esto puede ocurrir en los pacientes críticamente enfermos, situación en la cual los solutos intracelulares salen de las células por aumento de la permeabilidad celular pudiendo contribuir a hiponatremia aumentando el gap, denominado a esto síndrome de la célula enferma [13].

Balance de agua en el organismo

En personas sanas tanto el volumen como la osmolaridad de los diferentes líquidos se mantienen prácticamente constantes a pesar de cambios importantes en la ingestión y eliminación de líquidos, debido a estrechos mecanismos homeostáticos.

La cantidad de agua excretada diariamente por un adulto sano es de 2.5 litros. De estos 1.4 litros son eliminados por orina, 0.2 litros por heces, y el resto por sudor y evaporación de agua por piel (perspiración insensible) y por aparato respiratorio. El volumen de agua excretada diaria es de 1.5 litros proveniente de la ingestión diaria, 0.75 litros de los alimentos sólidos, y 0.35 litros provenientes de la oxidación de hidratos de carbono, proteínas y lípidos [11].

Mecanismos homeostáticos

La cantidad de agua ingerida está controlada por la sensación subjetiva de sed, mientras que la excreción renal de agua está controlada por los cambios en el nivel plasmático de AVP. Un aumento en la concentración plasmática de AVP produce aumento de la reabsorción de agua a nivel renal y concentración de la orina.

Tanto la sensación de sed como la secreción de AVP por la neurohipófisis están controladas por dos clases de receptores: receptores sensibles a los cambios de osmolaridad (osmoreceptores) y receptores sensibles a los cambios de volumen plasmático [14]. Los osmoreceptores están ubicados en el hipotálamo, cuyo mecanismo se describe mas adelante. Los receptores de volumen están localizados preferentemente en la aurícula derecha, aunque también existen en la aurícula izquierda, en el circuito pulmonar y en arterias sistémicas. Estos receptores probablemente sean estimulados por el estiramiento o por la compresión que ocurren en las estructuras mencionadas ante cambios del volumen plasmático. Así ante una disminución del volumen plasmático se produce una disminución en la descarga de los receptores de volumen que estimularían por vía refleja tanto la sensación de sed como la secreción de AVP [11].

Sin embargo la contribución de los receptores de volumen en modificaciones del balance de agua es baja. Para que estos se activen el volumen plasmático debe descender al menos un 10%.

Arginina vasopresina

El metabolismo del agua está controlado primariamente por la hormona AVP. Esta es un nonapéptido sintetizado en los núcleos supraópticos del hipotálamo. La prohormona es empaquetada en gránulos que son secretados hasta la hipófisis posterior. Esta es clivada enzimáticamente en arginina vasopresina, neurofisisina y

¹ El hecho de multiplicar al sodio por dos no implica igualdad matemática. En la ecuación hay implícitas dos suposiciones: primero que el Na⁺ es el único catión extracelular, y segundo que el Na⁺ y los aniones acompañantes están completamente disociados. Si bien ninguna es correcta, el error al aplicarlas es mínimo.

glucopéptido C-terminal. La AVP se almacena de dos formas: una de liberación rápida, representando el 20% del total aproximadamente y otra de liberación lenta que representa el 80% del total [15].

La secreción de AVP es estimulada por factores osmóticos y no osmóticos, siendo los cambios en la osmolaridad los principales estímulos que producen su liberación. Los osmoreceptores, ubicados en el hipotálamo anterior, pueden censar pequeños aumentos de la osmolaridad plasmática. Su secreción ocurre con umbrales de osmolaridad plasmática entre 282 a 285 mOsm/Kg H₂O, por encima de estos valores existe casi una relación lineal entre la osmolaridad plasmática y los niveles plasmáticos de AVP. En general por cada aumento de la osmolaridad plasmática en 1 mOsm/Kg H₂O aumentan los niveles plasmáticos de AVP en 0.4 a 0.8 pg/ml. Es por eso que cambios menores a un 1% en la osmolaridad plasmática producen aumentos plasmáticos en los niveles de AVP y cambios en la osmolaridad urinaria. Los baroreceptores también estimulan la secreción de AVP en respuesta a una disminución del volumen sanguíneo y de la presión arterial. Este mecanismo es mucho menos sensible que los cambios en la osmolaridad plasmática para producir secreción de AVP [5].

Otros estímulos no osmóticos capaces de estimular la secreción de AVP son los hemodinámicos [6], derivados de una disminución del volumen plasmático efectivo, las náuseas, los vómitos, y determinadas drogas como angiotensina II, histamina, dopamina, bradiquinina y acetilcolina. Dentro de los inhibidores se encuentran el óxido nítrico, el péptido natriurético atrial y los opiodes [5,11]. Entonces la producción de AVP puede ocurrir en estados de hipovolemia, normovolemia o hipervolemia.

Las acciones de AVP están mediadas por tres subtipos de receptores V1a, V2 y V1b. El receptor V1a se encuentra situado en las células musculares vasculares. Su estímulo por AVP produce ingreso de calcio intracelular con vasoconstricción. El receptor V2 está localizado en la membrana basolateral de las células principales del túbulo distal y del túbulo colector. Regula la excreción libre de agua vía AMP cíclico. Mientras que el receptor V1b está localizado en la hipófisis anterior donde la vasopresina regula la producción de ACTH. Cuando aumenta su nivel plasmático, la AVP se une a los receptores V2 en los conductos colectores a nivel renal, activando vías de señales postraduccionales mediadas por AMP cíclico, estimulando de esta forma la inserción de las aquaporinas-2 (AQP2) en la membrana apical de las células epiteliales de los conductos colectores. Estos canales AQP2 son permeables al agua, produciendo reabsorción neta de agua, originando de esta forma orinas concentradas y aumento del LEC [5].

Severidad de la hiponatremia

La severidad de la hiponatremia depende de su velocidad de instalación. La hiponatremia aguda o sintomática presenta una alta morbilidad y mortalidad [16]. Se consideran hiponatremias agudas aquellas en las cuales la natremia desciende en menos de 48 horas o con un ritmo mayor a 0.5 mEq/h o 12 mEq/día, mientras que se consideran crónicas las que se producen en tiempos y ritmos mayores [17]. Esta distinción es sumamente importante desde el punto de vista clínico ya que definen conductas terapéuticas diferentes [17].

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de hiponatremia, como se mencionó anteriormente, dependen de la velocidad de instalación y de la magnitud de la hiponatremia.

Según su valor plasmático se consideran leves a las natremias entre 135 a 130 mEq/l, moderadas entre 125 a 129 mEq/l, y severas a valores menores a 124 mEq/l. Toda natremia menor a 110 mEq/l se considera una emergencia médica. En los casos leves los pacientes pueden presentarse asintomáticos, como en las hiponatremias crónicas, o presentar síntomas inespecíficos como náuseas y vómitos. Generalmente con natremias inferiores a 120 mEq/l comienzan las manifestaciones más floridas como somnolencia, irritabilidad, excitación psicomotriz, alucinaciones, cambios en la personalidad, delirio hasta presentar hipertensión encocraneana (HTE), letargia, convulsiones, foco neurológico, dilatación pupilar, decorticación y coma en los casos graves [18].

Hiponatremia según tonicidad plasmática

Como ya se mencionó la hiponatremia puede estar asociada a tonicidad plasmática alta, normal o baja. La tonicidad u osmolaridad efectiva se produce por aquellos solutos que no pueden atravesar libremente las membranas, como el sodio y la glucosa, y por lo tanto su aumento a nivel plasmático producen un movimiento de agua transcelular hacia el plasma.

La **hiponatremia hipotónica o dilucional** es una de las causas más frecuentes. La génesis de toda hiponatremia hipotónica es un balance positivo de agua libre que generalmente se asocia a una incapacidad renal para poderla eliminar. Uno de los mayores problemas es la consecuencia fisiopatológica de los estados hipotónicos, los cuales pueden producir edema cerebral por ganancia de agua por el cerebro con el consiguiente edema cerebral y la disminución de su osmolaridad. El cerebro tiene mecanismos de adaptación frente a estas situaciones. Uno de ellos de instalación rápida, en pocas horas, que produce la pérdida de electrolitos celulares con el objetivo de disminuir su osmolaridad, perder líquidos, y recuperar volumen. Estos mecanismos no son los únicos, el cerebro luego pierde osmoles orgánicos durante varios días. Si se produce una corrección del estado

hipotónico con un ritmo de infusión adecuado se restablece la osmolaridad cerebral sin riesgo de daño cerebral, mientras que una reposición agresiva de sodio puede producir un daño cerebral irreversible [17].

Las **hiponatremias hipertónicas o traslocacionales**, se producen como resultado de un pasaje de agua desde las células al líquido extracelular debido a la presencia en este espacio de solutos en concentraciones elevadas, como hiperglucemia o manitol hipertónico. En estos casos, no solo la tonicidad plasmática está elevada sino también la osmolaridad plasmática, causando deshidratación celular.

La **hiperglucemia** es la causa mas frecuente de hiponatremia hipertónica ya que cada 100 mg/dl que aumenta por encima de su valor normal desciende 1.6 mEq/l la natremia. En estos casos resulta útil conocer la natremia real, la cual se puede calcular de la siguiente forma:

$$\text{Na}^+ \text{ corregido (mEq/l): } \text{Na}^+ \text{ real (mEq/l)} + [(\text{glucemia (mg/dl)} - 100) \times 0.016]$$

La acumulación de grandes cantidades de líquidos isotónicos que no contienen sodio, como manitol, produce hiponatremia isoosmolar e isotónica sin movimiento de agua transcelular [17].

En casos de severas hipertrigliceridemias o paraproteinemias se produce un aumento de la fase sólida del plasma, con mediciones isoosmolares e isotónicas. Estas son las denominadas **pseudohiponatremias isotónicas**. Este efecto se ve principalmente cuando se utiliza un equipo de fotometría de llama para la medición del Na^+ . Con la nueva tecnología que involucra a electrodos ión específico este problema no se observa [12].

Numerosos trabajos describen que los estados hiponatémicos en internados tienen una fuerte relación con la secreción no osmótica de la hormona antidiurética, sea por el estrés de la internación, o por las enfermedades de base [19,20]. También es conocida como causa frecuente de hiponatremia en pacientes internados la administración de líquidos hipotónicos, probablemente asociada a la aplicación de planes de hidratación calculados para sujetos normales, que al ser extrapolados a pacientes que tienen un manejo alterado de la excreción de agua libre tienen como consecuencia este trastorno [21].

Causas

La **hiponatremia hipotónica** es la causa mas frecuente, como mencionamos anteriormente [2]. En esta hay un exceso de agua en relación a la natremia, que generalmente se asocia a una incapacidad renal para poderla eliminar. Cuando se evalúa un paciente con hiponatremia hipotónica es indispensable conocer el estado clínico de la volemia [22].

Esta evaluación se puede realizar de forma sencilla en el examen físico constatando signos de deshidratación o hipovolemia, como sequedad de mucosas, signo del pliegue, presencia de sed importante, hipotensión arterial, Till test positivo, taquicardia. Como signos de sobrehidratación o hipervolemia podemos encontrar ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas, ascitis. De esta forma hay pacientes con hiponatremia hipotónica hipovolémica, normovolémica o hipervolémica [18]. La Tabla 3 menciona las causas mas frecuentes de hiponatremia hipotónica según LEC.

Otro factor a tener en cuenta es la concentración de sodio urinario fortuito, el cual ayuda a comprender si a su vez estuvieron presentes pérdidas renales o extrarrenales [22].

Tabla 3. Causas mas frecuentes de hiponatremia hipotónica según LEC y respuesta renal a la eliminación de agua.

