

Función renal y trastornos del equilibrio del agua y sodio

I FUNCION RENAL Y TRASTORNOS DEL EQUILIBRIO DEL AGUA Y SODIO

DR. RICHARD H. STERNS

Generalidades de la homeostasis de los líquidos corporales

La vida tiene lugar en una solución acuosa. Las células, la sangre que transporta los nutrientes y el oxígeno a éstas y el líquido intersticial que las baña están formados principalmente por agua. Cada día se pierden y sustituyen agua y sal. Para mantener la estabilidad del medio interno los líquidos corporales son procesados por el riñón, guiado por sistemas de control fisiológicos intrínsecos que regulan el volumen y composición del líquido.

DISTRIBUCION Y COMPOSICION DEL AGUA CORPORAL

El agua constituye alrededor de la mitad del peso corporal del humano adulto. Debido a que la grasa contiene poco agua, las personas con más grasa corporal tienen menos agua. En promedio, el agua corporal total constituye el 60 por ciento del peso corporal magro del hombre joven, el 50 por ciento en la mujer joven y hombre mayor y el 45 por ciento en la mujer mayor. Dos terceras partes del agua corporal son intracelulares y el resto está contenido en el compartimiento de líquido extracelular, que incluye el líquido intravascular (plasma) y el intersticial. También existen cantidades pequeñas de agua en el hueso, el tejido conectivo denso, las secreciones digestivas y el líquido cefalorraquídeo.¹

Los solutos extracelulares son principalmente sales de sodio (una mezcla de NaCl y NaHCO_3). Por lo tanto, el líquido extracelular puede considerarse como agua salada. Excepto por la proteína (presente en mayor concentración [aproximadamente 1 mmol/L] en el plasma que en el líquido intersticial), la composición de las subdivisiones del líquido extracelular, intravascular e intersticial, es semejante.

La bomba de trifosfato de adenosina de sodio-potasio ($\text{ATPasa Na}^+ - \text{K}^+$) en las membranas celulares mantiene el sodio intracelular en un nivel bajo. El potasio, el principal catión intracelular, está eléctricamente balanceado, en gran parte, por las cargas aniónicas de macromoléculas impermeables. La estabilidad en el número de cargas aniónicas intracelulares hace que el contenido total de solutos de las células varíe mucho menos que el del líquido extracelular.

Osmolaridad

Los líquidos extra e intracelular contienen tipos diferentes de solutos, pero su concentración es igual dentro y fuera de las células. Las diferencias de concentración se presentan solo en forma temporal porque crean una fuerza extremadamente intensa para el movimiento de agua a través de las membranas celulares; la presión creada por una diferencia de concentración de soluto de solo 1 mmol/L equivale a 19 mm Hg de presión hidrostática. La presión osmótica mueve agua con rapidez hacia el compartimiento líquido con mayor concentración de solutos hasta que la osmolaridad se iguale de nuevo.

La presión osmótica responsable del movimiento de agua a través de las membranas celulares depende del número total de partículas de soluto (osmoles) disueltas en la solución, una propiedad conocida como osmolaridad.² La osmolaridad suele expresarse en miliosmoles de soluto por kilogramo de solvente (mOsm/kg) pero puede considerarse en forma más simple como el número de milimoles de partículas de soluto por litro de solución. La contribución de una partícula de soluto a la osmolaridad es independiente de su carga y tamaño molecular. Las sustancias iónicas como el cloruro de sodio, que se disocian en una solución, contribuyen más que una partícula osmóticamente activa. Las sales de sodio, la glucosa y la urea, medida comúnmente como nitrógeno de urea en sangre (BUN), constituyen las principales partículas de soluto presentes en el líquido extracelular. La osmolaridad plasmática puede medirse en forma directa con un osmómetro o puede calcularse con razonable exactitud a partir de la concentración de los principales solutos extracelulares con la siguiente fórmula:

P_{osm}	=	$2 \times [\text{Na}^+] \text{ en plasma}$	+	$\frac{[\text{glucosa}]}{18}$	+	$\frac{\text{BUN}}{2.8}$
------------------	---	--	---	-------------------------------	---	--------------------------

El múltiplo de 2 refleja los aniones que acompañan a los iones de sodio, 18 y 2.8 son las correcciones requeridas para convertir la concentración de glucosa y de urea de mg/dl (las unidades usadas en la mayoría de los laboratorios) a mmol/L. Los solutos exógenos (v.gr., etanol, metanol, etilenglicol, glicina y manitol) se miden por los osmómetros, pero no se incluyen en la fórmula mostrada. La presencia de una discrepancia entre el valor de osmolaridad plasmática medido y el calculado (la brecha osmolar) es útil en la clínica como una manera de reconocer la presencia de un soluto exógeno.

Movimiento de líquido entre los compartimientos corporales

Las subdivisiones intravascular e intersticial del líquido extracelular están separadas por paredes capilares que son permeables a solutos extracelulares pequeños pero relativamente impermeables a proteínas del plasma. El agua salada libre de proteínas se mueve en forma continua a través de la barrera capilar endotelial por filtración, dirigida por un gradiente de presión hidrostática (generado por las contracciones del corazón), que empuja el líquido del capilar hacia el intersticio, y un gradiente de presión oncótica (consecuencia de la fuerza osmótica creada por la proteína intravascular), que dirige el

líquido intersticial hacia los capilares. El balance de estas fuerzas, llamadas de Starling, determina qué tanta agua salada es contenida en el plasma intravascular y cuánta en el líquido intersticial. Las sales de sodio, la urea, la glucosa y otros solutos extracelulares pequeños cruzan con rapidez la pared capilar, alcanzando concentraciones similares en el líquido intersticial y en el plasma. Por lo tanto, los cambios en la osmolaridad plasmática no influyen en el movimiento de agua entre los compartimientos intravascular e intersiticial.

Los compartimientos intracelular e intersticial están separados por membranas celulares. El movimiento de líquido entre los compartimientos extra e intracelular no se modifica por las fuerzas de Starling. En lugar de ello, el movimiento transcelular de agua está dirigido por fuerzas osmóticas, en función de la concentración de los solutos del líquido extracelular. La reducción en los solutos extracelulares (hipotonicidad) mete agua a las células, causando edema celular; el incremento en la concetración de los solutos extracelulares (hipertonicidad) saca agua de las células, deshidratándolas.

No todos los solutos contribuyen a la tonicidad del líquido extracelular. Los solutos permeables, como la urea y el etanol, cruzan con facilidad las membranas celulares, alcanzando concentraciones iguales en los compartimientos de líquido extra e intracelular sin causar movimiento transcelular de agua o afectar el volumen celular. Estos solutos, que aumentan la osmolaridad plasmática sin alterar la tonicidad del plasma, en ocasiones se denominan osmoles ineficaces. Los solutos impermeables se extraen del agua celular por transporte activo (v.gr., iones sodio) o porque la membrana es impermeable a ellos (v.gr., manitol). Estos solutos, que causan tanto hiperosomolaridad como hipertonicidad, se conocen también como osmoles eficaces.

Tonicidad del agua corporal y concentración del sodio en plasma

En condiciones normales las sales de sodio son los osmoles más eficaces en el líquido extracelular y las sales de potasio los más eficaces en las células. Debido a que la osmolaridad eficaz es igual en todos los compartimientos de líquido, la tonicidad del líquido corporal puede describirse con la siguiente ecuación:

Tonicidad	=	2	x	[Na ⁺] en plasma	=	$\frac{2 (\text{Na}^+ \text{ intercambiable} + \text{K}^+ \text{ intercambiable})}{\text{agua corporal total}}$
-----------	---	---	---	------------------------------	---	---

por lo tanto,

[Na ⁺] en plasma	=	Na ⁺ intercambiable	+	$\frac{\text{K}^+ \text{ intercambiable}}{\text{agua corporal total}}$
------------------------------	---	--------------------------------	---	--

(Solo las fracciones intercambiables de sodio y potasio se incluyen en la ecuación porque la tercera parte del sodio corporal está unido al hueso y es osmóticamente inactivo).

Por lo tanto, la concentración de sodio en el plasma es, en realidad, una medida de la concentración o tonicidad de todos los líquidos corporales.³ En ausencia de una brecha osmolar, la concentración de sodio en plasma es una medida más válida de la tonicidad de los líquidos corporales que la osmolaridad plasmática (que incluye a la urea, un osmol ineficaz). Con algunas excepciones, principalmente la hiperglucemia, la concentración en plasma baja de sodio indica hipotonicidad y edema celular, mientras que la concentración elevada indica hipertonicidad y deshidratación celular. Los laboratorios clínicos con frecuencia miden el sodio en muestras de suero en lugar de plasma. El suero es la porción líquida de una muestra de sangre que se ha permitido que coagule, mientras que la muestra de plasma se obtiene de sangre anticoagulada que se ha centrifugado para permitir la separación de los elementos líquidos y celulares. Las concentraciones de sodio en las muestras de suero y plasma son idénticas.

Irónicamente, la concentración de sodio en plasma (o suero) no proporciona información sobre el equilibrio del sodio; la concentración de sodio depende de la relación entre el soluto y el agua, y no de la cantidad absoluta de sodio en el organismo. La concentración de sodio en el plasma puede alterarse modificando cualquiera de las variables de la ecuación mostrada antes: la concentración aumentará si se retiene sodio sin agua o si se pierde agua sin el electrolito, y disminuirá si se retiene agua sin electrolitos o si se pierden electrolitos y el agua corporal se mantiene constante.³ La concentración de sodio en el plasma no cambia si se retienen sodio y agua en la misma proporción, como cuando se infunde solución salina isotónica.

PROCESAMIENTO RENAL DE LOS LIQUIDOS CORPORALES

Filtración glomerular

Alrededor de 170 L de agua extracelular que contienen más de 25,000 mmol de sodio se filtran por el glomérulo cada día. Aunque la presión hidrostática glomerular es considerablemente mayor que la presión de otros lechos capilares, las fuerzas de Starling que controlan el movimiento de líquido entre el compartimiento intravascular y el intersticial dirigen también la filtración glomerular. El filtrado glomerular contiene la misma concentración de sodio y otros solutos que el líquido intersticial y está casi libre de proteínas.

Reabsorción tubular

Con una dieta convencional, todo el líquido filtrado, excepto 2L y 175 mmol del sodio, se reabsorben en los túbulos renales. El control de la reabsorción tubular de sal y agua es la clave para la regulación renal del balance del líquido corporal.⁴

Al final del túbulo proximal el filtrado restante tiene la misma concentración de sodio que el plasma,

pero al continuar a través de los diferentes segmentos de los túbulos sufre cambios importantes en su composición. En los segmentos más distales la reabsorción de sodio y agua se desacoplan, puede absorberse sal sin agua o agua sin sal. Por lo tanto, dependiendo de las condiciones, la concentración de sodio en la orina final puede variar de menos de 1 mEq/L a casi 300 mEq/L y la osmolaridad urinaria cambia de un sexto (50 mOsm/kg) a cuatro veces (1,200 mOsm/kg) en comparación con la del plasma.

El proceso de reabsorción de sodio está mediado por transportadores o canales embebidos en las membranas de la luz y basolaterales (del lado de la sangre) de las células tubulares. En cada segmento de nefrona la reabsorción de sodio se debe a la bomba de sodio, la ATPasa de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$, localizada en el lado sanguíneo de la célula tubular, que saca sodio de la célula, disminuyendo así su concentración intracelular [ver figura 1]. Los segmentos tubulares de las diferentes regiones de la nefrona emplean distintos mecanismos luminales de reabsorción de sodio [ver tabla 1 y figura 2]. Los mecanismos de intercambio luminal, los cotransportadores y los canales de iones a lo largo de la nefrona están sujetos a un control fisiológico y pueden ser inhibidos farmacológicamente por diuréticos específicos.⁴ Recientemente se han identificado mutaciones en estas proteínas transportadoras que son responsables de trastornos clínicos bien definidos.^{5,6}

Figura 1 Mecanismo de reabsorción del sodio en el riñón	Figura 2 Transporte renal de sodio
---	--

Tabla 1 Transporte de sodio en los diferentes segmentos de la nefrona

Segmento de la nefrona	Filtrado glomerular reabsorbido	Mecanismo de entrada de sodio a la luz	Control fisiológico	Sitio de acción del diurético
Túbulo proximal	60 - 70%	Intercambio de $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, cotransporte con glucosa y otros solutos orgánicos	Angiotensina II, nervios renales, fuerzas peritubiales de Starling.	Inhibidores de la anhidrasa carbónica (v. gr., acetazolamina)
Asa de Henle	20 - 25%	Cotransporte $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$	Dependiente de flujo, fuerzas peritubulares de Starling	Diuréticos de asa (v. gr., furosemide, bumetanide, ácido etacrínico)
Túbulo distal	5%	Cotransporte $\text{Na}^+ - \text{Cl}^-$	Dependiente de flujo	Diuréticos tiacida
Túbulo colector	4%	Canales de Na^+	Aldosterona, factor natriurético auricular	Diuréticos ahorradores de potasio (v. gr. amiloride, triamtireno, espironolactona)

La membrana luminal del túbulo colector es impermeable al agua en ausencia de arginina vasopresina, una hormona antidiurética (HAD) secretada por la neurohipófisis. Por lo tanto, cuando los niveles de vasopresina en plasma están bajos este segmento reduce en forma progresiva la osmolaridad y la concentración de sodio al final de la orina, y permite la excreción de grandes volúmenes (hasta 20 L al día) de orina diluida. En presencia de vasopresina se insertan canales de agua (llamados acuaporinas) en la membrana luminal del túbulo distal y el colector.⁷ Cuando los niveles plasmáticos de vasopresina son altos el agua es atraída osmóticamente desde la luz tubular hacia el intersticio medular hipertónico, permitiendo la excreción de un pequeño volumen (tan poco como 500 ml por día) de orina concentrada.

