



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MEXICO
BENEFICENCIA ESPAÑOLA I.A.P

EFFECTO DEL USO DE MEDICAMENTOS DE USO FRECUENTE
EN LA INCIDENCIA E INTENSIDAD DE HIPONATREMIA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA :

DRA. GRISELDA RIVERA AGUILAR



HOSPITAL ESPAÑOL

ASESOR: DR. FRANCISCO RUIZ MAZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. FRANCISCO RUIZ MAZA

MEXICO, D.F.

2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Alfredo Sierra Unzueta
Jefe de la División de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México
Beneficencia Española I.A.P.

Dr. Francisco Ruíz Maza
Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México
Beneficencia Española I.A.P.

Dr. Francisco Ruíz Maza
Asesor de Tesis: Profesor Titular del Curso de Medicina Interna
Hospital Español de México
Beneficencia Española I.A.P.

Agradecimientos

Gracias a mis padres, quienes me dieron la vida y me enseñaron su significado. Me han dejado el mejor legado y gracias a su sacrificio me han convertido en lo que ahora soy.

Agradezco a aquellos pacientes a los que hasta el momento he podido evaluar, porque me han honrado con su confianza y han contribuido de forma invaluable en mi preparación al permitirme trabajar por su salud.

Agradezco al Dr. Francisco Ruíz Maza, al Dr. Enrique Shiraishi Sameshima, al Dr. Alejandro Cañizares Macias y al Dr. Miguel Alvarez Mata; porque me han asistido siempre en las decisiones más difíciles, porque me han brindado siempre su apoyo, me han asesorado e impulsado en el camino y gracias a ellos he fortalecido mis conocimientos, me han honrado con su confianza y me han enseñado lo que en ningún libro pude haber aprendido. Gracias por ser siempre y en todo aspecto un ejemplo a seguir y una figura a la que se quisiera poder imitar.

Gracias al Dr. Eduardo Fernandez Campuzano, quien sin su ayuda y apoyo, no hubiera sido posible concretar este proyecto. Gracias por tu amistad y guía.

Gracias a todos los médicos que de una u otra forma me han enriquecido con sus conocimientos, no sólo en el área científica sino en el área afectiva y humana. Profesores, compañeros residentes, amigos internos, con cada uno de ellos tengo una deuda que no podré jamás saldar.

Índice

Resumen	5
Palabras Clave y Abreviaturas	6
Introducción	7
Objetivos, Hipótesis y Diseño del Estudio	43
Material y Métodos	43
Aspectos Éticos	46
Resultados	46
Discusión	59
Conclusiones	61
Bibliografía	61

RESUMEN

ANTECEDENTES:

Las alteraciones del metabolismo del agua y sodio son comunes dentro de un amplio espectro de pacientes; que va desde pacientes asintomáticos a pacientes críticamente enfermos.

La hiponatremia es el trastorno electrolítico mas frecuente en pacientes hospitalizados. Algunos medicamentos (como los diuréticos, antidepresivos y antiepilépticos) se han relacionado como causas establecidas de hiponatremia asintomática o sintomática.

Sin embargo, la hiponatremia ocasionalmente puede desarrollarse durante el tratamiento con medicamentos de uso cotidiano en la práctica.

METODOS:

Se realizó un análisis de pacientes ingresados al servicio de urgencias, encontrándose en los laboratorios de rutina hiponatremia. Se compararon grupos con o sin uso de medicamentos.

RESULTADOS:

Se considero una muestra total de 182 pacientes ingresados al servicio de urgencias desde el 30 de abril del año 2005, al 27 de diciembre del 2006 por cualquier padecimiento, encontrándose en los laboratorios de rutina hiponatremia.

CONCLUSIONES:

La hiponatremia puede resultar en un evento fatal si no es detectado y tratado oportunamente, debe ponerse énfasis en su búsqueda; particularmente en el servicio de urgencias, donde ocurre el primer contacto con el paciente.

Con frecuencia se prescriben fármacos en la consulta diaria, algunos de los cuales son potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia.

Se hace relevante el identificar la ingesta de este tipo de fármacos y su potencial contribución al estado de hiponatremia

Nuestro estudio identifica un alto porcentaje (80%) de enfermos consumiendo estos fármacos, identifica también aquellos medicamentos y sus combinaciones involucradas en la potencial génesis y acentuación de la hiponatremia.

Palabras Clave

Hiponatremia, Medicamentos, Homeostasis del Sodio y del Agua, Producción hipotalámica de ADH, Potenciadores del efecto de ADH, Modificadores del Osmostato, Osmolaridad

Abreviaturas

ADH: Hormona Antidiurética

AINE: Antiinflamatorios No
Esteroides

AMP: Monofosfato de Adenosina

AMPc: Monofosfato de Adenosina
cíclico

ATP: Trifosfato de Adenosina

AVC: Accidente cerebrovascular

AVP: Arginina Vasopresina o ADH

BUN: Nitrogeno de Urea

DNA: Acido Desoxiribonucleico

EEC: Espacio Extracelular

EIC: Espacio Intracelular

EVC: Enfermedad Vascular Cerebral

Glu: Glucosa

H₂O: Agua

IAM: Infarto agudo al miocardio

IBP: Inhibidor de la Bomba de
Protones

IECAs: Inhibidor de la Enzima
Convertidora de Angiotensina

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

IH: Insuficiencia Hepática

IR: Insuficiencia renal

K: Potasio

Na: Sodio

Na s: Sodio sérico

LEC: Líquido Extracelular

LIC: Líquido Intracelular

mEq/dL: Miliequivalentes por decilitro

Osm: Osmolaridad

Osm p: Osmolaridad plasmática

PKA: Proteín kinasa A

SIADH: Secreción Inapropiada de
Hormona Antidiurética

Introducción

Las alteraciones del metabolismo del H₂O y Na son comunes dentro de un amplio espectro de pacientes; que va desde pacientes asintomáticos a pacientes críticamente enfermos. (1)

El sodio, es el electrolito más abundante en los fluidos extracelulares, y además es el catión más osmóticamente activo.

La función celular; tiene como base, el mantenimiento de una tonicidad en los líquidos corporales dentro de un rango fisiológico muy estrecho; para lograr esto, es necesario que exista una correcta función renal y neuroendócrina, ya que ambas regulan tanto el volumen como la osmolaridad del líquido extracelular que baña a las células, mediante la alteración del contenido de sodio y la excreción de agua, principalmente al variar la concentración de sodio plasmático y la reabsorción de agua hacia el EEC.

La hiponatremia significativamente clínica se ha definido arbitrariamente, como un nivel de Na s menor 130mEq/L, aunque las cifras de laboratorio, reportan un nivel ligeramente más alto: por debajo de 136 mEq/L. (2)

La hiponatremia es una complicación clínica de una gran variedad de patologías; que van desde las cirugías programadas, hasta el uso de algunos medicamentos (3)

Es el trastorno electrolítico mas frecuente en pacientes hospitalizados. Algunos medicamentos (como los diuréticos, antidepresivos y antiepilépticos) se han relacionado como causas establecidas de hiponatremia asintomática o sintomática.

Sin embargo, la hiponatremia ocasionalmente puede desarrollarse durante el tratamiento con medicamentos de uso cotidiano en la práctica. (1)

Hacia el 2007 Anderson et. al. reporto que la prevalencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados era de 2.5%, dos tercios de estos, la desarrollaron mientras se encontraban hospitalizados. La tasa de incidencia por día fue aproximadamente del 1%. (4)

Miller et al encontró una prevalencia de hiponatremia de 18% en pacientes bajo el cuidado de una casa de descanso. Aproximadamente, la mitad de los residentes tuvieron hiponatremia, al menos en una ocasión en el periodo de un año.

Puede encontrarse también, hiponatremia significativa en pacientes sanos que han realizado ejercicio de alta resistencia, tales como maratones y triatlones. Se encontró hiponatremia (Na s < 135 mEq/dL) en 13% de los corredores elegidos al azar del Maraton de Boston en el 2002.

El pronóstico asociado a hiponatremia resulta bastante severo. Anderson et al señalaron que la tasa de fatalidad en pacientes hiponatrémicos fue 60 veces mayor que en los pacientes que no desarrollaron esta trastorno. (4)

La comprensión de la fisiopatología del proceso de hiponatremia inducida por medicamentos y los factores de riesgo asociados cobran gran importancia para la prevención y la pronta y efectiva intervención para corregir este trastorno potencialmente fatal. (5)

Desvanecimiento, náusea, cefalea o fatiga y confusión, son síntomas inespecíficos que pueden corresponder casi a cualquier padecimiento; sin embargo, también pueden ser síntomas de hiponatremia.

Aún cuando la presentación clínica de los trastornos del metabolismo del H₂O y Na es inespecífica, las potenciales secuelas neurológicas pueden ser devastadoras.

Estas alteraciones son causadas tanto por el trastorno mismo, como por iatrogenia, al intentar una corrección agresiva de la alteración.

1.-Cuándo debe sospecharse un trastorno hidroelectrolítico y que lo causó?

Para poder responder lo anterior, debe recordarse tres principios básicos:

1.- **El agua:** Tiene la propiedad de moverse entre el EEC y el EIC para mantener un equilibrio osmótico.

El fluido corporal se divide entre dos compartimentos: El intracelular y el extracelular, estos compartimentos se encuentran separados por una membrana, la cual es impermeable a los solutos, pero permeable al H₂O. El H₂O se difunde libremente a través de esta membrana, permitiendo así la creación de Osm.

La Osm, es la medida de la presión que ejerce una solución sobre una membrana semipermeable, comparada con la fuerza que ejercería el H₂O pura (sin solutos). La Osm depende del número de partículas suspendidas en solución, y esta es independiente de la naturaleza de estas partículas, (carga eléctrica y tamaño de la partícula). Por ejemplo; si un mol de NaCl, se disolviera en un litro de H₂O, la solución resultante tendría Osm de 2 osmoles por litro, ya que el NaCl en solución se disocia en Na⁺ y Cl⁻, generándose dos partículas suspendidas en solución, por cada molécula de NaCl; y esto mismo sucede, con todas las partículas que se disocian (estas partículas son las sustancias iónicas).

El soluto efectivo predominante en el EEC es el Na (en el EIC es el K), y su concentración refleja la Osm p.

En general; todas las membranas celulares, (excepto en la médula renal) son totalmente permeables al H₂O, por lo tanto esta se mueve a través de ellas libremente, mientras la presión osmótica sea igual entre ambos compartimentos. Esta propiedad física permite a las neuronas ingresar H₂O en su interior si hay hiponatremia o deshidratarse si hay hipernatremia. Este fenómeno es el responsable de las manifestaciones neurológicas en los casos de trastornos hidroelectrolíticos. Ya que el H₂O tiende a desplazarse hacia donde existen mayor número de partículas suspendidas en solución, en un esfuerzo para equilibrar las concentraciones (y las presiones osmóticas) entre ambos compartimentos. (3)

El mecanismo de ósmosis, juega un importante papel en el movimiento de fluidos y se refiere al movimiento del H₂O dependiente de la diferencia de concentraciones de partículas entre dos compartimentos, y la capacidad permeable de la membrana que los separa. Este movimiento acuoso se denomina ósmosis y la presión que necesita ejercer para llevar a cabo ese movimiento se denomina presión osmótica.

Existen instrumentos de medición para determinar la Osm de una solución cualquiera, pero en el caso de la Osm p, entran en juego otros factores que pueden modificar ésta Osm. Estos factores, después de exhaustivos estudios en fisiología de membranas, son conocidos, permitiendo diseñar una fórmula matemática para el cálculo de la Osm p.

La Osm p se calcula:

$$\text{Osm p} = (2 \times \text{Na}) + (\text{Glu}/18) + (\text{Bun}/2.8) \quad (5)$$

2.-Fisiología del metabolismo del agua

En una persona con función renal normal, el riñón hace esfuerzos para reabsorber o excretar solutos y así mantener una Osm p entre 275 a 290 mmol/kg (o litro de plasma).

El mantenimiento de la Osm p, dentro de este rango, se debe principalmente a la acción de la hormona antidiurética (ADH) o AVP

La ADH se sintetiza en el hipotálamo y se libera a la circulación sistémica por medio de la hipófisis posterior. (3)

Las personas con riñones funcionalmente normales, son capaces de producir orina con una concentración de solutos que va de menos de 100 mOsm/L hasta más de 1000 mOsm/L. Lo anterior, permite un rango de por lo menos 10X en el volumen urinario y por extensión, el consumo de líquidos, mientras se preserva el equilibrio osmolar.

El agua y sus solutos se filtran a nivel del glomérulo y una porción variable de ambos se reabsorbe a nivel del túbulo proximal y la porción delgada del asa de Henle. El manejo de solutos en esta porción de la nefrona, se encuentra a cargo de las células tubulares, y el transporte de H₂O libre se considera pasivo. Sin embargo; la parte ascendente, de la porción gruesa del asa de Henle es impermeable al H₂O y el flujo de solutos en este segmento de la nefrona, permite el atrapamiento de solutos en la médula renal.

El paso final en la formación de orina concentrada ocurre en el túbulo colector.

Si hay orina muy concentrada para excretarse, se encuentra AVP en la circulación y el epitelio del túbulo colector debe responder a esta. (4)

3.-El mecanismo renal para la homeostasis del sodio, funciona en conjunto con los osmorreceptores localizados en el hipotálamo, cerca del núcleo supraóptico. Se sabe que son miembros de la familia de los canales de H₂O, más específicamente del grupo de las acuaporinas 4. Estos osmorreceptores, censan la Osm p y controlan así la secreción de ADH, manteniendo un rango estrecho en el balance de H₂O y la concentración Na s.

La AVP o ADH, es un decapeptido sintetizado en el núcleo supraóptico del hipotálamo y secretado desde la hipófisis posterior. La síntesis y excreción de ADH se encuentran reguladas por mecanismos osmóticos y no osmóticos.

Los mecanismos no osmóticos son múltiples, e incluyen opioides, angiotensina y endotelina, así como algunas citocinas y neurotransmisores. (4)

El riñón conserva H₂O en estados de deshidratación y la excreta si hay un exceso de esta. Si existe una incapacidad renal para diluir la orina, y además hay un exceso en el ingreso de H₂O al organismo se produce hiponatremia. (6)

La membrana luminal del túbulo colector renal, es impermeable al H₂O en ausencia de AVP o ADH. Así, si los niveles de ADH se encuentran bajos en plasma, el túbulo colector reduce progresivamente la Osm y la concentración de Na en la orina final y permite la excreción de grandes volúmenes de orina diluida.

En presencia de ADH, la AVP se une a los receptores V2 renales, éstos a su vez incrementan la conversión de ATP a AMPc por la vía de las proteínas G, se forma así AMP procedente de ATP.

AMPc (por medio de la catálisis realizada por la adenilato ciclasa), activa a la PKA, como resultado de esta desfosforilación; PKA promueve la migración de vesículas citoplasmáticas, conteniendo estas vesículas en su interior a los canales de H₂O (acuaporinas, predominantemente tipo 2) que se insertan en la membrana luminal del túbulo colector dejando pasar H₂O y así reabsorbiéndola al compartimento intravascular y como resultado concentrando la orina. (6)

Así mismo; existen acuaporinas 3 y 4, las cuales se encuentran en la membrana basolateral para la salida de H₂O desde el interior de la célula del túbulo renal, al espacio intravascular. (7)

En condiciones hiposmolares, la secreción de AVP disminuye hasta su nivel basal para reabsorber la menor H₂O libre posible y producir una orina diluída.

Además de los cambios en la Osm p, la hipotensión, la hipovolemia, la náusea, el dolor y la acidosis, pueden disparar la liberación de la AVP empeorando un estado hiposmolar. (8)

El mecanismo de la sed también contribuye a la homeostasis del H₂O, y también puede ser disparado por hipotensión e hipovolemia.

La hipertonidad es el principal disparador de este mecanismo, cambios de tan solo 2 a 3% de la Osm p mayor, desencadenan un importante deseo de beber, el límite osmótico para el mecanismo de la sed en personas sanas es de 290-295 mosm/L. El centro de la sed se encuentra cerca de los osmorreceptores hipotalámicos, pero es anatómicamente indistinguible. (9)

Mecanismos de Hiponatremia

El abordaje clínico de la hiponatremia generalmente inicia excluyendo condiciones en donde no disminuye la Osm p.

Como el Na es el osmol predominante en el LEC, los médicos consideran que la hiponatremia es sinónimo de una reducción en la Osm sérica. Sin embargo, debe descartarse una pseudohiponatremia. Aunque existen varios osmoles que pueden causarla, solo existen dos condiciones en las cuales la pseudohiponatremia es un verdadero artefacto de laboratorio: hiperlipidemias e hiperproteinemia. *Vid infra* (Figura 1)

A diferencia de este mecanismo, cuando existen condiciones en las que hay una sustancia osmóticamente activa, como Glu o manitol, se acumula en el plasma y lleva H₂O hacia fuera del EIC, esta condición también es conocida como un tipo de “pseudohiponatremia”. Sin embargo, en este caso, la concentración sérica de Na y su actividad química, se encuentran realmente deprimidas. (*Vid Infra*) (4)

EVALUACION DE LAS HIPONATREMIAS

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en Estados Unidos. Ocurre en aproximadamente 1% de los pacientes ingresados en el hospital.

Los signos y síntomas de la hiponatremia, se encuentran principalmente relacionados al sistema nervioso central.

Las manifestaciones clínicas tempranas de hiponatremia incluyen: anorexia, letargo y apatía. Otros síntomas más graves incluyen: desorientación, crisis convulsivas, hiporreflexia, déficits neurológicos focales y eventualmente respiración de Cheynes-Stokes. El coma y las crisis convulsivas aparecen cuando la reducción en el Na s alcanza los 120 mEq/Lt.

Los pacientes sintomáticos y con hiponatremia aguda son candidatos a un tratamiento agresivo. Bajo estas condiciones, la hiponatremia se desarrolla tan rápidamente (menos de 48 hr) que el cerebro tiene muy poco margen para la adaptación. Estos pacientes frecuentemente se encuentran en el medio intrahospitalario, donde reciben líquidos parenterales hipotónicos sobre todo en condiciones postoperatorias y como resultado desarrollan hiponatremia.

El abordaje inicial, cuando se encuentra un Na s menor de 135 mosm/L, es medir la Osm s, esto con el fin de asegurarnos que sea un verdadero estado hiposmolar.

Aunque la urea contribuye al valor absoluto de la Osm s medida con osmómetro; y no calculada, ésta no retiene H₂O en el EEC, gracias a su permeabilidad a través de las membranas, por lo tanto no es osmóticamente activa (no contribuye a la tonicidad).

Como la urea es un osmol inefectivo, y no contribuye a la Osm s efectiva, un paciente con hiponatremia, con Osm s normal o elevada, probablemente esté presentando una **pseudohiponatremia**, ya que existen sustancias osmóticamente activas que juegan un papel importante en la determinación de la Osm efectiva (hiperparaproteinemia o hipertrigliceridemia).

Así, existen solutos osmóticamente activos que atraviesan las membranas celulares libremente, por ejemplo, la urea, el metanol, el etanol y el etilenglicol, sin embargo, estas no causan movimiento de H₂O y causan hipertonicidad sin deshidratación celular, ya que no tienen efecto en el Na s total.