HIPOVOLEMIA	NORMOVOLEMIA	HIPERVOLEMIA
Eliminación urinaria de Na^+ >20 mEq/l	Diuréticos tiazidas Hipotiroidismo Insuficiencia suprarrenal SIADH	Eliminación urinaria de Na^+ >20 mEq/l
Diuréticos Diuresis osmótica (glucosa, urea, manitol) Cetonuria Déficit de mineralocorticoides Nefropatía perdedora de sal Bicarbonaturia, como en la acidosis tubular renal. Nefritis intersticial Diuresis postobstructiva Necrosis tubular aguda		Insuficiencia renal aguda Insuficiencia renal crónica
		Eliminación urinaria de Na^+ <20 mEq/l
		ICC SAE Cirrosis Síndrome Nefrótico Embarazo
Eliminación urinaria de Na^+ <20		

mEq/l
Tercer espacio (peritonitis, pancreatitis, obst. intestinal)
Diarrea
Vómitos
Aspiración SNG
Paracentesis evacuadoras
Quemaduras extensas
Pérdidas sanguíneas
Sudoración profusa

El **SIADH** (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética) presenta diversas causas como puede observarse en la Tabla 4. Este se caracteriza por presentar hiponatremia con orinas concentradas, excreción de sodio urinaria elevada con evidencia de volumen plasmático normal al examen físico. Es causado por una secreción aumentada de AVP, ante tonicidad plasmática disminuida situación en la cual normalmente la AVP se encuentra inhibida. La expansión del volumen plasmático se debe inicialmente a expensas de agua y luego a sodio. Esta ligera expansión que puede estar presente en pacientes con SIADH, aun sin evidenciarse clínicamente por edemas u otro signo, puede aumentar el flujo sanguíneo renal, el filtrado glomerular, lo cual produce una disminución en la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal. Como la urea y el ácido úrico se reabsorben en el túbulo proximal junto con el sodio, estas consecuencias hacen que sus valores plasmáticos se encuentren disminuidos. Sin embargo como esto no siempre ocurre no se los consideran dentro de los criterios diagnósticos (ver tabla 5) [24].

Tabla 4. Causas de SIADH.

<i>Drogas</i>	<i>Estrés</i>	<i>Neoplasias</i>	<i>Alteraciones pulmonares</i>	<i>Desórdenes SNC</i>	<i>Otras</i>
Desmopresina	Postquirúrgico	Pulmonares	Infecciones.	MOE	HIV
Oxitocina Inhibidores de la síntesis de prosta-glandinas	Internación	Mediastinales	IRA	Psicosis aguda	
Nicotina Fenotiazidas	Fracturas Dolor	Extratorácicas	Vent mecánica con PEEP	Stroke	
Antidepresivos tricíclicos	Náuseas persistentes			ACV	
IRSS				Hemorragia	
Opiáceos				Trauma	
Clorpropamida				Patologías inflamatorias	
Clofibrato				Patologías desmielinizantes	
Carbamacepina					
Ciclofosfamida					
Vincristina					

Tabla 5. Criterios utilizados para el diagnóstico de SIADH.

Osmolaridad plasmática efectiva disminuida, < 270 mOsm/l
Osmolaridad urinaria elevada, >100 mOsm/kg H ₂ O
Euvolemia al examen físico
Excreción de sodio urinario elevado, >40 mEq/l con consumo normal de agua y sodio, y ausencia de diuréticos.
Ausencia de patologías que puedan producir hiponatremia hipotónica normovolémica:
- Hipotiroidismo
- Hipocortisolismo
- Falla renal

Síndrome de antidiuresis inapropiada. En el SIADH la secreción de AVP se encuentra “inapropiadamente elevada”. Sin embargo se han observado casos en donde los pacientes presentan características clínicas y de laboratorios similares al SIADH pero cuando se miden los niveles plasmáticos de AVP estos se encuentran en algunos pacientes suprimidos y en otros descendidos. Justamente porque no todos los pacientes diagnosticados de SIADH, presentan niveles elevados de AVP, es que se ha propuesto el nombre síndrome de antidiuresis inapropiada. Aunque estos pacientes presentan una antidiuresis inapropiada, también necesitan de un consumo importante de agua para producir hiponatremia. Para realizar su diagnóstico el paciente debe tener tonicidad plasmática disminuida, osmolaridad urinaria mayor a 100 mOsm/kg H₂O, sodio urinario mayor a 40 mEq/l con consumo normal del mismo, función suprarrenal, renal y tiroidea normal, no recibir diuréticos, y es fundamental que se encuentren euvolémicos ya que una depleción de volumen estimularía la secreción de AVP [3]. Las causas pueden ser las mismas que en SIADH [5].

Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada. En estos pacientes se describieron como causas nefrogénicas mutaciones específicas que inactivan al receptor V2 o lesiones autosómicas dominantes o recesivas vinculadas a los canales aquaporinas 2. Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad de las mutaciones siendo similar al SIADH [23].

Síndrome perdedor de sal cerebral (Cerebral Salt Wasting: CSW). El síndrome perdedor de sal cerebral fue descrito por primera vez en 1950 por Peter y colaboradores. Se caracteriza por pérdidas renales de sodio importantes, en pacientes con patologías intracraneales, lo cual conduce a disminución del volumen plasmático con hiponatremia. Justamente es la disminución del volumen plasmático que presentan estos pacientes lo que lo diferencia del SIADH que cursa con volumen plasmático normal o ligeramente aumentado. Una de las teorías sobre su fisiopatogénesis es que habría una disminución en la reabsorción de sodio a nivel proximal lo que causaría mayor llegada de sodio a las nefronas distales, produciendo eliminación de sodio aumentada y disminución del volumen plasmático arterial efectivo. Esto último activaría los baroreceptores y estimularía la secreción de AVP. Otros mecanismos propuestos involucran la liberación central de factores natriuréticos como el péptido natriurético atrial (atrial natriuretic peptide: ANP) o el péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide: BNP), los cuales aumentan la excreción de sodio al inhibir su transporte al interior medular [5, 24].

Tratamiento

Respecto a la terapéutica esta se adecuará a cada caso en particular.

En las hiponatremias agudas el médico debe realizar un tratamiento inmediato y adecuado al paciente mediante la reposición de sodio. Para esto es necesario adecuar la reposición de sodio conociendo el agua corporal total del paciente (60% del peso corporal en hombres y 50% del peso corporal en mujeres; en mayores de 60 años disminuye al 50% y 45% respectivamente).

En los pacientes *sintomáticos o agudos*, el objetivo del tratamiento es aumentar la natremia 1.5 a 2 mEq/l/hora, motivo por el cual se debe controlar al paciente con natremias horarias. El tratamiento debe ser interrumpido cuando aumenta mas del límite establecido, mejoran los síntomas o se produzca un aumento de hasta 8 mEq en 24 horas [17,25].

Cuando se necesita realizar la corrección de la natremia en forma aguda, son útiles las fórmulas de corrección teniendo en cuenta que presentan valor cuando se controla cada dos horas al paciente con natremias y se ajusta la infusión en función de esto último. Antes de iniciar una corrección es útil conocer la composición de las soluciones a infundir [17]. Ver Tabla 6.

Tabla 6. Cantidad de mEq de sodio contenidos en distintas soluciones.

NaCl al 3%	513 mEq/l de solución
NaCl al 0.9%	154 mEq/l de solución
NaCl al 0.45%	77 mEq/l de solución
Ringer lactato	130 mEq/l de solución
Dextrosa	0 mEq/l de solución

Para realizar la corrección de una hiponatremia aguda entonces puede utilizarse:

$$(mEq \text{ de } Na^+ \text{ presentes en un litro de la solución a infundir} - Na^+ \text{ del paciente}) / (ACT + 1) = mEq/l$$

El resultado de esta fórmula son los mEq de sodio que aumentará en plasma si se utilizara un litro de esa solución elegida. Así si la velocidad de infusión es de 2 mEq/h, entonces, por regla de tres simple: (2 mEq x 1000 ml) / y mEq: X ml . Estos X ml contienen a los 2 mEq, por lo tanto como esos dos mEq deben pasar en una hora,

la indicación será pasar esos X ml en una hora por bomba de infusión continua. A las dos horas se debe repetir nuevamente el ionograma y si la natremia subió mas de 2 mEq/hora se debe interrumpir o disminuir (según el caso) la infusión; si la natremia sube a un ritmo menor o igual a 2 mEq/hora se puede continuar con esta infusión hasta los límites ya mencionados.

Ejemplo: Hombre de 80 Kg con natremia de 115 mEq/l. Entonces su ACT es de 48 l.

Elijo una solución de NaCl al 3% la cual contiene 513 mEq/l de solución.

Reemplazando,

$(513 \text{ mEq/l} - 115 \text{ mEq/l}) / (48 \text{ l} + 1) = 8.12 \text{ mEq}$

Entonces si se utilizara un litro de NaCl al 3% la natremia aumentaría 8.12 mEq. Como el límite conocido de infusión es de 2 mEq/hora y sabiendo que esos 8.12 mEq estan en 1000ml de la solución, y desconociendo cuantos ml de solución contienen a los dos mEq que deben pasar en una hora, entonces:

$(2 \text{ mEq} \times 1000 \text{ ml}) / 8.12 \text{ mEq} = 246 \text{ ml}$. Significa que se deben pasar 246 ml de NaCl al 3% en una hora por bomba de infusión continua para aumentar la natremia a una velocidad de 2mEq/hora.

En casos de correcciones rápidas y a un ritmo mayor a lo mencionado puede ocurrir, como complicación del tratamiento, mielinolisis osmótica⁽ⁱⁱ⁾ [17]. La monitorización de la concentración de sodio plasmático de forma frecuente, cada dos horas cuando se realiza infusión de la solución seleccionada, es indispensable para evitar de esta forma las potenciales complicaciones como consecuencia de correcciones rápidas. Una vez que se desarrolla la demielinización osmótica no hay un tratamiento probado que pueda ser efectivo, y en casos de manifestaciones severas presentan un pronóstico muy pobre. Oya y col sugieren que sería posible revertir la situación provocando disminución de la natremia mediante análogos a la AVP, como la desmopresina y dextrosa al 5%, hecho que fue descrito en un reporte de caso [26].

En los pacientes considerados de tener *hiponatremia crónica sintomática*, como se consideran crónicamente adaptados y para evitar riesgos secundarios a la infusión de sodio, el objetivo es aumentar la natremia un 10% en 24 horas. En estos casos varios autores [17,3] recomiendan un ritmo de infusión menor, entre 0.5 y 1 mEq/hora, sin sobrepasar los 8 mEq/día en 24 horas o los 18 mEq en un periodo de 48 horas. Para esto es importante conocer la o las posibles causas de la hiponatremia para efectuar un tratamiento específico sobre ella. Por ejemplo en un paciente hipotiroideo administrar y/o ajustar la levotiroxina, o administrar glucocorticoides en pacientes con insuficiencia suprarrenal [24]. Algunos autores recomiendan la realización previa de TAC o RMI cerebral para evaluar la presencia o no de edema y ajustar la urgencia en la infusión [3].

Los pacientes con *hiponatremia crónica asintomática*, como el caso de pacientes con SIADH o SIAD, tienen un bajo riesgo de secuelas neurológicas graves, consideración que cambia abruptamente si en ellos se produce una corrección rápida de la natremia debido al muy bien descrito riesgo de desmielinización osmótica. Es por eso que la indicación es una corrección lenta, basada en la restricción de líquidos⁽ⁱⁱⁱ⁾ y aumentando el consumo dietario de proteínas y sal en caso de que persista la hiponatremia. Si no responde a esto la demeclociclina^(iv) puede ser utilizada a dosis de 300 a 600 mg administradas dos veces al día o urea con dosis de 15 a 60 mg/día, siendo esta última muy mal tolerada. Como otra opción están las nuevas drogas antagonistas de los receptores de vasopresina [3].

En pacientes con hiponatremia de larga duración como pueden ser los pacientes maratonistas que utilizan 3,4-metilendioximetanfetamina o éxtasis, y en la potomanía, la presencia de síntomas indica hiponatremia aguda y necesidad de corrección [3].

