

NEFROLOGÍA Básica 2

Capítulo

30

TRASTORNOS DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO

Capítulo

30

TRASTORNOS DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE SODIO

TRASTORNOS DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO

Gilberto Manjarrés Iglesias
Especialista en Medicina Interna
Universidad de Antioquia
Docente Universidad de Caldas

Jorge Enrique Medina
Especialista en Medicina Interna
Universidad de Caldas
Especialista en Nefrología Universidad del Valle

BASES FISIOLÓGICAS DE LOS TRASTORNOS DE LA OSMOLARIDAD

DISTRIBUCIÓN DEL AGUA CORPORAL Y PRESIÓN OSMÓTICA

El agua corporal total (ACT) equivale a un 60% del peso corporal en hombres y a un 50% en mujeres (Debido a su mayor contenido de grasa corporal). De este total, el 60% del ACT se encuentra en el compartimiento intracelular y el 40% en el extracelular. La tercera parte de este último corresponde al líquido intravascular (en forma de plasma). En cada compartimiento existe un osmol principal encargado de evitar la salida del líquido, cumpliendo esta función las sales de sodio en el extracelular, el potasio y las proteínas plasmáticas para el líquido intracelular e intravascular respectivamente. En caso de que se establezca un gradiente osmótico entre compartimientos, el agua fluye desde el sitio de menor osmolaridad hacia el de mayor osmolaridad hasta igualar presiones osmóticas. Esto es facilitado por la permeabilidad de las membranas celulares para el agua.

RESPUESTA FISIOLÓGICA ANTE CAMBIOS EN LA OSMOLARIDAD

Al añadir Cloruro de sodio, Solución salina fisiológica o agua libre al compartimiento extracelular, se obtienen los siguientes cambios:

- -Al añadir Cloruro de sodio hipertónico, se incrementa la osmolaridad del Espacio Extracelular (EEC), por lo que se presenta una salida de líquido desde el Espacio Intracelular (EIC), con lo que se incrementa el líquido del EEC y se mantiene la osmolaridad
- Al añadir Solución salina fisiológica, no hay movimiento neto de líquido desde ningún compartimiento, porque no se modifica la osmolaridad
- Al añadir Agua libre, se genera una disminución de la osmolaridad del EEC, por lo que se presenta un desplazamiento de líquido hacia el EIC, incrementando este su volumen y permitiendo así el mantenimiento de la Osmolaridad

SIGNIFICADO DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE SODIO

La osmolaridad de una solución está dada por la cantidad de partículas de soluto por Litro de agua (la osmolaridad por la cantidad de partículas por Kilogramo de agua). Los principales osmoles del líquido extracelular son las sales de sodio, la glucosa y la urea. De lo anterior se obtienen los determinantes para el cálculo de la osmolaridad plasmática (Posm)(Valor normal: 275-290 mOsmol/L):

POSm: $2 \times [\text{Na Plasmático}] + (\text{Glucosa}/18) + (\text{BUN}/2.8)$

Donde el 2 proviene de la contribución de los aniones acompañantes del sodio; el 18 y el 2.8 son cifras para convertir de mg/dL a mOsmol/L

Dado que la urea es difunde libremente a través de la mayoría de las membranas celulares, se comporta como un osmol ineficaz, por lo que se puede sustraer del cálculo de la osmolaridad, obteniendo el valor de la Osmolaridad Efectiva o Tonicidad (Valor normal: 275-285 mOsmol/L):

POSm Efectiva $\cong 2 \times [\text{Na Plasmático}] + (\text{Glucosa}/18)$

De lo anterior se concluye que la hipernatremia indica hiperosmolaridad, mientras que la hiponatremia, en la mayoría de casos, indica hipoosmolaridad

REGULACION DE LA OSMOLARIDAD PLASMÁTICA

La respuesta fisiológica frente a un cambio en la osmolaridad plasmática está a cargo de los osmorreceptores hipotalámicos, que censan cambios tan pequeños como de un 1%, dando inicio a la liberación o suspensión de la secreción de la Arginina Vasopresina (AVP \square previamente hormona Antidiurética - ADH); hormona con función de incrementar la permeabilidad al agua en el túbulo colector. De esta manera, manipulando el estado hídrico, se asegura el mantenimiento de una osmolaridad plasmática dentro de rangos fisiológicos.

Se debe tener en cuenta la diferencia en la regulación de la osmolaridad plasmática y el volumen sanguíneo. Este último está a cargo de receptores de presión (presorreceptores) en el seno carotídeo y en la aurícula derecha.

Sus efectores son el sistema de Renina-Angiotensina-Aldosterona, el Péptido Natriurético Atrial y la sed, entre otros; A diferencia del mecanismo regulador de la osmolaridad, el mecanismo de regulación de volumen modula la excreción urinaria de sodio. En algunas ocasiones, estos dos mecanismos se encuentran disociados, como en el caso de una retención hídrica por la secreción excesiva de AVP, a pesar de la presencia de hiponatremia con volumen efectivo circulante bajo.

TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DEL SODIO

HIPONATREMIA

Se considera hiponatremia una concentración plasmática de sodio menor de 135 mEq/Lt. En general, la concentración de sodio es la principal determinante de la Osmolaridad plasmática, por lo que, en la mayoría de casos, la hiponatremia refleja hipoosmolaridad. La hiponatremia es el trastorno más común en pacientes hospitalizados en salas generales y en cuidado intensi-

vo, en los que se presenta hasta en un 30%. La mortalidad de pacientes críticos con hiponatremia se aproxima al 40%.

Partiendo de la siguiente ecuación

$$\text{Na}_{\text{plasmático}} \cong (\text{Nae} + \text{Ke})/\text{ACT}$$

Se puede ver que cualquier pérdida de solutos o retención anormal de agua puede generar una hiponatremia. Sin embargo, la pérdida de solutos comúnmente se presenta en líquidos isoosmóticos (vómito, diarrea), por lo que la principal causa de hiponatremia es una retención anormal de agua.

Los mecanismos que perpetúan la hiponatremia pueden ser definidos luego de la comprensión de los factores involucrados en la excreción de agua libre:

1. Generación de agua libre u orina diluida por reabsorción de NaCl sin agua en la rama ascendente del asa de Henle y en el túbulo distal
2. Excreción de agua libre al mantener impermeable el túbulo colector

Así, cualquier mecanismo fisiopatológico que altere uno de estos dos factores llevará a hiponatremia. Pueden nombrarse como causales, para el primer factor (generación de agua libre), la administración de diuréticos y la Insuficiencia Renal en estado avanzado (principalmente por daño tubulointersticial, como la nefropatía perdedora de sal); para el segundo factor (excreción de agua libre), cabe anotar el Síndrome de secreción inadecuada de AVP (SIADH), la depleción del volumen circulante efectivo, la insuficiencia suprarrenal y el hipotiroidismo.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACION

Si bien existen variadas formas de clasificar la hiponatremia, hemos considerados que la más fisiológica es la clasificación según el estado de volumen: Hiponatremia hipovolémica, hiponatremia euvolémica e hiponatremia hipervolémica. La determinación del volumen extracelular del paciente por un buen examen físico, y la toma de presión arterial en posición acostado, sentado y de pie permite ubicar al paciente dentro de la clasificación. Medir el sodio urinario, osmolaridad urinaria y densidad urinaria también ayuda en el DIAGNÓSTICO diferencial. Antes de iniciar la búsqueda de la etiología, se deberían descartar la hiponatremia por traslación (movimiento de agua del compartimento intracelular hacia el intravascular por solutos plasmáticos osmóticamente activos (hiponatremia hipertónica) y la pseudohiponatremia (hiponatremia isotónica).