EQUILIBRIO DEL AGUA SALADA Y DEL AGUA LIBRE DE ELECTROLITOS

El agua salada (salina isotónica) está confinada al espacio extracelular. El acúmulo de agua salada expande el volumen extracelular y la pérdida causa depleción de volumen.³ En cualquier caso, los cambios en el equilibrio de agua salada no alteran la concentración de sodio en plasma o el volumen de las células. Por el contrario, el agua llamada libre de electrolitos o pura se distribuye en todos los líquidos corporales, afectando los compartimientos tanto extra como intracelulares. Debido a que solo la tercera parte del agua corporal es extracelular, el agua libre de electrolitos ejerce un impacto de solo la tercera

parte sobre el volumen extracelular en comparación con el agua salada. Sin embargo, a diferencia del agua salada, los cambios en el agua libre de electrolitos tienen mayor impacto en la concentración plasmática de sodio, la tonicidad de los líquidos corporales y el volumen de las células.³

Conservación de los volúmenes de los líquidos corporales

Los volúmenes de líquido extra e intracelular se mantienen por sistemas de control independientes, pero que interactúan [ver tabla 2]. El sistema extracelular regula principalmente la excreción urinaria de sodio, mientras que el intracelular controla la ingesta y excreción de agua. El volumen extracelular mantiene un grado adecuado de repleción vascular, una variable que es detectada por receptores de estiramiento de la aurícula y barorreceptores arteriales. El volumen intracelular es controlado por osmorreceptores celulares en el hipotálamo que se hinchan o encogen en respuesta a los cambios en la tonicidad plasmática.

Tabla 2 Control de los volúmenes de líquido corporal			
	Equilibrio de sal y agua	Equilibrio de agua libre de electrolitos	
		Día a día	Respaldo de urgencia
Variable que se controla	Volumen extracelular Plenitud vascular	Volumen celular	Llenado arterial
Indicador clínico	Presión arterial Edema	Concentración de sodio en plasma	Presión arterial Edema
Sensores	Barorreceptores, receptores de volumen auricular	Osmorreceptores hipotalámicos	Barorreceptores, receptores de volumen auricular
Mediadores	Sistema renina-angiotensina-aldosterona. Péptido natriurético auricular Fuerzas de Starling en capilares peritubulares	Hormona antidiurética (arginina vasopresina) Sed	Hormona antidiurética (arginina vasopresina) Sed
Variable afectada	Excreción urinaria de sodio	Osmolaridad urinaria Ingesta de agua	Osmolaridad urinaria Ingesta de agua

En una persona sana la cantidad de sodio en el espacio extracelular puede variar mucho, dependiendo de la ingesta de sal en la dieta. Por otro lado, en condiciones normales la concentración extracelular de

sodio se mantiene casi constante porque los sistemas de control fisiológico regulan en forma estrecha la ingesta y excreción de agua. En las personas sanas el aumento de sal en el espacio extracelular implica expansión del volumen, y la reducción de sal, contracción del mismo. En cualquier caso la concentración de sodio extracelular no cambia.

El sistema que controla la tonicidad de los líquidos corporales y el volumen celular [ver tabla 2 y figura 3] es más simple, más sensible y de respuesta más rápida que el que controla el volumen intravascular. Un solo mediador hormonal, la arginina vasopresina (ver antes), es responsable de alterar la excreción de agua.⁸ Están ya bien definidos los trastornos en la producción o acción de la vasopresina, lo mismo que sus consecuencias clínicas.

Figura 3
Relación entre vasopresina, osmolaridad urinaria y concentración de sodio

La concentración del sodio en plasma disminuye (y las células se hinchan) cuando la ingesta de agua excede las pérdidas de agua sin electrolitos; la concentración aumenta (y las células se encogen) cuando las pérdidas de agua exceden a la ingesta. Los receptores de volumen celular en el hipotálamo responden en minutos cuando la concentración de sodio en el plasma cambia en solo 1 por ciento, enviando señales a neuronas secretoras de vasopresina cuyos cuerpos celulares se localizan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo y cuyos axones terminan en la neurohipófisis.

La vasopresina liberada hacia la circulación sistémica controla la excreción de agua por los riñones. La hormona activa a los receptores de vasopresina V2 en la membrana basolateral de las células principales del túbulo colector renal, iniciando un proceso dependiente de monofosfato cíclico de adenosina que culmina en la inserción de acuaporinas en la porción luminal de las membranas celulares.⁷ La vida media tan corta de la vasopresina en la circulación y el paso rápido de las acuaporinas entre la membrana de las células del túbulo colector y el citosol asegura que la excreción de agua urinaria responda con rapidez a los cambios en la tonicidad del líquido corporal. En condiciones normales los niveles de vasopresina no son detectables cuando la concentración de sodio disminuye a menos de 135 mEq/L [ver figura 3]. Los niveles bajos de la hormona causan la excreción de grandes volúmenes de orina diluida al máximo (50 mOsm/kg). Por arriba de un nivel de sodio de aproximadamente 142 mEq/L, los niveles de vasopresina son suficientemente altos como para promover la excreción de orina concentrada al máximo (1,200 mosm/kg).

Las concentraciones de sodio altas en plasma también causan que los receptores de volumen de las células hipotalámicas liberen señales hacia los centros de la sed. Mediados por la sed y los cambios en la secreción de vasopresina, se evita que la concentración de sodio en plasma suba a más de 142 mEq/L o

disminuya de 135 mEq/L. La excreción de sodio responde al estado de plétora de la circulación y no se modifica en forma significativa por la vasopresina, la tonicidad de los líquidos corporales o la concentración sérica de sodio.

El llenado intravascular, que depende tanto del volumen de líquido como de la capacidad vascular, es detectado por los receptores de estiramiento auricular y los barorreceptores arteriales en el riñón y los grandes vasos. Estos receptores influyen en numerosos mediadores humorales y neuronales, que afectan la reabsorción del sodio filtrado por los túbulos renales. Además de la aldosterona y la angiotensina, que son los mediadores mejor conocidos de la excreción de sodio, participan también el sistema nervioso simpático, el péptido natriurético auricular y los cambios en la circulación renal [ver tabla 2].⁹

Debido a que el volumen intravascular (del plasma) es una de las subdivisiones del espacio extracelular, el balance del sodio puede considerarse como un mecanismo para controlar el volumen de líquido extracelular. Por lo tanto, quizá es mejor pensar en términos de balance de agua salada más que de sodio: la excreción de sodio responde al volumen de agua salada extracelular.

Debido a la redundancia y traslape en el sistema de control, la falla de un solo factor no causa una alteración sostenida en el volumen intravascular. La importancia relativa de los diversos mediadores que afectan la excreción urinaria de sodio no se conoce del todo y es posible que algunos factores reguladores aún no se descubran.

En condiciones habituales, la ingesta de agua, la secreción de vasopresina y la excreción de agua libre en la orina responden principalmente ante los cambios en la concentración de sodio en el plasma creados por las variaciones en el balance de agua libre de electrolitos. Bajo condiciones patológicas el control osmótico de la secreción de vasopresina y la sed puede ser superado por el estímulo hemodinámico.⁸ Las neuronas hipotalámicas que secretan vasopresina reciben una señal neural de los barorreceptores en los grandes vasos y en los receptores de volumen de la aurícula. Cuando estos receptores son estimulados por hipotensión o por una reducción importante en el volumen del plasma, se envían estímulos a través de los nervios craneales IX y X hacia el hipotálamo. Un estímulo hemodinámico importante aumenta los niveles de vasopresina en mayor grado que un estímulo osmótico. El centro de la sed en el hipotálamo responde a estímulos no osmóticos similares. La respuesta de la vasopresina y la sed ante la hipovolemia y la hipotensión pueden considerarse como sistemas de respaldo que mantienen el volumen sanguíneo en condiciones de urgencia, sacrificando la tonicidad para la perfusión tisular. Aunque se presentan niveles altos de vasopresina en respuesta a la hipovolemia, se requiere un estímulo grande, mientras que un cambio de 1 por ciento en la osmolaridad plasmática produce un aumento medible de vasopresina, se requiere un cambio de 10 por ciento en el volumen extracelular para despertar la misma respuesta.

CONTROL DEL VOLUMEN CELULAR EN LA HIPO E HIPERTONICIDAD

El volumen celular está determinado por la cantidad y concentración de solutos intracelulares. Debido a que las concentraciones intra y extracelulares de solutos deben ser iguales, la relación entre volumen

celular y osmolaridad extracelular puede describirse con la siguiente ecuación:

Volumen celular	=	$\frac{\text{contenido de solutos en la célula}}{\text{osmolaridad extracelular}}$
-----------------	---	--

La hipotonicidad causa que las células se hinchen al principio al difundir agua hacia el citosol, igualando la osmolaridad de los líquidos intra y extracelulares. La hipertonicidad causa la respuesta opuesta. Sin embargo, casi inmediatamente muchas células comienzan a ajustar su volumen hacia lo normal. Estas respuestas adaptativas se explican por variaciones en el contenido de solutos de las células.¹⁰ La primera respuesta al estrés osmótico es un ajuste compensador en los electrolitos intracelulares: la pérdida de potasio en la hipotonicidad y el acúmulo de sodio y potasio en la hipertonicidad. Con el tiempo los cambios en los solutos orgánicos dominan la respuesta.

La mayoría de las células mantienen concentraciones relativamente altas de moléculas orgánicas pequeñas, osmóticamente activas, conocidas como osmolitos orgánicos. Los principales osmolitos orgánicos encontrados en la naturaleza se limitan a algunas clases de compuestos (polioles, metilaminas y aminoácidos libres) que son compartidos por varias especies.¹⁰⁻¹³ Los osmolitos orgánicos son solutos que no causan alteraciones, a diferencia del sodio y potasio, sus concentraciones intracelulares pueden variar mucho sin afectar la estructura de las proteínas terciarias. Las células acumulan osmolitos orgánicos en condiciones hipertónicas y los pierden ante un estado de hipotonicidad.

La regulación del volumen celular es muy importante en el cerebro, en donde el cráneo rígido implica un límite estricto al grado de expansión o contracción tisular que puede tolerarse. La conservación del volumen cerebral depende de la capacidad de las células cerebrales para ajustar su contenido de solutos.¹⁰⁻¹³ Las variaciones en la concentración intracelular de osmolitos orgánicos proporciona al cerebro una capacidad asombrosa para adaptarse a alteraciones osmóticas crónicas. Con el tiempo suficiente, el volumen cerebral se mantiene en niveles casi normales a pesar de la hipo o hipernatremia severas. Se han registrado pacientes que han sobrevivido a concentraciones de sodio en plasma que varían entre 85 a 272 mEq/L.¹² Sin embargo, debido a que estas respuestas requieren algunos días para desarrollarse del todo, el cerebro es amenazado cuando los cambios osmóticos son rápidos. Por lo tanto, la hiponatremia o la hipernatremia pueden ser fatales con concentraciones de sodio que son bien toleradas en forma crónica. Cuando las alteraciones osmóticas son sostenidas, las adaptaciones que protegen al cerebro de cambios graves en el volumen pueden provocar daño si la alteración se corrige con demasiada rapidez.¹⁰⁻¹³

Trastornos de exceso de agua: Hiponatremia

Hiponatremia solo significa disminución en la concentración de sodio en plasma. En la mayoría de los

casos la hiponatremia se asocia con baja osmolaridad plasmática y líquidos corporales que están muy diluidos (hiponatremia hipotónica). Sin embargo, existen excepciones a esta regla [ver adelante, Hiponatremia no hipotónica].

PATOGENIA DE LA HIPONATREMIA HIPOTONICA

La hiponatremia hipotónica se debe a uno de dos mecanismos básicos: (1) ingesta masiva de agua que excede la capacidad normal para excretar agua sin electrolitos o (2) menor excreción de agua. En condiciones normales la capacidad para excretar agua es muy grande. En ausencia de vasopresina, la osmolaridad urinaria disminuye a alrededor de 50 mOsm/kg. Una dieta norteamericana típica proporciona 600 a 900 mOsm de electrolitos y urea que deben excretarse diario. A esta tasa de excreción de solutos, el volumen de orina diluida al máximo puede ser de 12 a 18 L.

La ingesta de agua en ocasiones excede la capacidad excretora normal, principalmente en pacientes psicóticos que ingieren en forma frenética galones de agua durante algunas horas o en bebedores de cerveza que toman grandes volumen de líquido pero excretan cantidades menores de orina diluida al máximo que el resto de las personas porque ingieren muy poca sal y proteína en la dieta y excretan menos solutos en su orina.^{14,15} Lo más común es que la hiponatremia ocurra en pacientes con capacidad alterada para excretar orina diluida.

Menor excreción de agua

La excreción de agua está obviamente comprometida en la insuficiencia renal severa; los pacientes pueden volverse hiponatrémicos si reciben demasiada agua. Sin embargo, la mayoría de los casos de hiponatremia ocurren en pacientes cuyos riñones normales no son capaces de excretar la orina diluida al máximo. El mecanismo de dilución depende de (1) reabsorción de sal sin agua en la rama ascendente del asa de Henle y el túbulo distal y (2) niveles de vasopresina que sean suficientemente bajos para que el conducto colector sea impermeable al agua, permitiendo que la orina diluida que se formó antes sea eliminada en la orina final. Ocurre una concentración de sodio en plasma patológicamente baja cuando se ingiere agua y estos mecanismos no funcionan al máximo.

Liberación no osmótica de vasopresina

La vasopresina es una hormona que retiene agua, que es liberada cuando se requiere agua y que normalmente no debe ser detectable si existe agua excesiva.⁸ Debido a que la hiponatremia hipotónica inhibe la secreción de vasopresina, la detección de esta hormona en un paciente que tiene hiponatremia indica un estímulo no osmótico para la liberación de la misma.

Estímulos hemodinámicos para vasopresina La hipovolemia, la insuficiencia cardíaca y la cirrosis son los principales estímulos no osmóticos para la secreción de vasopresina. Las alteraciones hemodinámicas que estimulan la liberación de vasopresina promueven también la reabsorción de sodio

por los túbulos renales; por lo tanto, estas condiciones causan tanto reabsorción de sodio como de agua.