Restricción hídrica.

Para realizar una correcta restricción de líquidos es útil también conocer el agua corporal total, así:

$(\text{Na}^+ \text{ del paciente} \times \text{ACT}) / \text{Valor de Na}^+ \text{ al cual deseo llegar en plasma} = \text{ACT ideal para corregir la natremia}$

ⁱⁱ Una corrección rápida de la hiponatremia puede producir desmielinización pontina, proceso desmielinizante en el centro de la protuberancia aunque también puede ocurrir en otras localizaciones extrapontinas, es por eso que se lo denomina actualmente síndrome de desmielinización osmótica. Si bien es mas frecuente en pacientes con determinadas comorbilidades como el alcoholismo, generalmente ocurre ante correcciones rápidas de la natremia. Generalmente comienza a manifestarse luego de las 48 horas de esta última con letargia, mutismo o disartria, cuadriparesia espástica y parálisis pseudobulbar.

ⁱⁱⁱ La restricción de líquidos debe realizarse teniendo en cuenta los niveles urinarios de sodio y potasio, y los niveles plasmáticos de sodio. Así si $(\text{Na}^+ \text{ y } \text{K}^+ \text{ urinario}) / \text{Na}^+ \text{ plasmático}$ igual a

>1: Se recomienda consumo de líquidos <500ml/día

=1: Se recomienda consumo de líquidos entre 500 a 700 ml/día

>1: Se recomienda consumo de líquidos >1000 ml/día

ó considerar fórmula de restricción mas adelante.

^{iv} Demeclociclina, antibiótico derivado de las tetraciclinas. Inhibe la acción de la vasopresina, causando diabetes nefrogénica. Esto reduce la osmolaridad urinaria y aumenta los niveles de sodio plasmático. Esto explica su utilización en el SIADH y SIAD. Igualmente sus efectos son variables y es causante de neurotoxicidad.

Entonces si un paciente presenta un valor de ACT ideal menor al calculado, por diferencia nos indica que esos son los litros a perder en 24 horas.

Ejemplo. Para una paciente mujer de 60 kg con una natremia de 115 mEq/l, su ACT es de 30 litros. Reemplazando: $(120 \text{ mEq/l} \times 30 \text{ l}) / 123 \text{ mEq/l}$: 28.12 litros, es decir que debo realizar un balance negativo, mediante restricción de 1.8 litros día de líquidos para aumentar 8 mEq/l la natremia.

En los casos *hiponatremia asociada a hipervolemia*, como en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o cirrosis la terapéutica adecuada no es fácil de seleccionar. En estos pacientes una administración excesiva de sodio puede producir sobrecarga hídrica, y la administración de líquidos con bajo contenido de sodio puede pronunciar aun más la hiponatremia. En general tanto el sodio como el agua deberían estar restringidos en estas situaciones. En algunos casos los diuréticos de asa son útiles. Si el paciente presenta falla renal habrá que evaluar la necesidad de realizar hemodiálisis.

Más allá de lo descrito el tratamiento de la hiponatremia, haciendo referencia a los estados *normovolémicos* o *hipervolémicos*, ha cambiado en los últimos años desde el desarrollo de drogas con función antagonista de los receptores de vasopresina, produciendo un aumento en la excreción de agua libre por riñones.

Conivaptan es un antagonista competitivo, de alta afinidad, y reversible de los receptores V1a y V2 de administración endovenosa. Dentro de los efectos adversos reportados la hipotensión arterial por disminución de volumen plasmático y su acción vasodilatadora al actuar sobre los receptores V1a, y las reacciones locales en el sitio de inyección son las más frecuentes. Es metabolizado en el citocromo P450 isoforma 3A4, por lo que puede interferir en el metabolismo de otros fármacos [15]. Metzger y col reportaron un estudio con diez pacientes con hiponatremia normovolémica, todos con natremias menores a 128 mEq/l. Seis de diez pacientes presentaron una mejoría con un aumento del sodio plasmático de 8.5 ± 0.8 mEq. Dos de diez pacientes no aumentaron la natremia, mientras que los otros dos presentaron aumentos leves [27].

Tolvaptan es un antagonista selectivo de los receptores V2 situado en la membrana basolateral de las células principales del túbulo distal y del túbulo colector [28]. En el año 2006 Schrier publicó los resultados de dos estudios SALT (Study of Ascending Levels of Tolvaptan in Hyponatremia) [29]. En ellos se trató de comparar la eficacia de tolvaptan contra placebo. Como enfermedades crónicas los pacientes presentaban insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La dosis utilizada fue de 15 mg/día durante 30 días estudiados. En algunos pacientes se utilizó 30 mg/día. A partir del 4º día aumentó la natremia y la diuresis.

Conivaptan fue aprobado en el año 2005 por la Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento endovenoso de las hiponatremias normovolémicas y en el año 2007 para el tratamiento endovenoso de las hiponatremias hipervolémicas. Su uso está limitado a hiponatremias moderadas y severas en pacientes internados, excluyendo a pacientes con convulsiones, delirio o coma [15]. En estos casos está indicado la infusión de solución salina hipertónica según se describió anteriormente.

Tolvaptan fue aprobado por la FDA recientemente para el uso en hiponatremia en pacientes con cirrosis y previamente para pacientes con hiponatremia e ICC. La recomendación en pacientes con cirrosis es la presencia de natremia menor a 125 mEq/l en un paciente con cirrosis. La dosis recomendada es de 15 mg/día e ir aumentando gradualmente, con máxima dosis de 60 mg/día.

Otros fármacos de la familia en estudio son Lixivaptan y Satavaptan, ambos antagonistas orales de los receptores de V2. Satavaptan asociado a diuréticos presentó aumento de la mortalidad comparado con placebo por lo que se retiró de la industria farmacéutica.

Uno de los temores es que estos fármacos causen desmielinización osmótica por rápida corrección de la natremia. Sin embargo este efecto secundario no ha sido reportado aún quizás por el estrecho control de los pacientes que reciben estas drogas. A su vez otros de los efectos que pueden causar son boca seca y sed, hecho que estimula el consumo de agua lo cual disminuye la natremia [3]. Otros de los efectos adversos es que presentan un riesgo aumentado de desarrollar hemorragia digestiva, probablemente secundaria a su acción sobre factores vitamina K dependientes y función plaquetaria [28].

Este nuevo grupo de drogas son una verdadera promesa para el tratamiento de las hiponatremias normovolémicas o hipervolémicas, debiendo realizarse una vigilancia estrecha de los efectos adversos que sean comunicados en la literatura.

Este trabajo fue diseñado con el objetivo de conocer cual es la prevalencia de hiponatremia y el grado de severidad de este trastorno en la población internada en un hospital de mediana complejidad, durante un año, Hospital J.B. Alberdi de la ciudad de Rosario, Argentina. También fue utilizado como guía de estudio y razonamiento de este importante problema hospitalario.

OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer la prevalencia de hiponatremia, y sus características, en pacientes internados en el Hospital J. B. Alberdi, hospital de mediana complejidad, durante el periodo de estudio correspondiente a 1º de Febrero de 2007 a 31 de Enero 2008.

Objetivos específicos

1. Identificar el porcentaje de pacientes que ingresaron o desarrollaron hiponatremia durante la internación en la sala de internación general de clínica médica.
2. Conocer la distribución de hiponatremias según sexo.
3. Conocer la distribución de los casos de hiponatremia según la edad de presentación.
4. Conocer la severidad de la hiponatremia según la forma de presentación (agudas y crónicas) y en función de la concentración de sodio plasmático (moderadas, severas y emergencias).
5. Conocer la distribución de frecuencias de hiponatremias en internados según tonicidad plasmática.
6. Conocer las causas de hiponatremias normotónicas e hipertónicas.
7. Conocer la distribución de hiponatremias hipotónicas según volumen plasmático.
8. Conocer las etiologías de las hiponatremias hipotónicas presentes en los pacientes estudiados.
9. Conocer el número de pacientes que durante la internación desarrollaron hiponatremia asociada a la administración de soluciones hipotónicas.
10. Conocer la presencia o no de fármacos utilizados por el paciente previamente que potencialmente causaron hiponatremia.
11. Conocer las características clínicas y bioquímicas de las hiponatremias hipotónicas hipovolémicas, normovolémicas e hipervolémicas: número de pacientes en cada grupo, edad promedio, número de casos presentes en adultos mayores de 60 años, distribución según sexo, número de casos diagnosticados al ingreso y durante la internación, concentración promedio de sodio plasmático, valor de natremia mas baja obtenida, porcentaje de pacientes que presentaron manifestaciones agudas y crónicas, número de muertes vinculada a hiponatremia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, clínico, prospectivo. Se incluyeron todos los pacientes internados en sala general de Clínica Médica del Hospital J. B. Alberdi durante un año, desde el 1º de Febrero de 2007 al 31 de Enero de 2008, mayores o igual a 18 años, que presentaron una concentración de sodio plasmático menor a 130 mEq/l, previo al ingreso o desarrollado durante la internación. Se utilizó como corte una concentración de sodio plasmático menor a 130 mEq/l, debido a que se considera este valor de natremia como causante de hiponatremias clínicamente significativas en pacientes hospitalizados [5].

Los datos fueron obtenidos de registros paralelos a la historia clínica (ver Anexo 1) que incluyeron los siguientes parámetros: número de identificación, registro estadía hospitalaria, diagnóstico de ingreso, patologías y estados asociados presentes previo a la internación, patologías y estados asociados desarrollados durante la internación, fármacos consumidos en periodo ambulatorio (hasta un mes previo), fármacos administrados durante la internación. Se determinó analítica plasmática y urinaria: Na⁺ plasmático, K⁺ plasmático, osmolaridad plasmática calculada, tonicidad plasmática, ACT, glucemia, uremia, creatinina plasmática, proteínas totales, albúmina, Na⁺ urinario, K⁺ urinario, densidad urinaria, ácido úrico.

Para determinación de la natremia se utilizó el método del ion selectivo (equipo AADEE.ZEN.ISE.) con lo cual se descartaron las hiponatremias por hiperlipemia, hiperproteinemia y paraproteinemias.

En sospecha de SIADH se solicitó la determinación de TSH medida por quimioluminiscencia (rango de referencia: 0.35 a 5.5 mUI) al igual que el cortisol plasmático el cual fue determinado a las 8:00 horas (rango de referencia: 4.3 a 22.4 µg/dl). La concentración plasmática de ácido úrico fue medida por método enzimático (rango de referencia: 2.5 a 6 mg/ml).

Al examen físico se consideraron signos de deshidratación, como marcadores de hipovolemia, la presencia de sequedad mucosas, signo del pliegue, presencia de sed, hipotensión arterial, presencia de tili test positivo. Como signos de sobrehidratación, indicadores de hipervolemia, se consideraron la presencia de ingurgitación yugular, reflujo hepatoyugular, edemas, ascitis [18].

Se consideraron las hiponatremias según el tiempo de instalación en agudas: aquellas que se presentaron con una evolución menor a 48 horas o presentaron un ritmo de descenso mayor a 0.5 mEq/hora o 12 mEq/día de sodio plasmático, y crónicas a aquellas hiponatremias asintomáticas o con tiempo de evolución mayor a 48 horas.

Según su magnitud fueron clasificadas en: *moderadas*: entre 125 a 129 mEq/l, *severas*: entre 124 a 110 mEq/l, y *emergencia médica*: menores a 110 mEq/l, independientemente del tiempo de evolución [3].

Luego de la evaluación inicial los pacientes fueron clasificados según volemia en [18]:

Hipovolémicos: pacientes con evidencia clínica de pérdida de volumen, ausencia de ascitis o edema.

Normovolémicos: pacientes con ausencia de manifestaciones clínicas y de pérdida y/o secuestro de volumen extracelular: con ausencia de edema o ascitis.