El ejemplo típico es el paciente urémico y el paciente intoxicado por etanol.

Osm efectiva = Tonicidad

$$\text{Osm efectiva (tonicidad)} = 2 \times \text{Na}^+(\text{mmol/L}) + \text{glucosa}(\text{mg/dL})/18 \quad (9)$$

Debido a que la consecuencia clínica más importante de la hiponatremia es la aparición de encefalopatía por edema cerebral, es preciso determinar la causa de éste trastorno metabólico en los pacientes, y por ende prevenir su aparición; así como corregir cuanto antes la alteración, si ésta ya se encuentra presente.

Tanto la hiponatremia como la hipernatremia, causan una tasa sustancial tanto de morbilidad como de mortalidad, e irónicamente, su tratamiento incorrecto puede agravar el problema. (1)

Puede presentarse sintomatología más seria, si el contenido de Na^+ disminuye por debajo de 120 mEq/L. Sin embargo; si la hiponatremia o su corrección, es instalada muy rápidamente, las alteraciones neurológicas aparecen aún cuando el cambio en la concentración sérica sea poco importante. (3)

La comprensión de la fisiopatología del proceso de hiponatremia inducida por medicamentos y los factores de riesgo asociados cobran gran importancia para la prevención y la pronta y efectiva intervención para corregir este trastorno potencialmente fatal. (10)

Osmoles cerebrales e hiponatremia

El cerebro es el órgano más susceptible al decremento brusco del Na^+ , ya que se encuentra confinado dentro del cráneo, el cual es una estructura rígida.

En el caso de hiponatremia asociada al ejercicio, síntomas como náusea, vómito y confusión aparecen cuando el Na^+ disminuye a $<129\text{mEq/l}$. Si la hiponatremia se desarrolla lentamente, a lo largo de varios días, las células cerebrales son capaces de adaptarse mediante la liberación de K y otros solutos para mantener el volumen celular.

Se ha demostrado que en hiponatremia crónica, la disminución en la Osm cerebral es compensada por la disminución en electrolitos (K 36%, Na 18% y Cl 18%) y osmolitos orgánicos (23%), incluyendo aminoácidos, mioinositol, fosfato creatina/creatina y otros. La contribución de los osmolitos orgánicos es importante, se considera que constituyen aproximadamente 35% de los solutos intracelulares.

Otra seria complicación cerebral relacionada con hiponatremia es la mielinolisis pontina central.

La mielinolisis pontina central, fue descrita por primera vez por Adam et al en 1959 en pacientes alcohólicos y con desnutrición. Se caracteriza por una pérdida de oligodendrocitos y mielina, con una relativa buena reserva neuronal en la base central del puente, así como en sitios extrapontinos como los ganglios basales y el cerebelo. La asociación entre una rápida corrección de la hiponatremia y mielinolisis pontina central, fue reportada inicialmente por Kleinschmidt-De Masters y Norenberg, y Norenberg et al.

El riesgo de desarrollar mielinolisis pontina central está asociado a la severidad y cronicidad de la hiponatremia y la tasa de corrección de ésta.

La patogénesis de la mielinolisis pontina central no se comprende del todo. Durante la corrección de hiponatremia crónica, un rápido incremento del Na^+ puede conducir a disminución del volumen celular.

Para mantener un volumen celular apropiado, las neuronas toman Na^+ , K y Cl al principio, y después osmolitos orgánicos. Estos osmolitos orgánicos, protegen contra daños hacia las proteínas o al DNA del aumento en la carga iónica intracelular. La reacomulación de algunos osmoles orgánicos como el mioinositol y aminoácidos, es un lento proceso, porque se necesita tiempo para resintetizar nuevos transportadores y reinsertarlos a lo largo de la

membrana. Además la habilidad para reacumular osmoles orgánicos, varía según la región cerebral. (4)

La consecuencia clínica más importante de la hiponatremia es la aparición de encefalopatía por edema cerebral.

Se han realizado numerosos estudios en animales donde se ha demostrado que el tejido cerebral es relativamente resistente al edema osmótico.

En un estado normal, no patológico, el H₂O libre difunde dentro y fuera del EIC para mantener un equilibrio osmótico. La disminución en la Osm extracelular causa movimiento de agua hacia el interior celular, aumentando el LIC y causando edema tisular.

Después de una carga de H₂O el incremento cerebral de esta en las primeras 6 horas, es de aproximadamente solo el 40% del predicho en un modelo ideal de comportamiento; sin embargo, ocurre una discrepancia con este modelo en el mantenimiento de la homeostasis a medida que el tiempo se prolonga.

Dado que tanto el tejido cerebral como el plasma permanecen en equilibrio osmótico constante, esta discrepancia en tiempos, requiere que los procesos homeostáticos se activen inmediatamente después de la instalación del ambiente hiposmolar.

El edema cerebral causa un aumento de la presión intracraneal, ocasionando varios síndromes neurológicos.

Para prevenir esto, entra una primera línea de defensa, un mecanismo de adaptación regulador de volumen.

En la primera fase durante la instalación de la hiponatremia; (dentro de la primera a tercera hora), el LEC cerebral disminuye gracias al desplazamiento del líquido hacia el espacio cerebroespinal, donde es a su vez transportado hacia la circulación sistémica, este proceso es totalmente reversible en estados hiperosmolares.

El mecanismo se debe a un aumento en la presión hidrostática en el espacio intersticial, generando así un gradiente de presiones que provoca el movimiento del fluido al líquido cerebroespinal vía canales extracelulares. Este primer mecanismo de defensa no se ha encontrado en las crías de animales de experimentación, sin embargo; estos tienen una mejor complianza craneal que les permite una expansión del tejido cerebral en caso de edema. Este mismo fenómeno sucede con las personas añosas, ya que la atrofia cortical, deja un espacio intracraneal que puede utilizarse en caso de edema cerebral.

Si continúa la hiposmolaridad sérica, el cerebro sufre una segunda adaptación, que aunque mas lenta, inicia en el transcurso de algunas horas del inicio de la hiponatremia; esta funciona mediante la pérdida de solutos intracelulares, principalmente K.

Mientras que un decremento cerebral de Na y Cl puede medirse dentro de los primeros 30 minutos de su pérdida, el decremento en el K cerebral solo puede medirse 3 horas después de iniciada la hiposmolaridad sérica.

Un estado hiposmolar mucho mas prolongado llegaría a la casi normalización del contenido de H₂O cerebral.

Si se miden los electrolitos monovalentes en el cerebro después de 72 horas y 21 días de hiposmolaridad, se encontrará que a pesar de la diferencia en tiempos de las mediciones, la disminución en la concentración cerebral de estos electrolitos, es mucho menor a la concentración esperada conforme al grado de regulación del volumen celular. De hecho, se

ha demostrado en varios estudios, que la pérdida de electrolitos cerebrales es más o menos similar entre varios de éstos (Na^+ , Cl^- , K^+ , P^{2+} etc) y se limita a un 15% a 20% de pérdida total.

No obstante, otros osmoles, principalmente aquellos de naturaleza orgánica parecen estar involucrados en este proceso. Aunque en los estudios con ratones, se ha encontrado que en caso de hiposmolaridad sérica todos los aminoácidos cerebrales disminuyen en aproximadamente 50%, la disminución es mas importante en el aminoácido taurina (aproximadamente 70%) y es un hecho también que la pérdida de aminoácidos tiene una mayor contribución en la regulación del volumen cerebral que la pérdida de K.

La pérdida de solutos orgánicos, es una respuesta tardía, pero correlaciona con el momento en el tiempo en que se alcanza la normalización del contenido de H_2O cerebral.

Este mecanismo de adaptación, tiene particular relevancia en los estados de hiposmolaridad severa, ya que aun en estos casos la pérdida de electrolitos cerebrales se limita a aproximadamente al 20% y principalmente cuando la pérdida de estos puede encontrarse limitada, como por ejemplo en hipokalemia (nivel bajo de K).

Esta estrategia disminuye la osmolaridad intracelular cerebral sin una ganancia sustancial de H_2O . Si la hiponatremia persiste, el cerebro elimina osmoles orgánicos, como fosfocreatina, mioinositol y aminoácidos como glutamina y taurina. La pérdida de estos solutos disminuye aún más el edema cerebral.

Si se pierde esta respuesta adaptativa o falla en un momento dado, el paciente con hiponatremia sufrirá un grave edema cerebral y sus consecuencias neurológicas (síndrome de desmielinización osmótica). (11)

Los pacientes que se han adaptado a la hiponatremia, se encuentran en riesgo de desarrollar desmielinización osmótica, esto si la hiponatremia es excesiva o si esta se ha corregido muy rápido. El aumento en la osmolaridad plasmática causa una pérdida excesiva de H_2O cerebral en cerebros previamente adaptados. (7)

Se ha observado en animales de experimentación, que si en estos (previamente isosmolares) se produce un aumento súbito en la Osm extracelular, con la consecuente pérdida de H_2O cerebral dentro de los 30 minutos siguientes, esta pérdida es mucho menor que en la esperada en un modelo osmolar ideal. Esto se explica por que la pérdida cerebral de H_2O es minimizada gracias a la acumulación de Na, Cl y K. La mayor parte de estos osmoles entran al cerebro debido a un aumento del liquido cerebroespinal hacia este (se desplaza en sentido contrario a los estados hiposmolares), mientras que la entrada de K es consecuencia de la recaptura celular de este catión desde el plasma hacia el interior celular cerebral.

Durante el tratamiento de los estados hiposmolares (hiponatremia), ocurre una secuencia de eventos análoga a la que acabamos de describir.

El incremento en la osmolaridad plasmática que acompaña a la corrección de una hiponatremia crónica se refleja en el cerebro, el cual, para este momento ya se encuentra adaptado a la condición de hiposmolaridad sérica, obliga al órgano a revertir el proceso adaptativo tan pronto como sea posible, con el fin de prevenir la deshidratación.

El proceso adaptativo de regulación de volumen cerebral en este caso, probablemente no se desarrolle correctamente; debido quizá a la pérdida preexistente de solutos.

En el estudio de Verbalis et al, se observó que después de 5 días de hiponatremia, un incremento en la Osm_p produjo más deshidratación cerebral en humanos que en los modelos de ratones. De hecho, se demostró que la disminución en el contenido de agua cerebral por miliosmol de cambio en la Osm_p es mucho mayor en modelos de ratones crónicamente hiponatremicos (0.72 vs 0.4 ml/100 gr de peso seco/ $mOsm$) que en los ratones control.

El mecanismo responsable de la deshidratación cerebral, parece deberse a la lenta recuperación del K cerebral y más importantemente al retraso en la aparición de osmoles orgánicos.

Mientras que en los modelos experimentales, se ha demostrado que los cerebros de ratones sucumben por hiponatremia no tratada, debido a las lesiones patológicas que se producen, se ha documentado ampliamente en la literatura que la corrección agresiva de la hiponatremia y por consecuencia del estado hiposmolar, se asocia a mielinolisis pontina central, o más específicamente a lesiones desmielinizantes cerebrales, llamadas en conjunto Síndrome de desmielinización osmótica.

Este síndrome se caracteriza por una decoloración y granulación simétrica, en la línea media de forma focal bien delimitada, que refleja desmielinización en la base central pontina, rodeada de tejido cerebral normal.

Wright et al, encontró que el 10% de los pacientes presentan también lesiones extrapontinas, por ejemplo, en los ganglios basales, en la cápsula interna, en el cuerpo geniculado lateral o en la corteza.

Las lesiones extrapontinas parecen ser más comunes en el síndrome asociado a hiponatremia. En el estudio de Wright, todos los pacientes incluidos (12 de 12) con mielinolisis extrapontina, tenían alteraciones electrolíticas. También se describieron 6 pacientes con desmielinización del ganglio geniculado lateral únicamente, y esta asociado a síndrome de desmielinización osmótica.

De manera semejante, en 2 pacientes del estudio de Sterns se encontraron lesiones extrapontinas en las autopsias y muchos otros mediante resonancia magnética en un estudio más reciente.

A pesar de la presencia universal de lesiones pontinas, probablemente el uso del término "Síndrome de desmielinización osmótica cerebral" sea más apropiado.

Recapitulando lo anteriormente expuesto: ya que cuando la disminución en el Na_s es muy rápida, (algunos autores argumentan que esto se refiere a una disminución del Na_s a una tasa mayor a 0.5 mEq/lt/hr), el mecanismo de adaptación cerebral es superado en velocidad con un riesgo de edema cerebral importante, como ya se explicó previamente.

En hiponatremia crónica (>48hr), la corrección promueve la recaptura de los diferentes solutos perdidos durante el proceso de instalación de la hiponatremia. Sin embargo; la recaptura y normalización del contenido intracelular de solutos es un lento proceso, el cual dura de 5 a 7 días y esto, es especialmente cierto para los osmoles orgánicos.

La rápida corrección de una hiponatremia crónica, induce una sobrecarga inmediata del contenido cerebral de Na, Cl y H₂O en un periodo de 24 horas y una carga no exponencialmente, pero si mucho mayor a las 48 horas. Este exceso de electrolitos contenidos en el cerebro, se encuentra localizado en mayor medida en el EIC.

Esta “hiperionización” del EIC, es poco tolerada por la célula, especialmente cuando aparece simultáneamente a una depleción de osmoles orgánicos, como por ejemplo el mioinositol.

Los síntomas producidos por hiponatremia *per se* o por la rápida corrección de la misma, pueden tener un amplio espectro, y pueden encontrarse ausentes a pesar de los cambios patológicos cerebrales evidentes y clásicos para el síndrome, y este último puede mejorar e incluso desaparecer.

Las principales manifestaciones de la enfermedad; resumidas por Brennan y Ayus recientemente, incluyen las siguientes:

- Alteraciones motoras que insidiosamente progresan a cuadriplejia flácida y ocasionalmente se acompaña de parálisis respiratoria.
- Las alteraciones en los nervios craneales se manifiestan como parálisis pseudobulbar.
- Alteraciones del estado mental incluyendo cambios de conducta, depresión del sensorio, letargia y coma.

Las crisis convulsivas son poco comunes.

Las manifestaciones clínicas de las lesiones extrapontinas son raras, aparentemente por que las manifestaciones mas dramáticas del involucro pontino, las enmascaran; esta observación fue descrita por Dickoff y Co.

El síndrome de mielinolisis tanto pontina como extrapontina, resulta fatal en 3 a 5 semanas, sin embargo; hay sobrevivientes, con severas secuelas neurológicas.

La resonancia magnética resulta de utilidad en estos pacientes, no obstante esta puede verse normal en los estadíos muy tempranos, con aparición de las lesiones de 2 a 3 semanas después.

No debe confundirse la encefalopatía anoxo-isquémica por crisis convulsivas secundarias a la hiponatremia, del trastorno desmielinizante resultado de la corrección de esta.

Los estados de hiponatremia prolongada no se relacionan a mielinolisis; por lo que, la hiponatremia no es la causa de ésta, pero si es necesaria su presencia para que la mielinolisis se desarrolle.

Ayus y Co. concluyeron después de múltiples estudios y debates con otros investigadores, que un incremento en el Na s mayor a 25 mEq/Lt en las primeras 48 hr, sin una velocidad

de corrección específica, es el principal factor de riesgo en la producción de lesiones cerebrales; más tarde encontraron que, la corrección con solución hipertónica con un cambio de 34 ± 10 mM/24 hr se asocia a una alta mortalidad (68% a 88%)

También Verbales y Martínez, encontraron que no solo es la velocidad de la corrección, sino, también la magnitud de ésta, la que lleva a mielinolisis pontina.

Más tarde discutiremos la manera correcta de corregir una hiponatremia.

Sensibilidad al daño por hiponatremia según el género

Existen también, factores predisponentes para desarrollar alteraciones neurológicas en presencia de desequilibrios hidroelectrolíticos, las mujeres son más susceptibles que los hombres a desarrollarlas en presencia de hiponatremia.

De hecho, Arieff encontró que el 88% de 75 pacientes postoperados con hiponatremia, fueron mujeres, además; de los pacientes que desarrollaron daño neurológico, solo con una excepción; todos los hombres se recuperaron completamente, mientras que más del 50% de las mujeres fallecieron o quedaron con secuelas neurológicas.

Existen estudios en modelos animales, donde se demostró que la adaptación cerebral para la hiponatremia es más eficiente en hombres que en mujeres, por lo que presentan menos edema cerebral.

La pérdida de K intracelular, resulta crucial en este proceso, y ésta pérdida no solo ocurre en las células cerebrales, sino, que también ocurre en los linfocitos expuestos a medios hipotónicos.

La disminución en el flujo de K, probablemente sea debida al efecto de la progesterona, que inhibe la bomba sodio/potasio-ATPasa, o por una disminución en el flujo del líquido cerebroespinal o por una alteración en la permeabilidad vascular en las mujeres.

Existen en resumen dos evidencias claras, la susceptibilidad evidente de las mujeres postoperadas a desarrollar hiponatremia, y en mujeres añosas la susceptibilidad a desarrollarla con el uso de tiazidas.

Sin embargo, ambos sexos tienen el mismo riesgo para desarrollar lesiones neurológicas una vez que se ha instalado la hiponatremia, y de estos, los pacientes con alteraciones preexistentes, entre ellas las más frecuentes: alcoholismo y desnutrición. Por lo tanto las personas con alteraciones metabólicas subyacentes o con lesiones del sistema nervioso central de base, son particularmente susceptibles al daño osmótico.

La hipokalemia, es un hallazgo frecuente entre los pacientes con alto riesgo para desarrollar mielinolisis pontina central, aunque no se ha demostrado su participación directa, esta catión es importante en la respuesta cerebral a la hiponatremia, ya que es posible que su depleción altere la respuesta cerebral. (12)

En un estudio de seguimiento, se demostró que aunque tanto hombres como mujeres son igualmente susceptibles a desarrollar hiponatremia, y encefalopatía hiponatrémica postquirúrgica, las mujeres son 25 veces más propensas a fallecer o quedar con secuelas

cerebrales permanentes. En un análisis posterior, se encontró que el riesgo se encuentra solo en mujeres menstruantes.

La sensibilidad aumentada al daño hiponatremico en mujeres, también se ha observado en la hiponatremia asociada al ejercicio. En una serie de 7 casos de hiponatremia asociada al ejercicio, 5 fueron mujeres.

En otro estudio, Davis y colaboradores reportaron a 15 corredores de maratón que desarrollaron hiponatremia sintomática ($Na^+ < 122$); solo uno era hombre.

Ante estas observaciones, se ha desarrollado un gran interés acerca de los mecanismos en los cuales se basa la susceptibilidad al daño por hiponatremia y el género. Hasta la fecha, como ya se mencionó, parece ser que las hormonas femeninas alteran la regulación del volumen neuronal en respuesta a la hiposmolaridad y sensibilizan la vasculatura cerebral las acciones vasoconstrictoras de la vasopresina. (4)

Pacientes hiponatrémicos en riesgo de complicaciones neurológicas

Edema cerebral agudo

- Mujeres postoperadas en periodo de menstruación
- Mujeres añosas con uso de tiazidas
- Niños
- Pacientes con polidipsia psicógena
- Pacientes hipoxémicos

Síndrome de desmielinización osmótica

- Alcohólicos
- Pacientes con desnutrición
- Pacientes con hipokalemia
- Pacientes quemados
- Mujeres añosas consumidoras de tiazidas

Tabla 1. Tomada y adaptada de Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1599-1607. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1599-1607.