HIPONATREMIA POR TRASLACION CON POSM ELEVADA:

Caracterizada por la adición al líquido extracelular de un soluto que poco penetra en la célula, creando un gradiente osmótico transcelular y salida de agua del intracelular generándose una hiponatremia dilucional.

Entre los ejemplos más comunes se pueden nombrar la crisis hiperglicémica en el paciente con Diabetes mellitus (DM), la administración de manitol hipertónico y la utilización de medios de contraste con alta osmolaridad. En estos casos, el clínico puede valer del Gap osmolar (diferencia entre la osmolaridad medida por el laboratorio y la calculada por fórmula) que normalmente es igual a cero, pero en presencia de un osmol circulante no utilizado para el cálculo de la osmolaridad impactaría la osmolaridad medida por el osmómetro alterándose el GAP osmolar. Un valor del GAP osmolar mayor a 10 es compatible con hiponatremia por traslación. En el paciente asintomático con función renal normal, no se requiere una terapia específica, dado que el exceso de líquido se elimina. En casos agudos, se discute la utilidad de la solución salina hipertónica, teniendo en cuenta la Posm normal.

PSEUDOHIPONATREMIA:

Cuadro en que se evidencia disminución del valor sérico de sodio con Posm dentro de valores normales. Hoy en día es una entidad poco común, debido a que en la mayoría de los laboratorios se determina el sodio plasmático por tecnología de electrodo selectivo de iones. Pseudohiponatremia ocurría cuando el sodio se cuantificaba por espectrofotometría de llama, en la cual al quemar la muestra plasmática el valor informado de sodio correspondía al total detectado en la muestra sin tener en cuenta que el plasma está constituido en un 7% de elementos sólidos (lípidos y proteínas principalmente) y en un 93% de agua, estando el sodio diluido solo en este componente. De lo anterior es claro que si los elementos sólidos se aumentan se disminuye el componente líquido y el valor del sodio total, dándose lugar a un valor falsamente bajo del mismo. Los ejemplos más comunes de hiponatremia isotónica son la hiperlipidemia severa y la hiperproteinemia del mieloma múltiple.

HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

Este grupo comparte la presencia de pérdida de agua y de sodio corporal, llevando a una activación de la Arginina Vasopresina (AVP) y la consecuente disminución en la excreción de agua libre de electrolitos por orina. Clínicamente se evidencian signos de hipovolemia (taquicardia, hipotensión, yugulares depletadas). La hiponatremia se origina por que la reposición de las pérdidas se lleva a cabo principalmente con solución hipotónicas, las cuales ante la incapacidad de restaurar la volemia perpetúan la secreción de AVP. El organismo sacrifica el control de la osmolaridad por obtener una presión arterial adecuada. En estas alteraciones, la pérdida de sodio puede ser de origen renal o extrarrenal. Entre los causales de pérdidas renales se nombran:

DIURÉTICOS

Aunque suele considerarse a las alteraciones electrolíticas como una complicación común del tratamiento con diuréticos, se debe precisar que solo una pequeña cantidad de pacientes desarrollan una hiponatremia clínicamente significativa (existe mayor riesgo para aquellos que previamente presentaron hiponatremia con otro diurético). Los principales mecanismos involucrados

en esta alteración son un incremento en el consumo de agua, depleción de volumen, depleción de potasio y la inhibición de la dilución urinaria por disminución de la reabsorción de NaCl. Los diuréticos Tiazídicos son los que más frecuentemente se asocian con esta anomalía, debido a su mecanismo de acción en el túbulo distal sin interferir con la osmolaridad del intersticio

PÉRDIDA CEREBRAL DE SAL

Patología común en pacientes con hemorragia subaracnoidea, con hallazgos similares a la SIADH, excepto porque la depleción de volumen y la alta concentración de Na urinario son debidos a pérdidas urinarias de sal, no a expansión de volumen

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Principalmente por déficit de cortisol. El cortisol influye negativamente sobre la liberación de ADH, efecto que desaparece en la insuficiencia suprarrenal. En menor grado, la depleción de volumen por pérdidas renales de Na (con déficit secundario de aldosterona) contribuye en la hiponatremia en algunos casos

En las anteriores patologías, la medida de sodio urinario evidenciará un valor mayor de 20 meq/L y la fracción excretada de sodio (FeNa) mayor de 1%.

Entre los causales de pérdidas extrarenales, se encuentran: vómito, diarrea, pérdidas a tercer espacio, quemaduras y sudoración excesiva. En esta situación, el sodio urinario es menor de 20 meq/L y el FeNa es menor de 1%

HIPONATREMIA EUVOLÉMICA

En este conjunto, los mecanismos de homeostasis del sodio corporal total son normales, pero hay una ganancia de volumen por una liberación no osmótica de AVP. El ejemplo clásico de esta patología es la **secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)**, entidad común en la cual se encuentra liberación no fisiológica de AVP, dándose lugar a incremento en la permeabilidad para el agua en el túbulo colector, aumento el volumen intravascular y hemodilución con hipoosmolaridad. Secundariamente se activan los barorreceptores carotídeos frenándose la reabsorción tubular de sodio con posterior excreción de Na y agua restaurándose la volemia.

Se debe sospechar su DIAGNÓSTICO en presencia de 1) Hiponatremia e hipoosmolaridad 2) Uosm inadecuadamente elevada (Mayor de 100 mOsm/L 3) Concentración variable de sodio urinario dependiendo de su ingesta 4) Normovolemia 5) Función renal, suprarrenal y tiroidea normal 6) Equilibrio ácido-base y balance de potasio normales.

La causa de la SIADH es por un incremento en la secreción hipotalámica de AVP, secreción ectópica, potenciación de su efecto, o por la administración de AVP exógena o de Oxitocina. A continuación se nombran algunas de las patologías más comúnmente encontradas en la clínica como causales de la SIADH:

- **Patologías neuropsiquiátricas:** Se encuentra liberación de AVP o activación de las neuronas corticales que activan el hipotálamo. En el 20% de casos de hemorragia subaracnoidea y en 20 a 35% de casos de cirugía hipofisiaria transesfenoidal se encuentra la SIADH. Además, en el 40% de pacientes con VIH se encuentra la SIADH, siendo las principales causas la neumonía por *Pneumocystis jirovecii*, neoplasias y patologías del Sistema Nervioso Central (SNC).
- **Fármacos:** Gran cantidad de fármacos pueden generar SIADH, pero vale la pena resaltar el papel de la Ciclofosfamida Endovenosa (EV) a dosis altas (Incrementa la liberación y la sensibilidad de los receptores). La Clorpropamida (hipoglicemiante oral poco usado en el momento) generaba en 4 a 6% de pacientes hiponatremia. Los Antiinflamatorios no Esteroides (AINEs) bloquean la síntesis de prostaglandinas (PG) renales, implicadas fisiológicamente en bloqueo de la acción de la AVP.
- **Enfermedades pulmonares:** Su mecanismo exacto no es bien conocido, pero se cree que pudiera encontrarse un incremento en la liberación de AVP o el descenso en el retorno venoso pulmonar que causa activación de receptores de volumen
- **Cirugía mayor:** Aparentemente es generada por las aferencias del dolor que estimulan directamente el hipotálamo. Clásicamente dura de 2 a 5 días, para desaparecer posteriormente
- **Producción ectópica:** En particular neoplasias, como al carcinoma pulmonar de células pequeñas
- **Oxitocina:** Presenta una actividad antidiurética significativa. Común en inducciones del parto cuando se usa en infusión endovenosa (EV) en sueros destrozados, llevando a hipoosmolalidad y complicaciones materno-fetales. Esta alteración puede evitarse usando el fármaco en suero salino isotónico y limitando la cantidad de agua administrada.
- **Enfermedades reumatológicas:** Especialmente en pacientes con arteritis de la temporal.
- **En algunos otros pacientes,** a pesar de una adecuada investigación, no se encuentra una etiología y se clasifican como idiopáticos