Hipervolémicos: pacientes con presencia de edemas o ascitis; con ausencia clínica de pérdida de volumen extracelular.

El ACT fue estimada con el peso del paciente, que corresponde al 50% de este en mujeres y 60% en hombres. En pacientes mayores de 60 años se consideró el 45% en mujeres y 50% en hombres [11,30].

La tonicidad plasmática calculada fue determinada con la siguiente fórmula [12]:

$$([\text{Na}^+ \text{ plasmático (mEq/l)}] \times 2) + ([\text{Glucosa plasmática (mg/dl)}]/18)$$

La osmolaridad plasmática calculada se determinó con la siguiente fórmula [12]:

$$([\text{Na}^+ \text{ plasmático (mEq/l)}] \times 2) + ([\text{Glucosa plasmática (mg/dl)}]/18) + ([\text{lurea plasmática (mg/dl)}]/5.6)$$

Se consideró hipotonicidad plasmática a valores menores a 270 mOsm/l, normotonicidad plasmática a valores entre 270 a 290 mOsm/l e hipertonicidad plasmática a valores mayor a 290 mOsm/l [31].

En presencia de hiperglucemia se realizó corrección de la natremia. Por cada 100 mg/dl sobre el nivel normal de glucemia se produce un descenso de 1.6 mEq/día de sodio [32]. De esta forma se corrigió la natremia:

$$\text{Na}^+ \text{ corregido} = \text{Na}^+ \text{ real (mEq/l)} + (\text{glucemia (mg/dl)} - 100) \times 0.016 [32]$$

Para el diagnóstico de SIADH fueron considerados los siguientes criterios: presencia de hiponatremia e hipoosmolaridad, osmolaridad urinaria inapropiadamente alta (mayor a 100 mOsm/kg H₂O), sodio urinario mayor a 40 mEq/l, normovolemia, función renal, suprarrenal y tiroidea normal, sin la utilización de diuréticos [33]. Los anexos 2 y 3 muestran el algoritmo diagnóstico y terapéutico utilizado

Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de las variables cuantitativas se obtuvieron las medias, desvío estándar, límites máximo y mínimo. Para las variables cualitativas nominales se realizaron distribución de frecuencias. Para la comparación de variables cuantitativas con mas de dos grupos se utilizó análisis de la variancia (ANOVA) a un criterio de clasificación. Para la comparación de variables nominales se empleó el test de chi cuadrado. La realización de gráficas y análisis de resultados fueron realizadas con un software adecuado [34,35].

Búsqueda bibliográfica

Para la realización de este trabajo y actualización del tema se buscaron textos completos de ensayos clínicos, revisiones, publicaciones originales y reportes de casos, en bases de datos de publicaciones científicas como Medline y LILACS. Se utilizaron como palabras claves: "hyponatremia", "diagnostic", "fluid therapy", "SIADH", "vasopressin", "treatment". También se buscó información en libros de fisiología humana, y especializados en medio interno.

RESULTADOS

Durante un año de seguimiento, desde el 1º de Febrero de 2007 a 31º de enero de 2008, ingresaron a la sala de internación general del Hospital J. B. Alberdi 734 pacientes. Se registraron 46 casos de hiponatremias considerando aquellas diagnosticadas al ingreso y las desarrolladas durante la internación, siendo la prevalencia de hiponatremia de 6.27%.

De los 46 casos, 3 resultaron sin posibilidad de clasificación por encontrarse las planillas con datos incompletos. Por lo tanto se presentarán los resultados sobre un total de 43 pacientes hiponatémicos.

De los 43 casos de hiponatremias un 58.14% (25 casos) fue diagnosticada al ingreso del paciente y el 41.86% (18 casos) desarrolló hiponatremia durante la internación (Ilustración 1). Para estas últimas se calculó el promedio de días en los cuales se diagnosticó la hiponatremia, siendo de 12.78 días (rango: 2-47 días).

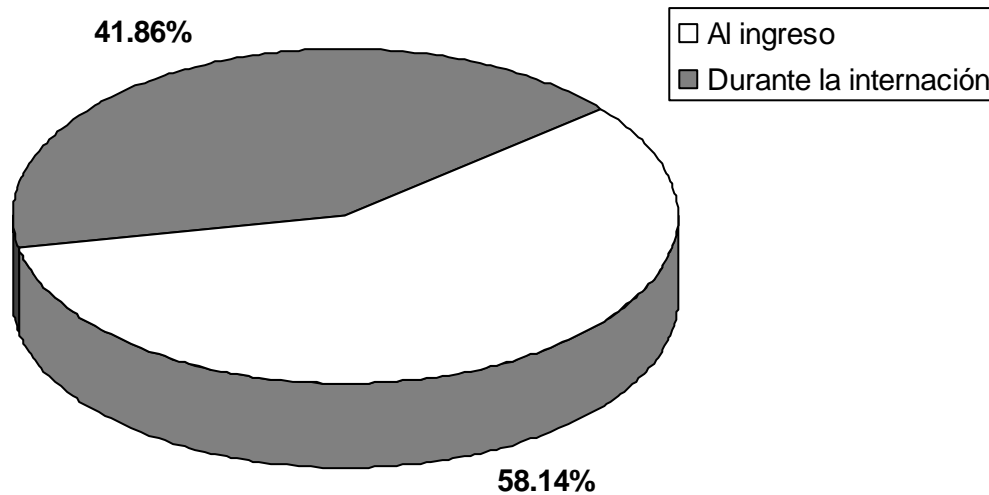


Ilustración 1. Porcentaje de casos de hiponatremia según momento de diagnóstico

Un 83.72% (36 casos) de las hiponatremias se presentaron en hombres y un 16.28% (7 casos) se presentaron en mujeres, con una relación hombre/mujer de 5.14 (Ver Ilustración 2).

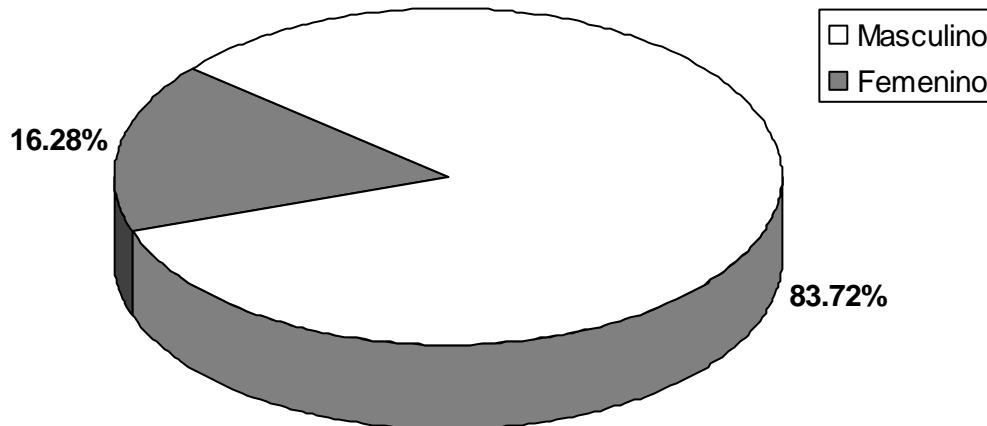


Ilustración 2. Porcentaje de casos totales de hiponatremia según sexo.

La edad promedio para los hombres fue de 57.29 años (rango 25-86 años), mientras que para las mujeres fue de 54.86 años (rango 20-82 años), tal como se observa en la Ilustración 3.

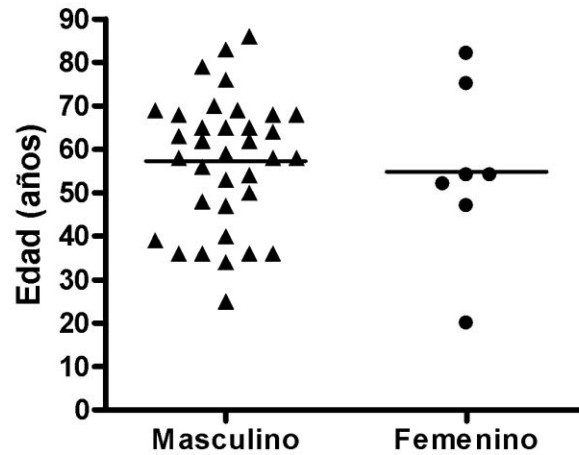


Ilustración 3. Distribución de los casos de hiponatremia según la edad de presentación.

En 39 pacientes (90.7%) la hiponatremia, evaluada según tonicidad plasmática, fue hipotónica y solo 4 (9.30%) presentaron valores de tonicidad normal o aumentados. Estos 4 casos tuvieron una hiponatremia secundaria a hiperglucemia por diabetes mellitus tipo II en 2 pacientes y a hiperglucemia por cetoacidosis diabética en los 2 restantes. En ambos casos de hiponatremia secundaria a hiperglucemia la hiponatremia fue normotónica (glucemia media: 414.5 mg/dl, mientras que en los 2 casos de hiponatremia secundaria a cetoacidosis diabética la hiponatremia fue hipertónica, justamente por valores de glucemia mayores (glucemia media: 644 mg/dl).

Las hiponatremias moderadas, aquellas con sodio plasmático entre 125 y 129 mEq/l representaron el 53.85% de los casos mientras que los casos que presentaron natremias menores a 124 mEq/l representaron el 46.15% restante. No hubo casos de natremias menores a 110 mEq/l. Ver Ilustración 4.

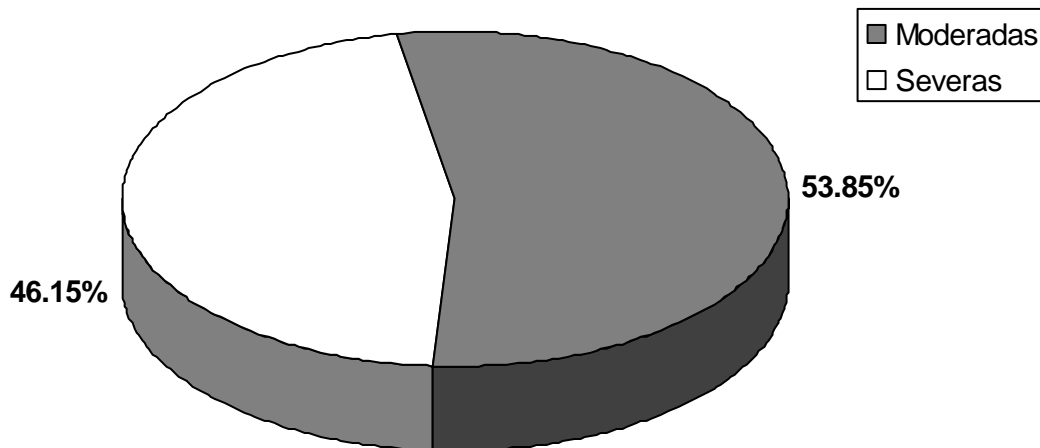


Ilustración 4. Distribución de las hiponatremias según concentración plasmática de sodio.

Las hiponatremias hipotónicas fueron hipervolémicas en 18 pacientes (46.15%), normovolémicas en 11 (28.21%) e hipovolémicas en 10 (25.64%), tal como se observa en la Ilustración 5.