Secreción inapropiada de hormona antidiurética Los pacientes con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) retienen agua por liberación no osmótica de vasopresina pero no tienen alteraciones en el balance del sodio, evidencia de depleción de volumen o tendencia a formar edema. En el estado estable la excreción de sodio equivale a la ingesta.¹² Debido a retención de agua, la SIHAD causa expansión leve y subclínica de volumen. Cualquier expansión adicional de volumen provoca un incremento brusco en la excreción de sodio urinario. La combinación de niveles altos de vasopresina (que concentra la orina) y una excreción aumentada de sodio y potasio ocasiona orina hipertrónica capaz de generar agua libre, desequilibrando el plasma.¹⁶

Cambio del osmostato La modificación del osmostato es una variante de la SIHAD que se observa con frecuencia en pacientes con enfermedades crónicas y debilitantes; también es normal en el embarazo. Los pacientes con esta condición son capaces de diluir su orina normalmente, pero a un nivel umbral más bajo que el del resto de las personas. Estos pacientes tienen hiponatremia leve pero, a diferencia de otros enfermos con SIHAD, no están predispuestos a sufrir retención progresiva de agua y no requieren restricción del agua de la dieta u otras medidas usadas para tratar la hiponatremia crónica. Sin embargo, puede observarse cambio del osmostato en pacientes con cáncer y, como en otras causas de SIHAD, se requiere de una evaluación diagnóstica cuidadosa para establecer la causa del síndrome.¹²

HIPONATREMIA NO HIPOTONICA

Varias condiciones pueden disminuir la concentración de sodio en plasma sin causar hipotonicidad. El enfoque diagnóstico y terapéutico de estas condiciones difiere fundamentalmente del de la hiponatremia hipotónica. Por lo tanto, es importante que se excluya la opción de hiponatremia no hipotónica cuando se encuentre una concentración de sodio baja en plasma [*ver tabla 3*].^{12,17-19}

Tabla 3 Causas de hiponatremia no hipotónica

Condición	Osmolaridad plasmática	Patogenia	Implicaciones terapéuticas
Hiper glucemia	Alta	La glucosa extracelular extrae por acción osmótica agua hacia el LEC, diluyendo el sodio extracelular	Durante el tratamiento de la hiper glucemia se espera un incremento de 3 mEq/L en el sodio sérico por cada 200 mg/dl que se reduzca la glucemia
Tratamiento hipertónico intravenoso con manitol	Alta	Se desplaza agua del LIC al LEC como en el caso de la hiper glucemia	El manitol se excreta con rapidez cuando la función renal es normal
Tratamiento con gama-globulina intravenosa	Alta	El soluto absorbido (manitol, sorbitol o glicina, los mas comunes)	Medir la osmolaridad plasmática si se sospecha hiponatremia
Absorción irrigante (prostatectomía o cirugía intrauterina)	Normal o baja (cuando se usan irrigantes hiposmolares)	Inicialmente está confinado al LEC, causando hiponatremia severa pero poco cambio en la osmolaridad plasmática	El manitol se excreta con rapidez, el sorbitol se metaboliza, causando hiponatremia hipotónica de inicio tardío, la glicina es neurotóxica causa ceguera transitoria y se metaboliza a amoníaco, provocando encefalopatía; considere la hemodiálisis
Seudohiponatremia (hiperlipidemia severa, mieloma múltiple, macroglobulinemia)	Normal	Artefacto de laboratorio, el agua plasmática constituya una fracción menor de la muestra plasmática, causando una subestimación verdadera de sodio	Sospeche cuando el suero sea lactescente, compare la osmolaridad plasmática medida con la calculada o mida el sodio en plasma por medio de un electrodo de sodio de lectura directa

LEC - líquido extracelular

LIC - líquido intracelular

La hiper glucemia en los pacientes diabéticos es la causa más común de hiponatremia no hipotónica. En ausencia de insulina, la glucosa es un osmol eficaz que atrae agua de las células y así diluye el sodio

extracelular. Por lo tanto, siempre debe examinarse el nivel de glucosa en sangre cuando se evalúe la concentración de sodio. La concentración de sodio en plasma disminuye alrededor de 3 mEq/L por cada 200 mg/dl (10 milimoles) de aumento en la glucemia y aumentará en esta cantidad cuando la hiperglucemia se corrija con insulina. Cuando se sospechan otras causas de hiponatremia no hipotónica debe medirse la osmolaridad plasmática y compararse con el valor calculado para identificar una brecha osmolar [*ver antes*, Osmolaridad].

La absorción de irrigantes usados para procedimientos endoscópicos transuretrales o transuterinos suele causar hiponatremia isotónica.^{12,18} En ocasiones pueden absorberse varios litros de irrigante, disminuyendo el sodio sérico en minutos. Al principio los solutos de los irrigantes se confinan al espacio extracelular, causando que la concentración de sodio en suero disminuya a niveles muy bajos mientras que la osmolaridad plasmática cambia muy poco. Los irrigantes de glicina son los más usados en Estados Unidos. La molécula de glicina es un neurotransmisor inhibitorio que puede causar ceguera temporal. El metabolismo de la glicina aumenta los niveles de amoníaco en sangre, con encefalopatía severa subsecuente. No se ha establecido cuál es el mejor tratamiento, pero la hemodiálisis es una buena opción. Los irrigantes de sorbitol al inicio causan hiponatremia isotónica, seguido algunas horas después de hiponatremia hipotónica al metabolizarse el sorbitol. Por lo tanto, la hiponatremia causada por sorbitol debe tratarse como la hiponatremia aguda (*ver adelante*).

HIPONATREMIA AGUDA (INTOXICACION POR AGUA)

Etiología

El término intoxicación por agua se acuñó a principios de los años 20 para describir un síndrome neurológico que se desarrolla cuando se retienen volúmenes grandes de agua en un periodo de tiempo relativamente corto. El síndrome con frecuencia se denomina también hiponatremia aguda. Se considera que existe hiponatremia aguda cuando la concentración de sodio en plasma disminuye más de 12 mEq/L/día y se ha mantenido en niveles bajos por menos de 48 horas.^{12,16,20,21} Se desarrolla hiponatremia aguda cuando la ingesta de agua es grande y está alterada la excreción de agua libre de electrolitos. En teoría, puede desarrollarse hiponatremia con rapidez en cualquier paciente predispuesto a la retención de agua que tome un gran volumen de agua en poco tiempo. Sin embargo, en la práctica ocurre solo en algunas situaciones, que provocan la mayoría de los casos de hiponatremia sintomática severa y de muertes registradas por este motivo [*ver tabla 4*].^{12,14,16,20-24}

Tabla 4 Causas y tratamiento de la hiponatremia aguda

<i>Causas</i>	<i>Patogenia</i>	<i>Efecto del tratamiento</i>	<i>Recomendaciones</i>
Posoperatoria*	La vasopresina se secreta en respuesta al estrés quirúrgico por 2 o mas días; el agua libre de los líquidos hipotónicos IV se retiene y el sodio y potasio se excretan en la orina en concentraciones altas	La solución salina normal es ineficaz para corregir la excreción del sodio en la orina concentrada, el líquido isotónico se "desaliniza" y se produce retención de agua	Evitar los líquidos hipotónicos (v.gr., dextrosa al 5 por ciento, salina al 0.45 por ciento) y los volúmenes excesivos de líquido isotónico (Ringer lactado o salina al 0.9 por ciento) después de la cirugía; tratar la hiponatremia sintomática con solución salina al 3 por ciento y furosemide
Oxitocina	Se usa en obstetricia para inducir la labor, el efecto antidiurético del medicamento simula SIHAD; se retiene el agua libre de los líquidos IV	La orina se vuelve diluida al suspender la oxitocina	Evitar la administración de oxitocina en o con líquidos hipotónicos; tratar la hiponatremia suspendiendo el fármaco
Ciclofosfamida	El fármaco tiene un efecto de antidiurético que persiste hasta por 12 horas, los pacientes son además alentados a beber cantidades grandes de agua para evitar la crisis inducida por el medicamento	La solución salina es ineficaz para la corrección, como en otras causas de SIHAD persistente	Tratar la hiponatremia sintomática con solución salina al 3 por ciento y furosemide
Intoxicación con agua autoinducida por psicosis	La polidipsia extrema (> 1 L/h) es común entre los pacientes con psicosis severa; el agua retenida causa hiponatremia al final de la tarde y la diuresis de agua restablece la normonatremia por la mañana	Existe capacidad normal para diluir la orina en la mayoría de los pacientes, de modo que la hiponatremia se corrige sola cuando la ingesta de agua se suspende. Algunos pacientes tienen liberación de vasopresina (con frecuencia transitoria) por estrés, tabaquismo o medicamentos (v.gr., carbamacepina)	Vigilar el peso diurno en los pacientes hospitalizados para la detección pronta, evitar medicamentos antidiuréticos, tratar la hiponatremia con restricción de agua en algunos pacientes con SIHAD usar solución salina hipertónica y furosemide

Carrera de maratón	La depleción de volumen extracelular causada por pérdidas de agua salada debidas al sudor y quizá al estrés constituye un estímulo no osmótico para la secreción de vasopresina; se retienen los grandes volúmenes de agua azucarada que se consumen durante la carrera	La solución salina isotónica restablece la capacidad para diluir la orina	Solución salina al 3 por ciento sin furosemide para las crisis convulsivas, solución salina isotónica y restricción de agua para los síntomas moderados
--------------------	---	---	---

*Excluyendo síndromes de absorción de irrigantes [ver *tabla 3*]
SIHAD - secreción inapropiada de hormona antidiurética

Diagnóstico

Los síntomas de intoxicación por agua incluyen cefalea, debilidad, nerviosismo y vómito, y progresan a desorientación, delirio, temblor y al final convulsiones y coma.^{12,14,20-24} Con frecuencia las pupilas están dilatadas y puede existir signo de Babinsky bilateral. En ocasiones los pacientes pueden tener una hemiparesia que simula un evento cerebrovascular. El síndrome refleja edema cerebral, que puede ocasionar herniación del cerebro y la muerte. Los datos clínicos pueden aparecer en forma súbita. La molestia de cefalea y confusión leve pueden ir seguidas en cuestión de horas por paro respiratorio y en algunos casos edema pulmonar neurogénico. Por motivos no claros, casi todas las muertes reportadas por hiponatremia posoperatoria aguda han sido en mujeres (por lo general en edad reproductiva) y en niños pequeños.^{12,16,20,21}

Debe sospecharse hiponatremia aguda en cualquier paciente que tenga síntomas neurológicos inexplicables, en especial en pacientes psiquiátricos, corredores de maratón y enfermos que reciben líquidos hipotónicos por vía intravenosa (v.gr., después de una cirugía). De inmediato deben solicitarse niveles de electrolitos en suero. En el caso adecuado, puede hacerse un diagnóstico tentativo de intoxicación por agua cuando un paciente con una concentración de sodio por debajo de 130 mEq/L desarrolla cefalea, vómito o síntomas neurológicos (siempre y cuando se excluyan las causas de hiponatremia no hipotónica). Aunque los síntomas neurológicos no suelen aparecer sino hasta que el nivel de sodio disminuye por debajo de 120 mEq/L, algunos pacientes pueden ser especialmente susceptibles a sufrir edema cerebral cuando tienen hiponatremia aguda. Se han reportado casos raros de muerte con concentraciones de sodio en plasma entre 120 y 128 mEq/L.^{12,16}

La tomografía computada demuestra edema cerebral en los casos severos de intoxicación por agua y descarta otras posibles explicaciones para los datos neurológicos. Sin embargo, cuando los síntomas son severos el tratamiento no debe retrasarse esperando los estudios de imagen.

Tratamiento

Debe suspenderse de inmediato la ingesta de agua libre si se sospecha intoxicación por agua. Cualquier paciente que tenga actividad convulsiva activa debe recibir tratamiento inmediato con solución salina hipertónica. En las situaciones menos urgentes el tratamiento depende de la etiología [ver tabla 4].

La solución salina hipertónica es el tratamiento de elección para los pacientes con intoxicación con agua que no pueden autorregir sus alteraciones de electrolitos. Cada mililitro de solución salina al 3 por ciento contiene 0.5 mEq/L de sodio; debido a que existen alrededor de 0.5 L de agua corporal por cada kilogramo de peso, 1 ml de solución salina al 3 por ciento por kilogramo de peso aumentará la concentración de sodio en plasma alrededor de 1 mEq/L. Para los pacientes con síntomas neurológicos severos, la infusión de solución salina al 3 por ciento a velocidad de 1 a 2 ml/kg/h aumentará la concentración de sodio en plasma alrededor de 1 a 2 mEq/L/h, una velocidad que se considera apropiada para el manejo inicial. La solución hipertónica debe administrarse en frascos de 100 ml para evitar administrar una dosis excesiva en forma inadvertida. Excepto cuando se sospecha depleción de volumen (como en los corredores de maratón), se recomienda la administración concomitante de un diurético de asa (furosemide, bumetanida o torsemide). El diurético evita la sobrecarga de volumen y, al bloquear la reabsorción de sodio en el asa de Henle, impide la formación de orina concentrada.

El objetivo del tratamiento en la hiponatremia aguda consiste en disminuir la severidad del edema cerebral y detener las convulsiones. La elevación de 4 a 6 mEq/L en la concentración de sodio suele ser suficiente para lograr esto. Por lo tanto, debe vigilarse con frecuencia la concentración de sodio durante el tratamiento, suspendiendo la solución hipertónica después de 2 a 3 horas. Una vez administrado el manejo inicial con dosis altas de solución salina hipertónica deben instituirse medidas más conservadoras para normalizar la concentración de sodio en forma gradual. Para evitar complicaciones por la corrección excesiva de la hiponatremia, la concentración de sodio no debe aumentarse en forma intencional más de 10 a 12 mEq/L durante el primer día del tratamiento o más de 6 mEq/L/día después.

HIPONATREMIA CRÓNICA

La diferencia entre hiponatremia aguda y crónica es un poco arbitraria. Se considera que la hiponatremia es crónica cuando se ha desarrollado durante 48 horas o más.^{12,20,21} Aunque no es posible conocer la duración precisa de una alteración electrolítica cuando se desarrolla en personas fuera del hospital (excepto por los bebedores psicóticos de agua y los corredores de maratón), puede suponerse que los pacientes externos tienen hiponatremia crónica.²⁴ No ocurre hiponatremia prolongada a menos que exista un defecto sostenido en la excreción de agua. Excepto por los pacientes con insuficiencia renal, virtualmente todos los pacientes con hiponatremia crónica tienen alguna alteración en la secreción de

vasopresina.