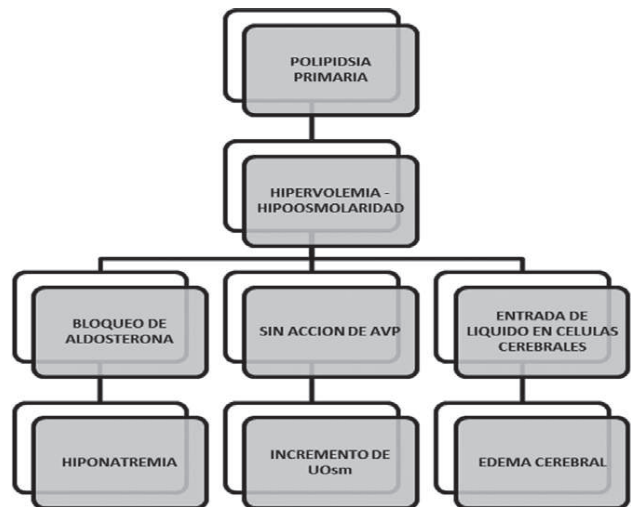
HIPOTIROIDISMO

La hiponatremia es una complicación inusual del hipotiroidismo, y no se conocen los mecanismos patogénicos. Se cree que la disminución del gasto cardíaco y de la TFG pudiera generar liberación anormal de AVP y menor aporte de agua a los segmentos tubulares de dilución. El equilibrio hídrico se restaura una vez se corrige el defecto tiroideo

POLIDIPSIA PRIMARIA

Entidad con mayor prevalencia en pacientes con alteraciones neuropsiquiátricas (llegando a presentarse en 7% de enfermos de esquizofrenia y en hasta 4% de pa-

cientes con patologías hipotalámicas como sarcoidosis. Se caracteriza por incremento en la ingestión de agua, sed excesiva y poliuria secundaria. Algunos autores sugieren una alteración en el mecanismo de la sed. Por lo general, la disminución en la concentración plasmática de sodio no es muy importante, por la gran capacidad de diuresis del riñón. Sin embargo, en casos de una ingesta excesiva de agua, o cuando se le administran a un paciente crítico cantidades grandes de líquidos hipotónicos, puede presentarse una hiponatremia sintomática. La fisiopatología de la hiponatremia en la polidipsia primaria se resume en la siguiente gráfica:



HIPONATREMIA HIPERVOLEMICA

En estos casos, existe una ganancia de sodio y de agua corporal, aunque mayor de esta última. Clínicamente se observara el exceso de volumen corporal, como hipertensión y edema. Entre las causas se pueden nombrar:

DEPLECIÓN DE VOLUMEN CIRCULANTE EFICAZ (VCE)

Es común encontrarla en entidades clínicas asociadas con la presentación de edema (Insuficiencia Cardíaca, Cirrosis, síndrome nefrótico) en las que hay un exceso de líquido intersticial con disminución del VCE. La génesis de la hiponatremia en estos casos se explica por los efectos directos sobre la excreción de agua libre:

1. La hipovolemia, al actuar en barorreceptores del seno carotideo, incrementa la secreción de AVP con la consecuente permeabilidad del túbulo colector al agua
2. Disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) e incremento en la reabsorción de Na⁺ y agua en el túbulo proximal, llevando a menor aporte de líquidos a los segmentos de dilución.

Teniendo en cuenta la gran capacidad que tiene el cuerpo para excretar agua libre (hasta más de 10 L/día si es

necesario) en condiciones normales, se concluye que la presentación de un paciente con una patología que genera disminución del VCE e hiponatremia, aunque sea leve, indica una gravedad importante de la enfermedad de base (Algunos autores afirman que los pacientes con falla cardíaca e hiponatremia tienen menor supervivencia)

FRACASO RENAL AGUDO O ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA AVANZADA

En algunos casos de fracaso renal agudo o en los estadios avanzados de la enfermedad renal crónica (ERC) se altera el mecanismo de dilución tubular, por lo que, aún con dietas normales en carga de solutos, se producirá una orina con osmolaridad anormalmente elevada, llevando a hiponatremia por retención de agua libre (defecto en dilución y excreción)

SINTOMAS

La presencia de síntomas depende de la severidad y de la rapidez con que se desarrolle la hiponatremia; de esta manera, disminuciones leves o paulatinas permiten cierto grado de compensación corporal, a diferencia de disminuciones severas y agudas (por lo general, cuando se habla de aguda, se refiere a desarrollo en menos de 48 horas), que pueden llevar a la muerte. Los síntomas más importantes para tener en cuenta son los del Sistema Nervioso Central (SNC), comportándose como una encefalopatía metabólica.

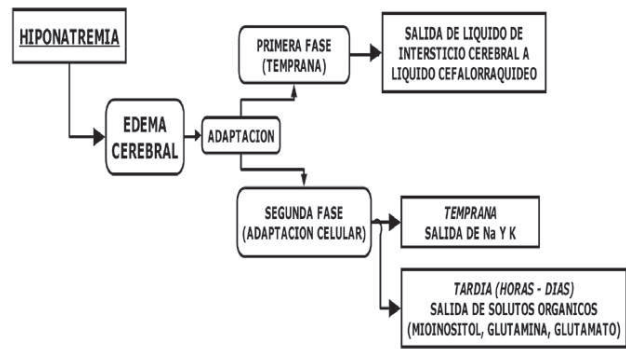
Los síntomas en una hiponatremia aguda según el sodio sérico pueden resumirse en la siguiente tabla

VALOR DE SODIO SÉRICO (mEq/Lt)	SÍNTOMAS
<125	Náusea, malestar general
115 a 120	Cefalea, letargia, obnubilación
<115	Convulsiones, coma

Existe mayor susceptibilidad para la presencia de síntomas en mujeres ovuladoras, en las cuales los estrógenos inhiben la acción de la bomba ATPasa Na⁺/K⁺ a nivel neuronal, impidiendo la puesta en marcha de mecanismos cerebrales anti edema.