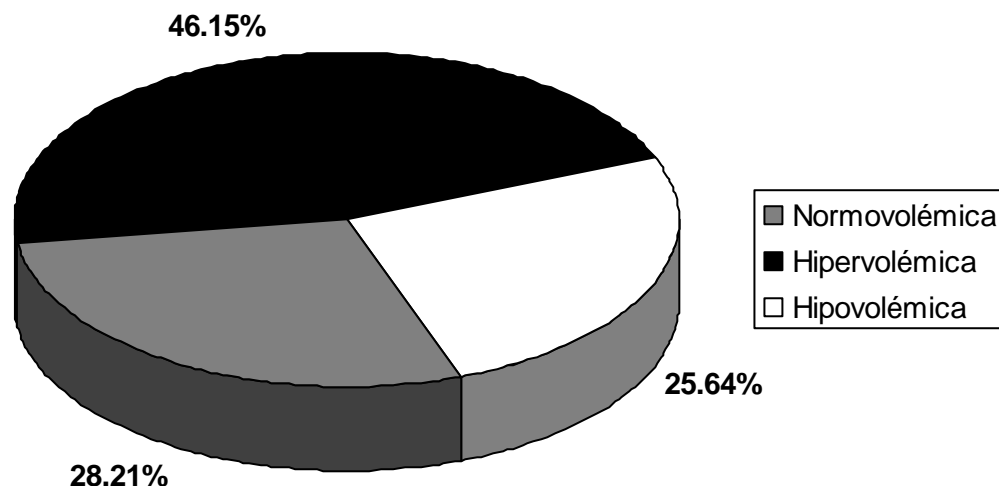


Ilustración 5. Clasificación de las hiponatremias hipotónicas según volumen plasmático.

De los 18 pacientes con hiponatremia hipotónica hipervolémica 66.67% (12 casos) presentaron síndrome ascítico edematoso, 11.11% (2 casos) presentaron insuficiencia cardiaca congestiva, 11.11% (2 casos) insuficiencia renal crónica, 5.56 % (1 caso) presentó ICC e IRC y un caso (5.56%) un embarazo. De los 12 casos de SAE, todos secundarios a cirrosis de causa etílica, 8 casos (44.44%) fueron exclusivos de esta patología, 3 casos (16.67%) presentaron además como complicación del SAE insuficiencia renal aguda y un paciente (5.56%) presentó síndrome hepatorenal. En la Tabla 7 e Ilustración 6 se detalla lo expuesto.

Tabla 7. Etiologías de las hiponatremias hipervolémicas. Distribución de frecuencias.

<i>Patología</i>	<i>Frecuencia absoluta (f)</i>	<i>Frecuencia relativa (f/n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
SAE por cirrosis etílica	8	0.44	44.44
SAE por cirrosis etílica + IRA	3	0.17	16.66
ICC	2	0.11	11.11
IRC	2	0.11	11.11
IRC + ICC	1	0.06	5.56
SAE hepatorenal	1	0.06	5.56
Embarazo	1	0.06	5.56
TOTAL	18	1	100

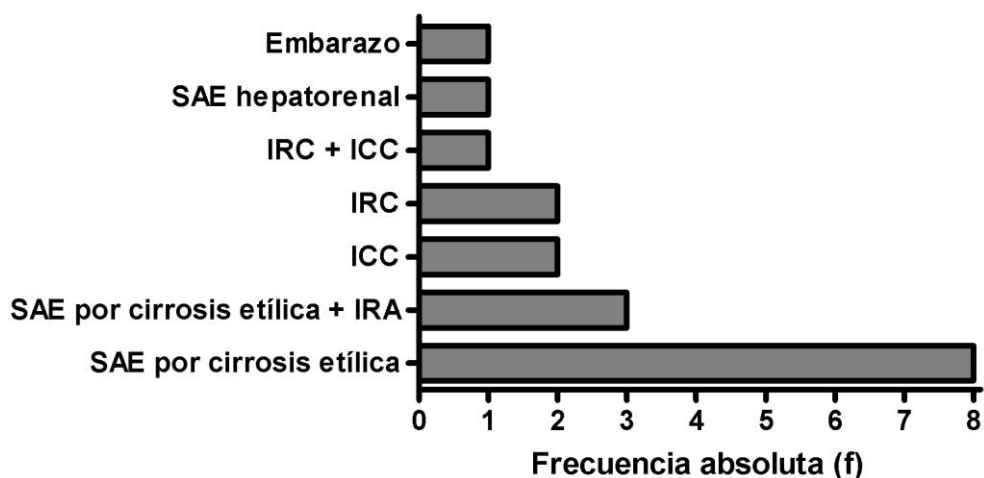


Ilustración 6. Etiologías de las hiponatremias hipovolémicas. Distribución de frecuencias.

Dentro de los pacientes que presentaron hiponatremia hipotónica normovolémica, el SIADH fue diagnosticado en el 54.54% (6 casos), mientras que en un 18.18% (2 casos) se debieron a la administración de líquidos hipotónicos, específicamente dextrosa al 5% en volúmenes promedio de 1500 ml/día. En un 18.18% (2 casos) el valor de cortisol plasmático promedio fue de 6.5 mg/dl. Uno de estos pacientes presentaba como diagnóstico ACV isquémico, mientras que el otro presentaba adenocarcinoma de colon con metástasis pulmonares. En el 9.09% (1 caso) no pudimos encontrar etiología.

El SIADH fue producido por ACV isquémico, meningoencefalitis, mesotelioma pulmonar, tumor epitelial de columna cervical, NAC con derrame pleural, y estrés vinculado a internación prolongada en un paciente con diagnóstico de colitis ulcerosa con varias intercurencias médicas. Todos estos fueron casos individuales representando el 9.09% cada uno de ellos. En la Tabla 8 e Ilustración 7 se detalla lo expuesto.

Tabla 8. Etiologías de las hiponatremias normovolémicas. Distribución de frecuencias.

<i>Patología</i>	<i>Frecuencia absoluta (f)</i>	<i>Frecuencia relativa (f/n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
SIADH			
<i>Alteraciones SNC</i>			
- ACV isquémico	1	0.09	9.09
- Meningoencefalitis	1	0.09	9.09
<i>Neoplasias</i>			
- Mesotelioma pulmonar	1	0.09	9.09
- Ca de columna cervical	1	0.09	9.09
<i>Patología pulmonar</i>			
- NAC con derrame	1	0.09	9.09
<i>Estrés. Internación prolongada</i>	1	0.09	9.09
Administración de líquidos hipotónicos	2	0.18	18.18
Hipocortisolismo	2	0.18	18.18
Etiología desconocida	1	0.09	9.09
TOTAL	11	1	100

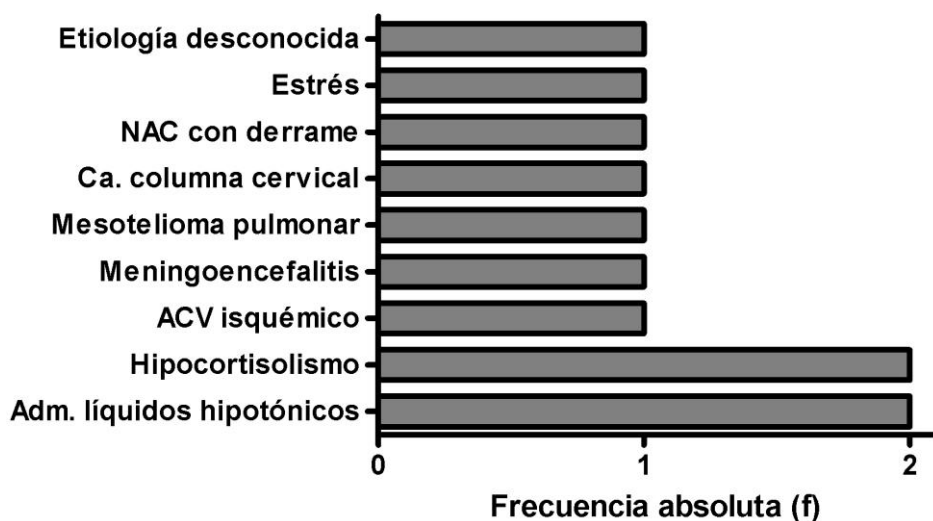


Ilustración 7. Etiologías de las hiponatremias normovolémicas. Distribución de frecuencias.

En cuanto a las etiologías de las hiponatremias hipotónicas hipovolémicas, un 40% (4 casos) fue producida por escasa ingesta de líquidos (tres pacientes presentaron síndrome de abstinencia alcohólica a lo cual puede sumarse sudoración importante, un paciente presentó cáncer de cabeza y cuello con baja ingesta de líquidos y sólidos).

El 30% de los pacientes (3 casos) tomaban diuréticos, un 10% (1 caso) presentó IRA por NTA, un 10% (1 caso) había recibido soluciones parenterales hipotónicas de dextrosa al 5% en volumen importante y un paciente (10%) presentó diarrea aguda. En la Tabla 9 e Ilustración 8 se detalla lo expuesto.

Tabla 9. Etiologías de las hiponatremias hipovolémicas. Distribución de frecuencias.

<i>Patología</i>	<i>Frecuencia absoluta (f)</i>	<i>Frecuencia relativa (f/n)</i>	<i>Porcentaje (%)</i>
Escasa ingesta de líquidos	4	0.4	40
Diuréticos	3	0.3	30
IRA NTA	1	0.1	10
Administración de líquidos hipotónicos	1	0.1	10
Diarrea aguda	1	0.1	10
TOTAL	10	1	100

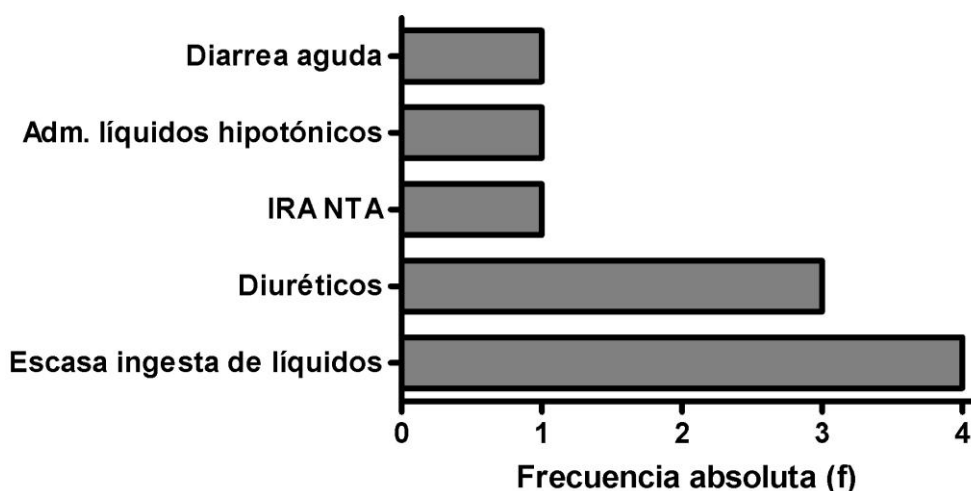


Ilustración 8. Etiologías de las hiponatremias hipovolémicas. Distribución de frecuencias.

Dentro de los fármacos consumidos previamente por los pacientes que potencialmente causaron hiponatremia, la furosemida representó el 30.36%, la espironolactona el 26.78%, los IECA y AINES el 16.07% cada uno y laxantes el 10.72%. Ver Tabla 10.

Tabla 10. Uso previo de fármacos que potencialmente causaron hiponatremia.

Fármacos	Número de casos (n)	Porcentaje (%)
Diuréticos		
- Furosemida	17	30.36
- Espironolactona	15	26.78
AINE	9	16.07
IECA	9	16.07
Laxantes	6	10.72

Haciendo mención a las características clínicas y bioquímicas de la hiponatremias hipotónicas según volemia, los estados hipervolémicos representaron el 43.15% (18 casos), los normovolémicos el 28.21% (11 casos) y los hipovolémicos el 25.64% (10 casos).

La edad promedio en las hipervolémicas fue de 55.44 años (rango 20-82), en las normovolémicas de 56.73 años (rango 34-83) y en las hipovolémicas de 60.10 años (rango 25-86).

El sexo masculino fue mas frecuente en los estados hipervolémicos (41.18%), seguido de los normovolémicos (32.35%) y de los hipovolémicos (26.47%). El sexo femenino también se presentó mas frecuentemente (80%) en estados hipervolémicos y en un 20% en estados hipovolémicos. No hubo ningún caso de normovolemia en mujeres.