Etiología

Diuréticos Con frecuencia los diuréticos tiacídicos son la única causa, o un factor contribuyente importante, de hiponatremia que requiera hospitalización.^{24,25} Por motivos desconocidos, la hiponatremia causada por tiacidas afecta a las mujeres ancianas con mucho más frecuencia que a otros grupos de pacientes. Al bloquear la reabsorción de sodio y cloruro en el túbulo distal, las tiacidas y la metolazona evitan la generación de orina diluida al máximo. Debido a que estos agentes no afectan la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, permiten la excreción de orina hipertónica concentrada al máximo y pueden ocasionar retención simultánea de agua y depleción de sodio y potasio. Las tiacidas pueden causar hiponatremia muy severa, con niveles de sodio en plasma tan bajos como 100 mEq/L. Los niveles de vasopresina suelen estar elevados en estos pacientes, en ocasiones por depleción de volumen inducida por los diuréticos, pero con más frecuencia por el estrés de enfermedades concomitantes no graves. Los pacientes con hiponatremia inducida por tiacidas no suelen parecer depletados de volumen por clínica, quizá porque el agua retenida mantiene en forma parcial el volumen de líquido extracelular. Los pacientes que sufren hiponatremia por tiacidas no deben recibir estos agentes de nuevo porque son comunes los episodios recurrentes de hiponatremia severa.

Hipovolemia La hiponatremia hipovolémica suele asociarse principalmente con pérdida gastrointestinal de líquido causada por vómito, diarrea o abuso de laxantes. En forma sorprendente, en especial en los alcohólicos, los pacientes que continúan bebiendo mientras vomitan en forma repetida pueden absorber suficiente del agua (o cerveza) ingerida para volverse hiponatrémicos. Las pérdidas de electrolitos en el vómito, combinado con la pérdida de sodio y potasio urinarios resultado de la alcalosis metabólica disminuyen la concentración de sodio en plasma.

Condiciones edematosas Cualquier enfermedad que pueda causar edema predispone también a retención de agua e hiponatremia. Los mismos factores hemodinámicos que promueven la retención de sodio son estímulos no osmóticos para la liberación de vasopresina.²⁶ Se han reportado niveles aumentados de vasopresina en los pacientes hiponatrémicos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis y síndrome nefrótico. En la insuficiencia cardíaca la hiponatremia se asocia con bajo gasto cardíaco y mal pronóstico.

SIHAD La liberación no osmótica de vasopresina que no tiene explicación hemodinámica se denomina inapropiada [ver tabla 5]. Diversos tumores (principalmente el carcinoma de células pequeñas del pulmón) sintetizan y secretan vasopresina ectópica. Debe considerarse que la hiponatremia persistente e inexplicable puede ser un indicador de una neoplasia oculta.²⁷

Tabla 5 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

<i>Causas</i>	<i>Patogenia</i>
Tumores	• Broncogénico (células pequeñas) • Pancreático • Duodenal • Uretral • Nasofaríngeo • Leucemia • Enfermedad de Hodgkin • Timona
Trastornos neurológicos	• Psicosis • Traumatismos • Neoplasias (primarias y metastásicas) • Vascular (hemorragia, infarto y vasculitis) • Infección (meningitis, absceso cerebral y encefalitis) • Diversos (síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple, hidrocefalia, síndrome de Shy-Drager)
Trastornos pulmonares	• Infecciosos (neumonía bacteriana, viral y micótica, tuberculosis) • Funcional (asma, insuficiencia respiratoria aguda y ventilación mecánica)
Enfermedades endócrinas	• Deficiencia de glucocorticoides (hipopituitarismo) • Hipotiroidismo
Fármacos	• Hormonas antidiuréticas (vasopresina, DDVAP y oxitocina) • Agentes psicotrópicos (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptura de serotonina, inhibidores de la monoamino oxidasa y carbamacepina) • Agentes antineoplásicos (ciclofosfamida, vincristina y vinblastina) • Antiinflamatorios no esteroides • Hipoglucemiantes (clorpropamida y tolbutamida) • Diversos (bromocriptina y nicotina)
Otras causas	• Posoperatorio • Supresión alcohólica • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida • Náusea

DDVAP - deamino - 8 -D -arginina vasopresina

La SIHAD puede también complicar la evolución de muchos padecimientos en los que existe daño o inflamación del sistema nervioso central.²⁸⁻³⁰ En los pacientes con hemorragia subaracnoidea los péptidos natriuréticos liberados por el cerebro pueden promover en forma directa la pérdida urinaria de sodio independientemente del volumen extracelular (pérdida de sal cerebral).^{28,29} Las pérdidas urinarias de sal combinadas con retención de agua inducida por vasopresina son responsables de la hiponatremia.²⁸ La SIHAD es una complicación común de las infecciones torácicas.³¹ Se ha demostrado actividad antidiurética por bioensayos en tejido pulmonar de pacientes con tuberculosis pulmonar, y la tuberculosis causa SIHAD.³² En los casos de neumonía aumentan los niveles de vasopresina durante la fase aguda, que regresan a la basal en algunos días. La deficiencia aislada de glucocorticoides causada por disfunción de la hipófisis anterior también causa hiponatremia, los pacientes con hipopituitarismo sufren secreción inapropiada de HAD pero, a diferencia de los pacientes con enfermedad de Addison, tienen niveles normales de mineralocorticoides y no se vuelven hipovolémicos o hipercalémicos. La hiponatremia causada por deficiencia de glucocorticoides se resuelve en forma pronta al administrar cortisol. El hipotiroidismo causa también secreción inapropiada de HAD y la hiponatremia se resuelve en forma gradual cuando se sustituye la hormona tiroidea.³³ Diversos agentes terapéuticos pueden inducir SIHAD.^{12,34,35} Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) disminuyen la excreción de agua porque inhiben la formación de prostaglandina E₂, que modula la acción de la vasopresina. Se han reportado casos raros de hiponatremia atribuibles solo a AINE, pero estos agentes de uso común pueden exacerbar otras causas de hiponatremia.

Hiponatremia en el SIDA La hiponatremia es un hallazgo común en el SIDA.³⁶ Muchos pacientes con SIDA tienen datos de SIHAD asociados con infecciones oportunistas que causan neumonía y meningitis. Otros tienen signos clínicos de depleción de volumen sin valores de sodio urinario bajo, un dato que puede indicar enfermedad renal coexistente o insuficiencia suprarrenal. Con frecuencia ocurre hiponatremia cuando los antibióticos se administran en soluciones intravenosas hipotónicas.

Diagnóstico

La hiponatremia crónica debe estudiarse en forma sistemática. Primero, deben excluirse varios padecimientos que pueden disminuir la concentración de sodio en plasma sin provocar hipotonicidad [*ver antes*, Hiponatremia no hipotónica]. Una vez establecido que existe hiponatremia hipotónica deberá identificarse el mecanismo de alteración en la excreción de agua (hipovolemia contra padecimientos edematosos o SIHAD) y el diagnóstico diferencial adecuado al mecanismo considerado. Lo más difícil en el proceso diagnóstico es determinar si existe SIHAD crónica y, en este caso, definir la enfermedad específica responsable del síndrome.

Manifestaciones clínicas Debido a que el edema cerebral suele no ser severo, los síntomas de hiponatremia crónica son mucho más sutiles, vagos e inespecíficos que los de la intoxicación por agua aguda.²⁴ Las alteraciones de electrolitos suelen ser asintomáticas con niveles de sodio que podrían ser mortales para un paciente con intoxicación aguda por agua. Al disminuir la concentración de sodio por

debajo de 115 a 120 mEq/L los pacientes pueden sufrir anorexia, náusea, vómito, debilidad y calambres musculares. Pueden estar irritables y mostrar cambios en la personalidad, volviéndose poco cooperadores, confusos, hostiles o simplemente hiporreáctores. Cuando la concentración de sodio en plasma es menor de 110 mEq/L pueden ocurrir alteraciones en la marcha, caídas, estupor, temblor y, más raro, crisis convulsivas.

Es raro que la hiponatremia crónica sea fatal per se. Sin embargo, debido a que puede ser un indicador de una enfermedad subyacente grave, los pacientes hospitalizados con hiponatremia suelen tener una mortalidad alta, falleciendo con, pero no por, la hiponatremia crónica. Además, los enfermos con hiponatremia severa y prolongada están propensos a sufrir lesión neurológica iatrogénica si las alteraciones de los electrolitos se corrigen con demasiada rapidez.

Historia clínica y examen físico La historia clínica debe incluir información sobre la dieta, la ingesta de líquido, las pérdidas gastrointestinales, el uso de diuréticos, antidepresivos u otros fármacos con acción antidiurética. Durante el examen físico los médicos deben buscar signos clínicos de depleción de volumen o un trastorno edematoso. Sin embargo, la evidencia de depleción de volumen no siempre es definitiva. Por ejemplo, el vómito puede ser un síntoma, más que la causa de la hiponatremia. La hiponatremia extrema puede en ocasiones alterar los reflejos baroceptrios, causando hipotensión postural y una impresión falsa de depleción de volumen, y el agua retenida puede enmascarar la depleción de volumen subyacente. Cuando no es obvia la distinción entre la hiponatremia causada por hipovolemia y la causada por secreción inapropiada de HAD, los datos de laboratorio pueden ser útiles.

Pruebas de laboratorio La medición de la concentración urinaria de sodio, de cloruro, o de ambos, es la prueba más útil. La retención de agua causada por hipovolemia o por una condición edematosa suele asociarse con una concentración de sodio en la orina menor de 20 mEq/L.^{37,38} La hipovolemia causada por pérdidas de líquido por el tubo digestivo alto es una excepción importante. Este tipo de pérdidas causa alcalosis metabólica, que puede aumentar la excreción urinaria de sodio a pesar de que exista depleción de volumen. El diagnóstico puede hacerse midiendo la concentración de cloruro urinario, que estará disminuida.³⁸ En la SIHAD el sodio urinario equivale a la ingesta; debido a que la orina suele estar concentrada, la concentración de sodio en orina es mayor a 40 mEq/L a menos que la ingesta de sodio en la dieta sea muy baja. La medición del BUN y del ácido úrico en suero complementan las mediciones de sodio o cloruro urinarios. Cuando una alteración hemodinámica es responsable de la hiponatremia, el riñón estará hipoperfundido, la depuración de urea y ácido úrico estarán disminuidas y los niveles de BUN y ácido úrico en suero estarán aumentados. Por el contrario, la SIHAD es un estado de expansión de volumen y el BUN y el ácido úrico suelen estar bajos. El ácido úrico es un indicador más confiable del estado de volumen que el nivel de BUN porque este último es afectado por la ingesta dietética de proteína, así como por la depuración renal.³⁹ La evaluación del equilibrio ácido-base y del potasio puede proporcionar datos clave para el diagnóstico.³⁸ Los niveles de potasio y bicarbonato séricos son normales en la SIHAD. La hipocalcemia y la alcalosis metabólica sugieren tratamiento con diurético o vómito, que pueden ser provocados. La hipercalcemia y la acidosis metabólica sugieren insuficiencia suprarrenal. Se encuentran hipocalcemia y acidosis en los casos de diarrea y cuando se abusa de laxantes en forma

subrepticia.

Supresión de fármacos hiponatrémicos Cuando un paciente toma un medicamento que puede causar hiponatremia es importante excluir otras causas posibles antes de atribuir la alteración electrolítica al medicamento. Por ejemplo, los diuréticos tiacídicos pueden exacerbar la hiponatremia causada por SIHAD. La mejor manera de hacer el diagnóstico de hiponatremia inducida por fármacos es eliminando el agente agresor y asegurándose que la excreción de agua retorna a lo normal. La resolución completa de la hiponatremia con recuperación de la función de dilución puede tardar una o dos semanas en los pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos. Durante la reparación de las deficiencias de sodio y potasio es común que exista un cambio temporal en el osmostato, por lo que no debe realizarse una investigación exhaustiva buscando otra causa.⁴⁰

Respuesta al tratamiento En ocasiones las evidencias respecto a la causa de la hiponatremia pueden ser confusas. En estos casos la respuesta del paciente a la administración de solución salina isotónica (o a una ingesta generosa de sal por vía oral dando tiempo suficiente) es la mejor clave para el diagnóstico. Los pacientes con condiciones edematosas subclínicas retienen el sodio administrado, desarrollando edema obvio. Los pacientes con depleción de volumen retienen el sodio en un principio, pero en cuanto se corrige la hipovolemia la orina se vuelve diluida, la velocidad de excreción de sodio urinario aumenta para equilibrar la ingesta y la hiponatremia mejora al excretarse agua en la orina. La excreción de sodio en la orina en los pacientes con SIHAD aumenta pronto, pero la orina permanece concentrada y persiste la hiponatremia. En los pacientes con concentraciones de sodio en plasma muy bajas la solución isotónica debe administrarse con gran precaución, en la SIHAD la solución salina puede exacerbar la hiponatremia, mientras que en la depleción de volumen la hiponatremia puede corregirse con demasiada rapidez.

Identificación de la causa específica de SIHAD La SIHAD es un mecanismo por el que se desarrolla hiponatremia, no un diagnóstico. En todos los pacientes con SIHAD debe buscarse una causa específica de la secreción inapropiada de vasopresina. Cuando se desarrolla hiponatremia en el hospital la causa puede ser obvia (v.gr., neumonía, meningitis o insuficiencia respiratoria aguda) y no se requieren más estudios. En los pacientes con datos clínicos de SIHAD pero sin causa obvia está indicada una evaluación extensa. La investigación debe incluir la búsqueda cuidadosa de neoplasias y enfermedad del sistema nervioso central, y una evaluación endócrina para excluir hipotiroidismo e hipercortisolismo. En ocasiones, en especial en pacientes con trastornos psiquiátricos, retraso mental, edad avanzada o alcoholismo, no se encuentra la causa de la SIHAD. Es importante la vigilancia cuidadosa porque las neoplasias pueden volverse clínicamente aparentes después de varios años de una SIHAD considerada idiopática.