La adaptación Cerebral a la hiponatremia se desarrolla en dos fases:

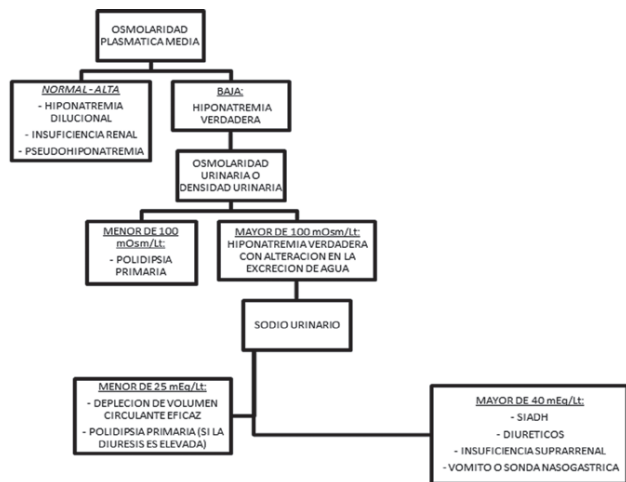
- **Primera Fase:** Durante una etapa temprana, la defensa neuronal ante la hiponatremia se basa en salida de líquido cefalorraquídeo hacia el intersticio cerebral, con lo que, momentáneamente, se incrementa la osmolaridad intracelular.
- **Segunda Fase:** Es una fase de adaptación celular neuronal, en la que, al principio, se presenta movimiento de electrolitos Na⁺ y K⁺ del intracelular al extracelular. Si persiste la hiponatremia, en un momento posterior (luego de 48 horas) se presenta salida de solutos orgánicos del interior de la célula, principalmente mioinositol, Glutamina y glutamato, conocidos como osmoles idiogénicos.



DIAGNÓSTICO

Es indispensable un interrogatorio y examen físico adecuados, ya que estos dan claves de la causa e indican el estado volémico del paciente. Contando con la POsm, la UOsm y el Sodio urinario (UNa), se puede llegar, en la mayoría de los casos, al diagnóstico de la patología causal de la hiponatremia. Si no se dispone de un osmómetro para medir la Uosm, se puede calcular partiendo de que por cada 0,001 que se modifique la Densidad urinaria, lo Uosm se altera en 43 mOsm/L respectivamente:

CORRELACION	U _{OSM}	U _{Dens}
	43	1.001
	100	1.003
	290	1.007
	400	1.010
	600	1.015
	800	1.020
	1200	1.040

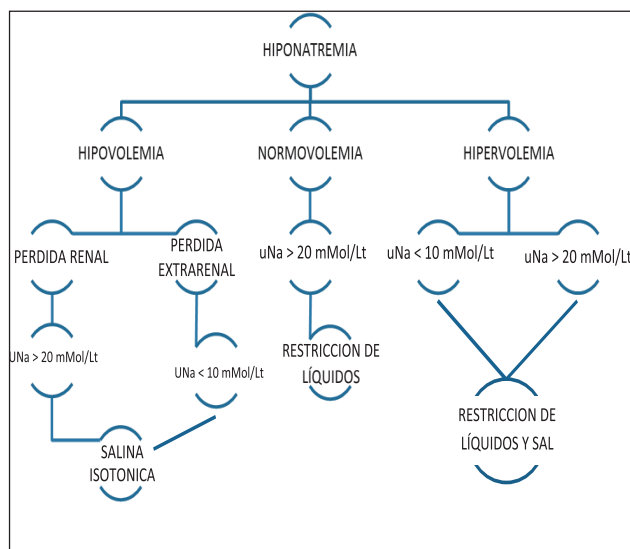


TRATAMIENTO

Siempre deben tenerse en cuenta dos principios básicos en el tratamiento de las hiponatremias: Aumentar la concentración de Na⁺ hasta niveles seguros y tratar la causa subyacente.

Para iniciar una adecuada terapia de la hiponatremia, se debe conocer el causal, ya que el tratamiento es dife-

rente según la alteración que se produzca. De esta manera, podemos dividir las principales patologías causales en dos grupos, cada cual con un manejo diferente:



Deberían recordarse las siguientes dos premisas cuando se va a iniciar el manejo de la hiponatremia:

“La decisión del momento de tratar de una manera positiva o activa una hiponatremia está

primordialmente basada en la presencia o ausencia de síntomas neurológicos”, la presencia de cefaleas, náuseas o confusión anuncian edema cerebral y posibilidad de convulsiones y paro respiratorio.

“El conocimiento de la situación en la cual se desarrolló la hiponatremia sintomática es la etapa más importante en su manejo”.

PREMISAS DEL TRATAMIENTO

- A.** Identificar la **población** con alto riesgo de hiponatremias agudas y de desarrollar edema cerebral: Mujeres en etapa reproductiva o menstruantes, ya que los estrógenos al inhibir la ATPasa Na⁺/K⁺ del astrocito impiden el egreso de sodio intracelular favoreciéndose la producción de edema cerebral. Niños prepúberes, pacientes hipoxicos, pacientes que reciben diuréticos tiazídicos.
- B.** Identificar los **procedimientos y alteraciones** con alto riesgo de hiponatremias agudas: Postquirúrgicos de resección transuretral, histeroscopias y en mujeres en etapa reproductiva. Mal uso de diuréticos, uso de fenotiazinas y diuréticos en pacientes con polidipsia psicógena y bebedores crónicos.
- C.** Evitar en los ítems “A” y “B” el uso de líquidos hipotónicos.
- D.** **En hiponatremia aguda** es imperativa una corrección rápida para evitar injurias cerebrales permanentes. Se consideran dos grupos:

1- PACIENTES CON DEFECTO REVERSIBLE EN LA EXCRECIÓN DE AGUA.

a-Hiponatremia aguda por intoxicación acuosa:

-Sin síntomas neurológicos severos sólo es necesario restringir la toma de agua en presencia de diuresis hipotónica espontánea.

-Con síntomas, restringir agua + salina hipertónica.

b-Paciente con disminución del volumen fluido extracelular.

El tratamiento se basa en Solución salina isotónica IV hasta lograr estabilidad hemodinámica. El manejo posterior es dependiente de la evaluación clínica constante y los resultados de laboratorio.

2-PACIENTE CON DEFECTO FIJO (NO REVERSIBLE) EN LA EXCRECIÓN DE AGUA

Por sus potenciales complicaciones, contar con facilidades para soporte ventilatorio invasivo si llega a ser necesario.

Infusión de solución salina hipertónica (al 3% con 514 meq de ClNa/Lt) que se prepara añadiendo 9 ampollas de Cloruro de Sodio (Natrol®) (90 cc) a 410 cc de solución salina. 1 ampolla de Cloruro de Sodio contiene 10 cc con 2 mEq de NaCl/cc (20 mEq en total).

Programar la infusión de tal manera que eleve el sodio plasmático en 1 mEq/Lt hora, durante 4 horas o hasta cuando el paciente se torne asintomático, para ello se debe:

Estimar el agua corporal total que corresponde al volumen de distribución de sodio (en paciente hospitalizado es del 48% del peso corporal).

La cantidad total de sodio (en mEq) a administrar en 4 horas es de:

Sodio ideal - Sodio del paciente x volumen de distribución del Sodio = 4 x 0.48 x Kg de peso

Una vez logrado el objetivo anterior, desviar a un manejo menos agresivo, como el de la hiponatremia crónica (elevar el sodio plasmático a una tasa de 0.3 meq/Lt hora.)

Si existe temor de expansión volumétrica con la salina hipertónica, adicionar Furosemida (entre 10 y 20 mg IV c/6-8 horas), la cual aumenta la excreción de agua libre.

Asegurarse de no elevar el sodio plasmático en más de 12 meq/Lt en las primeras 24 horas, o de 18 meq/Lt en 48 horas, por el riesgo de lesión desmielinizante osmótica.