EVALUACION DE LAS HIPONATREMIAS

Los signos y síntomas de la hiponatremia, se encuentran principalmente relacionados al sistema nervioso central, como se explicó anteriormente. Las manifestaciones clínicas tempranas de hiponatremia incluyen: anorexia, letargo y apatía.

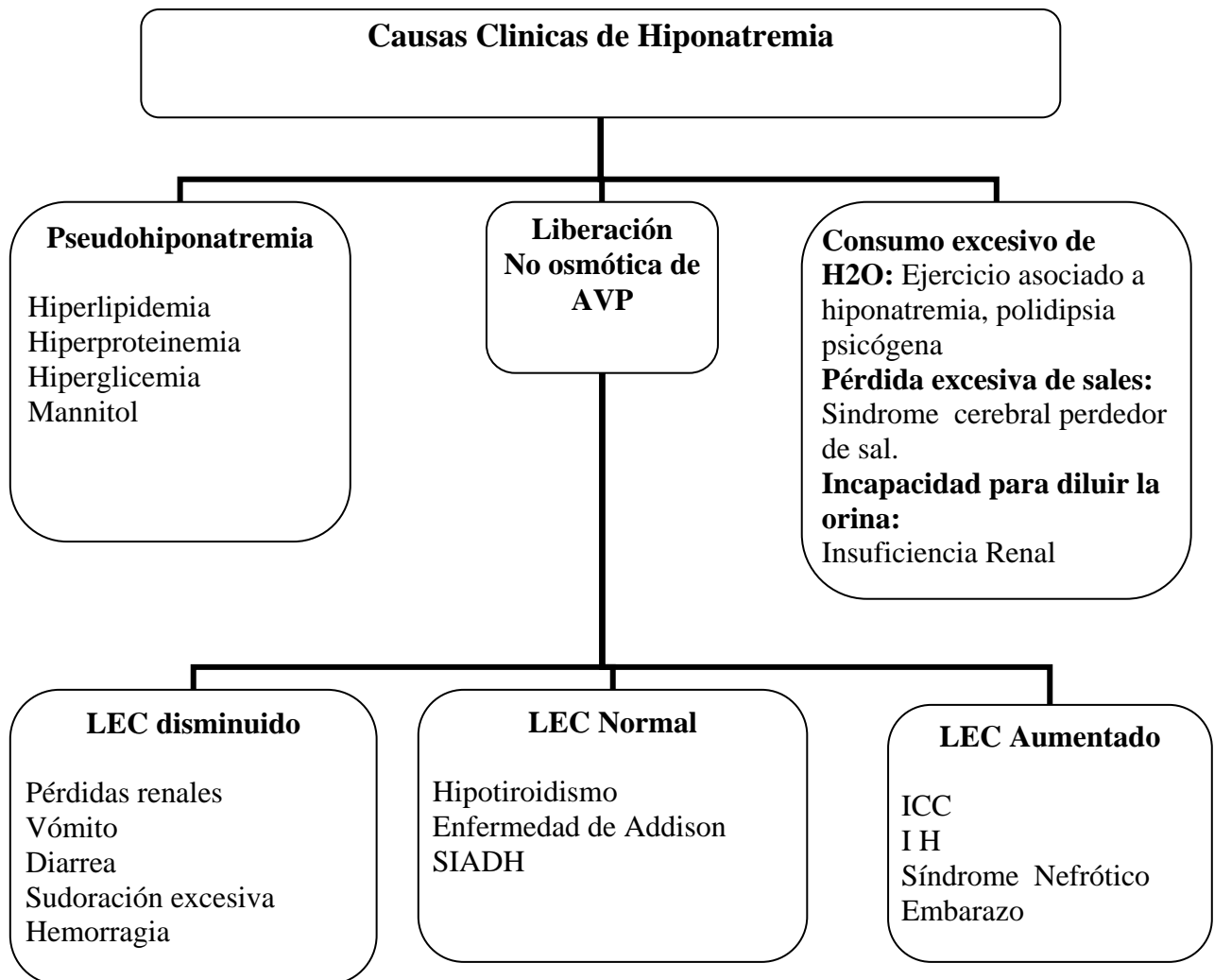


Figura 2. Abordaje clínico de la hiponatremia basado en la evaluación de la volemia. Tomada y adaptada de Lien, Y., Shapiro, J., Hyponatremia: Clinical Diagnosis and Management. The American Journal of Medicine (2007) 120, 653-658.

Una vez que las condiciones expuestas anteriormente, (figura 2), se hayan excluido, se debe determinar si existe una liberación de vasopresina no osmótica, ya que esta es un hallazgo común. Clínicamente, estas situaciones se agrupan en base al estado de volemia del LEC.

Los pacientes con hiponatremia y EFC disminuido; generalmente tienen sudoración excesiva, pérdidas gastrointestinales, pérdidas renales o causas hemorrágicas. Los pacientes con volumen de ECF normal, desarrollan hiponatremia por deficiencia de cortisol, deficiencia de hormonas tiroideas o por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, la cual a su vez, puede ser causada por una variedad de condiciones.

(Figura 2) (4)

Ocasionalmente, se encuentra más de un mecanismo implicado. Por ejemplo, los pacientes con paraplejia o cuadriplejia, son propensos a desarrollar hiponatremia, especialmente cuando adquieren una neumonía o una infección de vías urinarias. Estos pacientes tienden a tener un LEC disminuido y una secreción apropiada de ADH.

Con una infección o un stress, la liberación adicional de ADH puede resultar inapropiada y así dar como resultado una hiponatremia severa.

Existen pocas condiciones en las cuales la liberación no osmótica de AVP no se encuentra presente o no juega un papel importante:

1.- El síndrome Cerebral perdedor de sal, es un trastorno asociado a déficit severo de Na causado por una liberación excesiva de péptido natriurético cerebral. Esto se ha reportado en una variedad de patologías del sistema nervioso central, especialmente en hemorragia subaracnoidea, meningitis tuberculosa y cirugías cerebrales.

2.- La IR crónica puede causar hiponatremia por la incapacidad para diluir o concentrar la orina por disminución (en ocasiones a cero) en la liberación de solutos y H₂O a la porción gruesa de la zona ascendente del asa de Henle. Ante este panorama, la Osm del paciente se vuelve casi totalmente dependiente a corto plazo de la ingestión de H₂O libre y solutos.

3.-La polidipsia psicógena, o potomania, se refiere a un estado en el cual la función renal se encuentra normal y se produce orina diluida; pero la ingesta de H₂O, sobrepasa las capacidades del riñón y el Na s se vuelve diluido. Este mecanismo, generalmente (pero no siempre) ocurre en pacientes con problemas psiquiátricos severos o cuando hay un consumo importante de etanol. En este último caso, la disminución en la Osm juega un importante papel en la patogénesis.

4.-La hiponatremia asociada al ejercicio, es causada principalmente al exceso en el consumo de líquidos. La ganancia sustancial de peso durante una carrera, es el único factor importante asociado a hiponatremia.

Sin embargo, no todos los atletas hiponatrémicos ganan peso; en este caso, la liberación no osmótica de AVP tiene un papel importante en la hiponatremia asociada al ejercicio.

Por ejemplo, el dolor y el stress originados durante la carrera, pueden inducir la liberación de AVP.

Siegel et al reportó que 43% de los pacientes con hiponatremia asociada al ejercicio tienen niveles de ADH compatibles con SIADH.

Los autores especularon que la liberación de interleucina-6 desde el músculo durante la rabdomiolisis, puede estimular la secreción de ADH.

Noakes et al propusieron que el fracaso en la movilización osmóticamente inactiva de Na de las reservas internas, como el hueso, también contribuyen a la hiponatremia asociada al ejercicio. Sin embargo, no existe evidencia que sustente esta hipótesis. (4)

Papel de la AVP en el desarrollo de hiponatremia

La mayoría de los estados hiponatrémicos se caracterizan por niveles inapropiadamente elevados de AVP.

Como ya se mencionó, la secreción de AVP normalmente se estimula por:

1. El aumento en la Osm p, por medio de la activación de los osmorreceptores localizados en el hipotálamo anterior.
2. Mediante la disminución del volumen sanguíneo o la presión arterial por la activación de los barorreceptores de alta y baja presión localizados en el seno carotídeo, en el arco aórtico, en el atrium cardíaco y el sistema venoso pulmonar.

Cuando la Osm disminuye a un límite osmótico genéticamente determinado, el nivel de AVP en plasma se torna indetectable y la excreción renal de agua libre de solutos (aquaresis) resultante, previene mayores decrementos en la Osm p.

La incapacidad para suprimir la AVP cuando existe una Osm por debajo del límite osmótico, resulta en retención hídrica e hiponatremia; si es que el consumo de líquidos hipotónicos resulta suficiente para provocarla.

En el SIADH, a pesar de la hiposmolaridad, la liberación de AVP no se encuentra completamente suprimida, esto debido a una gran variedad de causas, incluyendo liberación de AVP ectópica por algunas neoplasias.

La persistencia en la liberación de AVP debido a un estímulo no osmótico es predominantemente responsable de la retención hídrica e hiponatremia hipovolémica., de la misma manera que sucede en trastornos productores de edema, como ICC o cirrosis.

Ya que la AVP tiene un papel importante en la retención anormal de H₂O, todos los pacientes con hiponatremia y niveles inapropiadamente elevados de AVP para la Osm de ese momento, son candidatos potenciales para someterse a tratamiento con agentes que bloqueen la acción de la AVP sobre la función antidiurética renal. (14)

Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona antidiurética. (SIADH)

Diagnóstico:

Osmolaridad plasmática baja

Osmolaridad urinaria no diluida (>100mosm/L)

Excluir enfermedad renal

Excluir patología prerrenal

Clínica

Sodio urinario >20 mEq/L

Excluir Endocrinopatías

Hipotiroidismo

Adisson

Causas frecuentes:

Drogas (Narcóticos, Nicotina)

Tumores

Otros procesos del Sistema Nervioso Central

Procesos pulmonares

Stress

Tabla 2 Tomada y adaptada de Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. Diabetes Res Clin Pract 1996; 34:23-27

Clasificación y Diagnóstico Diferencial

La presencia de una hiposmolaridad significativa, se traduce en un exceso de H₂O con respecto a los solutos en el LEC. Ya que el H₂O se mueve libremente entre el LEC y el LIC, se encuentra también un exceso de H₂O corporal total con respecto a la cantidad corporal total de solutos.

Diferenciación entre la Hiponatremia Hipotónica de otras causas de Hiponatremia

La Osm de los fluidos corporales, normalmente se mantiene dentro de límites establecidos mediante la secreción osmóticamente regulada de AVP y mediante el mecanismo de la sed. Aunque la Osm p basal puede ser variable entre individuos, el rango entre la población general bajo condiciones normales de hidratación es entre 280 y 295 mOsm/Kg de H₂O.

Sin embargo, la Osm total no siempre es equivalente a la Osm efectiva, esta última comúnmente conocida como tonicidad plasmática.

Solo los solutos impermeables a la membrana celular y que permanecen relativamente compartimentalizados dentro del EEC, son solutos efectivos, ya que estos son capaces de crear gradientes osmóticos a través de las membranas celulares, afectando así el movimiento osmótico de H₂O entre los EIC y EEC.

Como consecuencia, la concentración de los solutos efectivos en el plasma debe usarse para determinar si hay hiposmolaridad clínicamente significativa.

Aunque la hiponatremia y la hiposmolaridad son frecuentemente sinónimos (El Na y sus iones acompañantes son los principales solutos plasmáticos efectivos), existen 2 situaciones donde la hiposmolaridad y la hiponatremia son discordantes:

- 1.- Pseudohiponatremia
- 2.- Hiponatremia isotónica o hipertónica

(14)

1.-Pseudohiponatremia

Por ejemplo; en un paciente con cetoacidosis diabética, la Glu no cruza las membranas celulares, y por su sola presencia en el LEC causa movimiento de H₂O desde el interior celular al EEC, llevando a deshidratación celular, al aumentar el contenido de H₂O libre en el espacio intravascular, y por lo tanto disminuyendo el Na s.

Esto puede entenderse como una traslocación a nivel celular, ya que el nivel de Na s no refleja los cambios del H₂O corporal total, sino más bien el movimiento de H₂O desde el EIC hacia el EEC, como ocurre con la glicina, esta última se usa como solución durante las resecciones transuretrales de próstata y las cirugías endometriales.

Si existe hiponatremia debido a otros solutos en el plasma y que son osmóticamente activos se dice que existe una **pseudohiponatremia**. *Vid supra*

Una mejor explicación sería la siguiente:

Existen varias situaciones clínicas que dan como resultado una pseudohiponatremia, en estos casos el tratamiento del trastorno hidroelectrolítico puede no ser urgente o incluso ninguno.

Como ya se mencionó someramente en párrafos anteriores, cuando hay pseudohiponatremia, el Na s medido por el laboratorio, da un resultado disminuido, pero el Na s contenido en el plasma no es hipotónico; es decir, encontrándose la Osm normal o incluso aumentada (Osm medida con un osmómetro, no calculada).

La pseudohiponatremia ocurre cuando la fase sólida del plasma (la fase sólida normal del plasma sin solutos patológicos es de aproximadamente 6 a 8%) se encuentra incrementada por grandes cantidades de lípidos o proteínas, por ejemplo, en hipertrigliceridemias o paraproteinemias.

Al explicar mejor el fenómeno de pseudohiponatremia, este resulta del desplazamiento del H₂O por otras moléculas, que ocupan un lugar en la solución (plasma) en relación al Na, provocando así un artefacto de medición; ya que, el contenido de H₂O y por lo tanto de Na, se encuentra disminuido en la muestra, siendo estos desplazados por las moléculas ya mencionadas (lípidos, proteínas, etc).

La concentración de Na con respecto al H₂O es normal, pero el resultado analítico es expresado como mmol/L de suero; así la Osm en esta situación se determina como la cantidad de partículas contenidas en un kilogramo (o para fines prácticos un litro) de H₂O independientemente que se trate de Na, proteínas o lípidos. Entonces la consecuencia, es una medición errónea en el contenido total de Na.

Recientemente, se ha demostrado, que al analizar la muestra con un electrodo específico para potenciometría directa de Na (para este electrodo no se necesita dilución de la muestra), no se registran artefactos en el análisis, aun en pacientes con hiperparaproteinemia o hiperlipidemia, ya que éste instrumento, es específico para Na y no mide mas que la cantidad de éste ión suspendido en suero, eliminando así la lectura errónea. (9)

2.- Hiponatremia isotónica o hipertónica

La hiponatremia con Osm normal o incluso incrementada, ocurre cuando existen solutos efectivos diferentes al Na presentes en el plasma. La hiperosmolaridad inicial producida por solutos adicionales causa un movimiento osmótico de H₂O desde el EIC al EEC, lo cual a su vez, produce un decremento dilucional en el Na s.

Esta situación se observa comúnmente cuando hay hiperglucemia. *Vid supra*

Dependiendo de la severidad de la hiperglucemia y de la duración y magnitud de la glucosuria osmótica, estos pacientes se encuentran más bien hipertónicos, a pesar de la hiponatremia. Ante este escenario, la Osm debe medirse de manera directa o corrigiendo el cálculo para hiperglucemia.

Cuando los solutos en plasma son manitol o medio de contraste, la medición debe hacerse directa.

Patogénesis de la Hiponatremia Hipotónica

Ya que el H₂O se mueve libremente entre el EIC y EEC, la Osm suele ser equivalente entre estos dos compartimentos.

Como la totalidad de los solutos corporales consta de electrolitos, comúnmente llamados Na intercambiable en el LEC y K intercambiable en el LIC ambos junto con sus iones asociados, la Osm corporal total resulta de la función de los siguientes parámetros:

$$\text{OSM}_{\text{LEC}} = \text{OSM}_{\text{LIC}} = \frac{(\text{solutos del LEC} + \text{solutos del LIC})}{\text{H}_2\text{O corporal}}$$

H₂O corporal

$$= \frac{(2 \times \text{Na} + 2 \times \text{K} + \text{solutos no electrolíticos})}{\text{H}_2\text{O corporal}}$$

H₂O corporal

Tomado y adaptado de Verbalis, G., Goldsmith, S., Greenberg, A. et al. Hyponatremia treatment Guidelines 2007: Expert panel Recommendations. The American Journal of Medicine 2007;120(11A):S1-S21

Según lo anteriormente expuesto, la presencia de hiposmolaridad plasmática y por lo tanto hiponatremia hipotónica, indica la presencia de un exceso relativo de H₂O con respecto a solutos en el LEC. Esto puede ser producido tanto por un exceso en el H₂O corporal, como por depleción de solutos, tanto como Na y K, con respecto al H₂O corporal.

La anterior descripción tiene el fin de simplificar, ya que la mayoría de los estados hiposmolares incluyen ambos componentes (solutos disminuidos y H₂O aumentada). No obstante, el conceptualizarlo resulta útil para entender los mecanismos en los cuales se basa la patogénesis de la hiposmolaridad, y es útil para elegir el tratamiento adecuado para los trastornos hiposmolares.

Clasificaciones y diagnóstico de la hiponatremia hipotónica

El diagnóstico definitivo para la causa subyacente de la hiponatremia, no siempre es posible en el momento de la presentación de ésta. Sin embargo; en la mayoría de los casos, puede hacerse un diagnóstico presuntivo en base a la evaluación clínica de la volemia del paciente y la excreción urinaria de Na. Esto permite categorizar la causa y así, iniciar un tratamiento y hacer una evaluación diagnóstica posterior.

A continuación, se describirán los criterios diagnósticos, las causas más comunes y la fisiopatología de las principales clasificaciones de la hiponatremia hipotónica en base al estado de volemia del paciente:

1.- Hiponatremia hipovolémica

2.-Hiponatremia euvolémica

3.- Hiponatremia hipervolémica

Hiponatremia hipovolémica

La presencia clínicamente detectable, de una disminución en el volumen del LEC, refleja hipovolemia, y algún grado de depleción de solutos.

La hiponatremia con depleción de volumen puede presentarse en varios contextos (Tabla 3):

1.- Ya que el volumen intravascular no puede medirse fácilmente de manera directa, la hipovolemia generalmente se diagnostica clínicamente a través de la historia, el examen físico y los exámenes de laboratorio.

Los pacientes con signos clínicos de hipovolemia (ej. Ortostatismo, mucosas secas, turgencia dérmica disminuída) deben considerarse depletados de volumen, a menos que exista otra explicación para esto.

Cuando se encuentren disponibles, las mediciones hemodinámicas pueden corroborar la sospecha clínica.

Aumentos en el BUN, creatinina, relación BUN/Creatinina y del nivel de ácido úrico, son datos de laboratorio útiles en presencia de depleción de volumen. Sin embargo, estos datos no son ni sensibles ni específicos y además pueden verse afectados por otros factores (por ej. Baja ingesta de proteínas, uso de glucocorticoides). La excreción urinaria de Na resulta más útil.

Un punto de corte del Na urinario podría ser <30 mmol/L en pacientes con hiponatremia hipovolémica, a menos que sea el riñón el sitio de pérdida de Na.