Tratamiento

La hiponatremia crónica no siempre es asintomática. Los pacientes con hiponatremia crónica y niveles muy bajos de sodio en plasma suelen tener algunos síntomas neurológicos. Sin embargo, a diferencia de

la intoxicación con agua, se asocia con poco riesgo de inicio súbito de crisis convulsivas o mortalidad. Por otro lado, los pacientes tienen un riesgo considerable de lesión neurológica si la corrección de la hiponatremia es agresiva. Por lo tanto, existen cuatro objetivos principales para tratar la hiponatremia crónica: (1) prevenir la reducción progresiva en la concentración plasmática de sodio, (2) aliviar los síntomas causados por la hiponatremia, (3) evitar la corrección excesiva y (4) restablecer en forma gradual y mantener la concentración normal de sodio en plasma.

Debe indicarse restricción de agua libre en todos los pacientes hasta que comience a aumentar la concentración de sodio en plasma. Los líquidos intravenosos deben ser por lo menos isotónicos y la ingesta oral debe limitarse a 500 a 1,000 ml/día, dependiendo de la severidad de la alteración electrolítica. En los pacientes con defectos reversibles en la excreción de agua las limitaciones en la ingesta de agua libre pueden retirarse una vez que la concentración de sodio comience a aumentar.

Los intentos para calcular la dosis de cloruro de sodio necesarios para corregir la hiponatremia suelen fracasar. El aumento en la concentración de sodio depende de la cantidad de sodio y potasio administrados que se retienen y de la cantidad de agua libre de electrolitos que se elimina en la orina. De hecho, en algunos casos la concentración de sodio se normaliza al lograr solo diuresis de agua, sin administrar sodio. Las medidas requeridas para aumentar la concentración de sodio en el plasma, junto con la posibilidad de corrección inadvertida demasiado rápida, varían dependiendo de la causa de la hiponatremia. Para fines terapéuticos, las causas de alteración en la excreción de agua pueden dividirse en reversibles y persistentes.

Defectos reversibles en la excreción de agua La hiponatremia se corrige con facilidad cuando se elimina la causa de la excreción defectuosa de agua por expansión de volumen, supresión de un agente terapéutico o tratamiento de una enfermedad subyacente. En los pacientes con defectos reversibles en la excreción de agua la prevención de la corrección excesiva puede convertirse en un reto difícil. Durante el primer día de tratamiento la corrección debe mantenerse por debajo de 10 a 12 mEq/L y después no debe ser mayor de 6 mEq/L/día.

La hiponatremia hipovolémica responde con facilidad a la administración de cloruro de sodio al 0.9 por ciento porque la concentración de sodio en la solución salina isotónica es mayor que la concentración del catión en la orina excretada. Una vez que se repara la deficiencia de volumen y se elimina el estímulo hemodinámico para la secreción de vasopresina la orina se vuelve diluida y la diuresis de agua puede normalizar con rapidez la concentración de sodio en el plasma. En forma semejante, los pacientes con hiponatremia inducida por diuréticos son muy susceptibles a la corrección rápida. El restablecimiento del mecanismo de dilución renal cuando el diurético se suspende y la sustitución de las deficiencias de sodio y potasio contribuyen al aumento en la concentración plasmática de sodio.

La solución salina intravenosa debe suspenderse una vez que se haya corregido la hipovolemia clínica y la concentración de sodio comience a aumentar. En los pacientes hipocalémicos que requieren sustitución de potasio debe administrarse solución salina solo con mucha precaución (en caso indicado). Durante la

reposición de potasio este ión entra a las células, desplazando al sodio, que retorna al espacio extracelular. Por lo tanto, la administración de potasio es tan eficaz como la de sodio para aumentar la concentración plasmática de sodio. La hiponatremia inducida por diuréticos no suele requerir de solución salina intravenosa, en la mayoría de los pacientes la dieta adecuada, la sustitución de la deficiencia de potasio y la suspensión de las tiacidas es suficiente. En los pacientes con hiponatremia severa la concentración de sodio debe vigilarse cada 6 a 8 horas durante los primeros 2 a 3 días de tratamiento. Si parece que la diuresis de agua va a aumentar el sodio plasmático en más que la cantidad deseada, puede ser necesario sustituir las pérdidas de líquido con agua por vía oral o dextrosa al 5 por ciento.

Defectos persistentes en la excreción de agua: SIHAD Los pacientes con SIHAD tienden a ser resistentes a los cambios rápidos en la concentración plasmática de sodio (a menos que la causa de la SIHAD sea de reciente inicio). La restricción de agua es la base del tratamiento, aunque si se usa sola la resolución de la hiponatremia puede ser excesivamente lenta. La solución salina isotónica es ineficaz e incluso puede ser contraproducente.¹⁶ Puede ser adecuado administrar furosemide y otros diuréticos de asa porque, al bloquear la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, interfieren con el mecanismo de concentración renal, bloqueando en parte el efecto de la vasopresina. Los diuréticos de asa pueden combinarse con sal oral o con una infusión lenta (de alrededor de 15 ml/h) de solución salina al 3 por ciento. La urea oral e intravenosa se ha usado mucho para tratar la SIHAD en ciertas partes de Europa, pero la experiencia con este agente en los Estados Unidos es muy limitada.²⁰ La demeclociclina, una tetraciclina que bloquea el efecto de la vasopresina en el túbulo colector, constituye otra opción terapéutica en la SIHAD crónica. Sin embargo, su costo y la prolongada duración de su acción limita su eficacia.²⁰ Pronto se dispondrá de bloqueadores de los receptores V₂ activos y de administración por vía oral.⁴¹

Defectos persistentes en la excreción de agua: condiciones edematosas e insuficiencia renal Rara vez (si acaso) debe administrarse solución salina para corregir la hiponatremia en pacientes edematosos o con insuficiencia renal (excepto para los que tienen azoemia prerrenal). Debido a que no tiene efecto sobre la excreción de agua, 1 L de solución salina aumenta la concentración de sodio en plasma en solo 1 mEq/L. Además, este tipo de solución aumenta el edema y la ascitis en el paciente cirrótico y puede causar edema pulmonar en los pacientes con insuficiencia cardíaca o falla renal.

Aunque los diuréticos tiacídicos están contraindicados, los diuréticos de asa son parte importante del tratamiento para la hiponatremia de los pacientes con condiciones edematosas, aumentando la excreción de agua libre y mejorando la hiponatremia, en especial cuando se libera la ingesta dietética de sal. Sin embargo, el problema habitual es la oliguria y la resistencia al diurético, en lugar de la llamada diuresis excesiva; la respuesta apropiada será aumentar la dosis y restringir la ingesta de agua. La combinación de un diurético de asa y un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es especialmente eficaz en la insuficiencia cardíaca.⁴² El efecto benéfico del inhibidor de la ECA puede explicarse al reducir la sed y la secreción de vasopresina atribuibles a la angiotensina II y por un efecto directo sobre la acción hidro-osmótica de la vasopresina, mediado por prostaglandinas.

Tratamiento de las crisis convulsivas por hiponatremia Un pequeño porcentaje de pacientes con hiponatremia crónica y niveles muy bajos de sodio sufren crisis convulsivas. Independientemente de la duración o causa de la alteración electrolítica, las crisis convulsivas activas pueden ser resistentes a los anticonvulsivantes solos y deben tratarse con solución salina hipertónica. El enfoque terapéutico es semejante al usado para la intoxicación aguda por agua, excepto de que se requiere más vigilancia para evitar un aumento excesivo en la concentración de sodio plasmático una vez que se han suspendido las medidas urgentes.^{20,21,43}

Complicaciones del tratamiento: Mielinolisis y síndrome de desmielinización osmótica

La corrección excesiva de la hiponatremia crónica puede complicarse por lesión neurológica.^{24,25,44-46} Típicamente el paciente con síntomas hiponatrémicos mejora al aumentar la concentración de sodio en plasma, pero después de un retraso de uno a varios días aparecen nuevos datos. El paciente puede sufrir confusión y tener comportamiento psicótico o catatónico, llanto patológico o un trastorno del movimiento. Puede desarrollarse disfunción a la deglución, falta de respuesta progresiva y cuadriparesia espástica. En los casos severos el paciente está "bloqueado", esto es, despierto pero incapaz de moverse o responder. El patrón estereotípico del deterioro neurológico tardío después de la corrección de la hiponatremia se ha denominado síndrome de desmielinización crónica⁴⁴ porque las características clínicas se asocian con lesiones cerebrales (mielinolisis) caracterizadas por interrupción de la mielina respetando neuronas y axones.⁴⁶ Las lesiones (que se identifican mejor por imagen de resonancia magnética) se localizan típicamente en el centro de la protuberancia (mielinolisis pontina basal), pero pueden ocurrir lesiones semejantes desde el punto de vista histológico en una distribución simétrica en áreas extrapontinas del cerebro, en donde existe mezcla de sustancia gris y blanca. El síndrome de desmielinización osmótica se ha reproducido en experimentos en animales,^{13,46} estos han demostrado que el trastorno es una complicación de la corrección rápida de la hiponatremia, más que de la alteración electrolítica en sí. Estudios observacionales en pacientes con hiponatremia severa sugieren que esta complicación terapéutica se evita mejor manteniendo la velocidad de corrección por debajo de 10 a 12 mEq/L/día y 18 mEq/L/48 h.^{24,45,46}

Trastornos de deficiencia de agua: Hipernatremia

PATOGENIA

La hipernatremia persistente es causada por uno de dos mecanismos básicos: se pierde agua y no se sustituye en forma adecuada o, con menos frecuencia, se toma demasiada sal sin suficiente agua⁴⁷ [ver tabla 6]. En cualquiera de los casos se requiere agua sin electrolitos para normalizar la concentración del sodio plasmático. Debido a que la sed es el principal mecanismo de defensa contra la hipertoncicidad, la hipernatremia persistente significa que existe un defecto en la ingesta de agua.⁴⁸ La orina concentrada al máximo minimiza, pero no previene del todo, las pérdidas de agua. Las pérdidas insensibles de agua a través de la piel y los pulmones son inevitables y la excreción de urea obliga a cierta pérdida urinaria.

Para mantener una concentración de sodio sérico normal (135 a 142 mEq/L) se requiere que se sustituyan las pérdidas diarias de agua.

Tabla 6 Causas de hipernatremia	
Pérdidas de agua sin electrolitos	Extrarrenal • Pérdidas insensibles (piel y pulmones) Renal • Diabetes insípida neurogénica (central) • Diabetes insípida nefrogénica ◦ Congénita ▪ Ligada al X (defecto del receptor de vasopresina V2) ▪ Recesiva (defectos de acuaporina) ◦ Adquirida ▪ Alteraciones de electrolitos: hipocalemia, hipercalemia. ▪ Fármacos: litio, demeclociclina, metoxiflurano. ▪ Embarazo (vasopresinasa) ▪ ◦ Exceso en la excreción de urea. ◦
Pérdidas hipotómicas	Extrarrenal • Sudor • Tubo digestivo superior • Catárticos osmóticos Renal • Glucosuria, manitol, glicerol, diuréticos
Intoxicación por sal	Oral Parenteral • NaHCO₃, solución salina al 3 o 5 por ciento IV, aborto terapéutico (administración inadvertida de solución salina IV al 29 por ciento) • Hemodiálisis con dializado hipertónico

La mayoría de los pacientes hipernatrémicos están demasiado enfermos, son demasiado jóvenes o demasiado viejos, como para tomar agua por ellos mismos o solicitarla.⁴⁷ En ocasiones la sensación de

sed está alterada, de modo que el paciente no desea beber cuando la concentración de sodio en plasma está por arriba del rango normal.⁴⁸ La ingesta inadecuada de agua causará hipernatremia. Cuando la ingesta inadecuada se asocia con pérdidas excesivas de agua ocurre hipernatremia severa.³

ETIOLOGIA

El agua sin electrolitos puede perderse como agua pura, sin electrolitos acompañantes, o como líquidos hipotónicos, que tienen menor concentración de electrolitos que el plasma. Las pérdidas hipotónicas pueden considerarse como mezclas de líquido isotónico y agua libre. La pérdida de agua pura y líquidos hipotónicos, la causa más común de hipernatremia, se asocia con contracción del volumen extracelular.⁴⁷ Cuando la hipernatremia es causada por un aumento rápido en la ingesta de sal (intoxicación aguda por sal), el volumen extracelular se expande porque se saca agua del espacio intracelular.⁵⁰

Pérdidas de agua pura

Si las pérdidas de agua pura son responsables de la hipernatremia, cada compartimiento de líquido corporal pierde un porcentaje igual de su volumen.^{3,47} El plasma constituye solo un doceavo del agua corporal total (un cuarto del líquido extracelular) y el volumen del plasma se mantiene por la presión oncótica, que aumenta con la pérdida de agua. Por lo tanto, el volumen del plasma se contrae en menos de 83 ml por cada litro de agua perdido y los signos clínicos de hipovolemia son poco comunes, a menos que la deficiencia de agua sea muy grande.

Pérdidas insensibles de agua El agua se pierde en forma constante por evaporación de la piel y los pulmones y debe sustituirse para evitar la deshidratación. Las pérdidas insensibles diarias, que normalmente son de 0.5 L, pueden aumentar varias veces cuando la temperatura ambiental es muy cálida, en presencia de fiebre o de estados hipermetabólicos, como la tirotoxicosis.

Aumento en la excreción de urea Aunque la urea es un osmol ineficaz que cruza con libertad la mayoría de las membranas celulares, la excreción urinaria de urea puede tener un papel importante en el balance de agua. Las tasas altas de excreción de urea causadas por dietas ricas en proteínas, catabolismo o recuperación de la insuficiencia renal obligan a una mayor pérdida de agua. Cuando los solutos de la orina se componen casi exclusivamente de urea, la orina se vuelve una solución libre de electrolitos, independientemente de su osmolaridad.

Diabetes insípida Debido a que la excreción de sodio no se afecta en la diabetes insípida, el exceso de líquido perdido en la orina es agua pura. Mientras se tenga agua disponible y el paciente sea capaz de beber no ocurre hipernatremia. Sin embargo, sin la sustitución de agua se desarrolla hipernatremia en unas cuantas horas.