E. En hiponatremias crónicas (> de 48 horas de instauradas), los peligros por el disturbio elec-

trolítico son mínimos, no hay necesidad de corrección rápida. En este caso es conveniente considerar dos grupos:

1-PACIENTES CON DEFECTO REVERSIBLE EN LA EXCRECIÓN DE AGUA.

Con disminución del volumen fluido extracelular:

Solución salina isotónica IV hasta lograr estabilidad hemodinámica y disminuir la liberación no osmótica de ADH.

Reevaluar exámenes y paciente.

Considerar fluidos hipotónicos si se genera diuresis hipotónica.

2-PACIENTES CON DEFECTO FIJO EN LA EXCRECIÓN DE AGUA.

Con normal (SIADH), o aumento en el volumen fluido extracelular.

Tratar si es posible causa de base. Si hay ligera hiponatremia asintomática, no tratamiento, en caso contrario seguir con: Restricción de agua.

En paciente alerta dar dieta alta en sal (cápsulas de sal)

En pacientes poco alerta, discontinuar vía oral, colocar sonda nasogástrica y usar ruta EV.

Producir una diuresis hipotónica con Furosemida 10-20 mg IV c/6-8 horas.

Solución salina hipertónica (al 3%) IV a una tasa que eleva el sodio plasmático en 0.3 meq/Lt hora. (7,2 meq en 24 horas).

Cantidad total de sodio a administrar para 24 horas =

7,2 x 0,48 x Kg de peso + pérdida de sodio demostrables.

Bloquear la generación de Angiotensina II (Dipsógeno) y antagonizar AVP con bajas dosis de IECA c/8-12 horas, según vida media del medicamento.

Si hay SIADH crónica, considerar:

Aumentar Gasto urinario por aumentar la excreción de solutos con: Dieta hiperprotéica y alta en sal. Úrea oral -30-60 g/día, Furosemida - 40 mg c /8-12 horas vía oral. Antagonizar AVP con:

Carbonato de Litio, Demeclocyclina - 600-1200 mg/día dada 1-2 horas luego de cada comida o

Antagonistas de receptores V2 de AVP.

Consideraciones en cuanto a terapias actuales para hiponatremia

Cabe nombrar algunos problemas que se presentan con

algunos de los medicamentos nombrados para el tratamiento de la hiponatremia. La Demeclocyclina (una tetraciclina que produce diabetes insípida nefrogénica) se ha asociado con lesión renal aguda en pacientes con hiponatremia y falla cardíaca o hepática. La urea oral busca incrementar la diuresis osmótica, pero tiene mal sabor, lo que limita su uso. El Litio tiene un rango riesgo-beneficio muy estrecho y su efecto de producir diabetes insípida es inconsistente, por lo que no se recomienda su uso. En cuanto a los antagonistas de receptores V2, se puede decir que han cobrado mayor importancia durante los últimos años. Existe en el momento 3 antagonistas no peptídicos (Tolvaptan, Lixivaptan y Xatavaptan) y un antagonista dual de receptores V1/V2 (Conivaptan). La FDA ha autorizado el uso de Tolvaptan y Conivaptan en pacientes con hiponatremia eurolémica o hipervolémica. El Conivaptan se usa EV durante 4 días en el paciente hospitalizado; el Tolvaptan se utiliza VO en casos de hiponatremia crónica, con resultados alentadores hasta ahora.

Se enfatiza la importancia del ritmo de corrección no mayor de 12 mEq/Lt las primeras 24 horas y no mayor de 18 mEq/Lt las primeras 48 horas, para evitar el síndrome de desmielinización osmótica central (previamente mielinolisis pónica). Esto aplica para pacientes asintomáticos o con hiponatremias crónicas.

HIPERNATREMIA

Se define la hipernatremia por el hallazgo de laboratorio de una concentración plasmática de sodio (PNa+) mayor de 145 mEq/Lt. Las hipernatremias siempre se asocian con incremento en la POsm. Dado que el Na+ es un osmol eficaz, su incremento en el líquido extracelular crea un gradiente osmótico con un desplazamiento de agua fuera de las células (siendo esta deshidratación celular la causa de los síntomas a nivel cerebral).

El desarrollo de la hipernatremia puede comprenderse partiendo de la relación entre el Na+ y la Osmolaridad de los líquidos corporales:

$$Na_{\text{plasmático}} \cong (Nae + Ke)/ACT$$

De aquí que cualquier incremento en el Nae o disminución en el ACT genere hipernatremia. Por los efectos nocivos de las altas concentraciones de K+, es difícil que se encuentre hipernatremia por una hipercaliemia significativa sin otras alteraciones clínicas.

La defensa corporal ante la hipernatremia consiste de dos factores:

Secreción de AVP: Inicia cuando la POsm supera los 285 mOsm/L

Mecanismo de la sed: Inicia cuando la POsm llega a 290 mOsm/Kg. Este es realmente el último mecanismo contra la hipernatremia, de allí que este trastorno es más común en pacientes con alteración del mecanismo de la sed o sin acceso a fuentes de agua (lactantes, ancianos, adultos con trastornos del estado de conciencia).

Los mecanismos de defensa ante la hiperosmolaridad son muy eficientes, permitiendo solo 1 a 2% de variación diaria. En los pacientes hospitalizados, aquellos que no pueden acceder a agua libre son los más propensos, siendo estos los ancianos y aquellos críticos, con aportes bajos de agua libre. El paciente ambulatorio asintomático con hipernatremia debe considerarse con una lesión hipotalámica.

ETIOLOGÍA Y CLASIFICACION

Las hipernatremias se clasifican en tres grupos: Por pérdida de agua libre de electrolitos, por movimiento de líquido hacia el interior de la célula y por sobrecarga de sodio.

La concentración plasmática del Sodio no indica cómo se encuentra el volumen fluido extracelular, su determinación es clínica con base en los hallazgos detectados en el examen físico. Las hiponatremias se clasifican de acuerdo con el volumen plasmático así:

1- HIPERNATREMIAS CON VOLUMEN FLUIDO EXTRACELULAR NORMAL (EUVOLEMICA).

Se presentan por pérdida de agua pura, pero como el intravascular representa un porcentaje pequeño del agua corporal total y el agua del intracelular rápidamente la restituye, no se observan signos clínicos de deshidratación.

Ocurre en:

a- Pérdidas Extrarrenales: Pérdidas insensibles (Dérmicas, respiratorias), o por el tracto gastrointestinal acompañadas de hipodipsia.

Diagnóstico : UNA: Variable de acuerdo con la ingesta, UOsmol > 500 mosm/Kg.