Cuando la evaluación clínica es ambigua, intentar expandir el volumen puede ser útil para establecer el diagnóstico y además ser terapéutico si la depleción de volumen es la causa de la hiponatremia.

Después de 0.5 a 1 L de infusión de solución isotónica (NaCl 0.9%), los pacientes hiponatremicos hipovolémicos comienzan a corregir la hiponatremia sin presentar signos de sobrecarga hídrica.

En cambio, en los pacientes con SIADH, el Na urinario puede verse aumentado, pero el Na se mantiene sin cambios o disminuir mientras el H₂O administrada es retenida y la carga de Na excretada en un pequeño volumen de orina concentrada. (14)

Causas de hiponatremia hipovolémica

Perdidas renales de Na con retención hídrica

- Tratamiento con Diuréticos
- Síndrome cerebral perdedor de sal
- Deficiencia de mineralocorticoides
 - Autoinmune
 - Solo adrenal
 - Endocrinopatía poliglandular
 - Hemorragia adrenal
 - Meningococemia
 - Idiopática
 - Infección
 - Tuberculosis
 - Hongos
 - Citomegalovirus
 - Deficiencias enzimáticas adrenales (hiperplasia adrenal congénita)
- Nefropatía perdedora de sal
- Bicarbonaturia. glucosuria. cetonuria

Perdidas extrarrenales de Na con retención hídrica

- Pérdidas gastrointestinales
 - Vómito
 - Diarrea
- Pérdidas al tercer espacio
 - Obstrucción intestinal
 - Pancreatitis
 - Trama muscular
 - Quemaduras
- Pérdida por sudoración
 - Ejercicio extenuante

Tabla 3 Tomada y adaptada de Verbalis, G., Goldsmith, S., Greenberg, A. et al. Hyponatremia treatment Guidelines 2007: Expert panel Recommendations. The American Journal of Medicine 2007;120(11A):S1-S21

Hiponatremia euvolémica

Muchos diferentes trastornos hiposmolares, pueden presentarse clínicamente con un volumen del LEC normal o euvolemia, esto en parte porque es difícil detectar pequeños cambios en el estado de volemia usando métodos clínicos estándar de evaluación. La mayoría de los pacientes con hiponatremia tienen euvolemia clínica, en parte porque hay un gran número de enfermedades asociadas a SIADH. (Tabla 4)

La euvolemia también generalmente se diagnostica clínicamente por la historia, el examen físico y resultados de laboratorio. Los pacientes sin signos clínicos de depleción de volumen o de expansión de volumen (edema subcutáneo, ascitis) deben considerarse euvolémicos.

Los estudios de laboratorio muestran BUN normal o elevado y ácido úrico sérico bajo. También en este estado el Na urinario es de utilidad, el punto de corte debería ser ≥ 30

mmol/L en los pacientes con hiponatremia euvolémica, a menos que exista decremento de Na secundariamente. Cuando el Na urinario es < 30 mmol/L, debe intentarse una carga con solución isotónica. *Vid supra*.

Hiponatremia hipervolémica

La presencia clínica de un aumento en la volemia generalmente indica hipervolemia por aumento del Na corporal en algún grado. En estos pacientes, la hiposmolaridad resulta de una sobre expansión del H₂O corporal secundaria a una reducción en la excreción de H₂O, frecuentemente causada por la disminución en el volumen arterial efectivo. Los aumentos posteriores en la reabsorción del filtrado glomerular, no solo en la nefrona proximal, sino también en los túbulos colectores mediante el estímulo de la AVP.

La hiponatremia con aumento en el volumen en el EEC puede deberse a una gran variedad de enfermedades. (Tabla 4)

El exceso en la volemia se diagnostica clínicamente. Los pacientes con signos clínicos de aumento en la volemia (edema subcutáneo, ascitis, edema pulmonar) deben considerarse hipervolémicos. Los resultados de laboratorios útiles en estos casos son elevación del péptido cerebral natriurético, el Na urinario generalmente se encuentra bajo (punto de corte < 30 mmol/L) ya que en estos pacientes hay activación del eje renina-angiotensina-aldosterona con conservación renal de Na secundaria a pesar del aumento en el volumen corporal total. (14)

Etiología de la hiponatremia dilucional (euvolémica e hipervolémica)

Incapacidad para la excreción renal de agua libre de solutos

Euvolemia

- SIADH
- Neoplasias
 - Pulmonar/mediastinal (carcinoma broncogénico, mesotelioma, timoma)
 - No torácico (carcinoma duodenal, carcinoma pancreático, carcinoma prostático/ureteral, carcinoma uterino, carcinoma nasofaríngeo, leucemia)
- Lesiones del Sistema Nervioso central
 - Masas (tumores, abscesos encefálicos, hematoma subdural)
 - Enfermedades inflamatorias (encefalitis, meningitis, Lupus eritematoso sistémico, porfiria aguda intermitente, esclerosis múltiple)
 - Enfermedades degenerativas /desmielinizantes (Síndrome de Guillian-Barré, lesiones de la médula espinal)
 - Misceláneas (hemorragia subaracnoidea, TCE, psicosis aguda, delirium tremens, sección del tallo hipotalámico, adenomectomía transesfenoidal, hidrocefalia)

- Inducida por fármacos
 - Estimulantes de la liberación de ADH (nicotina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos)
 - Efecto renal directo/o potenciación de los efectos antidiuréticos de AVP (DDAVP –acetato de desmopresina-, oxitocina, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas)
 - Mixtas o acciones no comprobadas (IECAs, carbamacepina y oxcarbamacepina, clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, 3,4 metilenedioximetanfetamina-Extasis-, omeprazol, IRS, vincristina)
- Neumopatías
 - Infecciones (tuberculosis, neumonía aguda bacteriana o viral, aspergilosis, empiema)
 - Mecánicas/ventilatorias (Insuficiencia respiratoria aguda, EPOC-enfermedad pulmonar obstructiva crónica-, ventilación mecánica con presión positiva)
- Otros
 - VIH (virus de inmunodeficiencia humana) o ARC (complejo asociado a SIDA- síndrome de inmunodeficiencia humana-)
 - Ejercicio prolongado y extenuante (maratón, triatlón, ultramaratón, escalada en clima caluroso)
 - Atrofia senil
 - Idiopática
- Deficiencia de glucocorticoides
- Hipotiroidismo
- Disminución en la excreción urinaria de solutos
 - Potomanía de cerveza
 - Dieta muy baja en proteínas
- Hipervolémica
 - ICC
 - Cirrosis
 - Síndrome nefrótico
 - IR
 - Aguda
 - Crónica
- Exceso en el consumo de H₂O
 - Polidipsia primaria
 - Fórmulas infantiles diluidas
 - Ahogamiento en agua dulce

Tabla 4 Tomada y adaptada de Verbalis, G., Goldsmith, S., Greenberg, A. et al. Hyponatremia treatment Guidelines 2007: Expert panel Recommendations. The American Journal of Medicine 2007;120(11A):S1-S21

Etiología y patofisiología de las hiponatremias hipotónicas

Hiponatremia hipovolémica

La hiponatremia hipovolémica frecuentemente se encuentra provocada por la pérdida de Na^s o K^s con retención hídrica secundaria. La pérdida de solutos generalmente se clasifica en renal o extrarrenal. (Tabla 3). La patofisiología se describe a continuación:

Enfermedad gastrointestinal

El contenido gástrico y las heces son hipotónicos. El vómito o diarrea prolongados sin reposición de líquidos, se supone llevan a depleción de volumen e hipernatremia. Sin embargo, si el paciente ingiere alimentos y bebidas bajas en Na (ej. Thé y tostadas) en conjunto con la secreción de AVP por estímulo mediado por barorreceptores, se produce hiponatremia como resultado. El diagnóstico se puede hacer mediante la historia clínica y el examen físico. Se presentan signos y síntomas de deshidratación invariablemente. El Na urinario se encuentra bajo cuando hay depleción de volumen secundaria a diarrea, pero puede elevarse en caso de vómito, ya que la bicarbonaturia obliga a la excreción de un catión acompañante. En este caso el Cl urinario, el cual es un mejor indicador de depleción de volumen por vómito, debe encontrarse bajo.

Sudoración excesiva

La hiponatremia resultante de ejercicio vigoroso de resistencia como los maratones, ultramaratones y triatlones se encuentra bien descrita.

La hiponatremia asociada al ejercicio se había considerado como una forma de hiponatremia relacionada a depleción de volumen como resultado de la pérdida de Na y Cl en la sudoración. No obstante, evidencia reciente indica que la retención excesiva de H₂O es la causa principal de la hiponatremia asociada al ejercicio; de esta manera, esta alteración viene a clasificarse dentro de la hiponatremia euvolémica.

Tratamiento con Diuréticos

La hiponatremia es una complicación secundaria al uso de diuréticos bien documentada, el diagnóstico generalmente es evidente en el escenario clínico. Ya que la pérdida de Na es fundamentalmente renal, se espera encontrar un Na urinario alto.

Como hay una alteración en la capacidad dilucional del túbulo distal sin afectación de la concentración urinaria, las tiazidas son la causa predominante de la hiponatremia secundaria a uso de diuréticos.

Revisando la literatura, 73% de los casos de hiponatremia fueron causados solo por tiazidas, 20% por tiazidas en combinación con agentes ahorradores de potasio y (% fueron causados por furosemide.

La hiponatremia relacionada a uso de furosemide, tiene a hacerse evidente después de varios meses de tratamiento con esta, frecuentemente con interrecurrencia de la alteración; mientras que, la hiponatremia relacionada a tiazidas se desarrolla en los primeros días o semanas de iniciado el consumo.

Los pacientes con hiponatremia relacionada a uso de tiazidas, frecuentemente son mujeres añosas. En un estudio, la edad media fue de 76.4 ± 9.6 años, 90% de los afectadas fueron de edad ≥ 65 años y 70% fueron mujeres.

Aunque la mayoría de los pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos son de género femenino, el hecho de ser mujer o tener un peso corporal bajo tienen un riesgo aun no establecido.

Los pacientes con episodio anterior de hiponatremia inducida por tiazidas, han demostrado tener una mayor susceptibilidad a la recurrencia. Cuando se comparan controles tanto añosos como jóvenes, los pacientes con historia de hiponatremia por tiazidas tienen una Osm urinaria basal menor y han demostrado mayor decremento en el Na s después del uso de una sola dosis de diurético.

Cabe destacar que, aunque ambos grupos control perdieron peso después del uso de diurético, los que desarrollaron hiponatremia, ganaron peso. Los niveles de ácido úrico, los cuales normalmente se elevan cuando hay depleción de volumen, fueron mas bajos en pacientes con hiponatremia inducida por tiazidas comparados con pacientes normonatremicos con uso de tiazidas.

En resumen, estos datos sugieren que el mecanismo de la sed y el consumo oral de H₂O tienen un importante papel en los individuos que desarrollan hiponatremia inducida por tiazidas.

Pérdida Cerebral de Sal

En Síndrome cerebral perdedor de sal ocurre después de un TCE o procedimientos neuroquirúrgicas. El evento inicial es la pérdida de Na y Cl por la orina, lo cual resulta en una disminución en el volumen intravascular, a continuación hay secreción de AVP mediada por barorreceptores y por lo tanto retención de H₂O e hiponatremia. A primera vista el Síndrome cerebral perdedor de sal simula un SIADH: ambos son trastornos hiponatremicos que se presentan después de un TCE con excreción urinaria relativamente alta de Na y Osm urinaria, y niveles plasmáticos de AVP inusualmente altos en relación a la Osm p. Sin embargo, en pacientes con Síndrome cerebral perdedor de sal el aumento en la AVP es consecuencia de la depleción de volumen, mientras que un nivel alto en la AVP es la causa primaria en el SIADH, los cuales se encuentran euvolémicos o tienen un modesto incremento en el volumen plasmático por retención hídrica.

El aumento en el Na urinario no es la causa de la hiponatremia en SIADH, de hecho, es una respuesta esperada dado la modesta expansión en el volumen y la necesidad de mantener un balance de Na mientras haya un continuo ingreso de Na.

La distribución relativa del Síndrome cerebral perdedor de sal y el SIADH entre pacientes con intervenciones neuroquirúrgicas con hiponatremia, aun es desconocida, y la etiología del Síndrome cerebral perdedor de sal aun no esta definida del todo. Se han propuesto como causas potenciales un flujo simpático anormal hacia el riñón con una natriuresis forzada, así como una secreción inapropiada del péptido atrial natriurético o péptido cerebral natriurético.

La diferencia entre Síndrome cerebral perdedor de sal y SIADH tiene su punto principal al establecer que un periodo de pérdida urinaria de Na y la depleción de volumen preceden a el desarrollo de hiponatremia. Ya que una rápida infusión de solución isotónica en un paciente euvoléxico con SIADH produce una rápida excreción de sal y liquido para mantener un balance, tanto el alto Na urinario, como la tasa de flujo urinario, por si solas no predicen si un Síndrome cerebral perdedor de sal se encuentra presente. En el ámbito clínico, lo facultativos deben prestar atención a los signos vitales, peso y balance de líquidos para estimar el estado de volemia del paciente y el balance neto de fluidos antes y durante el desarrollo de la hiponatremia. El nivel de BUN puede ser alto cuando hay depleción de volumen, pero este también puede encontrarse influenciado por el uso de corticosteroides y por la ingesta de proteínas. El ácido úrico suele estar disminuido en ambos trastornos.

Deficiencia de mineralocorticoide

Los pacientes con deficiencia glucocorticoide pura, por deficiencia de hormona adrenocorticotrópica no tienen deficiencia de mineralocorticoide; por lo tanto, no tienen pérdida renal de Na o K. En estos pacientes, la hiponatremia resulta de una falta total de liberación de AVP en presencia de hiposmolaridad. En contraste, en presencia de deficiencia de mineralocorticoide secundaria a una insuficiencia adrenal primaria, esta última causada por una destrucción adrenal o deficiencias enzimáticas hereditarias (Tabla 3), la pérdida renal de Na provoca hipovolemia y por un estímulo hipovolémico, liberación de AVP.

La ingestión de H₂O o la administración de soluciones hipotónicas, en estos pacientes, puede generar retención hídrica e hiponatremia, igual que en la terapéutica con diuréticos. La depleción de volumen con Na urinario elevado e hiperkalemia, debe suscitar la sospecha de deficiencia de mineralocorticoide. El gradiente transtubular de K o K urinario bajo, puede confirmar lo anterior. Una vez que se sospecha el diagnóstico, debe iniciarse el tratamiento con corticosteroides, aun cuando aun no se tenga la confirmación del nivel de cortisol en respuesta a la estimulación con cosyntropin, también deben medirse niveles de aldosterona y adrenocorticotropina.

Hiponatremia Euvolémica

Como la presencia de hiponatremia dilucional siempre implica un exceso de H₂O corporal absoluta o relativa, esta es generalmente resultado de un exceso en la ingesta de H₂O tanto que sobrepase la habilidad renal para excretarla. Aunque en raras ocasiones esto es causado solo por un exceso en el beber H₂O, la mayoría de las veces involucra alteraciones renales en las que se es incapaz de excretar H₂O de manera óptima, ni aún en presencia de mecanismos dependientes o no de AVP.

Las patofisiologías en que se basan las principales alteraciones asociadas a la hiponatremia euvolémica se describen a continuación:

SIADH

Es la causa mas frecuente de hiponatremia euvolémica. Primero, debe comprobarse que hay hiposmolaridad real con hiponatremia y descartarse una pseudohiponatremia. Segundo, la Osm urinaria debe ser discordante con respecto a la Osm p, no se requiere que la Osm urinaria sea mayor que la Osm p, simplemente que Osm urinaria sea mayor que la dilución urinaria máxima (ej. Osm urinaria >100mOsm/Kg/H₂O en adultos). Además, la Osm urinaria no necesita estar inapropiadamente elevada a todos los niveles de Osm p, sino que solamente en un nivel determinado <275 mOsm/Kg H₂O, ya que en los pacientes con reajustes del osmostato, la secreción de AVP puede suprimirse en algún grado de Osm, dando como resultado una dilución urinaria máxima y excreción de H₂O libre de solutos a niveles de Osm p por debajo de este nivel. Tercero, en el diagnóstico de SIADH, debe encontrarse presente la euvolemia clínica, no debe hacerse diagnóstico de SIADH en pacientes con hipovolemia o edema. Esto no significa que los pacientes con SIADH no puedan encontrarse hipovolémicos por alguna otra razón, pero en estos casos, es imposible hacer el diagnóstico por lo menos hasta que el paciente se encuentre euvolémico.

El cuarto criterio, la excreción urinaria de Na, es probablemente el que cause más confusión en el diagnóstico de SIADH. La importancia de este criterio se basa en su utilidad para diferenciar la hiposmolaridad causada por un decremento en el volumen arterial efectivo (en el cual hay conservación en el Na renal) de las alteraciones dilucionales en las cuales la excreción de Na urinario se encuentra normal o aumentada dependiendo de la expansión del volumen del EEC.

Sin embargo, el Na urinario puede encontrarse elevado cuando la causa del volumen repletado es renal, tal como en el uso de diuréticos y enfermedad de Addison, a diferencia de los pacientes con SIADH, los cuales pueden tener bajos niveles de Na urinario si además desarrollan hipovolemia o disminución de solutos subsecuentemente, ambos producidos por restricción hídrica.

Como consecuencia, aunque en pacientes con SIADH generalmente hay excreción elevada de Na urinario, su presencia no confirma y su ausencia no descarta por completo el diagnóstico.

El criterio final, enfatiza que el SIADH sigue siendo un diagnóstico de exclusión, y la ausencia de otras causas potenciales de hiposmolaridad deben verificarse siempre.

Muchas alteraciones se han asociado a SIADH las cuales se han dividido en varios grupos. (Tabla 4)

Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada

Estudios recientes en infantes con hiponatremia han revelado 2 mutaciones genéticas en el receptor V2, las cuales son responsables de la activación de la antidiuresis en ausencia de unión de AVP-V2. Estos pacientes cumplen con los criterios de SIADH, excepto que los niveles plasmáticos de AVP se encuentran prácticamente indetectables. Se ha descrito en varios individuos que poseen estas mutaciones que no desarrollan hiponatremia detectable hasta la adultez tardía. Se ha encontrado una incidencia del 10% de estas mutaciones o similares, relacionadas al receptor V2, en pacientes con SIADH, aunque la incidencia real aún es desconocida.

Deficiencia de glucocorticoide

La deficiencia aislada de glucocorticoide se acompaña de insuficiencia adrenal secundaria, esto es generalmente causado por alteraciones hipofisarias con liberación alterada de corticotropina, pero otros estímulos que liberan aldosterona se encuentran intactos.

La deficiencia aislada de glucocorticoide también afecta a la excreción de H₂O, esto se ha evidenciado en observaciones clínicas cuando la insuficiencia hipofisaria enmascara a la poliuria de la diabetes insípida.

No es de sorprenderse que la hiponatremia se observe frecuentemente en pacientes con insuficiencia hipofisaria, que no padezcan diabetes insípida. Sin embargo, los pacientes con hipopituitarismo, no presentan contracción volumétrica, esto es porque tienen una adecuada secreción de aldosterona que previene la pérdida renal de Na. Así que la reposición de volumen con solución NaCl isotónica no revierte la alteración en la excreción de H₂O de los pacientes con insuficiencia adrenal secundaria a diferencia de los que tienen insuficiencia adrenal primaria.