Pérdidas hipotónicas

La hipernatremia causada por pérdidas de líquido hipotónico se asocia con depleción del volumen extracelular.

Sudor El sudor es una solución hipotónica que contiene agua, sodio, potasio y cloruro. Las glándulas sudoríparas responden a la aldosterona disminuyendo la concentración de sodio y aumentando la concentración de potasio en sus secreciones.

Pérdidas de líquido gástrico El líquido perdido por vómito o succión nasogástrica es hipotónico para el plasma. Sin la sustitución adecuada de agua las pérdidas grandes de líquidos gástricos pueden causar hipernatremia.

Catárticos osmóticos Las pérdidas fecales contienen electrolitos en una concentración comparable a la del plasma, excepto cuando se administran catárticos osmóticos como sorbitol y lactulosa.⁵¹ Estos agentes atraen en forma osmótica agua libre de electrolitos hacia la luz intestinal, causando pérdidas de líquidos hipotónicos. El sorbitol oral es una solución no absorbible de solutos que se administra con sulfonato de poliestireno para tratar la hipercalemia o con carbón para tratar los envenenamientos; el azúcar osmótico atrae agua libre de electrolitos hacia la luz intestinal, en donde se elimina en las heces. En forma semejante, la lactulosa, usada para tratar la encefalopatía hepática, puede facilitar la pérdida de gran cantidad de agua sin electrolitos, provocando alta incidencia de hipernatremia a menos que se sustituyan las pérdidas.⁵²

Diuréticos osmóticos y glucosuria El manitol hipertónico intravenoso disminuye al inicio la concentración plasmática de sodio al atraer agua fuera de las células por acción osmótica hacia el líquido extracelular. El soluto no absorbible se excreta después en la orina, en donde actúa como un diurético osmótico, facilitando la excreción de orina isosmótica, que tiene una concentración de electrolitos menor que la del plasma. La hiperglucemia y la glucosuria causadas por la diabetes mellitus tienen consecuencias semejantes.⁵³ La glucosa en el líquido extracelular actúa como un osmol eficaz que atrae agua hacia el líquido extracelular, deshidratando las células y disminuyendo la concentración de sodio en el plasma. La excreción de glucosa en la orina actúa como un diurético osmótico que puede provocar la pérdida de varios litros de líquido hipotónico. Las pérdidas de agua sin electrolitos inducidas por la glucosuria aumentan la concentración de sodio en el plasma, superando el efecto hiponatémico de la hiperglucemia.

Intoxicación aguda por sal

Las pérdidas de agua aumentan la concentración de sodio en el suero en horas a días. La ingestión oral de grandes cantidades de sal sin agua (una cucharada sopera contiene casi 350 mEq de NaCl, suficiente para aumentar el sodio en plasma en 8 mEq/L) o la infusión intravenosa de soluciones hipertónicas puede elevar la concentración de sodio en plasma mucho más rápido (intoxicación aguda por sal).^{12,47,50}

Manifestaciones clínicas

La hipernatremia causa que el agua deje las células. Las manifestaciones clínicas de la deshidratación celular son principalmente de tipo cerebral. La hipernatremia de inicio agudo (que se observa casi en forma exclusiva en la intoxicación aguda por sal) causa que el cerebro se encoja, provocando lesión vascular y hemorragia intracraneal. Los pacientes presentan crisis convulsivas, estado de coma, hiperventilación, hiperreflexia, hipertonia y fiebre alta. Los pacientes con hipernatremia aguda y niveles de sodio en plasma por arriba de 170 mEq/L con frecuencia fallecen.^{12,47,50}

Si tienen tiempo para adaptarse, las células cerebrales protegen su volumen acumulando osmolitos orgánicos, lo que evita las hemorragias causadas por la hipernatremia aguda.¹⁰ Por lo tanto, las manifestaciones clínicas de la hipernatremia crónica son menos dramáticas que las observadas en los casos agudos, variando de letargo a coma, dependiendo de la severidad de las alteraciones electrolíticas.⁵⁴

Los signos clínicos de pérdida de agua pura e intoxicación por sal aguda son principalmente neurológicos. Las pérdidas de líquido hipotónico pueden asociarse con signos y síntomas de depleción de volumen extracelular además de síntomas relacionados con la hipernatremia.

Detección de la deficiencia de agua

La concentración de sodio en plasma (o suero) puede usarse para determinar cuánta agua se requiere para restablecer la normotonicidad. En los pacientes diabéticos con deshidratación hiperglucémica la concentración de sodio en el suero debe ajustarse primero por el efecto de la hiperglucemia calculando la concentración de sodio si la glucemia fuera normal,³ agregando 3 mEq/L al valor del sodio sérico por cada 200 mg/dl de aumento en la glucemia.

El porcentaje de aumento en la concentración de sodio sérico (ajustado por el efecto de la hiperglucemia en caso necesario) se aproxima al porcentaje de disminución del agua corporal total. En forma más precisa:

Deficiencia de agua	=	Agua corporal normal	$(1 - \frac{[Na] \text{ ajustado en suero}}{140})$
---------------------	---	----------------------	--

El valor para el agua corporal total se basa en el peso habitual del paciente (casi siempre un cálculo), la edad y el sexo.

La deficiencia de agua calculada es la cantidad de agua que se requiere para normalizar la concentración

de sodio en el suero. No revela nada sobre el estado del volumen del líquido extracelular. La deficiencia de volumen extracelular debe calcularse a partir de la historia clínica y el examen físico, y no por la concentración de sodio en suero.

TRATAMIENTO

La corrección de la hipernatremia debe posponerse en los pacientes con depleción de volumen extracelular severa concomitante. Cuando el paciente está hipotenso el tratamiento inicial debe incluir la infusión rápida de solución isotónica para lograr la estabilidad hemodinámica. Los pacientes hemodinámicamente estables que han perdido agua pura no deben recibirla como sustitución. La sustitución de agua no debe basarse solo en fórmulas, es necesario vigilar con frecuencia la concentración de sodio en suero y la diuresis, de modo que pueda ajustarse la prescripción de líquido de modo adecuado.

Puede administrarse agua sin electrolitos en forma de dextrosa al 5 por ciento, en los pacientes que no pueden beber. Las soluciones de dextrosa no deben infundirse a más de 500 ml/h. Las infusiones más rápidas proporcionan más glucosa de la que puede metabolizarse y causan hiperglucemia, glucosuria y pérdidas urinarias de agua, que son contraproducentes para corregir la hipertonicidad.

Velocidad de la corrección

En la gran mayoría de los casos el inicio de la hipertonicidad es suficientemente lento para que las adaptaciones cerebrales minimicen la deshidratación cerebral. Los osmolitos orgánicos que se acumulan en la adaptación a la hipernatremia dejan la célula con lentitud durante la rehidratación. Si la hipernatremia se corrige con demasiada rapidez ocurre edema cerebral.^{10,47} Para que sea seguro, la concentración de sodio en suero debe disminuirse en no más de 10 a 12 mEq/L/día.⁵⁵ Para lograr la tasa de corrección deseada, la ingesta de agua libre de electrolitos debe exceder las pérdidas de agua libre en no más de 2 L al día.

La intoxicación aguda con sal causa una lesión cerebral devastante que en gran parte es irreversible. En raros casos en los que el problema se diagnostica pronto (v.gr., infusión intravenosa inadvertida de solución hipertónica durante un aborto terapéutico), pueden administrarse infusiones rápidas de agua libre de electrolitos junto con un diurético de asa, antes de conocer los resultados de los electrolitos séricos, en un intento por prevenir una catástrofe neurológica.

Deshidratación diabética

La hipertonicidad asociada con diabetes mellitus es un trastorno complejo.^{47,53} La diuresis osmótica inducida por glucosuria causa pérdidas tanto de agua salada como de agua libre de electrolitos. El acúmulo de glucosa en el líquido extracelular agrega un soluto impermeable, que contribuye a la hipertonicidad y a los síntomas neurológicos. Los pacientes hiperglucémicos y con deshidratación severa

pueden no parecer hipovolémicos en un principio porque la alta concentración de glucosa en el líquido extracelular atrae agua por la fuerza osmótica de las células, enmascarando la pérdida de agua salada. Al corregir la hiperglucemia puede surgir la hipovolemia. El tratamiento inicial incluye 1 a 2 L de solución salina isotónica por la posibilidad de esta complicación, incluso en pacientes que al inicio están normotensos. Con la expansión de volumen el exceso de glucosa se excretará en la orina, creando un requerimiento continuo de agua tanto salina como libre de electrolitos. La infusión de solución salina al 0.45 por ciento a una velocidad que exceda la diuresis en alrededor de 250 ml/h sustituirá la deficiencia de agua sin electrolitos y el resto de la deficiencia de agua salada. La concentración de sodio en suero (ajustada por el efecto de la hiperglucemia) y la diuresis deben vigilarse con cuidado para que la sustitución de líquidos se adapte a las necesidades del paciente. Debe evitarse la corrección rápida de la hipertonidad por el riesgo de edema cerebral.

Los pacientes con insuficiencia renal oligúrica no se deshidratan cuando tienen hiperglucemia severa. Estos pacientes con frecuencia sufren insuficiencia cardíaca congestiva o hipertensión por el desplazamiento de líquido de las células al espacio extracelular. Incluso después de ajustar por el efecto de la hiperglucemia, la concentración de sodio en suero suele ser baja. La insulina es el único tratamiento requerido, no está indicado administrar ni solución salina isotónica ni al 0.45 por ciento.

Trastornos en la conservación del agua: Diabetes insípida

PATOGENIA Y ETIOLOGIA

La diabetes insípida neurogénica (DI) es causada por secreción deficiente de vasopresina.⁵⁶ La diabetes insípida nefrogénica se produce por falta de respuesta del riñón a la hormona, que se secreta en forma normal.⁷ Ambos trastornos se manifiestan por poliuria (definida en forma vaga como el paso de volúmenes excesivos de orina, por lo general más de 3 a 4 L al día) y polidipsia (exceso de sed). La mayoría de los pacientes con poliuria no sufren hipernatremia porque la sed mantiene el equilibrio del agua libre de electrolitos. Las causas y el tratamiento de la DI neurogénica se analizan en otra parte.

La respuesta defectuosa a la vasopresina (DI nefrogénica) puede heredarse como un rasgo ligado al X causado por una mutación en el gen que codifica al receptor de la vasopresina V2 o como un rasgo autosómico recesivo causado por una mutación en el gen que codifica para el canal de agua que responde a la vasopresina (acuaporina 2).⁷ La DI nefrogénica adquirida puede ser causada por el tratamiento con litio o demeclociclina, hipocalemia, hipercalcemia, o puede ser una secuela de enfermedades renales [ver *tabla 6*].^{7,57} La DI resistente a la vasopresina puede surgir también a finales del embarazo como resultado de la vasopresinasa liberada por la placenta, muchas pacientes afectadas tienen DI neurogénica o nefrogénica subyacente, subclínica, que se exacerba por el mayor catabolismo de la vasopresina circulante.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con DI se quejan de poliuria, nicturia (la necesidad de orinar durante la noche) y polidipsia. Los únicos datos físicos significativos o alteraciones de laboratorio son los de la causa subyacente.

Pruebas de laboratorio

Puede hacerse el diagnóstico de DI si la osmolaridad urinaria es menor de 250 mosm/kg a pesar de hipernatremia (nivel de sodio sérico mayor de 143 mEq/L). Cuando se sospecha la enfermedad en un paciente poliúrico cuya concentración de sodio en suero es normal, puede vigilarse la osmolaridad urinaria mientras el paciente está deprivado de agua, lo que permite que el nivel de sodio aumente a 143 mEq/L. La vasopresina exógena aumenta la osmolaridad urinaria en más de 150 mosm/kg en pacientes con DI neurogénica (pero no nefrogénica). En ocasiones se diagnostica DI en forma equívoca en pacientes que en realidad tienen un trastorno primario de la sed. La ingesta excesiva de agua suprime la secreción de vasopresina y causa poliuria con orina diluida. Debido a que los pacientes con polidipsia primaria secretan vasopresina en condiciones normales, no sufren hipernatremia durante la deprivación diagnóstica de agua. En los casos limítrofes puede requerirse de la correlación con los niveles de vasopresina en plasma.⁵⁶ Los pacientes poliúricos cuya osmolaridad urinaria es igual o mayor a la plasmática deben distinguirse de los que tienen DI. La poliuria en estos casos suele ser causada por excreción excesiva de sal, urea o glucosa, o por un diurético osmótico (diuresis de solutos).

TRATAMIENTO

Cuando el acceso al agua está limitado los pacientes con DI tienen más riesgo de deshidratación que las personas normales. Por lo tanto, las pérdidas de agua deben sustituirse en forma cuidadosa durante las enfermedades agregadas. La DI neurogénica se trata mejor con desmopresina, que puede administrarse por vía parenteral o intranasal.⁵⁶ En pacientes con enfermedad leve pueden usarse cloropropamida o carbamacepina, que limitan la capacidad para diluir al máximo la orina.⁵⁶ También es útil limitar la ingesta de sal y proteínas en la dieta. La diabetes nefrogénica puede tratarse también con medidas dietéticas o con tiacidas e indometacina (que ayuda a concentrar la orina al inhibir la síntesis de prostaglandinas). La DI nefrogénica inducida por litio puede mejorar administrando amiloride, que bloquea la entrada de litio a la célula del túbulo colector.⁵⁷

Trastornos de exceso de agua salada: Estados edematosos

El edema, aumento de volumen de los tejidos blandos que puede ser desplazado por los dedos del examinador, es la manifestación clínica de la expansión del líquido intersticial. Para detectarse clínicamente el volumen intersticial debe aumentar en por lo menos 2.5 a 3 L, igualando casi la cantidad total del líquido en el espacio intravascular. Por lo tanto, el edema generalizado requiere que aumente la cantidad total de agua salada en el espacio extracelular e implica la retención de sodio de la dieta o

infundido, con menor capacidad para excretar agua salada.