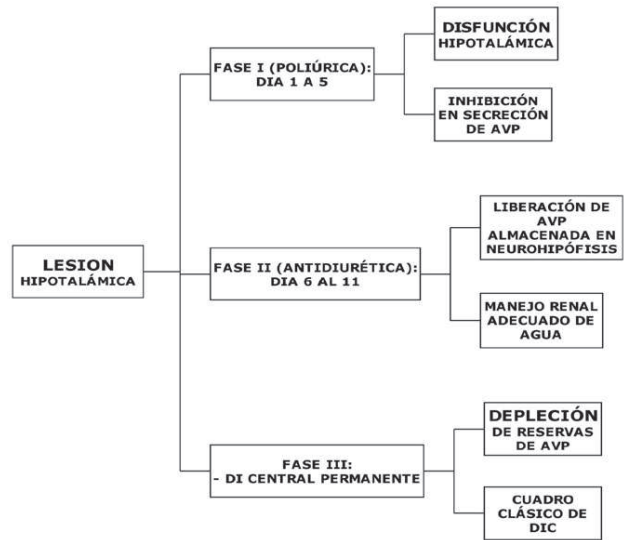
b- Pérdidas Renales: Diabetes insípida Central (parcial y total)

El incremento en pérdidas insensibles hipotónicas como el que se presenta luego de quemaduras extensas de la piel, exposición a temperaturas elevadas o infecciones respiratorias, predispone al desarrollo de hipernatremia. Sin embargo, mientras se cuente con un mecanismo intacto de la sed y un aporte adecuado de agua, puede evitarse esta alteración. Las diarreas osmóticas de gran volumen pueden generar hipernatremia. Un ejemplo es el uso de Lactulosa para la encefalopatía hepática. La diarrea que se presenta es hiperosmótica respecto al plasma, pero la concentración de (Na+ + K+) es menor de 100 mEq/Lt, por lo que el resultado es una mayor pérdida de agua que de solutos.

DIABETES INSÍPIDA

Patología caracterizada por alteración en el mecanismo de reabsorción renal del agua mediado por AVP, ya sea por una alteración en su producción hipotalámica (Diabetes insípida central - DIC) o por alteración en la respuesta renal a esta hormona (Diabetes insípida nefrogénica - DIN).

Diabetes insípida central: La AVP se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular hipotalámicos, desde donde es conducida a la neurohipófisis por medio de los axones del tracto supraóptico-hipofisiario. Cualquier alteración en estos tejidos o en los osmorreceptores puede generar una DIC. Sin embargo, el 75% de los casos son secundarios a causas autoinmunes (DIC idiopática, correspondiendo hasta 30% del total de casos), neurocirugía, trauma craneoencefálico, encefalopatía hipóxico-isquémica (por lo general DIC transitoria), neoplasias y enfermedades infiltrativas (la más común es la sarcoidosis). La respuesta de la AVP ante una lesión hipotalámica aguda es por lo general la siguiente:



Diabetes insípida nefrogénica: En esta patología se asocia con alteraciones de la función contracorriente (reabsorción de NaCl sin agua en la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle) o de la capacidad de respuesta a la AVP.

- La DIN hereditaria es un cuadro autosómico recesivo ligado al cromosoma X con variaciones en la penetrancia, en el que se evidencia una alteración en el gen del receptor V2 para la AVP (este receptor media la respuesta antidiurética a la AVP, vasodilatación periférica y liberación de factores VIII y von Willebrand, que se encuentran alterados en esta patología), llevando, según la penetrancia, a un leve cuadro de poliuria o un cuadro clínico clásico de DI.
- Las principales causas de DIN adquirida son 1- toxicidad por medicamentos: litio (posiblemente por acumulación en células de túbulos colectores e interferencia con acción de AVP), demeclociclina, anfotericina B y forscarnet 2- anormalidades electrolíticas: hipercalcemia e hipocaliemia. Es importante anotar que solo apareciera hipernatremia cuando al paciente se le limite su aporte de agua.

2- HIPERNATREMIAS CON DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN FLUIDO EXTRACELULAR O HIPOVOLEMICAS.

Son las más comunes, se caracterizan por pérdidas combinadas de agua y sodio, aunque hay mayores pér-

didas de agua que de sodio (hipotónicas), pero acompañadas de incapacidad para beber, o reemplazadas con soluciones salinas isotónicas o hipertónicas, hay manifestaciones clínicas de hipovolemia.

Ocurre en:

a- Pérdidas Extrarrenales: Gastrointestinales (Vómito, diarrea, fístulas, sondas), Cutáneas (Sudoración excesiva, quemaduras), Secuestro de líquidos en 3er espacio y pérdidas de Líquido cefalorraquídeo.

Diagnóstico: UNa <20 meq/Lt, UOsm. >500 mosm/Kg.

b- Pérdidas Renales: Diuresis Osmótica por: Manitol, Sorbitol y Glicerol hipertónicos,

Glucosa (Diabetes no controlada) y Urea (Infusión de Aminoácidos); Combinación de diurético de ASA + hipodipsia.

Diagnóstico: UNa > 20 meq/Lt, UOsm menor a Osmolaridad plasmática, pero si la deshidratación es severa la UOsm es mayor a la P Osm.

3- HIPERNATREMIAS CON AUMENTO DEL VOLUMEN FLUIDO EXTRACELULAR O HIPERVOLEMICAS.

Ocurre en:

a- Infusión de: Soluciones salinas hipertónicas IV, Bicarbonato de Sodio hipertónico IV, absorción por vasos periuterinos de salina hipertónica en abortos, Ahogamiento en agua salada, mezcla de diurético de ASA + Salina IV y diálisis contra un dializado alto en sodio.

Diagnóstico: UNa >20 meq/Lt, UOsm mayor a P Osm

b- Aldosteronismo primario: se caracteriza por hipertensión arterial, sodio plasmático alto y bajo potasio, con alcalosis metabólica, el UNa es variable.

SINTOMAS

Los síntomas de la hipernatremia son fundamentalmente neurológicos. A medida que aumenta la Osmolaridad plasmática, el paciente presenta somnolencia, irritabilidad y debilidad. Posteriormente progresa a movimientos anormales, convulsiones y coma. La causa de estos trastornos no es en sí el incremento en la PNa+, sino la deshidratación cerebral secundaria que lleva a ruptura de venas cerebrales con hemorragias intracerebrales y subaracnoideas. Para que se presente este grado de alteración se requiere el desarrollo precoz de un gradiente osmolar de al menos 30 mOsm/L entre plasma y cerebro. En los casos de hipernatremia crónica, el volumen cerebral tiene oportunidad de volver a la normalidad por medio de dos mecanismos:

- Paso de fluido desde el líquido cefalorraquídeo hacia el intersticio y desde allí hacia la célula a favor de un gradiente osmolar

- Captación celular de Na+, K+, Cl- y osmolitos orgánicos (Glutamina, glutamato, inositol, que corresponden al 35% del aumento de osmoles intracelulares)

De esta manera, en los casos crónicos, el paciente puede soportar concentraciones de PNa+ de hasta 170 mOsm/L relativamente asintomático