A pesar de la falta de secreción de AVP mediada por una aparente hipovolemia, la secreción de AVP no osmótica se ha relacionado con las alteraciones en la excreción de H₂O en la insuficiencia de glucocorticoide. Se ha documentado en pacientes con hipopituitarismo niveles elevados de AVP, esto se ha relacionado con la alteración en la excreción de H₂O. Mediante el uso de antagonistas del receptor V2, se normaliza la dilución urinaria.

Hipotiroidismo

Aunque el hipotiroidismo es más frecuente que la insuficiencia adrenal, la hiponatremia secundaria a hipotiroidismo ocurre con menor frecuencia que la relacionada a insuficiencia

adrenal. La baja frecuencia de la hiponatremia con hipotiroidismo ha conducido a ciertos investigadores a cuestionarse si el hipotiroidismo es causa de hiponatremia, pero esto solo es una manifestación del hecho de que las alteraciones en la excreción del H₂O solo se observan en pacientes con hipotiroidismo severo. Típicamente estos pacientes estos pacientes suelen ser añosos y tienen criterios para coma mixedematoso.

De manera a la insuficiencia adrenal, el hipotiroidismo puede ser resultado de disfunción o destrucción glandular (hipotiroidismo primario) o por una estimulación inadecuada de la hormona tirotrópica estimuladora de la tiroides (hipotiroidismo secundario).

Como los únicos productos biológicos que secreta la tiroides son las hormonas tiroideas: tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃), la severidad en la presentación clínica obedece a la deficiencia cuantitativa más que cualitativa en la naturaleza de la deficiencia hormonal. Ya que la hiponatremia solo se ve en pacientes con hipotiroidismo que han progresado a grados severo de mixedema, esta manifestación generalmente se observa en pacientes con hipotiroidismo primario. Cuando la hiponatremia acompaña a un hipopituitarismo, es común que sea secundario a insuficiencia adrenal por deficiencia glucocorticoide más que por el hipotiroidismo coexistente.

La principal causa de alteración en la excreción de H₂O en el hipotiroidismo parece obedecer a una alteración en la perfusión renal y por lo tanto en la tasa de filtración glomerular secundario a efectos hormonales sistémicos cuando hay deficiencia de hormona tiroidea, como en el gasto cardíaco y en las resistencias vasculares periféricas. El hipotiroidismo no complicado, parece elevar levemente el nivel de AVP plasmático. Sin embargo, a medida que el hipotiroidismo se hace mas severo, el volumen arterial efectivo puede descender tanto como para estimular la secreción de AVP vía mecanismo de barorreceptores. Además, la disminución en el gasto cardíaco que ocurre cuando hay mixedema puede hacer que se eleve el nivel plasmático de AVP.

A pesar de que la hiponatremia se desarrolla en cualquier estadio del hipotiroidismo, esta depende del balance relativo entre la ingesta de H₂O y la capacidad excretora de la misma; ya que, la depuración de H₂O libre de solutos disminuye a medida que las alteraciones se vuelven mas pronunciadas, la incidencia de hiponatremia aumenta con la severidad del hipotiroidismo subyacente y a medida que este empeora.

Hiponatremia asociada al ejercicio

En estudios efectuados a corredores de ultramaratón en la fase de recuperación, se encontró que los que tuvieron hiponatremia asociada al ejercicio excretaron grandes volúmenes de orina diluida, a diferencia de los finalistas nomonatrémicos, los cuales excretaron pequeños volúmenes de orina concentrada; ambos grupos tuvieron pérdidas de Na equivalentes con balances positivos de Na durante la recuperación. El cambio en la concentración de Na s después de realizar ejercicio de resistencia, es inversamente proporcional al cambio en el peso corporal y los atletas con hiponatremia asociada al ejercicio ganan peso durante la carrera. En los corredores de maratón, el bajo índice de masa corporal, carrera mayor de 4 hr de duración, consumo de líquidos constante siguiendo la premisa de "beba tanto líquido como pueda durante la carrera" y orinar frecuentemente durante la carrera se ha asociado a

Hiponatremia asociada al ejercicio. En algunos estudios se ha encontrado que el pertenecer a género femenino y el uso de AINE son factores de riesgo.

Así, mientras que los atletas con hiponatremia e hipernatremia se encuentran ambos deshidratados, la mayoría de los corredores con hiponatremia asociada al ejercicio se encuentran sobrehidratados como consecuencia de la ingesta excesiva de líquidos durante la carrera, y además con excreción limitada por la secreción osmótica de AVP.

Baja ingesta de solutos

En algunos casos de hiponatremia euvolélica, no entran por completo en la clasificación de hiponatremia dilucional o hiponatremia por depleción. Entre estas se encuentra la hiponatremia que ocurre en pacientes quienes ingieren grandes volúmenes de cerveza con poca ingestión de comida durante periodos prolongados (potomania de cerveza). Aun aunque el volumen de líquidos ingeridos, no parezca ser suficiente para sobrepasar los mecanismos renales dilucionales, en estos casos, la excreción de H₂O libre se encuentra limitada por una secreción urinaria muy baja de solutos, ya que se requiere ≥ 50 mOsm de solutos urinarios para que se excrete cada litro con una dilución máxima. En consecuencia, la retención de agua con hiponatremia se desarrolla cuando la ingesta de H₂O excede el volumen urinario máximo que puede excretarse en base a la cantidad de solutos disponibles. Se ha reportado casos similares en pacientes con una dieta pobre en proteínas. Ya que la osmolaridad urinaria es muy baja en estos pacientes, la AVP no desempeña un papel importante en el desarrollo de la hiponatremia.

Polidipsia primaria

La ingesta excesiva de H₂O por si misma raramente es de suficiente magnitud como para producir hiponatremia, sobretodo si la función renal se encuentra intacta. Sin embargo, es un factor importante que contribuye a la hiponatremia en pacientes con polidipsia, especialmente en aquellos con antecedentes de alteraciones en la excreción de H₂O libre.

Los casos más dramáticos de polidipsia primaria, se han observado en pacientes con enfermedades psiquiátricas, particularmente en aquellos en psicosis secundaria a esquizofrenia. La prevalencia de esta alteración, se ha subestimado, ya que los estudios en pacientes psiquiátricos con polidipsia tienen una variación diurna importante en el Na^s (ej: de 141 mmol/L a las 7 am a 130 mmol/L a las 4 pm) esto sugiere que los pacientes tienen una mayor ingesta diurna y se corrigen solos durante la noche mediante la diuresis de H₂O. Esta y otras consideraciones han llevado a definir esta alteración como síndrome de hiponatremia polidipsica intermitente psicógena.

La polidipsia se ha observado en mas del 20% de los pacientes psiquiátricos ingresados cuyas incidencias de hiponatremia intermitente van del 5% al 10%. A pesar de la frecuencia de polidipsia en los pacientes psiquiátricos, es importante reconocer que no todos los casos de polidipsia se desarrollan en pacientes psiquiátricos, las enfermedades infiltrativas al sistema nervioso central como la sarcoidosis o neoplasias cerebrales bien localizadas pueden encontrarse relacionadas a aumento de la sed y de la ingesta de líquidos, por lo que

debe hacerse una tomografía cerebral o resonancia magnética a los pacientes con sospecha de polidipsia psicógena antes de dar por hecho que la tienen.

En algunas ocasiones, la ingesta excesiva de H₂O es suficiente para sobrepasar la capacidad renal de excreción y producirse una severa hiponatremia. Aunque la tasa de excreción de H₂O normal en un adulto puede exceder los 20 L/día, la tasa horaria raramente excede los 800 a 1000 mL/hr. Ya que muchos pacientes psiquiátricos beben predominantemente durante el día o en atracones de H₂O, pueden presentar síntomas de hiponatremia de manera transitoria con volúmenes de ingestión de H₂O de 20 L si la ingesta es suficientemente rápida. Este mecanismo sucede frecuentemente en los pacientes con dilución máxima de orina (hasta 50% de los pacientes en algunos estudios) y se corrige con diuresis libre de solutos.

Sin embargo, se han encontrado casos que cumplen criterios para SIADH, sugiriendo una secreción de AVP estimulada de manera osmótica. Como es de esperarse, en el caso de ingesta de H₂O mucho mayor que la normal, puede exacerbarse cualquier alteración en la dilución urinaria y excreción de H₂O, llevando a un balance de H₂O positivo y por consiguiente hiposmolaridad. La hiponatremia se ha reportado en pacientes con polidipsia que además consumen diuréticos tiazídicos o medicamentos que se asocian al SIADH. La psicosis aguda por sí misma también causa secreción de AVP la cual obedece a un reajuste en el osmostato. Aunque no existe un solo mecanismo que pueda explicar completamente el desarrollo de hiponatremia en pacientes psiquiátricos con polidipsia, la combinación de ingesta de H₂O normal o alta más la elevación en el nivel de AVP por diferentes potenciales estímulos, parece explicar la mayor parte de los casos.

Hiponatremia hipervolémica

Las alteraciones asociadas a hiponatremia hipervolémica siempre se manifiestan con edema, debido a la retención renal de H₂O y Na.

Todos los casos incluyen alteraciones en la capacidad renal para excretar H₂O de manera óptima, frecuentemente se debe a mecanismos de AVP sobre los receptores V₂ o no relacionados a AVP. (Tabla 4) A continuación se describe la patofisiología comúnmente asociada a hiponatremia hipervolémica.

ICC

La hiponatremia es un trastorno relativamente común en ICC aguda y crónica, ocurre en \geq 20% de los pacientes, sobretodo en aquellos con enfermedad avanzada. Tanto en pacientes hospitalizados como en ambulatorios, la hiponatremia resulta ser un factor predictor de mal pronóstico incluyendo hospitalización y muerte. El potencial de la hiponatremia de predecir un mal pronóstico se ha establecido desde hace muchos años y persiste aun a pesar de los modernos tratamientos neurohormonales.

La regulación de la excreción renal del H₂O y del Na en la ICC involucra a múltiples factores. En condiciones normales existen reflejos renourinarios que modulan la excreción

renal de H₂O y Na. Un aumento en la presión auricular izquierda suprime la liberación de AVP y causa diuresis (reflejo de Henry Gauer). Un aumento en la presión transmural atrial, también incrementa la secreción de péptido atrial natriurético con la consecuente excreción de Na y H₂O. La disminución en el tono adrenérgico renal, es otro fenómeno que habitualmente ocurre cuando hay un aumento en la presión auricular izquierda. En presencia de ICC, hay aumento en la presión auricular, pero estos reflejos se encuentran entorpecidos.

Existe; sin embargo, un aumento en la síntesis ventricular de péptido cerebral natriurético el cual atenúa la retención hídrica y de Na asociada a ICC.

Existen en el ventrículo izquierdo barorreceptores de alta presión, cuerpo carotídeo y aparato yuxtglomerular. Normalmente, la inhibición tónica de la liberación central de AVP y la estimulación adrenérgica, se presentan vía nerviosa a través del nervio vago y el nervio glossofaríngeo, a través de los barorreceptores arteriales en la carótida y el cuerpo aortico. Con la disminución en el estímulo de estos receptores, la inhibición central es bloqueada y hay liberación de AVP y estimulación adrenérgica. Este aumento en la liberación de AVP ocurre aun en presencia de hiposmolaridad, la cual normalmente suprime la liberación de AVP. Esta liberación no osmótica mediada por barorreceptores de AVP es característica de la ICC, y se acompaña de un aumento de norepinefrina circulante y del tono simpático. El aumento en la estimulación betadrenérgica también aumenta la síntesis de renina con la consiguiente activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

La contribución cuantitativa de las anormalidades en la función barorreflexora para producir la liberación de AVP, no se encuentra clara en la ICC, aunque es probable que contribuya al aumento del tono simpático. El aumento en la estimulación betadrenérgica, también aumenta la síntesis renal de renina con la resultante activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.

No obstante, existe alguna forma de estimulación no osmótica en la ICC, ya que los niveles plasmáticos de AVP se encuentran elevados a pesar de osmolaridades séricas bajas o normales. Otro estímulo posible podría ser el efecto adrenérgico en el sistema nervioso central y/o la actividad incrementada de la angiotensina II en zonas del sistema nervioso central que incrementan AVP.

Mientras la liberación no osmótica de AVP es el factor dominante en la retención de H₂O e hiponatremia en la ICC, existen también eventos intrarrenales que atenúan la reabsorción máxima de H₂O. Con la severa vasoconstricción renal que ocurre en ICC, hay una disminución de la tasa de filtración glomerular, y las fuerzas peritubulares de Starling se encuentran alteradas en una dirección que mejoran la reabsorción tubular de H₂O y Na. Además del estímulo adrenérgico y de la angiotensina II en el tono vascular renal, ambos estímulos conducen a la activación de receptores en el epitelio tubular proximal aumentando la reabsorción renal de H₂O y Na.

En condiciones normales, solo el 20% del filtrado glomerular llega al segmento distal dilucional de la neurona, el cual inicia en la zona impermeable al H₂O de la porción gruesa de la zona ascendente del asa de Henle. Teóricamente una tasa de filtrado glomerular de 100 mL/min da un filtrado diario de 144 L de los cuales el 20% (28 L) llegan al segmento

dilucional. En presencia de una función renal normal, y supresión máxima de AVP, la capacidad renal para excretar H₂O libre de solutos se vuelve mayor. Este aspecto de normalidad en la función renal explica porque los bebedores psicogénicos o compulsivos de H₂O no desarrollan hiponatremia a menos que se encuentre presente otro factor que intervenga (ej.: liberación de AVP, administración de diuréticos).

Ya que la mayoría de los pacientes con ICC desarrollan hiponatremia dentro de un rango de 2 a 3 L de líquidos ingeridos, la liberación no osmótica de AVP, más que las anomalías hemodinámicas intrarrenales, es el factor dominante en la patogénesis de la hiponatremia en la ICC.

Cirrosis

La hiponatremia se presenta comúnmente en la cirrosis, se estima en un 30% a 35% de los pacientes, sobretodo en los que tiene enfermedad avanzada. Al igual que en la ICC, la hiponatremia es un predictor potente de mal pronóstico, hospitalización y muerte. En múltiples estudios, se ha encontrado que la hiponatremia se encuentra asociada a un mal pronóstico.

En la cirrosis, existe la clara evidencia de liberación no osmótica de AVP, pero al igual que en la ICC, no se ha establecido el papel del mecanismo mediado por barorreceptores y otros factores neurohumorales. La hipertensión portal asociada a cirrosis provee el estímulo para producir vasodilatación esplácnica. Existen varios mediadores humorales que se sugiere producen esta vasodilatación, pero el más convincente parece ser el papel que desempeña el óxido nítrico secundario a la síntesis endotelial del óxido nítrico y/o síntesis inducible del óxido nítrico. Igual que en la ICC el aumento en el eje renina-angiotensina-aldosterona y la estimulación simpática en la cirrosis, aumenta la reabsorción tubular de Na y H₂O y se limita la entrega de líquido al segmento distal dilucional de la neurona. Estos eventos intrarrenales pueden ocurrir después de la caída de la tasa de filtración glomerular en los pacientes con cirrosis, pero en estadios avanzados la disminución de esta inhibe la excreción máxima de H₂O libre de solutos.

Sin embargo, al igual que en la ICC, la liberación no osmótica de AVP parece ser el factor principal en el desarrollo de hiponatremia en pacientes con cirrosis.

Síndrome nefrótico, insuficiencia renal aguda y crónica

La hiponatremia ocurre frecuentemente en la falla renal, tanto crónica como aguda, ya que los riñones se encuentran incapacitados para excretar de manera óptima el exceso de H₂O ingerida o infundida. En cambio, la hiponatremia no es muy frecuente en el síndrome nefrótico a menos que se encuentre asociado con un decremento sustancial en la tasa de filtrado glomerular. Sin embargo, cuando hay hipoalbuminemia severa de <2g/dL puede haber hipovolemia intravascular y llevar a liberación no osmótica de AVP, con la subsecuente retención de líquidos hipotónicos ya sea ingeridos o infundidos. (14)

Otras consideraciones

Si se encontraran grandes cantidades de solutos, como Glu o manitol en suero; el movimiento de H₂O del EIC al EEC, puede producir hiponatremia por efecto dilucional. En este caso la concentración de Na con respecto al H₂O contenida en el suero realmente es baja, pero no así el Na corporal total. Por lo que ante esta situación, nos resulta útil calcular la brecha osmolar (Gap osmolar).

El Gap osmolar, es el resultado de la diferencia entre la Osm calculada y la Osm medida con un osmómetro. Entonces; así se explicaría porque se puede encontrar una Osm medida aumentada, en presencia de condiciones capaces de incrementar la Osm s y en consecuencia el Gap osmolar." Calculándose de la siguiente manera y con un rango de tolerancia de 10 mOsm/L, este debido a sustancias que normalmente existen en el plasma, y que no se consideran al calcular matemáticamente la Osm p.

$$\text{Gap osmolar} = \text{osm medida} - \text{osm calculada} = < 10 \text{ mOsm/L}$$

Condiciones que afectan el Gap osmolar

Condición	Osm medida	Osm calculada	Tonicidad	Gap osmolar
Ganancia de Na⁺	↑	↑	↑	< 10
Manitol	↑	↓ ↔ ↑	↑	> 10
Hiper glucemia	↑	↑	↑	< 10
Uremia	↑	↑	↔	< 10
Solutos inefectivos	↑	↔	↔	> 10

Tabla 5. Tomada y adaptada de Epstein M and Oster JR, "Disorders of Hyponatremia and Hypernatremia," *The Laboratory in Clinical Medicine. Interpretation and Application*, 2nd ed, Halsted JA and Halsted CH, eds, Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1981, 289-95

La viscosidad plasmática también puede explicar una pseudohiponatremia, por ejemplo debida a aumento de globulinas, como ocurre en la macroglobulinemia de Waldenström. La máquina que cuantifica electrolitos, en particular el Na, puede aspirar una muestra muy pequeña cuando la viscosidad se encuentra tan incrementada, provocando una hiponatremia facticia en el cálculo final de dicha muestra. (13)

A la cabecera del paciente; existen fórmulas matemáticas para calcular una aproximación al contenido real de Na s y determinar si se trata de una pseudohiponatremia o una hiponatremia real, y éstas son las siguientes:

Siendo la Osm calculada = $(2 \times \text{Na}^+) + 10$, no se debe emplear cuando hay elevaciones sustanciales de Glu o azoados.

$$\begin{aligned} \text{Osm calculada} &= 2 \times \text{Na}^+(\text{mmol/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dL})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dL})/2,8 \\ &= 2 \times \text{Na}^+(\text{mmol/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dL})/18 + \text{urea}(\text{mg/dL})/6,72 \end{aligned}$$

En caso de encontrarse otras sustancias osmóticamente activas se deben agregar más valores a la ecuación. Agregar, según sea el caso:

$$\frac{\text{etanol}(\text{mg/dL})}{4,6} + \frac{\text{isopropanol}(\text{mg/dL})}{6} + \frac{\text{metanol}(\text{mg/dL})}{3,2} + \frac{\text{etilenglicol}(\text{mg/dL})}{6,2} + \frac{\text{manitol}(\text{mg/dL})}{18} + \frac{\text{sorbitol}(\text{mg/dL})}{18} + \frac{\text{glicerol}(\text{mg/dL})}{9}$$

En el caso en que la Osm se encuentre alterada no por sustancias exógenas, sino por endógenas se deberá emplear las siguientes:

Na real corregido para hiperglucemia (glucosa sérica > 200 mg/dL):

$$\text{Na c} = \text{Na medido} + (\text{Glu sérica} - 100 \times 0.016) \text{ o bien la fórmula equivalente:}$$

$$\text{Na c} = \text{Na medido} + (\text{Glu sérica} \times 0.33/18)$$

O expresado textualmente: el Na medido, disminuye 1.6 mEq/L por cada 100 mg/dL que aumente la Glu sérica por arriba de 200 mg/dL

Na real corregido para uremia:

$$\text{Na c} = \text{Na medido} + (\text{urea sérica} - 28 \times 0.23)$$

O expresado textualmente: el Na medido, disminuye 2.3 mEq/L por cada 28 mg/dL que la urea sérica aumente por arriba de su valor normal (28 mg/dL).