PATOGENIA

El exceso de líquido se acumula en el espacio intersticial en respuesta a las fuerzas de Starling, que gobierna el movimiento del líquido extracelular dentro y fuera de la vasculatura.⁵⁸ La ley de Starling relaciona el movimiento transcapilar neto de líquido (filtración) con los gradientes de presión hidrostáticos y oncóticos a través de la pared capilar: la filtración está determinada por la diferencia entre la presión arterial capilar y la presión hidrostática del líquido intersticial (DP) y por la diferencia entre la presión oncótica capilar e intersticial (DP) creada por la mayor concentración de proteínas de la sangre capilar.

Estas relaciones se describen en la siguiente ecuación:

Filtración	=	$K_f(DP)$	-	$s(DP)$
------------	---	-----------	---	---------

En donde K_f representa el coeficiente de filtración de la pared capilar al agua salada, y s es el coeficiente de reflexión de las proteínas a través de la pared capilar (con valores que varían de 0 si es totalmente permeable a 1 si es totalmente impermeable). Al comienzo del capilar la presión sanguínea capilar elevada dirige el líquido del capilar hacia el espacio intersticial. A lo largo del vaso capilar, la presión intravascular hidrostática disminuye y la presión oncótica aumenta. La reversión de las fuerzas de Starling lleva entonces parte del líquido filtrado del espacio intersticial al capilar. El exceso de líquido intersticial regresa al espacio vascular a través de los linfáticos. Por lo tanto, puede ocurrir edema cuando existe aumento de presión en los capilares, disminución en la presión oncótica del plasma, aumento en la permeabilidad capilar a proteínas u obstrucción del flujo linfático.

Cuando el líquido pasa de un espacio vascular demasiado lleno hacia el intersticio, está implicada una menor excreción de sodio. Sin embargo, cuando la formación del edema se debe a menor presión oncótica o aumento en la permeabilidad capilar, se requiere retención de sodio renal para sustituir el agua salada que se ha perdido de la vasculatura.²⁶

ETIOLOGIA

Retención primaria de sodio en el riñón: Edema causado por enfermedad renal

Edema nefrótico El síndrome nefrótico se caracteriza por pérdida intensa de proteínas en la orina (más de 3 g/día), hipoalbuminemia y edema.⁵⁸ El síndrome, que puede observarse en diversas

enfermedades glomerulares, es causado por aumento en la permeabilidad del capilar glomerular a la proteína. Tradicionalmente el edema en el síndrome nefrótico se atribuye a menor presión oncótica del plasma, aunque esta no parece ser la única explicación. La corrección de la hipoalbuminemia por infusión de albúmina no siempre mejora el edema y la resolución del edema en los casos que responden a esteroides puede preceder a la mejoría en la hipoalbuminemia. Por lo tanto, en la mayoría de los pacientes la retención primaria de sodio por el riñón, independientemente de la vasculatura no repletada, tiene una función importante.

Edema nefrítico Las enfermedades glomerulares caracterizadas por proliferación de células mesangiales (v.gr., glomerulonefritis proliferativa difusa y glomerulonefritis membranoproliferativa) con frecuencia provocan retención primaria de sodio que no se asocia con proteinuria severa o hipoalbuminemia (el síndrome nefrótico). Los pacientes con edema nefrítico típicamente son hipertensos y pueden sufrir insuficiencia cardiaca congestiva por un volumen vascular expandido en exceso.

Retención secundaria de sodio renal: Edema causado por enfermedad extrarrenal

En la insuficiencia cardiaca congestiva y la cirrosis hepática el organismo responde como si tuviera depleción de volumen. A pesar de un volumen intersticial expandido (un contenido de sodio corporal total elevado), el riñón retiene en forma ávida sal y agua. La respuesta normal del riñón a la ingesta de sal se pierde y ocurre retención progresiva de sodio. En estas condiciones los mecanismos reguladores de volumen responden ante la menor repleción de la porción arterial del sistema vascular, que normalmente contiene alrededor del 15 por ciento del volumen sanguíneo total.²⁶

Insuficiencia cardiaca congestiva Los estados avanzados de muchos padecimientos que afectan el pericardio, el miocardio o las válvulas cardiacas pueden producir insuficiencia cardiaca congestiva, un trastorno caracterizado por retención renal de sodio y edema intersticial en los lechos capilares sistémicos, pulmonares o ambos.²⁶ Los receptores arteriales se activan cuando se reduce el gasto cardiaco (insuficiencia congestiva de bajo gasto) o cuando el gasto cardiaco no es lo suficientemente alto para compensar la resistencia periférica disminuida (falla de gasto alto).

Cirrosis Los pacientes con enfermedad hepática severa pueden sufrir retención importante de sal, excretando con frecuencia menos de 10 mEq de sodio en la orina cada día.^{26,29} La cicatrización del parénquima hepático aumenta la resistencia al flujo sanguíneo en las vénulas posinusoidales, causando presiones sinusoidales altas e hipertensión venosa en todo el sistema porta. La hipertensión portal y la hipoalbuminemia promueven la formación de ascitis. Además, el paciente cirrótico está vasodilatado por la presencia de endotoxinas, prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico, varias hormonas intestinales y otros mediadores. Los efectos combinados del acúmulo de sangre en la circulación esplácnica (causado por hipertensión portal) y de la vasodilatación sistémica causan menor llenado en la circulación arterial y activación subsecuente de factores que retienen sodio.

Edema idiopático El edema idiopático es un trastorno benigno de mujeres jóvenes en etapa menstrual que no tienen afección cardíaca, hepática o renal.⁶⁰ En algunas pacientes con este síndrome se ha sospechado retención de sodio por uso subrepticio de diuréticos o ayuno prolongado.

DIAGNOSTICO

Los síntomas y datos de laboratorio asociados con condiciones edematosas dependen de la causa subyacente. La disnea al ejercicio y la ortopnea provocados por edema pulmonar intersticial son datos importantes en los pacientes con falla ventricular izquierda o edema nefrítico, pero no suelen existir cuando el edema es causado por falla cardíaca derecha, síndrome nefrótico o cirrosis. El edema periférico leve se acumula en las porciones declive de la anatomía y suele ser asintomático. Aunque el edema más severo (que se extiende a muslos y glúteos) pueden no ser cómodo, no es dañino. La ascitis importante no solo causa molestia sino que eleva el diafragma, provocando disnea, facilitando el reflujo de jugo gástrico, causando hemorragia por várices esofágicas o infectándose en forma espontánea.

La presencia de edema debe estudiarse en forma sistemática, investigando evidencias de enfermedad cardíaca, renal o hepática. El diagnóstico suele hacerse por medio de la historia clínica, examen físico, examen general de orina, pruebas de función hepática y radiografía de tórax. Los casos más complicados pueden requerir ecocardiografía o, en raros casos, cateterismo derecho.

TRATAMIENTO

La restricción de sal en la dieta es importante para los pacientes con edema, pero esta medida aislada es poco práctica o insuficiente cuando la excreción urinaria de sodio se ha reducido a niveles muy bajos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes edematosos cuyo padecimiento no puede revertirse requieren tratamiento con diuréticos. La restricción de sal combinada con diuréticos es adecuada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El manejo se dirigirá también a mejorar la función cardíaca y pueden administrarse digoxina y vasodilatadores para disminuir la poscarga.

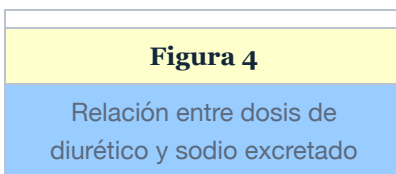
El líquido de ascitis se encuentra en un compartimiento independiente del espacio extracelular que es mucho más difícil de movilizar que el edema periférico. Por lo tanto, los pacientes cirróticos que tienen ascitis pero no edema periférico pueden sufrir depleción del volumen intravascular cuando se tratan con diuréticos, la pérdida de peso debe limitarse a 0.5 kg al día. Las paracentesis repetidas de gran volumen aunadas con infusión intravenosa de albúmina constituyen una alternativa segura y eficaz a los diuréticos para evitar la depleción de volumen intravascular.⁵⁹ La administración subsecuente de diuréticos evita que vuelva a formarse el líquido de ascitis.

Uso de diuréticos

Los diuréticos aumentan la excreción de agua salada al alterar la reabsorción tubular del sodio filtrado por el glomérulo. El efecto del diurético es dependiente de la dosis y la respuesta máxima está

determinada por el sitio de acción del diurético dentro de la nefrona, la carga filtrada de sodio y la cantidad de sodio reabsorbida por los segmentos de la nefrona no afectados por el diurético.

Mecanismo de acción Todos los diuréticos excepto la espironolactona son inhibidores específicos de los transportadores luminales y deben tener acceso al líquido tubular para bloquear la reabsorción de sodio.^{4,61} Debido a que los diuréticos se unen en forma estrecha a las proteínas, no se filtran con facilidad en el glomérulo, en cambio, se transportan en forma activa hacia la orina por las bombas secretoras de ácidos orgánicos (v.gr., acetazolamida, tiacidas y diuréticos de asa) o bases orgánicas (v.gr., amiloride y triamtireno), hacia el túbulo proximal. Una curva dosis respuesta asocia la cantidad de fármaco que llega a la orina con la cantidad de excreción de sodio que se logra [*ver figura 4*]. La espironolactona se une al receptor citosólico de la aldosterona y su acción diurética, a diferencia de la de otros diuréticos, no depende de su secreción hacia la luz tubular.



Los agentes más potentes son los que bloquean el transporte de sodio en el asa de Henle. En dosis altas los diuréticos de asa bloquean en forma casi total la reabsorción de sodio en este segmento de la nefrona, causando que alrededor del 20 por ciento de la carga de sodio filtrado se excrete en la orina. Con tasas de filtración glomerular más bajas se excreta el mismo porcentaje del sodio filtrado, pero la cantidad total se reduce. Los trastornos como depleción de volumen, insuficiencia cardíaca y cirrosis, que causan reabsorción ávida de sodio en los túbulos proximal y distal, bloquean la respuesta máxima al diurético.^{61,62}

Debido a que la absorción gastrointestinal de diuréticos suele estar retrasada en las condiciones edematosas (quizá por edema intestinal), deben usarse dosis más altas por vía oral para lograr niveles adecuados en sangre. En la enfermedad renal y la cirrosis los aniones orgánicos como el hipurato y los ácidos biliares compiten con el diurético por su secreción hacia el túbulo proximal; por lo tanto, pueden requerirse niveles en plasma más altos para lograr niveles adecuados de medicamento en la orina.⁶¹ En forma semejante, la hipoalbuminemia severa puede disminuir la secreción del fármaco hacia la luz tubular porque la unión de la albúmina a la mayoría de los diuréticos maximiza la velocidad de llegada del diurético a la bomba secretora de aniones orgánicos en el túbulo proximal. El menor flujo sanguíneo renal limita también la llegada del fármaco a la luz tubular. Algunos pacientes con cirrosis avanzada que son resistentes al furosemide responden a espironolactona, un diurético generalmente débil cuya eficacia no depende de la secreción tubular.⁶¹

Los agentes que actúan en el túbulo proximal, el asa de henle o el túbulo distal causan pérdida de potasio e hipocalcemia porque aumentan el aporte de líquido tubular al túbulo colector, en donde la secreción de

potasio depende del flujo. Los diuréticos ahorradores de potasio, que actúan en el túbulo colector cortical causan hipercalemia porque la reabsorción de sodio en este sitio favorece la excreción de potasio. El inhibidor de anhidrasa carbónica acetazolamida produce acidosis metabólica, lo mismo que los diuréticos ahorradores de potasio. Las tiacidas y los diuréticos de asa causan alcalosis metabólica por mayor llegada distal de sodio a los sitios en los que la reabsorción de sodio estimula la secreción de iones hidrógeno.⁴

Uso clínico Las dosis de diuréticos deben ajustarse para lograr los objetivos terapéuticos. El tratamiento como externo suele diseñarse para producir una pérdida gradual de líquido hasta un peso determinado. El paciente debe mantener un registro diario del peso y de la dosis de diurético. Si después de algunos días no existe respuesta la dosis se aumenta hasta que el paciente comience a perder alrededor de 0.5 kg/día. A una determinada dosis, el efecto del diurético sobre la excreción de sodio se atenúa en forma gradual por las respuestas compensadoras iniciadas por la pérdida de agua salada del espacio extracelular. En 7 a 10 días estas respuestas alcanzan un nuevo estado estable en el que la excreción de sodio equivale a la ingesta pero a un menor peso (y volumen de líquido extracelular) que antes.⁴ Si el nuevo estado es el deseado el diurético se continúa a la misma dosis. Si aún está por encima, la dosis puede aumentarse. Los pacientes deben suspender el diurético si su peso disminuye demasiado y reanudarlo a una dosis menor cuando hayan retenido suficiente agua salada para restablecer el peso deseado.

El manejo de diuréticos dentro del hospital también debe emplear el concepto de peso deseado, pero la dosis puede ajustarse con más frecuencia y de modo más agresivo, en especial al iniciar el tratamiento. Es importante definir con rapidez la dosis que permite la llegada de suficiente fármaco a la luz tubular para alcanzar la porción más vertical de la curva dosis-respuesta. Una vez que se ha definido la dosis eficaz, administrar dosis mayores causará poco beneficio. Si se requiere una mayor respuesta la dosis eficaz debe repetirse varias veces durante el día o, en forma alternativa, en infusión continua para mantener niveles eficaces de fármaco en la orina.⁶¹ Por lo tanto, la estrategia terapéutica consiste en dos fases: (1) una fase de dosificación, en la que se define la dosis eficaz y (2) una fase de mantenimiento, en la que se administra la dosis eficaz con la frecuencia necesaria para lograr los objetivos.^{4,61}

Resistencia a los diuréticos Además de hacer que el paciente con resistencia a diuréticos mantenga una ingesta baja en sodio y reciba sus dosis de diurético a intervalos frecuentes, la administración de diuréticos de asa combinados con tiacidas o metolazona puede superar el problema.^{4,61,62} La acetazolamida puede usarse junto o en lugar de una tiacida o metolazona. Esta estrategia bloquea la reabsorción de sodio en varios sitios a lo largo de la nefrona, evitando la resistencia causada por mayor reabsorción de sodio proximal o distal en el asa de Henle. Es importante la vigilancia cuidadosa porque estas combinaciones pueden ser muy potentes, causando pérdidas importantes de potasio y sodio. La respuesta al diurético en pacientes con falla cardíaca puede aumentar si se añan dosis bajas de dopamina o dobutamina. Cuando los pacientes no responden a esas maniobras puede requerirse de hemofiltración o hemodiálisis de urgencia.