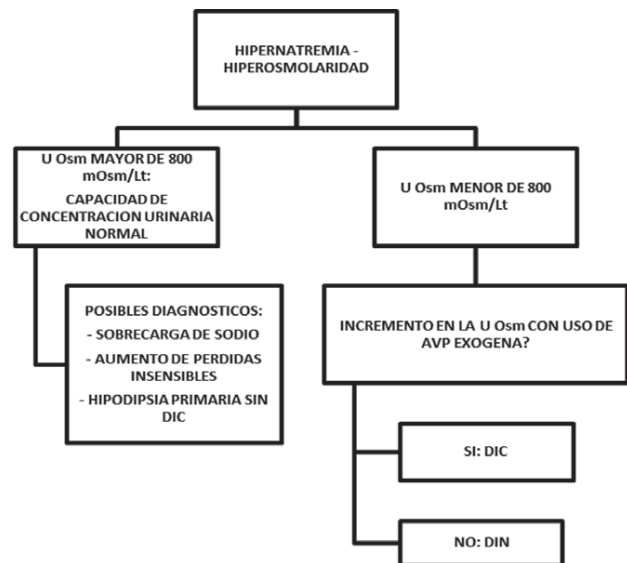
DIAGNÓSTICO

El primer paso en el diagnóstico de esta alteración es obtener una adecuada historia clínica y realizar un examen físico, buscando factores que propicien alteración del mecanismo de la sed, incapacidad de acceder a fuentes de agua libre o fármacos que puedan generar DIN adquirida. Además, es importante valorar el estado de hidratación y de volemia del paciente. Después se debe calcular la osmolaridad plasmática eficaz, que confirmará la hiperosmolaridad secundaria a la hipernatremia. Luego de esto, se procederá a la obtención o cálculo de la osmolaridad urinaria (UOsm), de gran importancia para el diagnóstico diferencial de las patologías causales. La utilidad de la UOsm se deriva del entendimiento de su comportamiento fisiológico ante una hipernatremia: Al incrementarse la POsm, la liberación de AVP se estimula, con lo que la UOsm se incrementa. El valor de la POsm en el que se obtiene la mayor acción de la AVP es de alrededor de 285 a 295 mOsm/Kg, lo que lleva a una UOsm de 800 a 1400 mOsm/Kg. A partir de este valor, la administración de AVP exógena no causará mayor incremento en la UOsm. Los pacientes con hipernatremia ya tienen una POsm mayor de 285 mOsm/Kg, por lo que la AVP debería estar funcionando en su límite. De aquí que la obtención de la UOsm en un paciente permite obtener claves diagnósticas de valor:

Si la UOsm es menor de 800 mOsm/Kg, entonces existe un defecto en la liberación o en la acción de la AVP

La AVP exógena solo incrementará la UOsm si su secreción endógena se encuentra alterada (DIC)

De lo anterior podemos concluir la importancia de la UOsm en el enfoque diagnóstico



En la práctica diaria, cuando se obtiene una UOsm inadecuadamente baja, se deben hacer varias precisiones:

Si la U_{Osm} es menor de 300 mOsm/Kg, muy seguramente estamos frente a una DIC o una DIN severas y se sigue con la prueba de AVP exógena

Si la U_{Osm} está entre 300 y 800 mOsm/Kg, se puede estar ante una DIC junto a depleción severa de volumen (que se acompañará de gran reabsorción de líquido en segmentos proximales de túbulo renales), una DIC parcial, una DIN parcial o diuresis osmótica. El uso de AVP solo incrementará la UOsm en las dos primeras patologías.

TRATAMIENTO

Antes de iniciar un tratamiento dirigido a normalizar el PNa+, debe recordarse los diferentes mecanismos compensatorios de las células cerebrales (Incremento de Na+, K+ y de osmolitos), porque ante una disminución demasiado precoz de la POsm, se pierden rápidamente electrolitos, pero no es igual con los osmolitos (tal vez debido al tiempo requerido para suspender su síntesis o retirar los transportadores insertados en la membrana celular. Es por esto que el ritmo de corrección no debe sobrepasar 0.5 mEq/L/Hora (máximo 12 mEq/L/24 horas), evitando así la posibilidad de un cambio abrupto en la PNa+ que genere edema cerebral.

CÁLCULO DEL DÉFICIT DE AGUA LIBRE

La mayoría de casos de hipernatremia son debidos a pérdidas de agua, por lo que es necesario su corrección gradual calculando previamente el déficit de agua libre:

$$\text{Déficit de Agua Libre} = \text{ACT} \times (\text{PNa}^+ / 140)$$

Como anteriormente se había anotado el agua corporal total se calcula según el sexo del paciente

ACT hombre: 0.6 x Peso corporal

ACT Mujer: 0.5 x Peso corporal

El resultado nos indicará el total de agua libre que se debe administrar al paciente para retornar su PNa+ a 140 mEq/Lt (No olvidar el ritmo de corrección). A este valor, conviene añadir las pérdidas insensibles calculadas, que por lo general equivalen a 30-50 ml/hora, para conseguir un balance positivo de líquidos.

Se resalta que esta fórmula es solo una aproximación, por lo que es necesaria la continua valoración clínica y del PNa+ por parte del tratante.

PREMISAS EN EL TRATAMIENTO

- Medir o estimar la osmolaridad plasmática efectiva (opcional).
- Estabilizar la presión arterial con coloides o cristaloides (Solución salina isotónica 0,9% (154 meq de ClNa/Lt). Útil en las hipernatremias con bajo volumen fluido extracelular.

C. Tratar la acidosis si es severa. (pH < 7,2).

D. Calcular déficit de agua :

$$\text{Agua déficit} = \text{Agua normal} - \text{Agua presente.}$$

$$\text{Agua normal} = 0,48 \times \text{Kg de peso.}$$

$$\text{Agua presente} = \frac{P_{Na} \text{ Normal (140)}}{P_{Na} + \text{Presente}} \times 0,48 \times \text{Kg de peso.}$$

E. Elegir ruta de reemplazo:

Oral: Permite corrección gradual, requiere paciente alerta. En paciente no alerta puede usarse sonda nasogástrica.

Parenteral: Si no es posible la anterior. Usar cateter central.

F. Elegir tipo de líquido a administrar.

Vía Oral. Agua destilada o soluciones hipotónicas. Soluciones pobremente absorbibles con glucosa pueden exacerbar la hipernatremia por inducir diarrea osmótica.

Vía Parenteral:

1-Dextrosa al 5%, en agua (Solución ISO-Osmolar 280 mosm/Lt). Se puede usar, pero en la hipernatremia se describe Resistencia a la Insulina que precipitaría hiperglicemia y diuresis osmótica hipotónica. Además puede presentarse Acidosis láctica intracelular y cerebral con aumento de mortalidad.

2-Ideal : Solución salina hipotónica (0,45% (77 meq de ClNa/Lt), puede usarse por vena periférica.

3-Agua destilada: Se puede usar en casos de marcada sobrecarga de volumen vascular, poco riesgo de hemólisis si no se sobrepasa la infusión de 300 cc/hora.

G. Velocidad de administración

Hipernatremia Aguda: Puede corregirse rápidamente. Debe tenerse en cuenta que, si bien se ha definido trastorno agudo el que se presenta en menos de 48 horas, no hay estudios en humanos que comprueben esto, y el tiempo es dependiente de cada individuo, por lo que algunos autores recomiendan no incrementar más de 8 mEq/L en 24

Hipernatremia Crónica: Debe corregirse lentamente por riesgo de edema cerebral.

Niños: Infusión que logra una corrección de 0,6 meq/L hora, o sea, 14 meq/L en 24 horas, como meta de disminución en el sodio plasmático.

Adultos: Infusión que logra una corrección de 1 meq/Lt hora, o sea, 24 meq/L en 24 horas.

Para el cálculo de los litros de agua necesarios a administrar en 24 horas, simplemente cambiar el PNa normal en el cálculo del agua presente por el resultado de:

P_{Na^+} + Presente - 14 (niños) o P_{Na^+} + presente - 24 (adultos) y obtener el déficit de agua

H. Monitoreo del tratamiento (laboratorio), cada 6 horas.

I. Tratar enfermedad de base y adicionar al líquido calculado de reemplazo las pérdidas insensibles y sensible

J. En caso de hipernatremias con aumento del volumen fluido extracelular:

Remover el exceso de sal con: Furosemida - 1 ampolla (20 mg) IV c/4-6 horas. Reemplazo de las pérdidas urinarias con dextrosa al 5% en agua IV, salina hipotónica, o agua destilada.