Na real corregido para hiperlipidemia:

$$\text{Na c} = \text{Na medido} + (\text{Lípidos totales} \times 0.002)$$

Sodio real corregido para hiperproteinemia:

$$\text{Na c} = \text{Na medido} + (\text{Proteínas totales} - 8 \times 0.25)$$

El procedimiento diagnóstico en hiponatremia incluye, además de realizar una historia clínica completa y examen físico minucioso, tres determinaciones de laboratorio básicas: Osm s, Osm urinaria y Na urinario. Esta información será útil para determinar la causa de hiponatremia, y así iniciar el tratamiento apropiado.

La información mas importante para llegar al diagnóstico correcto de la causa de hiponatremia se obtiene calculando el balance de líquidos, haciendo un estudio detallado de los cambios de peso y de los fármacos (fundamentalmente, diuréticos) y enfermedades subyacentes.

Una vez que se ha comprobado una hiponatremia real, los pacientes hiponatremicos debe categorizarse en 3 grupos, según la Osm p: **hiperosmolar, isosmolar e hiposmolar**, según la fórmula para calcular Osm o por osmometría.

Sin embargo; existen varios escenarios clínicos, donde el Na s no necesariamente predice la Osm s.

Mientras un aumento en el Na s, siempre predice un estado hiperosmolar, un Na s disminuido o aun normal, no necesariamente traduce un estado euosmolar o hiposmolar, ya que la presencia de otras sustancias en el suero, influyen en la Osm y en el movimiento del Na del intra al extracelular.

Es la naturaleza química del soluto en cuestión quien determine los cambios en el Na s.

Los solutos que atraviesan libremente las membranas, no causan movimiento neto de H₂O, pero si causan hipertonicidad sin deshidratación celular.

La Glu, en el paciente insulino pénico, no cruza las membranas celulares, y su presencia en el LEC causa movimiento de H₂O desde el interior celular al extracelular, causando así, en este caso, deshidratación celular y disminución en la concentración de Na s.

Este tipo de hiponatremia puede definirse como “traslocacional”, ya que no existe un cambio en el H₂O corporal total, sino; un movimiento de H₂O del espacio intracelular al extracelular.

La hiperglucemia, constituye el 15% de todas las causas de hiponatremia en los pacientes con este trastorno hidroelectrolítico. (13)

Objetivos

Objetivo primario: Determinar la posible relación del consumo de fármacos potencialmente capaces de producir o acentuar la intensidad de hiponatremia identificada en los pacientes ingresados al Hospital Español de México, a través del servicio de urgencias.

Objetivo secundario: Determinar si el uso de algunos medicamentos prescritos cotidianamente causan o acentúan hiponatremia e identificar cuales son aquellos mas frecuentemente involucrados.

Hipótesis

Hipótesis Verdadera: El uso de medicamentos de uso cotidiano con efectos sobre el metabolismo del agua, se correlacionan con el desarrollo o acentuación de hiponatremia identificable durante la evaluación de pacientes en el servicio de urgencias del Hospital Español de México.

Hipótesis Nula: El uso de medicamentos de uso cotidiano, no guarda relación con el desarrollo de hiponatremia, identificada como hallazgo durante la evaluación de pacientes en el servicio de urgencias del Hospital Español de México.

Diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, donde se estudia a una población muestra que acude al servicio de urgencias del Hospital Español de México.

Material y métodos

De un total de 7,547 enfermos evaluados en el periodo comprendido del 30 de abril del año 2005 al 27 de diciembre del 2006, ingresados al servicio de urgencias del Hospital Español de México, se identificaron 182 pacientes que mostraban en los laboratorios de rutina electrolitos séricos con un $\text{Na}^+ < 135 \text{ meq/dL}$.

Se incluyeron en el estudio todos aquellos enfermos con $\text{Na}^+ < 135 \text{ mEq/dL}$ independientemente del tratamiento que recibían o del motivo de ingreso.

Se analizó el expediente clínico para recopilar los antecedentes y se obtuvieron los medicamentos que ingerían a su ingreso.

Se excluyeron pacientes con Na^+ normal, independientemente de la causa de su ingreso.

Se integraron los medicamentos utilizados en los siguientes grupos (10) dependiendo de su acción sobre el metabolismo acuoso

Grupo

1. Medicamentos que afectan la Homeostasis del Sodio y del Agua
 - a. Uso de diuréticos
 - i. Tiazidas
 - ii. Indapamidas
 - iii. Amilorida
 - iv. Diuréticos de asa

Grupo

2. Medicamentos que afectan la homeostasis de agua (aumento de producción hipotalámica de ADH)
 - a. Antidepresivos
 - i. Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, protriptilina, desipramina)
 - ii. Inhibidores Selectivos de la Recaptura de Serotonina
 - iii. Inhibidores de la enzima monoaminoxidasa
 - b. Antipsicóticos
 - i. Fenotiacinas (tioridazina, trifluoperazina)
 - ii. Butirofenonas (Haloperidol)
 - c. Uso de anticonvulsivos
 - i. Carbamacepina
 - ii. Oxcarbacepina
 - iii. Valproato de Sodio
 - d. Antineoplásicos
 - i. Alcaloides Vinca (Vincristina, Vinblastina)
 - ii. Compuestos de Platino (Cisplatino, Carboplatino)
 - iii. Agentes Alquilantes (Ciclofosfamida, Melfalan, Ifosfamida)
 - iv. Misceláneos (Metotrexato, Interferon α y γ , levamisol, pentostatina, anticuerpos monoclonales)
 - v. Opioides

Grupo

3. Potenciadores del efecto de ADH
 - a. Antiepilépticos (Carbamacepina, Lamotrigina)
 - b. Hipoglucemiantes (Clorpropamida, Tolbutamida)
 - c. Antineoplásicos
 - i. Agentes alquilantes (Ciclofosfamida i.v.)
 - d. Antiinflamatorios No Esteroideos

Grupo

4. Modificadores del Osmotato
 - a. Antidepresivos (Venlafaxina)
 - b. Anticomiciales (Carbamacepina)

Grupo

5. Causas poco frecuentes de Hiponatremia Inducida por Medicamentos

- a. Antihipertensivos
 - i. Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
 - ii. Amlodipina
- 5.1 Inmunoglobulinas intravenosas
- 5.2 Antibióticos
 - a. Trimetropin /Sulfametoxazol
 - b. Ciprofloxacina
 - c. Cefoperazona/ Sulbactam
 - d. Rifabutina
- 5.3 Antiarrítmicos
 - e. Amiodarona
 - f. Lorcaínida
 - g. Propafenona
- 5.4 Teofilina
- 5.5 Inhibidores de la bomba de protones
- 5.6 Bromocriptina
- 5.7 Terlipresina
- 5.6 Duloxetina
- 5.7 Angiografía con fluoresceína
- 5.8 Bupropion

Grupo Control

- 6. a. Sin medicamentos asociados a hiponatremia
- b. Sin medicamentos

Se integraron así 3 diferentes categorías de enfermos:

Categoría I. Ingesta de fármacos con potencial acción sobre el metabolismo acuoso de un solo Grupo (Véase antes)
(Grupos del 1 al 5)

Categoría II. Ingesta de fármacos pertenecientes a dos o más Grupos (Grupo Combinado).

Categoría III. Sin fármacos o con fármacos sin acción conocida sobre el metabolismo del agua (Grupo Control)

Se relacionó la presencia y severidad hiponatremia con los Grupos ya descritos.

Se compararon los grupos: los que no usaban ningún medicamento, los que usaban medicamentos no asociados a hiponatremia (estos dos grupos se consideraron el grupo control), los que usaban medicamentos que son potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia y los que usaban dos o más medicamentos asociados a esta (Grupo Combinado).

Se realizó el análisis estadístico de cada una de las variables cuantitativas mediante el cálculo comparativo de t de student para valorar el nivel de probabilidad (p). Se expresaron dichas variables como promedios.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje correspondiente dentro de cada uno de los grupos y la comparación de dichas variables se realizó mediante la prueba de Chi cuadrada (X^2), aplicando la corrección de Yates para determinar el valor de p. En los grupos en los que la prueba de Chi cuadrada no fue adecuada por el número de casos se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar el nivel de p.

Se consideraron como diferencias estadísticamente significativas si el valor de p era menor a 0.05. (15,16)

La técnica de laboratorio para la determinación de electrolitos séricos fue por electrodos de iones selectivos, la de Glu por la reacción de glucosa oxidasa, la osmolaridad fue calculada según la fórmula:

$$\text{Osm calculada} = 2 \times \text{Na}^+(\text{mmol/L}) + \text{Glu}(\text{mg/dL})/18 + \text{BUN}(\text{mg/dL})/2,8$$

El Na corregido se realizó en pacientes con glucosa ≥ 140 mg/dL según la fórmula:

$$\text{Na corregido} = \text{Na real} + (\text{Glu} \times 0.33/18)$$

Aspectos Éticos:

Al tratarse de un estudio retrospectivo, no fue solicitado consentimiento informado de los pacientes, sólo se pretende describir la relación entre el uso de fármacos previamente indicados al paciente con los hallazgos de laboratorio. Al no realizarse tratamientos de experimentación, el presente estudio no tiene implicaciones éticas.

Resultados

De un total de 7,547 pacientes atendidos en el servicio de urgencias, en el periodo de estudio, 182 pacientes presentaban hiponatremia (<135 mEq/ dL), con una incidencia global de 2.11%.

De estos 182 pacientes, el 80% (N=146) consumían al momento de su admisión alguno o algunos fármacos con potencialidad farmacológica de causar o acentuar la hiponatremia.

Las características demográficas de la población estudiada se describen en la tabla número 1.

Las variables demográficas de mayor relevancia se identificaron en Hipertensión Arterial Sistémica: la mitad de los enfermos (48%), seguidos de cardiopatías (30%), y de Diabetes Mellitus (23%).

En cuanto a las categorías mencionadas:

En la categoría I: del grupo 1,14 enfermos, en el Grupo 2, 3; en el Grupo 3, 16, en el Grupo 5, 16.

En la categoría II: fueron 87

En la categoría III: fueron 37 (Tabla 1)

TABLA 1

	Total	Sin Meds Rel	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 5	Combinados
Pacientes	182(100%)	N=37(20.33%)	N=14(7.69%)	N=3(1.65%)	N=16(8.79%)	N=25(13.74%)	N=87(47.80%)
Sexo Masculino	83(45.6%)	14(16.9%)	2(2.4%)	2(2.4%)	11(13.3%)	10(12%)	44(53%)
Sexo Femenino	99(54.4%)	23(23.2%)	12(12.1%)	1(1%)	5(5.1%)	15(15.2%)	43(43.4%)
Tabaquismo	71(39.01%)	15(21.1%)	3(4.2%)	2(2.8%)	11(15.5%)	8(11.3%)	32(45.1%)
Etilismo	45(24.73%)	7(15.6%)	1(2.2%)	0(0%)	7(15.6%)	7(15.6%)	23(51.1%)
DM	43(23.63%)	5(11.6%)	4(9.3%)	0(0%)	5(5%)	4(9.3%)	25(58.1%)
HAS	88(48.35%)	6(6.8%)	12(13.6%)	0(0%)	5(5.7%)	11(12.5%)	54(61.4%)
Nefropatía	20(10.99%)	2(10%)	2(10%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	12(60%)
EPOC	19(10.44%)	0(0%)	2(10.5%)	0(0%)	1(5.3%)	2(10.5%)	14(73.7%)
Distiroidismo	21(11.54%)	5(23.8%)	3(14.3%)	0(0%)	1(4.8%)	1(4.8%)	11(52.4%)
EVC	28(15.38%)	1(3.6%)	1(3.6%)	0(0%)	2(7.1%)	4(14.3%)	20(71.4%)
Cardiopatías	54(29.67%)	0(0%)	6(11.1%)	0(0%)	5(9.3%)	8(14.8%)	35(64.8%)
Hiponatremia Previa	6(3.30%)	0(0%)	2(33.3%)	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)	3(50%)
Neoplasias	22(12.09%)	3(13.6%)	2(9.1%)	0(0%)	1(4.5%)	4(18.2%)	12(54.5%)

En cuanto a las variables demográficas, existió diferencia significativa en la edad entre el Grupo 1, 5 y Grupo Combinado (2 o mas medicamentos pertenecientes a otros grupos) ($p=0.000$ en los tres Grupos), con respecto al Grupo Control.

Del mismo modo, hubo variación significativa entre la variable género del Grupo 3, igualmente con respecto al grupo control. En cuanto al antecedente de Hipertensión Arterial Sistémica, observamos diferencias entre los Grupos 1, 5 y Grupo de dos o mas medicamentos combinados con respecto al grupo control ($p=0.000$, 0.016 , 0.000 , respectivamente). Otra variable donde se presentó una diferencia estadísticamente significativa en relación al Grupo control, fue el antecedente de cardiopatía en los grupos 1, 3, 5 y Grupo de 2 o mas medicamentos combinados ($p=0.000$, 0.002 , 0.000 , 0.000 respectivamente).

Dentro de todos los grupos, el grupo con mayor número de pacientes fue el de los que usaron dos o más medicamentos relacionados a hiponatremia (grupo Combinado) $N = 87$, y el grupo con menos pacientes fue el 4, con $N = 0$. En orden ascendente el grupo 2 con 3 pacientes, grupo 1 con 14, el grupo 3 con 16 y el grupo 5 con 25. (Tabla 2)

TABLA 2

	Sin Meds Rel	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 5		Combinados	
	N=37	N=14	p	N=3	p	N=16	p	N=25	p	N=87	p
Edad:	55.19±21.72	82.57±8.51	0.000	51.00±24.75	0.800	57.44±20.34	0.720	75.52±15.64	0.000	82.57±8.51	0.000
Sexo Masculino	14(37.8%)	2(14.3%)	0.176	2(66.7%)	0.553	11(68.8%)	0.040	10(40.0%)	0.864	44(50.6%)	0.193
Sexo Femenino	23(62.2%)	12(85.7%)	0.176	1(33.3%)	0.553	5(31.2%)	0.040	15(60%)	0.864	43(49.4%)	0.193
Tabaquismo	15(40.5%)	3(21.4%)	0.326	2(66.7%)	0.565	11(68.8%)	0.059	8(32%)	0.494	32(36.8%)	0.692
Etilismo	7(18.9%)	1(7.1%)	0.419	0(0%)	1.000	7(43.8%)	0.089	7(28%)	0.401	23(26.4%)	0.371
DM	5(13.5%)	4(28.6%)	0.236	0(0%)	1.000	5(31.2%)	0.147	4(16%)	1.000	25(28.7%)	0.107
HAS	6(16.2%)	12(85.7%)	0.000	0(0%)	1.000	5(31.2%)	0.274	11(44.0%)	0.016	54(62.1%)	0.000
Nefropatía	2(5.4%)	2(14.3%)	0.300	1(33.3%)	0.213	2(12.5%)	0.575	1(4%)	1.000	12(13.8%)	0.227
EPOC	0(0%)	2(14.3%)	0.071	0(0%)	1.000	1(6.2%)	0.302	2(8%)	0.159	14(16.1%)	0.010
Distiroidismo	5(13.5%)	3(21.4%)	0.668	0(0%)	1.000	1(6.2%)	0.655	1(4%)	0.387	11(12.6%)	1.000
EVC	1(2.7%)	1(7.1%)	0.478	0(0%)	1.000	2(12.5%)	0.213	4(16%)	0.148	20(23.0%)	0.006
Cardiopatías	0(0%)	6(42.9%)	0.000	0(0%)	1.000	5(31.2%)	0.002	8(32%)	0.000	35(40.2%)	0.000
Hiponatremia Previa	0(0%)	2(14.3%)	0.071	0(0%)	1.000	0(0%)	0.000	1(4%)	0.403	3(3.4%)	0.554
Neoplasias	3(8.1%)	2(14.3%)	0.606	0(0%)	1.000	1(6.2%)	1.000	4(16%)	0.425	12(13.8%)	0.550
Sodio	130.25±5.68	130.72±2.37	0.677	133.43±.74	0.004	131.61±4.95	0.387	131.33±2.17	0.297	129.62±5.28	0.566
Diferencia de Na	9.75±5.68	9.28±2.37	0.677	6.57±0.74	0.004	8.39±4.95	0.387	8.67±2.17	0.297	10.3±5.28	0.566
Sodio Corr	133.84±6.21	133.94±3.14	0.942	136.51±1.20	0.046	135.26±3.87	0.321	134.58±2.93	0.535	132.60±5.89	0.303
Osmolaridad	280.56±16.94	282.84±11.56	0.586	287.66±14.50	0.491	281.41±11.28	0.832	283.42±12.13	0.441	282.08±17.71	0.654

En la categoría I: En cuanto a la clasificación por grupos, se encontraron enfermos que consumían fármacos pertenecientes a más de un grupo, reduciéndose a lo siguiente:

En el grupo 1: consumidores de tiazidas 30, (40% de la subpoblación); consumidores de diuréticos de asa 41 (54%).

En el grupo 2: Los que usaban antidepresivos 21(63.60%) de este grupo, anticomisiales 6(18.2%), antineoplásicos 3(9.1%).

En el grupo 3: Los que usaban antiepilépticos 4(6%), (mismos pacientes que también entraron en el grupo 2); consumidores de AINE 60(89.60%) de este grupo

En el grupo 4: Todos los pacientes de este grupo usaron dos o más medicamentos que pertenecían a otros grupos; sin embargo, 2 usaban antidepresivos-Venlafaxina-, (el 25% de este grupo) y 6 pacientes con uso de anticomisiales -Carbamacepina-, (el 75%).

En el grupo 5: 17 pacientes usaban antihipertensivos al momento del estudio,(18.1%), antibióticos 7 (7.4%), antiarrítmicos 11 (11.7%); otros medicamentos incluidos en este grupo (teofilina, IBP, duloxetina) 32 pacientes, (34%), de los pacientes que usaron dos o más medicamentos incluidos en este grupo fueron 27, (28.7%).

En la categoría II: Grupo Combinado,87 pacientes (47%), siendo aproximadamente a mitad de la muestra total.