De las hiponatremias diagnosticadas al ingreso fueron mas frecuentes las normovolémicas (42.86%), seguida de las hipervolémicas (33.33%) e hipovolémicas (23.81%). En cambio durante la internación se diagnosticó mas frecuentemente la hiponatremia asociada a estados hipervolémicas (61.11%), seguida de los cuadros hipovolémicos (27.78%) y normovolémicas (11.11%).

La natremia plasmática promedio, expresada en mEq/l, de los cuadros hipervolémicos fue de 125.96 ± 2.23 , de 125.91 ± 2.57 en los normovolémicas y de 127.13 ± 2.82 en los hipovolémicos.

La natremia mas baja obtenida fue de 123.28 ± 4.10 en los cuadros hipervolémicos, de 123.36 ± 4.41 en los normovolémicos y de 125.70 ± 4.52 en los hipovolémicos.

Las manifestaciones clínicas agudas (5 casos en total) se presentaron en un 20% (1 caso) en los cuadros hipervolémicos y normovolémicos, y en un 60% (3 casos) en los hipovolémicos. Las manifestaciones clínicas crónicas estuvieron presentes en 34 pacientes, presentándose con mas frecuencia (50%) en los casos hipervolémicos, en el 29.41% de los normovolémicos y en un 20.59% de los hipovolémicos.

Ningún paciente falleció por hiponatremia.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ANOVA) cuando se compararon, de forma individual, edad promedio, $[Na^+]_p$ y $[Na^+]_p$ más bajo en cada uno de los grupos de volemia.

Cuando se evaluó sexo, diagnóstico al ingreso, diagnóstico durante la internación y manifestaciones clínicas agudas y crónicas respecto de su frecuencia en los diferentes grupos de volemia tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas (chi cuadrado). Ver Tabla 11, Ilustración 9 e Ilustración 10.

Tabla 11. Características clínicas y bioquímicas de las hiponatremias hipotónicas según volemia.

	Volemia			p
	Hiper	Normo	Hipo	
Pacientes, n (%)	18 (43.15)	11 (28.21)	10 (25.64)	---
Edad promedio, años (rango)	55.44 (20-82)	56.73 (34-83)	60.10 (25-86)	ns *
Adulto >60 años, n (%)	8 (44.44)	5 (45.46)	6 (60)	---
Sexo, n (%)				
- Masculino	14 (41.18)	11 (32.35)	9 (26.47)	ns **
- Femenino	4 (80)	0 (0)	1 (20)	
Diagnóstico, n (%)				
- Al ingreso	7 (33.33)	9 (42.86)	5 (23.81)	ns **
- Durante la internación	11 (61.11)	2 (11.11)	5 (27.78)	
[Na⁺]_p (media±DS)	125.96 (2.23)	125.91 (2.57)	127.13 (2.82)	ns *
[Na⁺]_p más bajo (media±DS)	123.28 (4.10)	123.36 (4.41)	125.70 (4.52)	ns *
Manifestación clínica, n (%)				
- Aguda	1 (20)	1 (20)	3 (60)	ns **
- Crónica	17 (50)	10 (29.41)	7 (20.59)	
Muerte por hiponatremia, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	---

ns: no significativo, p>0.05.
 Test estadístico empleado: *ANOVA; ** chi cuadrado

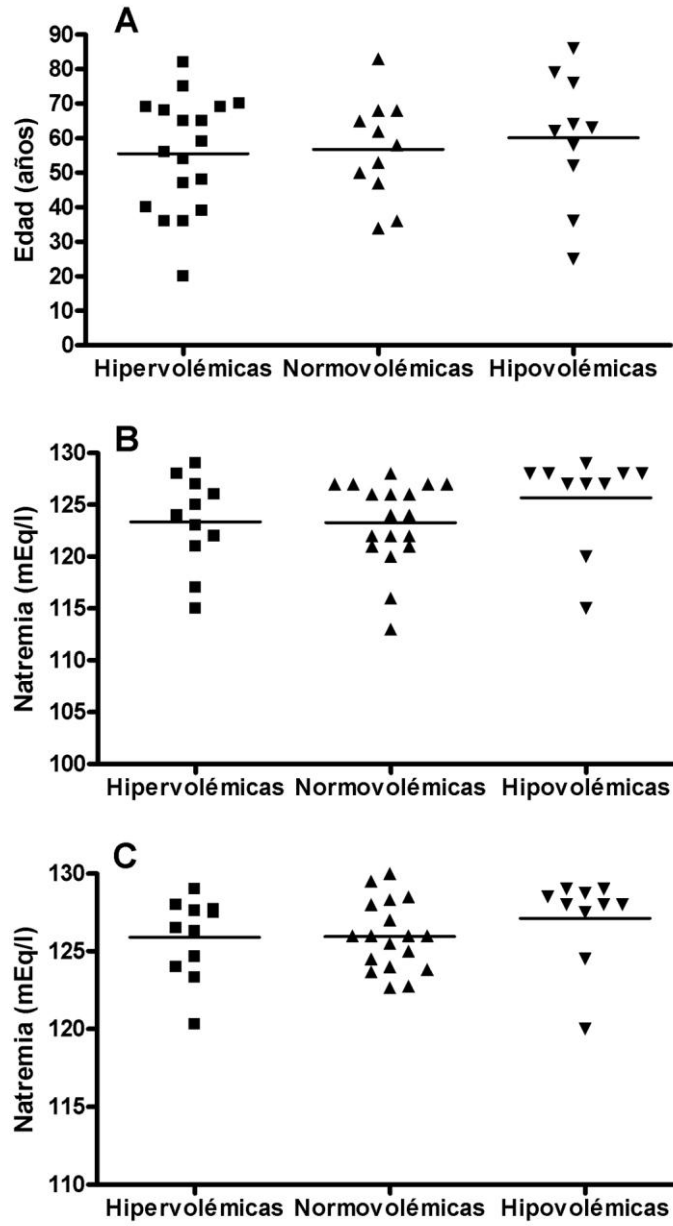


Ilustración 9. A. Distribución de pacientes según edad en los diferentes estados de volemia.
B. Distribución de natremias mas bajas obtenidas en los diferentes estados de volemia.
C. Distribución de natremia promedio en los diferentes estados de volemia.
La línea horizontal indica la media de cada grupo.

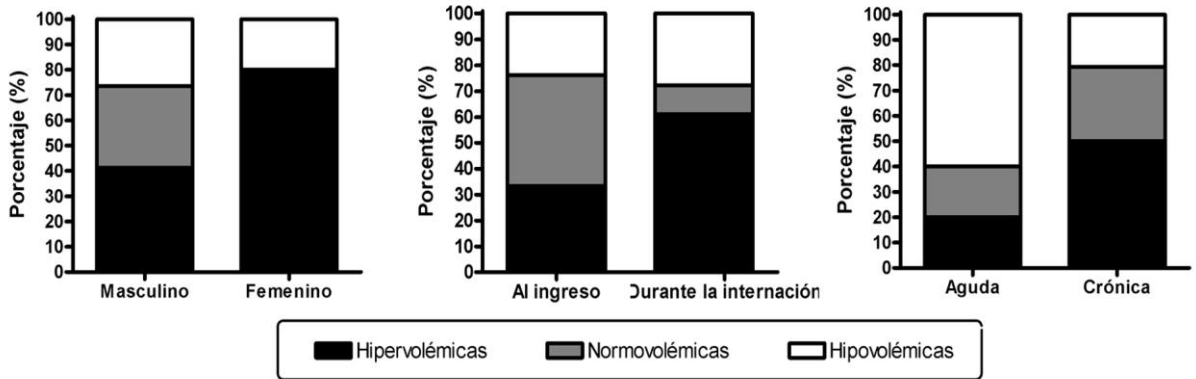


Ilustración 10. A la izquierda puede observarse la frecuencia de hiponatremias en ambos sexos según volemia. Al centro puede observarse la frecuencia de hiponatremias diagnosticadas al ingreso y durante la internación según volemia. A la derecha se comparan las manifestaciones clínicas agudas y crónicas según volemia.

Dentro de las manifestaciones clínicas los 5 casos (100%) que se presentaron con hiponatremia aguda presentaron irritabilidad (4 casos), somnolencia (3 casos), debilidad (2 casos), náuseas y vómitos (2 casos), letargia (1 caso), desorientación (1 caso) y cefaleas (1 caso).

Por su parte dentro de los pacientes que presentaron hiponatremia crónica, sólo 1 paciente (2.94%) presentó somnolencia, irritabilidad e insomnio, mientras que el resto de las hiponatremias crónicas (97.06%) se presentó de forma asintomática.

DISCUSIÓN

El Hospital J. B. Alberdi es un hospital de mediana complejidad, con 36 camas de internación únicamente a cargo del servicio de clínica médica. No se realizan intervenciones quirúrgicas, neuroquirúrgicas, obstétricas, urológicas o traumatológicas, pudiendo recibir pacientes derivados de otros nosocomios de mayor complejidad para cuidados posquirúrgicos, fuera de cualquier patología aguda. Esto tiene importancia porque explica el bajo número de ingresos, y explica que la severidad de las natremias halladas sea menor a la de otros hospitales. También hay que mencionar el cierre de una de las salas durante dos meses por refacción.

Según diferentes publicaciones la hiponatremia es la alteración electrolítica mas frecuentemente hallada en pacientes internados, tanto en sala general como en unidades de cuidados intensivos [110, 18,36], y en pacientes ambulatorios.

En nuestro trabajo la prevalencia de hiponatremia menor a 130 mEq/l fue de 6.27% similar a las diferentes series publicadas donde se describe que las hiponatremias moderadas y severas, aquellas menores a 130 mEq/l, se presentaron entre el 1 al 7% de los pacientes hospitalizados [18,3].

La hiponatremia diagnosticada al ingreso representó un 58.14% casos mientras que el 41.86% de los casos restantes se desarrollaron durante la internación. A diferencia de Roldán y col quienes presentaron predominio de casos diagnosticados durante la internación (65%) [37].

Un 83.72% de los casos de hiponatremia se presentaron en hombres y un 16.28% se presentaron en mujeres, con una relación hombre/mujer de 5.14, relación que dista de la hallada por Arandía y col que fue del 1.01 [38].

La edad promedio para los hombres fue de 57.29 años (rango 25-86 años), mientras que para las mujeres fue de 54.86 años (rango 20-82 años). Analizando los pacientes mayores de 60 años estos representan al 48.72 % de las hiponatremias hipotónicas. Se sabe que la edad es un factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia. Es por eso que algunos autores la proponen como factor de riesgo independiente. Miller y col encontraron que de 405 pacientes ambulatorios mayores de 65 años, 46 presentaron hiponatremia, encontrando SIADH en 27 de ellos, mientras que no hallaron causa en 7 pacientes que presentaban este último síndrome [39]. La hiponatremia por SIADH observada en pacientes ancianos podría deberse a que estos presentan una tendencia a desarrollar hiponatremia secundaria a una sensibilidad aumentada a estimular la liberación de AVP, sumado a una dificultad en la capacidad de eliminar agua libre a nivel renal [40,41].

El 90.7% de los pacientes presentaron hiponatremia hipotónica, causa mas frecuente de hiponatremia cuando se evalúa la tonicidad plasmática, como ocurre en lo descrito en la literatura [17,19,18].

El 4.65% de los pacientes presentó hiponatremia normotónica e hipertónica, ambas producidas por hiperglucemia. La hiperglucemia de las hiponatremias normotónicas presentaron una glucemia media de 414.5 mg/dl, estos pacientes presentaban diabetes tipo II y el único hallazgo fue hiperglucemia. En los casos de hiponatremias hipertónicas la glucemia promedio fue de 644 mg/dl producidas por cuadros de cetoacidosis diabética. Como por cada 100 mg/dl que aumenta la glucemia sobre el nivel normal se produce un descenso de 1.6 mEq/día de sodio esto explica que luego de corregir la natremia medida estas se encontraran en valores normales y el aumento de la tonicidad plasmática se debió al aumento de la concentración de glucosa en sangre. En los dos casos que presentaron solo hiperglucemia, esta no fue lo suficientemente importante como para elevar la tonicidad plasmática.