En pacientes oligoanúricos que no responden a diuréticos, utilizar hemodiálisis con o sin ultrafiltración, dependiendo del exceso de volumen intravascular.

MANEJO DE LA DIABETES INSÍPIDA CENTRAL (DIC)

El tratamiento de la DIC puede dividirse en dos componentes:

-Manejo con AVP: Es el más fisiológico. Actualmente se utiliza la Desmopresina (dDAVP - Doble aminoácido que funciona como análogo sintético), que no produce autoanticuerpos que lleven a disminución o pérdida de su función ni altera la Tensión Arterial.

Se utiliza en Spray nasal (5 a 20 μg por dosis) e incrementado la dosis según respuesta. Debe tenerse en cuenta que el uso de este fármaco genera actividad no suprimible de AVP, por lo que podría generar hiponatremia, por lo que se utiliza la mínima dosis que consiga una diuresis adecuada

-Manejo sin AVP: Se basa en provocar depleción de volumen que lleve a reabsorción proximal de líquido y de

Na^+ , por lo que la cantidad de líquido que llega a los túbulos distales es mínima. Así, se recomienda el uso de dieta baja en NaCl y proteínas, junto a un diurético tiazídico (Hidroclorotiazida 12.5 o 25 mg/día). La adición de un diurético ahorrador de potasio puede potenciar esta respuesta. Con este manejo, puede disminuirse la diuresis hasta en un 50%. La Clorpropamida (hipoglucemiante, dosis de 125 a 250 mg BID) es útil por dos mecanismos: Incrementa la reabsorción de NaCl en el segmento grueso ascendente del asa de Henle e incremento en la permeabilidad al agua en el túbulo colector. El Clofibrato (Dosis de 500 mg QID) incrementa la secreción de AVP; la Carbamazepina (100 a 300 mg TID) incrementa la secreción y potencia el efecto de la AVP. Estos dos últimos logran reducción de la diuresis hasta en un 40 a 50%. En casos difíciles, se combinan medidas no farmacológicas con dDAVP y otros fármacos.

MANEJO DE LA DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA

La mayoría de casos de DIN son adquiridos, por lo que el retiro del causal es suficiente para manejar este cuadro. Los casos en que existe poliuria sintomática sin corrección del defecto renal ameritan manejo, pero dado que la AVP no tiene papel en el manejo, este queda restringido a una dieta pobre en sodio y proteínas junto a un diuréticos tiazídicos y ahorradores de potasio. En algunos casos de DIN adquirida por Litio, pueden utilizarse los AINEs, ya que estos incrementan la concentración urinaria y disminuyen el volumen al alterar la síntesis de Prostaglandinas (PG) renales

SOBRECARGA DE SODIO

El tratamiento se basa en la extracción de NaCl y su reemplazo con agua libre. Así, en el paciente con función renal normal, la carga de Na^+ se excretará por la orina, y puede potenciarse esto con un diurético tiazídico. En los pacientes con función renal deteriorada, puede usarse la hemodiálisis con Na^+ normal o bajo. El ritmo de diálisis debe ajustarse para evitar una corrección muy rápida que predisponga a un edema cerebral.

BIBLIOGRAFÍA

Capítulo

30

TRASTORNOS DE LA CONCENTRACION PLASMÁTICA DE SODIO

- ADROGUE HJ, MADIAS NE.;** Aiding fluid prescription for the dysnatremias. *Intensive Care Med* 23: 309–316, 1997
- BARTTER FC;** Schwartz WB. The Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42:790, 1967
- BENNANI SL, ABOUQAL R, ZEGGWAGH AA, ET AL.;** Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. *Rev Med Intern* 2003; 24:224–229.
- BERL T, VEBALES J.;** Pathophysiology of water metabolism. En Brenner Ed. *The Kidney, 7th Edition*, 2004. Saunders, 857-919
- BERL T, QUITTAT-PELLETIER F, VERBALIS JG, ET AL.;** SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21:705–712.
- DECAUX G, MOLLS P, CAUCHI P, DELWICHE F.;** Use of urea for treatment of water retention in hyponatraemic cirrhosis with ascites resistant to diuretics. *BMJ (Clin Res Ed)* 1985; 290:1782–1783.
- GENTRIC A, BACCINO E, MOTTIER D, ET AL.;** Temporal arteritis revealed by a syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 85:559, 1988
- GLASSOCK RJ, COHEN AH, DANOVITCH G, PARSIA KP;** Human immunodeficiency virus and the kidney. *Ann Intern Med* 112:35, 1990
- GROSS P, REIMANN D, HENSCHKOWSKI J, DAMIAN M.;** Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001; 17:S10–14.
- HOORN E.J.;** Diagnostic approach to a patient with hyponatremia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98: 529-540
- KUMAR S, BERL T.;** Sodium. *Lancet* 1998; 352:220–8.
- LAURENO R, KARP BI.;** Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Int Med* 126:57-62, 1997
- LINDINGER MI, HEIGENHAUSER GJ, MCKELVIE RS, JONES NL.;** Blood ion regulation during repeated maximal exercise and recovery in humans *Am J pHyiol.* 1992;262 (1 Pt 2):R126.
- MCGEE S, ABERNETHY WB, SIMEL DL.;** The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022–9.
- MILIONIS HJ, LIAMIS GL, ELISAF MS.;** The hyponatraemic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166:1056–62.
- MILLER NL, FINBERG L.;** Peritoneal dialysis for salt poisoning. Report of a case. *N Engl J Med.* 1960; 263:1347.
- MILLER PD, LINAS SL, SCHRIER RW.;** Plasma demeclocycline levels and nephrotoxicity. Correlation in hyponatremic cirrhotic patients. *JAMA* 1980; 243: 2513–2515.
- MINHTRI K. NEW INSIGHTS INTO THE PATHOPHYSIOLOGY OF THE DYSNATREMIAS: A QUANTITATIVE ANALYSIS. AM J PHYSIOL RENAL PHYSIOL** 287:172-180, 2004
- NGUYEN MK AND KURTZ I.;** A new quantitative approach to the treatment of the dysnatremias. *Clin Exp Nephrol* 7: 125–137, 2003.
- PALMER BF, GATES JR, LADER M.;** Causes and management of hyponatremia. *Ann pHarmacother* 2003; 37:1694–702.
- PÉREZ J, PÉREZ FC Y COLS.;** Hiponatremia: Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Archivos de Medicina* Julio-Agosto. Año 1 No. 4, 2005.
- RESTREPO C.;** Desórdenes del sodio. No publicado, 2005
- SONNENBLICK M, FRIEDLANDER Y, ROSIN AJ.;** Diuretic Induced Severe hyponatremia: Review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 103:601, 1993
- STRANGE K.;** Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. *J Am Soc Nephrol* 3:12, 1992
- UPADHYAY A, JABER BL, MADIAS NE.;** Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119 (7

Suppl 1):S30–S35.

VEERAVEEDU PT, PALANIYANDI SS, YAMAGUCHI K, ET AL.; Arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans): pharmacological tools and potential therapeutic agents. *Drug Discov Today* 2010; 15:826–841.

VERBALIS JG.; Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Semin Nephrol* 1998; 18:3–19.