En la categoría III: (Grupo sin fármacos asociados o sin fármacos)

El grupo 6, Se encontraron 17 enfermos sin uso de fármacos de cualquier tipo, siendo 10% de toda la población, y de los pacientes que si tomaban medicamentos, pero ninguno relacionado a hiponatremia 20 (54.15%) (Tabla 3).

GRAFICO 1

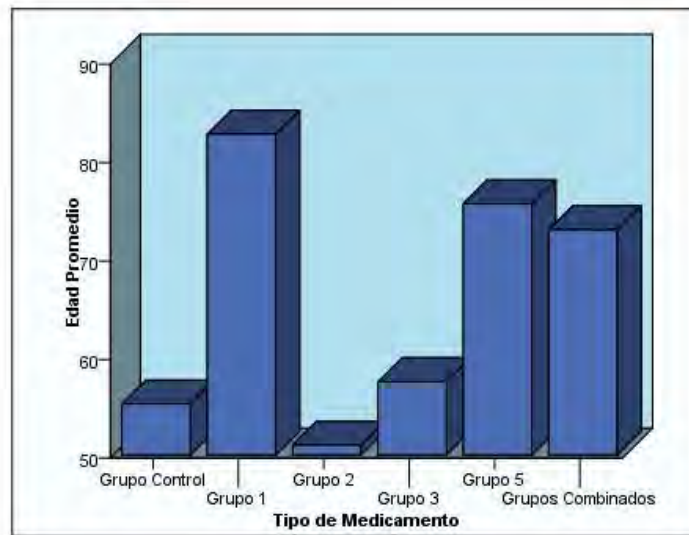


GRAFICO 2

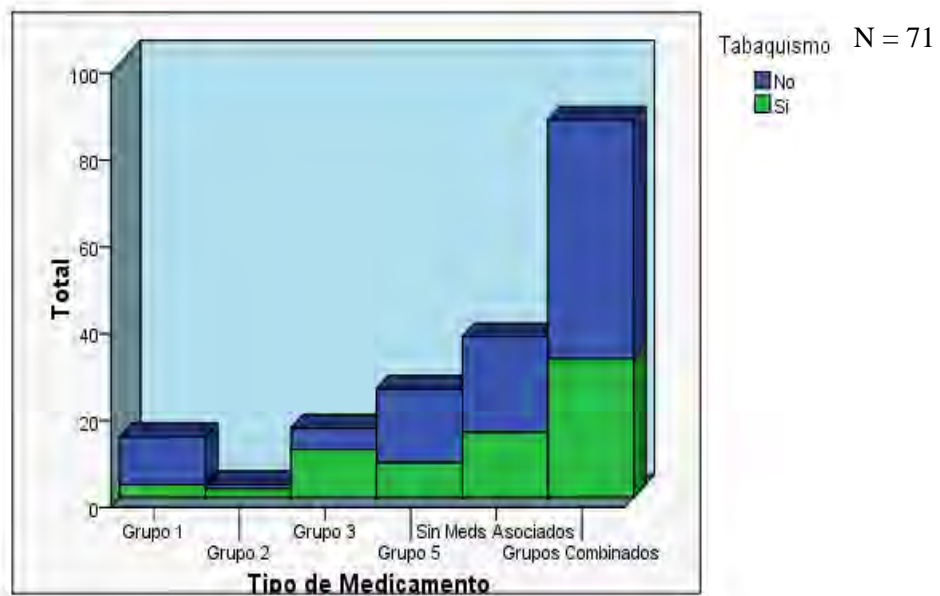
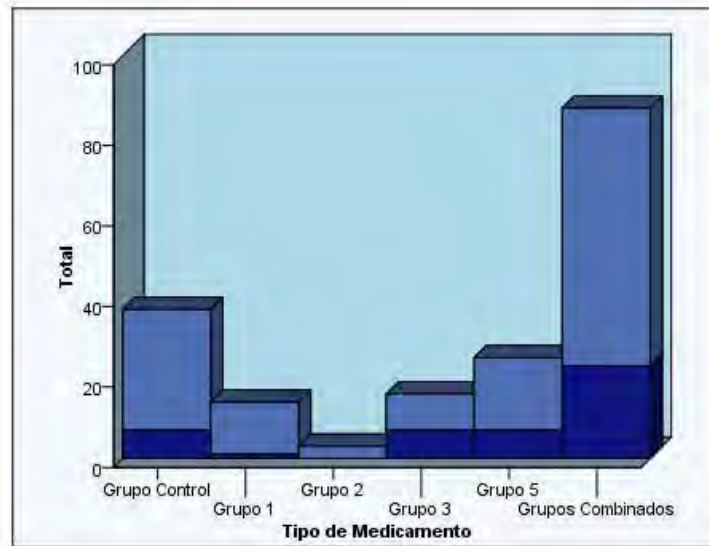