Cuando se analizaron las hiponatremias en función de concentración plasmática de sodio un 53.85% de los pacientes presentaron hiponatremias moderadas (Na^+ plasmático entre 125 y 129 mEq/l) y un 46.15% presentaron hiponatremias severas (Na^+ plasmático menor a 125 mEq/l).

De las hiponatremias hipotónicas predominaron los estados hipervolémicos los cuales representaron un 46.15%, seguidos de los normovolémicas en un 28.21% e hipovolémicos en un 25.64%.

Dentro de los estados hipervolémicos el 66.67% presentó como causa síndrome ascítico edematoso por cirrosis etílica. En estos casos la causa mas común de hiponatremia es la dificultad que presentan estos pacientes en eliminar agua libre por riñones. Sumado a esto presentan altos niveles plasmáticos de AVP, secundaria a estímulos no osmóticos como lo es la disminución del volumen arterial efectivo por vasodilatación esplácnica. Está demostrado que la hiponatremia es común en pacientes con cirrosis y que su severidad es marcador de enfermedad avanzada, que los pacientes presentan empeoramiento de su ascitis y un riesgo de

morte aumentado independiente del score MELD ^(v) [42]. Boyer describe que el 21% de los pacientes con cirrosis presentan natremias menores a 130 mEq/l [43]. La hiponatremia en este contexto es difícil de tratar, siendo la restricción de líquidos una conducta apropiada. El pronóstico de los pacientes con hiponatremia, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal es extremadamente pobre.

El 11.11% presentaron ICC e igual porcentaje presentó IRC, un 5.56% ambas patologías e igual porcentaje fue por embarazo. En el caso de ICC y su relación con hiponatremia está demostrado que la hiponatremia moderada es relativamente común en pacientes internados con ICC. En el estudio ESCAPE [44] ^(vi) sobre un total de 433 pacientes internados por ICC un 23% presentó natremia menor a 135 mEq/l y de estos un 68.9% hiponatremia persistente. La presencia de hiponatremia en estos pacientes estuvo asociada a alta mortalidad a los 6 meses, cada 3 mEq/l de descenso del sodio plasmático presentaban un Hazard ratio (HR) de 1.23 (IC 95%; 1.05-1.43) , también hallaron un riesgo aumentado de mortalidad por cualquier causa (31%vs16%; HR 1.82) (p=0.04), de rehospitalización por ICC (62%vs43%; HR 1.52) (p=0.03), y de muerte y rehospitalización (73%vs50%; HR 1.54) (p=0.01) [45]. En un análisis retrospectivo del estudio OPTIME-CHF ^(vii) encontraron que pacientes internados por empeoramiento de su ICC con sodio plasmático entre 132 y 135 mEq/l presentaron mayor número de días de hospitalización por causa cardiovascular y mayor mortalidad evaluada a los 60 días del ingreso [46]. La fisiopatología de la hiponatremia está asociada a un aumento del volumen plasmático y a la conocida estimulación simpática y del sistema renina-angiotensina-aldosterona que causa vasoconstricción, retención de agua y sodio en estos pacientes. Esto causa a su vez la dificultad para la excreción de agua la cual puede ser secundaria a niveles plasmáticos elevados de AVP. La continua perpetuación de este mecanismo altera aún más el remodelado cardíaco [28]. A su vez el tratamiento con diuréticos de asa en estos pacientes producen un balance negativo de sodio.

La hiponatremia en la falla renal crónica generalmente se produce con filtrados glomerulares menores a 10 ml/min, con filtrados mayores podría deberse a un excesivo consumo de agua libre, a estímulos no osmóticos que estimulen la liberación de AVP o al uso de diuréticos [47].

La hiponatremia en el embarazo está asociada a un aumento de la volemia. Las mujeres premenopáusicas tienen a su vez un riesgo relativo 30 veces mayor (respecto de mujeres fuera de ese estado y hombres) de muerte y disfunción neurológica permanente por hiponatremia. Esto podría ser producido porque los esteroides sexuales inhiben los mecanismos de adaptación cerebral a la hiponatremia, además de presentar niveles mayores de AVP respecto de hombres, vasoconstricción e hipoperfusión cerebral [6].

Las hiponatremias hipotónicas normovolémicas se encuentran en el segundo lugar en orden de frecuencia en nuestro trabajo con el 28.21%. En la mayoría de los trabajos los estados normovolémicos son la causa más común de hiponatremia y dentro de ellos los estados no osmóticos son los más frecuentes, representando el 97% [3,48]. En nuestra experiencia las causas de SIADH fueron ACV, meningocelulitis, mesotelioma pulmonar, cáncer de colon, NAC, administración de líquidos hipotónicos e hipocortisolismo.

El primer caso clínico de SIADH fue presentado por Schwartz y col en 1957 quienes describieron dos pacientes con cáncer de pulmón que desarrollaron hiponatremia con natriuresis importante, descubriendo más tarde que se debía a estimulación en la secreción de antidiurética (ADH), hecho que fue confirmado en varios estudios. El SIADH puede ser producido, entre numerosas causas que ya se mencionaron anteriormente, por un gran número de neoplasias como tumores de SNC, neoplasias hematológicas, neoplasias intratorácicas no pulmonares, neoplasias de piel, gastrointestinales, ginecológicas, cáncer de mama, de próstata y sarcomas. En una serie de casos publicada por de Sorensen el SIADH ocurrió en un 3% de pacientes con cáncer de cabeza y cuello (47 casos de 1696), en un 0.7% de pacientes con cáncer de pulmón a células no pequeñas (3 casos de 427) y en un 15% de casos de cáncer de pulmón a células pequeñas (214 casos de 1473) [49].

En pacientes oncológicos son frecuentes las alteraciones del medio interno, y dentro de las alteraciones de la natremia se pueden hallar tanto hipernatremia como hiponatremia. En ellos a su vez, es muy frecuente la hipovolemia secundaria a una depleción de agua del LEC por excesivas pérdidas, producidas por vómitos, diarrea o ingesta baja de líquidos [50].

La hiponatremia es común en pacientes con enfermedad pulmonar, afectando aproximadamente al 25% de los pacientes con neumonía. La presencia de hiponatremia aumenta significativamente el riesgo de muerte en

^v Score MELD (Model for End Stage Liver Disease): modelo matemático de predicción de la sobrevivencia de una persona con enfermedad hepática basado en valores de bilirrubina, RIN y creatinina. Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. Va de 6 a 40; a menor puntaje, mejor pronóstico.

MELD Score = 9,57 Ln(Creatinina) + 3,78 Ln(Bilirrubina) + 11,2 Ln(RIN) + 6,43

^{vi} ESCAPE. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness. Estudio randomizado controlado diseñado para evaluar la utilidad del catéter en arteria pulmonar más tratamiento médico habitual vs tratamiento médico solo. Los pacientes presentaban ICC grado IV (clasificación New York Heart Association) causada por disfunción sistólica con fracción de eyección menor al 30%. Otro de los puntos estudiados fue la importancia de la hiponatremia en pacientes ICC entre otras variables de importancia.

^{vii} OPTIME-CHF. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure. Estudio randomizado, con 949 pacientes con disfunción sistólica internados por empeoramiento de su ICC. Se analizó la administración de milrinona IV vs placebo.

pacientes con NAC. En un estudio multicéntrico realizado en 5 servicios de Clínica Médica del Área Metropolitana de Buenos Aires se encontró que el riesgo de fallecer por NAC fue significativamente mayor entre quienes presentaron hiponatremia diagnosticada tanto al ingreso como en la internación [51]. Probablemente la hipoxia producida por las alteraciones pulmonares produzca descenso de la perfusión cerebral, y daño neuronal. La adaptación del cerebro a la hiponatremia requiere de la actividad de la bomba Na^+/K^+ ATPasa, la cual depende a su vez del ATP generado, el cual en condiciones de hipoxia no se genera y se altera todo el mecanismo de adaptación [6]. Como se puede observar esta combinación de hiponatremia y de hipoxemia es mas deletérea si se combinan ambas causas.

En los casos de daño cerebral por múltiples causas, incluidos los ACV [52] y meningoencefalitis, la hiponatremia por SIADH puede producirse por redistribución o alteración en los osmoreceptores hipotalámicos. También el síndrome de sal cerebral puede conducir a hiponatremia. La presencia de hiponatremia ha sido reportada en un 7 a 32% de los pacientes con meningitis, series que se remiten en su mayoría a pacientes pediátricos.

La hiponatremia debida a la administración de líquidos hipotónicos fue del 18.18% en las normovolémicas y del 10% en las hipovolémicas. Prácticamente todos los pacientes internados corren el riesgo de desarrollar hiponatremia por los numerosos estímulos capaces de estimular la secreción de AVP. Si a esto se le suma la administración de líquidos hipotónicos empeora aun mas la situación. La administración de este tipo de líquidos es responsable del 30% de la hiponatremia en pacientes hospitalizados. Lamentablemente estas soluciones son ampliamente utilizadas tanto en la población pediátrica como adulta, siendo mas frecuentes en los postoperatorios en general [53,54] y en soluciones parenterales. La solución mas prescrita fue NaCl 0.45% con 20 mEq/l KCl en dextrosa al 5% en un estudio realizado en Universidad de Pittsburg. En el Reino Unido la solución mas prescrita fue NaCl 0.18% en dextrosa 4%, mientras que en Brasil fue mas frecuente dextrosa 5% [6]. Esta hiponatremia adquirida en el hospital puede ser letal, habiéndose reportado casos de muerte o alteraciones neurológicas importantes tanto en niños como adultos [6].

La insuficiencia suprarrenal o aún los niveles plasmáticos de cortisol próximos al límite interior de la normalidad pueden producir hiponatremia. En pacientes enfermos, se esperaría encontrar por el contrario que los valores de cortisol aumenten o se encuentren en el límite superior de la normalidad por el estrés que está sufriendo. Es muy importante detectar ambas situaciones ya que la administración exógena de cortisol mejora la natremia.

La furosemida y la espironolactona son los diuréticos mas comúnmente utilizados en el tratamiento de la ascitis en pacientes con cirrosis. La furosemida inhibe la reabsorción de NaCl en la rama ascendente gruesa del asa de Henle por inhibir el cotrasportador $\text{Na}^+ \text{K}^+ 2\text{Cl}^-$ localizado en la cara luminal de la membrana celular, sin presentar efectos en la neurona distal. La furosemida tiene una alta potencia natriurética, debido a que el 30 a 50% del sodio filtrado se reabsorbe a nivel proximal. A su vez esta droga aumenta la síntesis de prostaglandinas E2 las cuales inhiben la reabsorción de sodio en el asa de Henle [42]. La espironolactona es un antagonista competitivo en los túbulos distales de la aldosterona. Esta última estimula la inserción de canales de sodio en la membrana celular y del trasportador Na^+/K^+ ATPasa los cuales producen extrusión de sodio desde el espacio intracelular al intersticial peritubular. Cuando se dan en forma conjunta aumenta el efecto natriurético [42].

En nuestro trabajo la furosemida representó el 30.36% de los fármacos consumidos que potencialmente causaron hiponatremia, la espironolactona el 26.78%, los IECA y AINES el 16.07% cada uno y laxantes el 10.72%. En el caso de los IECA la hiponatremia se produce por inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los AINES por su parte inhiben la síntesis de prostaglandinas las cuales inhiben la reabsorción de sodio en el asa de Henle como se mencionó anteriormente.