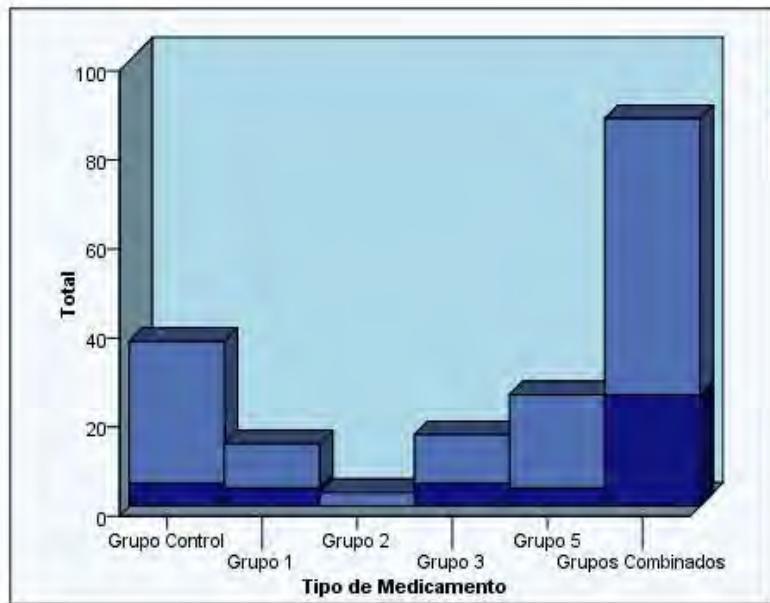
GRAFICO 3



Consumo de alcohol N = 45

■ No
■ Si

GRAFICO 4



DM N= 43

■ No
■ Si

GRAFICO 5

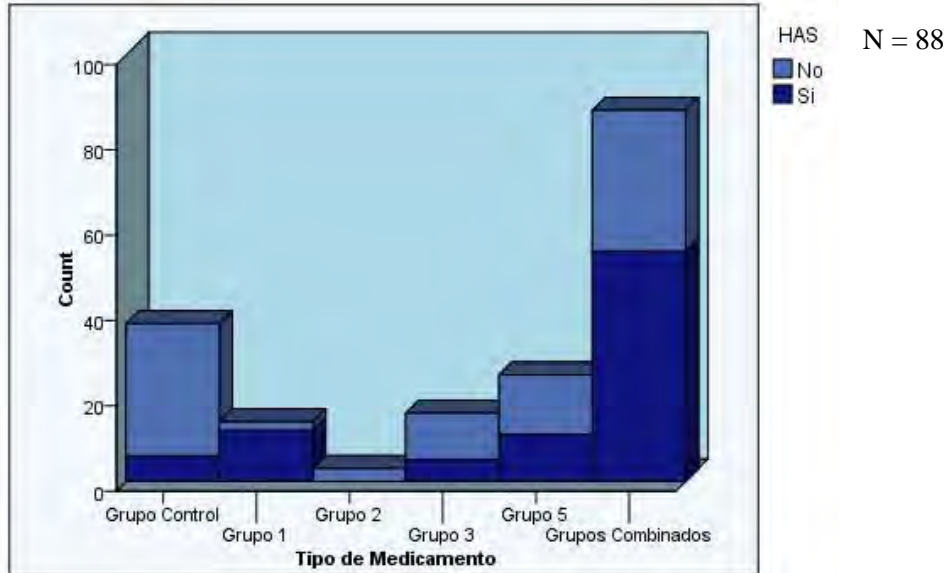


GRAFICO 6

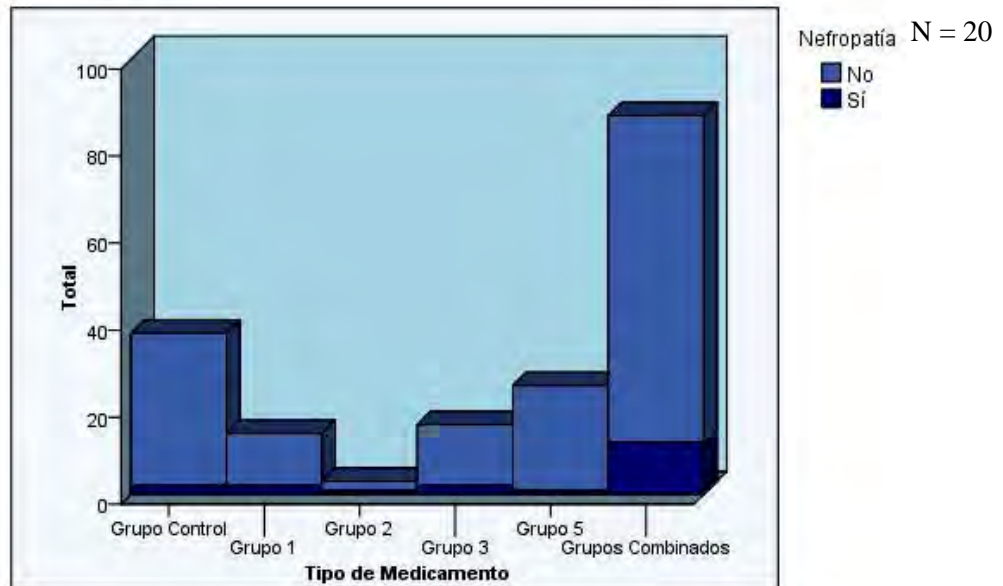


GRAFICO 7

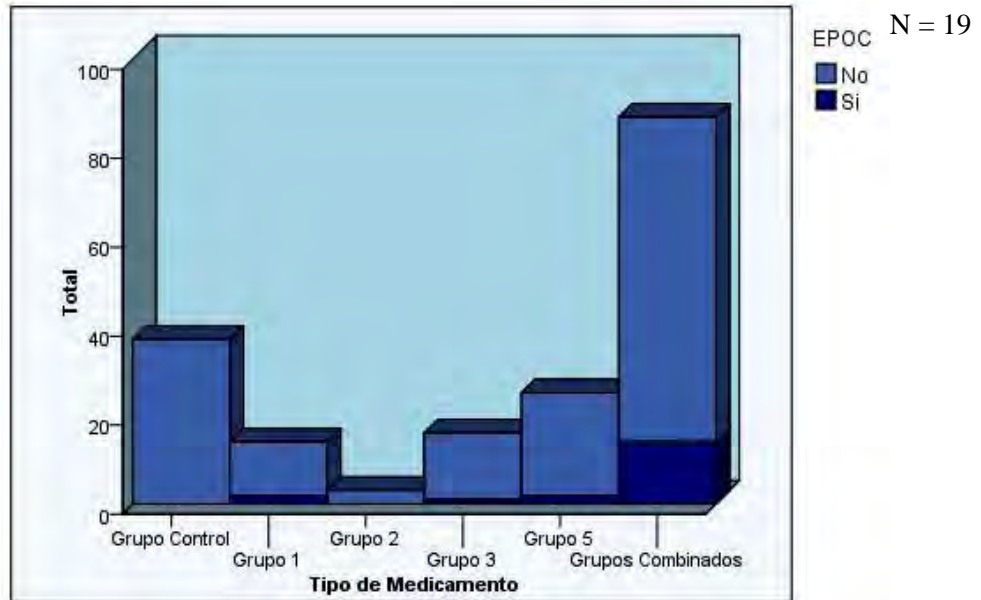


GRAFICO 8

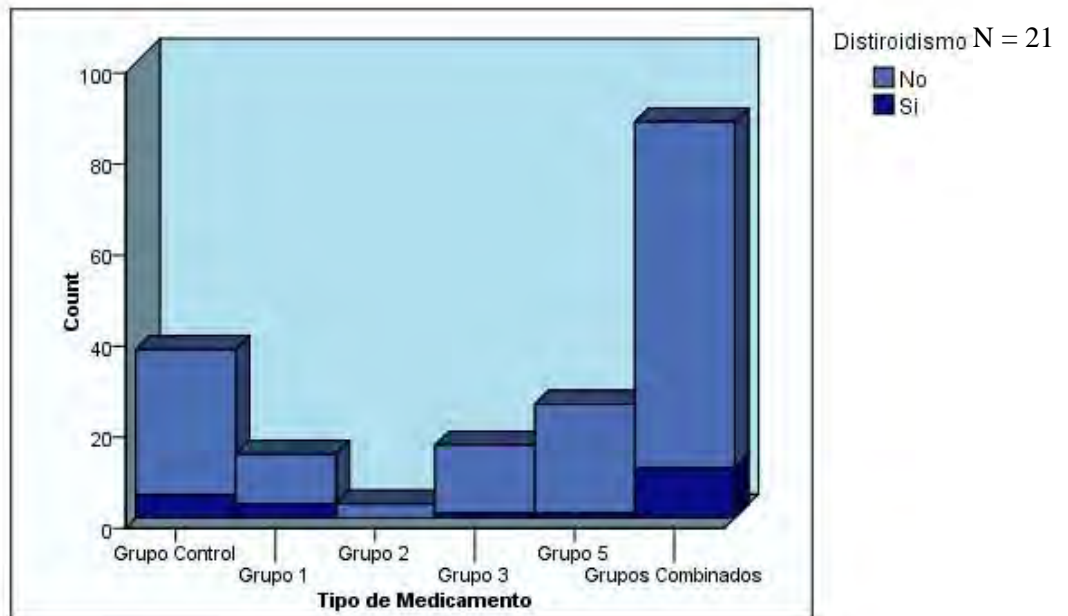


GRAFICO 9

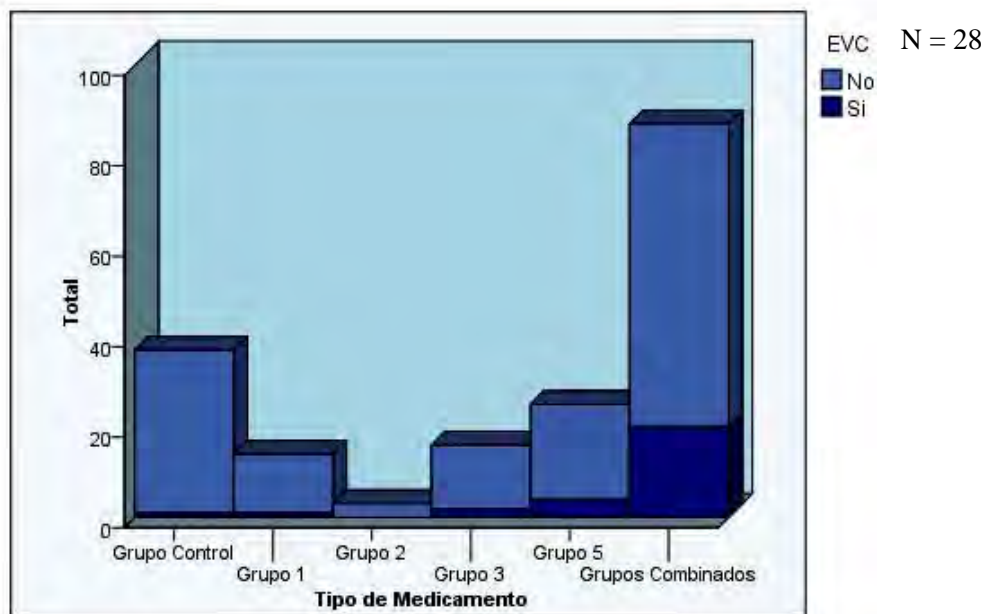


GRAFICO 10

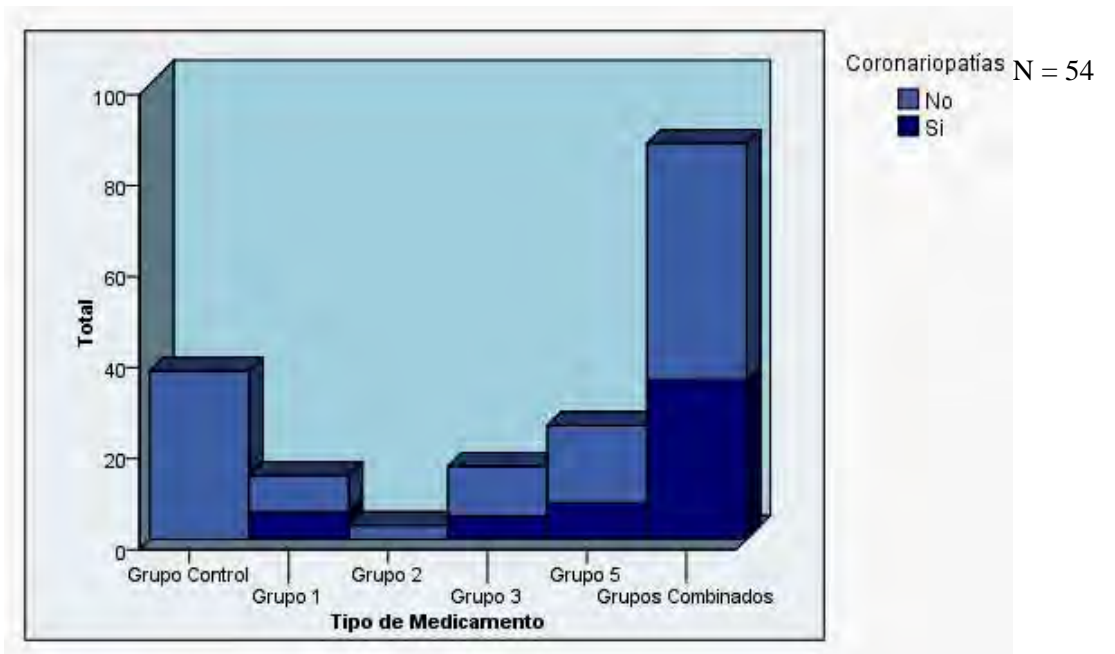


GRAFICO 11

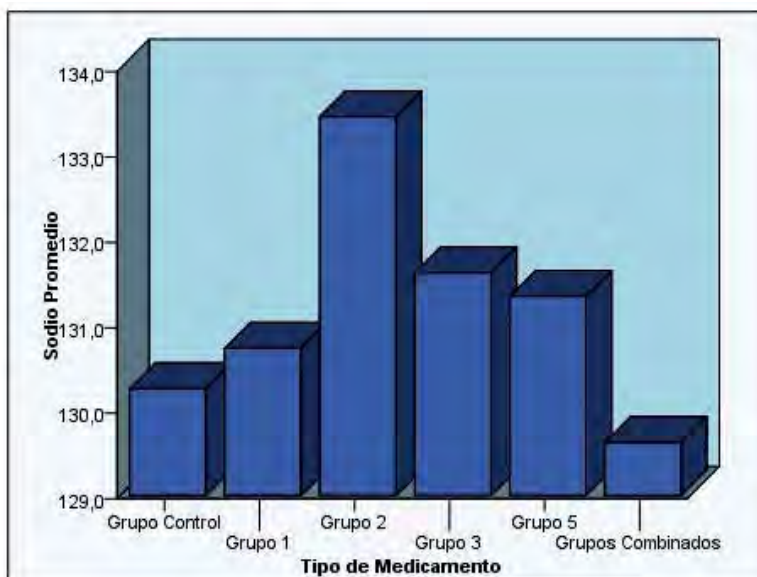
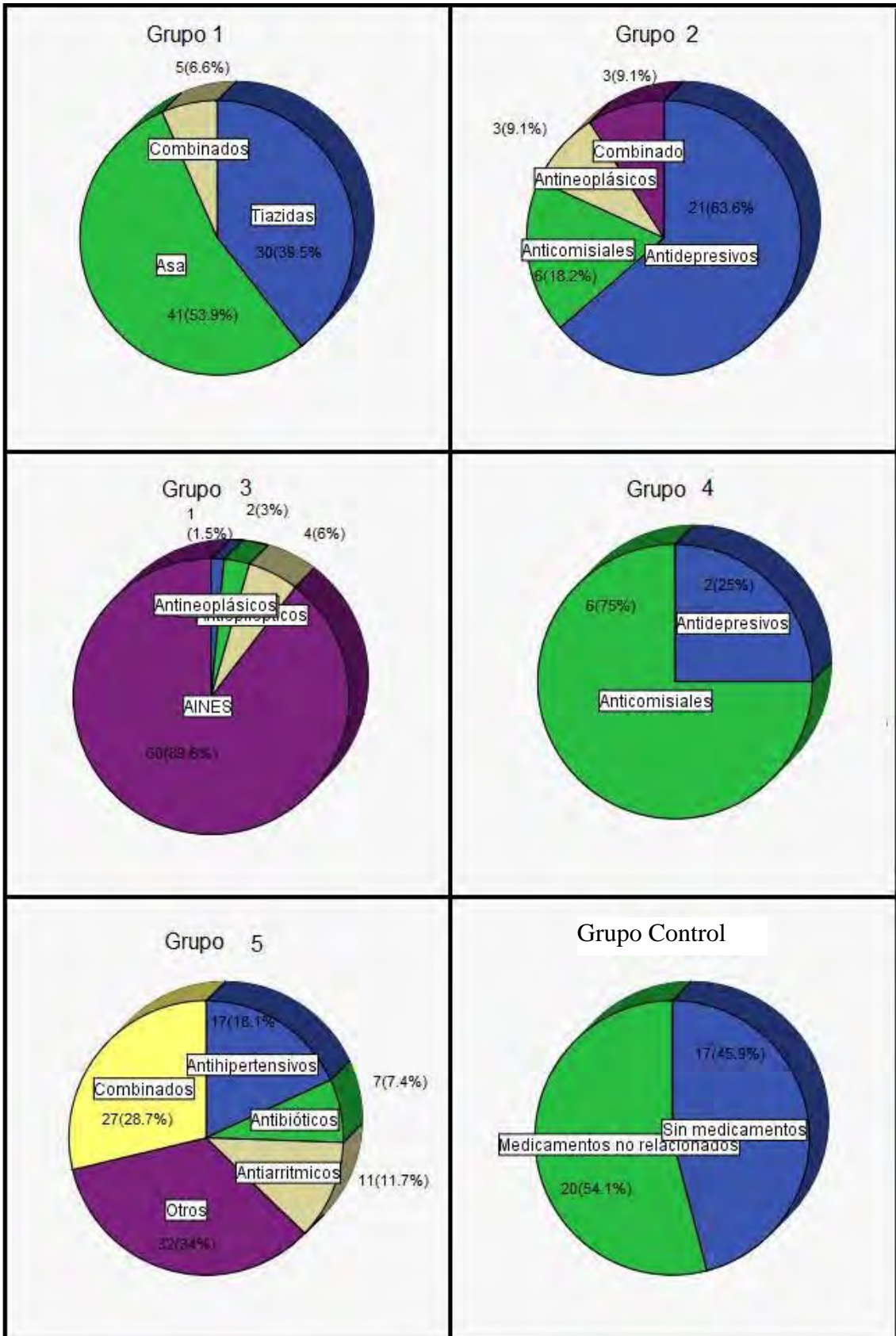


TABLA 3

		N	%
Grupo 1	Tiazidas	30	39.50
	Asa	41	53.90
	Combinados	5	6.60
Grupo 2	Antidepresivos	21	63.60
	Anticomisiales	6	18.20
	Antineoplasicos	3	9.10
	Combinados	3	9.10
Grupo 3	Antiepilepticos	4	6.00
	Antineoplasicos	1	1.50
	AINE	60	89.60
	Combinados	2	3.00
Grupo 4	Antidepresivos	2	25.00
	Anticomisiales	6	75.00
Grupo 5	Antihipertensivos	17	18.10
	Antibioticos	7	7.40
	Antiarritmicos	11	11.70
	Otros	32	34.00
	Combinados	27	28.70
Sin potencial efecto sobre Na	Sin medicamentos	17	45.90
	Meds. no relacionados	20	54.10

GRAFICO 12

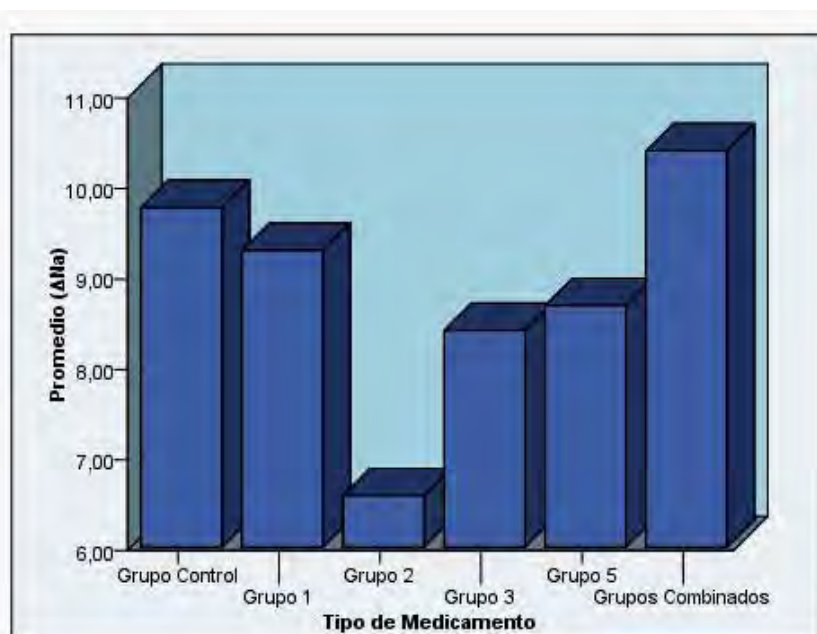


La incidencia de hiponatremia en el servicio de urgencias Hospital Español de México, en una población atendida de 7,547 pacientes en el periodo mencionado, fue del 2.11%.

La intensidad de la hiponatremia fue medida con la diferencia de Na^+ ; es decir, el número de unidades que separan a la hiponatremia del nivel de Na^+ tomado como normal, en el presente análisis ($< 135 \text{ mEq/dL}$), obteniéndose una mayor diferencia en el Grupo Combinado que consumían 2 o mas medicamentos que potencialmente pueden producir o acentuar la hiponatremia con una diferencia de $10.3 \pm 5.28 \text{ mEq/dL}$ (cuadro 2).

GRAFICO 13

ΔNa de lo Normal



El nivel de Na^+ mas bajo se observó en una enferma de 73 años de edad, hipertensa y que tomaba hidroclotiazida y captopril 1 al día (50/25 mg), AINE (acido acetilsalicilico) c/8hr, ingresa al servicio de urgencias por vómito y diarrea en 6 ocasiones y se encuentra un Na^+ de **108.9 mEq/dL**, osmolaridad 225 mOsm/L, Glu sérica al azar 127mg/dL.

El paciente con menor Na^+ corregido es un femenino de 46 años de edad, con consumo de alcohol moderado y 1 evacuación liquida al presentarse al servicio de urgencias, sin consumo de medicamentos potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia con Na^+ corregido de **110.84 mEq/dL** y Glu sérica al azar de **140 mg/dL**.

El número de pacientes con glucosa $\geq 140\text{mg/dL}$ fue de 69 en total.

La relación de pacientes que usaban un mayor número de fármacos y que presentaron hiponatremia es la siguiente:

Genero, edad, antecedentes.	Número de medicamentos que potencialmente producen o acentúan la hiponatremia	Na sérico
Masculino 82 años Hipertenso	Tomaba 7 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • AINE (ácido acetilsalicílico) • Amiodarona • Enalapril • Espironolactona/furosemide • Hidroclorotiazida • Venlafaxina 	Na s: 132.1 mEq/dL
Femenino 85 años Hipertensa Hipotiroidismo ICC Fibrilación auricular	Tomaba 6 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • AINE (ácido acetilsalicílico, celecoxib) • Amiodarona • Bumetanida • Espironolactona • Omeprazol 	Na s 131.6 mEq/dL
Masculino 73 años Hipertenso Diabético Infarto Agudo al Miocardio Insuficiencia mitral y tricuspídea	Tomaba 5 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • AINE (ácido acetilsalicílico) • Clorpropamida • Enalapril/Hidroclorotiazida • Omeprazol 	Na s: 134.7 mEq/dL
Femenino 90 años Hipertensa ICC EPOC	Tomaba 5 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • AINE (ácido acetilsalicílico) • Enalapril • Espironolactona • Furosemide 	Na s 132.7 mEq/dL
Femenino 55 años Hipertensa ICC	Tomaba 5 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> • Espironolactona • IECA (Captopril) • Furosemide • Omeprazol 	Na s 132.7 mEq/dL

La mayoría de los pacientes se encontraban usando combinaciones de medicamentos pertenecientes a diferentes grupos, las combinaciones más frecuentes son las siguientes:

De los pacientes que tomaban de AINE:

- 16 tomaban IBP
- 13 IECA
- 12 Espironolactona
- 11 Furosemide
- 10 Hidroclorotiazida

De los pacientes que tomaban IBP:

- 16 tomaban AINE
- 14 Furosemide
- 13 Espironolactona
- 8 IECA
- 7 Bumetanida

De los pacientes que tomaban Furosemide:

- 19 tomaban Espironolactona
- 14 IBP
- 11 AINE
- 8 Amiodarona
- 5 AINE

De los pacientes que tomaban Espironolactona:

- 19 tomaban Furosemide
- 13 IBP
- 12 AINE
- 10 Amiodarona
- 7 Bumetanida

De los pacientes que tomaban IECA

- 13 tomaban AINE
- 8 IBP
- 6 Espironolctona
- 5 Furosemide
- 3 Clortalidona

Discusión

El mayor número de enfermos con hiponatremia $< 135\text{mEq/L}$ se encontraba dentro de la categoría II o grupo de dos o más medicamentos pertenecientes a diversos grupos: 87 enfermos (Grupo Combinado). Al comparar esto con reportes previos acerca de hiponatremia inducida por medicamentos, Liamis G. encontró cientos de fármacos con potencial acción de desarrollar o acentuar la hiponatremia (10); sin embargo, no se menciona si existe una mayor o menor acción cuando se combinan entre ellos, lo cual tampoco puede sugerirse en nuestro estudio.

48% de los enfermos estudiados pertenecieron al Grupo Combinado, 31% a Grupos 1 al 5 y 20% al Grupo Control.

Se menciona en el trabajo de Liamis; que se encontró una incidencia estimada del 11% de enfermos con hiponatremia secundaria al uso de diuréticos (10), en comparación con nuestro estudio se encontró el 8%; no obstante, la parte de la población estudiada que ingería estos; no sólo consumía diuréticos, sino combinaciones de estos y además otros fármacos potencialmente capaces de modificar el metabolismo del agua, por lo que no puede concluirse en el presente análisis que sean los diuréticos por sí solos, la causa más frecuente de Na^+ por debajo de lo normal.

Ya que los AINE son fármacos que prescritos o no, se consumen ampliamente, en nuestro estudio encontramos que es el fármaco más consumido en la población estudiada, en particular el ácido acetilsalicílico.

Palmer et al. refiere que además de los factores de riesgo preexistentes, algunos fármacos pueden contribuir al estado de hiponatremia; entre ellos menciona antidepresivos, diuréticos y AINE (17).

La incidencia general de hiponatremia en el servicio de urgencias del periodo del 30 de abril del 2005 al 27 de diciembre del 2006 fue de 2.11%. Anderson et al. reportó que la incidencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados era de 2.5% (4). Palmer et al. encontró una incidencia del 1%. (17)

Palmer et al. encontró que entre las causas no farmacológicas de hiponatremia, se encontraban las siguientes patologías: sobrehidratación frecuentemente relacionada a quimioterapia (21%), IH (9%), IR (9%), fármacos (9%), SIADH (8%), ICC (7%), múltiples factores (22%) (17). En nuestro estudio encontramos la mayor incidencia en HAS (50%); ICC (30%), EVC (16%), neoplasias con o sin quimioterapia (12%) e IR (10.99%); el 80% de nuestra población tomaban fármacos con potencial acción sobre el metabolismo del agua, además de las enfermedades de base, por lo que al igual que en el estudio de Palmer, los múltiples factores predominan en este estudio.

Es de interés encontrar que, a pesar de que en la clínica frecuentemente se identifica Na^+ por debajo de la normalidad en pacientes con IR o con neoplasias, en el presente estudio no representaron poblaciones significativamente numerosas.

En cuanto a la edad, la mayor parte de la población se encuentra en el Grupo combinado; donde la edad promedio fue de 82.57 ± 8.51 años, Palmer et al. refiere en su estudio que los

enfermos añosos son particularmente susceptibles a hiponatremia, sobretodo en aquellos que consumen fármacos con potencial acción sobre el metabolismo del agua (17).

En cuanto a género, el femenino fue el más numeroso con 99 mujeres contra 83 hombres, lo cual es compatible con la mayor incidencia de hiponatremia como se ha reportado en la literatura. Lien y Shapiro reportaron una mayor incidencia en el género femenino; explicándose este fenómeno por mecanismos hormonales que afectan la regulación de la acción de AVP (4). Palmer et al., sostiene que la diferencia de género radica mas en el menor peso corporal de ellas, mas que en el género y lo considera un factor de riesgo (17).

El consumo de alcohol, resulta alto (43 enfermos); sin embargo, no se pueden establecer criterios para alcoholismo, ya que no se encuentra reportada la cantidad de alcohol ingerida ni la frecuencia, ni las características del consumo.

La relación de los fármacos potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia fue la siguiente:

AINE: 56 enfermos (30.7%)

Inhibidores de la bomba de protones: 47 enfermos (25.8%)

Espironolactona: 34 enfermos (18.6%)

Furosemide: 32 enfermos (17.5%)

IECA: 30 enfermos (16.4%)

Sin embargo; el mayor Δ de Na (intensidad de la hiponatremia) se presentó en aquellos enfermos que tomaban combinaciones de los fármacos; siendo la combinación mas importante con diuréticos tiazidicos, y la mas frecuente Furosemide y espironolactona (19 pacientes). Al igual que se menciona en el estudio de Liamis y de Palmer donde señalan que los diuréticos tiazidicos son los fármacos que contribuyen mas al desarrollo o acentuación de la hiponatremia (10, 17).

En el presente análisis no es posible hacer una relación causa-efecto de fármacos e hiponatremia, ya que los enfermos presentan patologías que por si mismas pueden causarla. También es importante mencionar que en la mayoría de los enfermos existe el uso de dos o mas medicamentos, potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia.

Conclusiones

La hiponatremia puede resultar en un evento fatal si no es detectado y tratado oportunamente, debe ponerse énfasis en su búsqueda; particularmente en el servicio de urgencias, donde ocurre el primer contacto con el paciente.

La incidencia global de hiponatremia en nuestro estudio es de 2.11%

Nuestro estudio identifica un alto porcentaje (80%) de enfermos con hiponatremia <135 mEq/L consumiendo estos fármacos, e identifica a aquellos medicamentos y sus combinaciones involucradas en la potencial génesis y acentuación de la hiponatremia.

Con frecuencia se prescriben fármacos en la consulta diaria, algunos de los cuales son potencialmente capaces de producir o acentuar la hiponatremia.

Se hace relevante el identificar la ingesta de este tipo de fármacos y su potencial contribución al estado de hiponatremia

Bibliografía

1. Fall, P.J., Hyponatraemia and Hypernatraemia: a systemic approach to causes and their correction. *Postgrad Med* 107(5):75-82.
2. Adrogué, H J., Madias N E., Hyponatremia. *N Eng J Med*. 2000; 342:1581-1589.
3. Abramov, M., Beauwens, R., Cogan, G., Cellular events in vasopressin action. *Kidney Int Suppl* 1987; 21:556-66.
4. Lien, Y., Shapiro, J., Hyponatremia: Clinical Diagnosis and Management. *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 653-658.
5. Lord, R.C. Osmosis, osmometry, and osmoregulation. *Postgrad Med J*, 1999; 75:67-73.
6. Sterns, R. Renal Function and Disorders of water and sodium balance. In: Dale, DC., Ed. *ACP Medicine*. American College of physicians. September 2003 up date.
7. Kumar, S., Berl, J., Diseases of water metabolism. In: Schrier, RW. *Atlas of diseases of the kidney*. Department of Medicine, University of Colorado School of Medicine, Denver, 1999.
8. Robertson, G.L. Antidiuretic Hormone. Normal and Disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2001; 30(3):671-94.

9. Elisaf MS, Tsatsoulis AA, Katopodis KP, Siamopoulos KC. Acid-base and electrolyte disturbances in patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 34:23-27
10. Liamis, G., Milionis, H, Elisaf, M., A review of Drug-Induced Hyponatremia. *Am Kidney Dis* 2008;52:144-153
11. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1599-1607. Lauriat SM, Berl T. The hyponatremic patient: practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1599-1607.
12. Berl,T. Treating hyponatremia: Damned if we do and Damned if we don't. *Kidney International*,1990;37:1006-1018
13. Epstein M and Oster JR, "Disorders of Hyponatremia and Hypernatremia," *The Laboratory in Clinical Medicine. Interpretation and Application*, 2nd ed, Halsted JA and Halsted CH, eds, Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 1981, 289-95
14. Verbalis, G., Goldsmith, S.,Greenberg, A. et al. Hyponatremia treatment Guidelines 2007: Expert panel Recommendations. *The American Journal of Medicine* 2007;120(11A):S1-S21
15. Preacher, KJ. *Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence* [Computer software]. Disponible en <http://www.quantpsy.org>. (2001, April)
16. Preacher KJ, Briggs NE. *Calculation for Fisher's Exact Test: An interactive calculation tool for Fisher's exact probability test for 2 x 2 tables* [Computer software]. Disponible en <http://www.quantpsy.org>. (2001, May)
17. Palmer, B. et al., Causes and Management of Hyponatremia. *The Annals of pharmacotherapy*, 2003;3: 1694-1702