La mayoría de las muertes o disfunción neurológica derivadas de encefalopatía por hiponatremia, tanto en niños como en adultos, ocurren en pacientes en estado postoperatorio. Estos pacientes en estado postoperatorio tienen numerosos estímulos no osmóticos de secreción de AVP, como depleción de volumen subclínico, dolor, náusea o vómitos, estrés, terceros espacios algunos [6]. Otra causa de disfunción osmótica es la mielinolisis osmótica.

No ha ocurrido muerte por hiponatremia en nuestro trabajo.

CONCLUSIONES

La hiponatremia es la alteración electrolítica mas frecuentemente hallada en pacientes internados. El conocimiento de su fisiopatología es esencial para poder comprender su expresión en los diferentes síndromes. Así se podrá realizar entonces un abordaje diagnóstico y terapéutico correcto de esta alteración. Las estadísticas presentadas en este trabajo representan a las características clínicas observadas en pacientes internados en un hospital de mediana complejidad, explicando esto último la ausencia de emergencias médicas como forma de presentación o evolución de las hiponatremias. La distribución de causas no distan de las publicadas en la literatura.

AGRADECIMIENTOS

A todos los residentes que colaboraron diariamente en la recolección de datos de los pacientes internados: Virginia Tassi, Ricardo Coloccini, Carolina Tardio, Javier Severini y Alejandra Canals.

A mi residente superior Georgina Grossi por su presencia constante.

A mis instructores de residencia en el Hospital J. B. Alberdi Jorge Álvarez, Fabián Trivissono y Daniel Dahí por su apoyo en la realización de este proyecto.

A los Jefes de Servicio Julio Miljevic y Raúl Bortolozzi por permitirme la realización de este trabajo.

Al Jefe del Laboratorio de Análisis Bioquímicos del hospital, Gustavo Fussarolli, y a todo el equipo, por su colaboración constante en la determinación de los parámetros bioquímicos requeridos y en la búsqueda de registros de determinaciones bioquímicas.

A mi instructor de residencia del Hospital de Emergencia Dr. Clemente Alvarez, Gabriel Aranalde por brindarme sus conocimientos sobre medio interno día a día.

Al Dr. Horacio Adrogué por su colaboración en la interpretación de algunos casos clínicos en el marco del II Congreso Internacional de Medicina Interna para el Litoral Argentino, 2007.

Al Dr. Lucas Brun por su colaboración en el proyecto y el trabajo. Por alentarme día a día a la realización de estas actividades, a pesar de las dificultades.

Nuevamente al Jefe de Servicio de Clínica Médica del Hospital J. B. Alberdi y director del presente trabajo.

ABREVIATURAS

μg: microgramo
ACT: Agua corporal total.
ADH: Antidiurética
AMP: Adenosin monofosfato cíclico
AQP2: aquaporina
AVP: Arginina vasopresina
dl: decilitro
FDA: Food and Drug Administration
HTE: Hipertensión endocraneana
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
IRA: Insuficiencia renal aguda
IRC: Insuficiencia renal crónica
L: litro
LEC. Líquido extracelular
LIC: Líquido intracelular
mEq: miliequivalente
mg: miligramo
ml: mililitro
mOsm: miliosmolar
mUI: miliunidades
Na: Sodio
pg: picogramo
SAE: Síndrome ascítico edematoso
SIADH: Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética
SIAD: Síndrome de antidiuresis inapropiada
SNC: Sistema nervioso central
SNG: Sonda nasogástrica

REFERENCIAS

- ¹ DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol.*1990;34(4):163-6.
- ² Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff J: Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia. *Am J Med*, 1985. 78: 897-02.
- ³ Ellison DH, Berl T. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356;20:2064-2072.
- ⁴ Anderson RJ. Hospital acquired hyponatremia. *Kidney Int*, 1986,29:1237-47.
- ⁵ Loh JA, Verbalis JG. Disorders of Water and Salt Metabolism Associated with Pituitary Disease. *Endocrin Metab Clin N Am.* 2008,37:213-234.
- ⁶ Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nature Clinical Practice Nephrology.*2007(3)7;374-382.
- ⁷ De Luca L, Klein L, Udelson JE, Orlandi C, Sardella G, Fedele F, Gheorghide M. Hyponatremia in patients with heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96(12A):19L-23L.
- ⁸ Bhardwaj A. Neurological impact of vasopressin dysregulation and hyponatremia. *Ann Neurol.* 2006 Feb;59(2):229-36.
- ⁹ Heras Mosteiro J, Taboada Taboada M. Hiponatremia secundaria a diuréticos. *Medifam.* 2001;(11)5:106-112.
- ¹⁰ Al-Salman J. Hyponatremia. *West J Med.*2002;176:173-176.
- ¹¹ Cingolani HE, Houssay AB. Agua, electrolitos y equilibrio ácido base. En: *Fisiología Humana de Bernardo Houssay.* 6º Edición. El ateneo. Argentina. 1993. Tomo 2:31-47.
- ¹² Adrogué HJ, Wesson DE. Salt & Water Homeostasis: Volume and Tonicity of Body Fluids. En: *Salt & Water.* 2º Edition. Blackwell Scientific Publications. Boston. 1994:41-71.
- ¹³ Guglielminotti J, Pernet P, Maury E, Alzieu M, Vaubourdolle M, Guidet B, Offenstadt G. Osmolar gap hyponatremia in critically ill patients: evidence for the sick cell syndrome? *Crit Care Med.* 2002 (30)5; 1051-5.
- ¹⁴ Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med.* 1982;72(2):339-53.
- ¹⁵ Ali F, Raufi MA, Washington B, Ghali JK. Conivaptan: a dual vasopressin receptor v1a/v2 antagonist. *Cardiovasc Drug Rev.* 2007;25(3):261-79.
- ¹⁶ Lee CT, Guo HR, Chen JB. Hyponatremia in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2000;18(3):264-8.
- ¹⁷ Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med.*2002; 342(21),1581-89.
- ¹⁸ Peng Goh K. Management of Hyponatremia. *Am Fam Physician.* 2004;69:2387-94.
- ¹⁹ Anderson RJ, et al. Hyponatremia: A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med*, 1985,102:164-8.
- ²⁰ Aranalde G, Hiponatremias Hospitalarias. *Rev. Méd Rosario* 2003;69(2):83-96.
- ²¹ Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia--why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(7):374-82.
- ²² Chung HM, et al. Clinical Assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.*1987(97)5;905-8.
- ²³ Feldman JB, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, Lustig RH, Mathias RS, Portale AA, Miller WI, Gitelman SE. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005;352;18:1884-1890.

-
- ²⁴ Loh MS, Carroll HJ. Disorders of sodium metabolism: hypernatremia and hyponatremia. *Crit Care Med*. 1992;20(1):94-103.
- ²⁵ Odzak A, Di Tulio D. Transtornos del sodio. Sistemática de Diagnóstico y Tratamiento en Medicina Interna. Htal C. Argerich. www.intramed.net [11/01/2007].
- ²⁶ Oya S, Tsutsumi K, Ueki K, Kirino T. Reinduction of hyponatremia to treat central pontine myelinolysis. *Neurology*. 2001;57(10):1931-2.
- ²⁷ Metzger BL, DeVita MV, Michelis MF. Observations regarding the use of the aquaretic agent conivaptan for treatment of hyponatremia. *Int Urol Nephrol*. 2008;40(3):725-30.
- ²⁸ Purroy Irurzun C, Castaño Bilbao I, Slon Robledo MF. El tolvaptán, un antagonista de los receptores V2 de la vasopresina. *FMC:Nefrología e Hipertensión*.2007;3 (9):41-49.
- ²⁹ Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C. Tolvaptan, a Selective Oral Vasopressin V 2-Receptor Antagonist, for Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-2112.
- ³⁰ Singer GG, Brenner BH. Alteraciones de Líquidos y electrolitos. 2005. Cap 11. 287-97. 16º edición. Tomo 1. Harrison. Medicina Interna.
- ³¹ Adrogué HJ, Wesson DE. Salt & Water Homeostasis: Volume and Tonicity of Body Fluids. En: *Salt & Water*. 2º Edition. Blackwell Scientific Publications. Boston. 1994:41-71.
- ³² Adrogué H, Madias N. Hyponatremia. *N Engl J Med*.2002; 342(21),1581-89.
- ³³ Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Clin j Am Soc Nephrol*.2008,3:1175-1184.
- ³⁴ GraphPad Prism 1.0. GraphPad Software, Inc. San Diego. USA 1994.
- ³⁵ Botasso O. Lo esencial en investigación clínica. 1º Edición. Edit. Homosapiens. 2002.
- ³⁶ DeVita MV, Gardenswartz MH, Konecky A, Zabetakis PM. Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol*.1990;34(4):163-6.
- ³⁷ Roldán-De la O I, Cano Ramírez C, Prieto Seyffert P, Vázquez Orihuela Y, Toiber D. Hiponatremia: Análisis epidemiológico de una cohorte. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003;48(2):89-96.
- ³⁸ Arandia J, Silvestre Arze R. Epidemiología de la hiponatremia en un Centro Médico Boliviano-Belga. *Rev. Nefrol. Dial y Transpl*.1992;31:9-17.
- ³⁹ Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Apr;44(4):404-8.
- ⁴⁰ Krishnan S, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF. Division of Nephrology, Dept. of Medicine, Lenox Hill Hospital, New York, NY, USA. Failure of intravenous fluid therapies to decrease serum sodium levels in elderly hospitalized patients. *Int Urol Nephrol*. 2002;34(3):409-13.
- ⁴¹ Miller M. Syndromes of excess antidiuretic hormone release. *Crit Care Clin*. 2001;17(1):11-23.
- ⁴² Arroyo V, Colmenero J. Ascitis and Hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current Management. *Journal of Hepatology*.2003;38:569-589.
- ⁴³ Boyer TD, Tolvaptan and Hyponatremia in a patient with cirrhosis. *Hepatology*. 2010;51(2):699-702.
- ⁴⁴ Shah MR, O'Connor CM, Sopko G, Hasselblad V, Califf RM, Stevenson LW. Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE): design and rationale. *Am Heart J*. 2001;141(4):528-35.

⁴⁵ Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, Fonarow GC, DeMarco T, Pauly DF, Rogers J, DiSalvo TG, Butler J, Hare JM, Francis GS, Stough WG, O'Connor CM. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007; 8;167(18):1998-2005.

⁴⁶ Klein L, O'Connor CM, Leimberger JD, Gatis-Stough, Piña L, Felker M, Adams KF, Califf RM, Gheorghide M. Lower Serum Sodium is Associated with Increased Short-Term Mortality in Hospital Patients With Worsening Heart Failure. *Circulation.*2005;111:2454-2460.

⁴⁷ Wu CC, Yeung LK, Tsai WS, Tseng CF, Chu P, Huang TY, Lin YF, Lu KC. Incidence and factors predictive of acute renal failure in patients with advanced liver cirrhosis. *Clin Nephrol.* 2006;65(1):28-33.

⁴⁸ Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenic role of vasopressin. *Ann Intern Med.*1986(102)2;164-8.

⁴⁹ Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.*1995;238(2):97-110.

⁵⁰ Berk L, Rana S. Hypovolemia and dehydration in the oncology patient. *J Support Oncol.* 2006;4(9):447-54.

⁵¹ Barcia RE, Castiglia NI, Villaverde ME, Lanosa GA, Ujeda Mantello CJ, Aguirre M, Borello GJ, Caisson AM. Hiponatremia como factor de riesgo de muerte en pacientes internados por neumonia adquirida en la comunidad. *Medicina (B.Aires).*2006;66(6):505-511.

⁵² Sherlock M, O'sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, Tormey W, Thompson C. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clinical Endocrinology.* 2006, 64,250-254.

⁵³ Chung HM, et al. Postoperative hyponatremia. A Prospective Study. *Arch Intern Med.*1986(146)2;333-6.

⁵⁴ Aranalde G, Hiponatremias Hospitalarias. *Rev. Méd Rosario* 2003;69(2):83-96.