Complicaciones de los diuréticos Todos los agentes diuréticos pueden causar depleción de volumen y azoemia, pero es más probable que estos efectos ocurran con los diuréticos de asa.⁴ La alcalosis hipocalémica, la hiperglucemia y la hiperuricemia (en ocasiones con gota clínica) son complicaciones comunes dependientes de la dosis tanto de las tiacidas como de los diuréticos de asa. Las tiacidas disminuyen la excreción de calcio y pueden causar hipercalcemia en pacientes con condiciones subyacentes que aumentan la absorción gastrointestinal de calcio (v.gr., sarcoidosis) o resorción ósea (v.gr., hiperparatiroidismo). Las tiacidas también son mucho más comunes como causa de hiponatremia que los otros agentes y deben evitarse en pacientes que habitualmente toman grandes cantidades de líquido. Los agentes ahorradores de potasio (v.gr., triamtireno, amiloride y espironolactona) pueden causar hipercalcemia, estos agentes no deben administrarse con suplementos de potasio y se usarán con precaución en enfermos con insuficiencia renal (en especial nefropatía diabética) y pacientes que reciben inhibidores de la ECA o agentes bloqueadores de la angiotensina II. Los diuréticos de asa pueden predisponer a hipocausia, en especial cuando se administran dosis altas en bolo a pacientes que reciben otros fármacos ototóxicos. La pérdida auditiva por ácido etacrínico tiende a ser permanente.

Trastornos de deficiencia de agua salada: Depleción de volumen

PATOGENIA

Ocurre depleción de volumen cuando se pierde agua salada del líquido extracelular a una velocidad que excede la ingesta. El agua salada puede perderse por el tubo digestivo, el riñón o la piel, o como resultado de secuestro extravascular (pérdidas al tercer espacio) en la cavidad abdominal o tejidos traumatizados.³

El menor llenado de la circulación arterial desencadena una cascada de respuestas fisiológicas que conservan la circulación hacia los órganos vitales. Los receptores de volumen y los barorreceptores activan el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Excepto cuando la pérdida renal de sal es la causa, estas respuestas reducen la excreción de sodio en la orina, de modo que casi toda la sal ingerida se retiene. Los sujetos con depleción de volumen tienen sed, el agua ingerida es retenida por la vasopresina que se libera en respuesta a la depleción de volumen, concentra la orina y disminuye la excreción de agua. En las personas con depleción de volumen la concentración de sodio en plasma puede ser alta, normal o baja, dependiendo de la ingesta y excreción de agua libre de electrolitos. La vasoconstricción mantiene la presión sanguínea sistémica y reduce el flujo sanguíneo renal. Al inicio predomina la resistencia de la arteriola eferente, mediada por la angiotensina II, lo que mantiene la presión intraglomerular y la tasa de filtración. Cuando la hipovolemia es más severa el flujo sanguíneo renal se reduce y la filtración glomerular cae.

ETIOLOGIA

Debido a que la conservación del sodio renal puede disminuir la pérdida de sodio en orina a menos de 10 mmol/día, es poco probable que la depleción de volumen ocurra solo por menor ingesta.⁶³ El intestino delgado y el colon son las fuentes más comunes de pérdida de líquido isotónico. Pueden perderse

cantidades espectaculares de agua salada isotónica con la diarrea. Por ejemplo, las pérdidas en heces de agua de arroz en el cólera pueden alcanzar 20 L/día, causando la muerte en algunas horas si no se sustituye el volumen. La obstrucción del intestino delgado produce acúmulo de varios litros de agua salada dentro de la luz intestinal. El líquido puede secuestrarse también en la cavidad abdominal en pacientes con pancreatitis o peritonitis. El secuestro de líquido en los tejidos blandos puede producir complicaciones en pacientes con lesiones por aplastamiento que tienen rhabdomiólisis o quemaduras.

La pérdida renal de sal puede provocar depleción de volumen, aunque solo algunos padecimientos causan suficiente pérdida renal de sal para que ésta sea clínicamente aparente. Los diuréticos y la diuresis osmótica causada por glucosuria son las causas más frecuentes de pérdida de sal renal. En la fase de recuperación de la necrosis tubular aguda, en la uropatía obstructiva y en las nefropatías tóxicas puede ocurrir pérdida temporal de sal por el riñón. Esta también sucede en la insuficiencia suprarrenal.

DIAGNOSTICO

Manifestaciones clínicas

Los grados leves de depleción de volumen (menos del 10 por ciento de volumen del plasma, equivalente a la pérdida de una unidad de sangre) causan aumento en la frecuencia cardíaca y pueden asociarse con molestias como fatiga, sed o calambres musculares. Con la hipovolemia moderada la vasoconstricción arteriolar es suficiente para mantener la presión arterial cuando el paciente está en decúbito. Sin embargo, aparecen mareo e hipotensión al ponerse de pie o hacer ejercicio. Las pérdidas severas de líquido producen hipotensión en decúbito y, al final, signos de isquemia tisular y choque (v.gr., extremidades frías y húmedas, disminución de la diuresis, letargo y confusión). Puede ocurrir lesión tisular irreversible si se permite que el proceso continúe.⁶³ La pérdida de peso en un periodo corto es el signo más confiable de depleción de volumen. Los datos físicos incluyen un pulso venoso yugular disminuido y cambios ortostáticos en la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La menor turgencia de la piel y la sequedad de mucosas suelen ser datos no confiables en los adultos con depleción de volumen, estos signos pueden estar ausentes en la hipovolemia severa y presentes (en especial en gente que respira por la boca y ancianos) en pacientes con volumen incluso aumentado. La presencia de edema hace poco probable que exista depleción real de volumen.

Pruebas de laboratorio

Las pruebas de laboratorio se relacionan con la disminución de volumen del agua salada intravascular y la menor perfusión renal. El hematocrito aumenta en proporción con la contracción del volumen plasmático y también puede aumentar la albúmina sérica. El sodio urinario suele ser menor de 20 mEq/L excepto en la alcalosis metabólica (en la que el nivel de cloruro en la orina es bajo) o cuando la pérdida renal de sodio es la causa de la condición.^{38,63,64} El flujo sanguíneo renal se reduce pero, a menos que el paciente esté francamente hipotenso, la tasa de filtración glomerular se mantiene por vasoconstricción de la arteriola glomerular eferente. Por lo tanto, excepto en la depleción severa de

volumen, la creatinina sérica cambia muy poco. A diferencia de la creatinina, la urea se reabsorbe del filtrado glomerular. Por lo tanto, en la depleción de volumen (azoemia prerrenal), el BUN aumenta en forma desproporcionada al incremento en la creatinina.^{38,63} La azoemia puede no existir en pacientes con mala ingesta proteica en la dieta y exacerbarse en enfermos con catabolismo, hemorragia o que reciben tratamiento esteroideo.

TRATAMIENTO

Los pacientes con depleción leve de volumen pueden tratarse aumentando su ingesta de sal en la dieta y confiando en los mecanismos normales de la sed para proporcionar una ingesta adecuada de agua. Para la mayoría de los pacientes la orden habitual (equivocada) de beber líquidos debe ser sustituida por la de poner sal a la comida. Incluso la depleción severa de volumen puede tratarse con soluciones orales que contengan electrolitos, azúcar y aminoácidos. La glucosa y los aminoácidos promueven la absorción intestinal de sodio a través de mecanismos de cotransporte semejantes a los encontrados en el túbulo proximal del riñón. Las soluciones orales a base de arroz han constituido un adelanto importante para el tratamiento de la diarrea en países en vías de desarrollo.⁶⁵

Se requieren líquidos intravenosos cuando éstos no pueden administrarse por vía oral. Si el paciente está hipotenso debe administrarse solución salina isotónica lo más rápido posible hasta que la perfusión tisular sea adecuada. Con frecuencia se administran soluciones que contienen albúmina a los pacientes graves. Sin embargo, no existen evidencias de que las soluciones de albúmina ofrezcan alguna ventaja terapéutica sobre los cristaloides y un meta análisis reciente sugiere que el tratamiento con coloides puede incluso aumentar la mortalidad.⁶⁶ No existe una manera exacta de calcular la deficiencia total de líquido en la hipovolemia además de la vigilancia clínica de la respuesta del paciente al tratamiento.

Reconocimientos

Figuras 3 y 4 Marcia Kammerer.

Bibliografía

1. Edelman IS, Leibman J: Anatomy of body water and electrolytes. Am J Med 27:256, 1959
2. Gennari FJ: Current concepts: serum osmolality: uses and limitations. N Engl J Med 310:102, 1984

3. Mange K, Matsuura D, Cizman B, et al: Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. *Ann Intern Med* 127:848, 1997
4. Rose BD: Diuretics. *Kidney Int* 39:336, 1991
5. Simon DB, Lifton RP: The molecular basis of inherited hypokalemic alkalosis: Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol* 271:F961, 1996
6. Botero-Velez M, Curtis JJ, Warnock DG: Liddle's syndrome revisited-a disorder of sodium reabsorption in the distal tubule. *N Engl J Med* 330:178, 1994
7. Martin PY, Schrier RW: Role of aquaporin-2 water channels in urinary concentration and dilution defects. *Kidney Int* 65 (suppl 6):S57, 1998
8. Baylis PH, Thompson CJ: Regulation of vasopressin secretion. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3:313, 1989
9. Sagnella GA, Markandu ND, Buckley MG, et al: Hormonal responses to gradual changes in dietary sodium intake in humans. *Am J Physiol* 256: R1171, 1989
10. McManus ML, Churchwell KB, Strange K: Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 333:1260, 1995
11. Kurtz I: Measuring intracerebral osmolytes in hyponatremic disorders. *J Clin Invest* 95:441, 1995
12. Sterns RH, Spital A, Clark EC: Disorders of water balance. *Fluids and Electrolytes*. Kokko JP, Tannen RL, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1996, p 63
13. Lien YH: Role of organic osmolytes in myelinolysis: a topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *Clin Invest* 95:1579, 1995
14. Riggs AT, Dysken MW, Kim SW, et al: A review of disorders of water homeostasis in psychiatric patients. *Psychosomatics* 32:133, 1991
15. Fennes AZ, Thomas S, Knochel JP: Beer potomania: two cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 45:61, 1996
16. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, et al: Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 126:20, 1997
17. Palevsky PM, Rendulic D, Diven WF: Maltose-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 118:526, 1993

18. Istre O, Jellum E, Skajaa K, et al: Changes in amino acids, ammonium, and coagulation factors after transcervical resection of the endometrium with a glycine solution used for uterine irrigation. *Am J Obstet Gynecol* 172:939, 1995
19. Weinberg LS: Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 86:315, 1989
20. Soupart A, Decaux G: Therapeutic recommendations for management of severe hyponatremia: current concepts on pathogenesis and prevention of neurologic complications. *Clin Nephrol* 46:149, 1996
21. Verbalis JG: Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Semin Nephrol* 18:3, 1998
22. Spital A, Ristow S: Cyclophosphamide induced water intoxication in a woman with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol* 24:2473, 1997
23. Zelingher J, Putterman C, Ilan Y, et al: Case series: hyponatremia associated with moderate exercise. *Am J Med Sci* 311:86, 1996
24. Sterns RH: Severe symptomatic hyponatremia: treatment and outcome: a study of 64 cases. *Ann Intern Med* 107:656, 1987
25. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ: Diuretic-induced severe hyponatremia: review and analysis of 129 reported patients. *Chest* 103:601, 1993
26. Schrier RW: Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (pts 1 and 2). *N Engl J Med* 319:1065, 1127, 1988
27. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 238:97, 1995
28. Diring MN, Wu KC, Verbalis JG, et al: Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol* 31:543, 1992
29. Harrigan MR: Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 38:152, 1996
30. Sica DA, Culpepper RM: Severe hyponatremia in spinal cord injury. *Am J Med Sci* 298:331, 1989
31. Dixon BS, Anderson RJ: Pneumonia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: don't pour water on the fire. *Am Rev Respir Dis* 138:512, 1988

32. Hill AR, Uribarri J, Mann J, et al: Altered water metabolism in tuberculosis: role of vasopressin. *Am J Med* 88:357, 1990
33. Hanna FW, Scanlon MF: Hyponatraemia, hypothyroidism, and role of arginine-vasopressin. *Lancet* 350:755, 1997
34. Yassa R, Iskandar H, Nastase C, et al: Carbamazepine and hyponatremia in patients with affective disorder. *Am J Psychiatry* 145:339, 1988
35. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, et al: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 155:519, 1996
36. Vitting KE, Gardenswartz MH, Zabetakis PM, et al: Frequency of hyponatremia and nonosmolar vasopressin release in the acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA* 263:973, 1990
37. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, et al: Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 83:905, 1987
38. Narins RG, Jones ER, Stom MC, et al: Diagnostic strategies in disorders of fluid, electrolyte and acid-base homeostasis. *Am J Med* 72:496, 1982
39. Maesaka JK, Batuman V, Yudd M, et al: Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. *Clin Nephrol* 33:174, 1990
40. Wall BM, Williams HH, Presley DN, et al: Reversible changes in osmoregulation of vasopressin release due to impaired water excretion. *Am J Kidney Dis* 18:269, 1991
41. Saito T, Ishikawa S, Abe K, et al: Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab* 82:1054, 1997
42. Dzau VJ, Hollenberg NK: Renal response to captopril in severe heart failure: role of furosemide in natriuresis and reversal of hyponatremia. *Ann Intern Med* 100:777, 1984
43. Sterns RH: The management of hyponatremic emergencies. *Crit Care Clin* 7:127, 1991
44. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314:1535, 1986
45. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, et al: Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol* 4:1522, 1994

46. Laureno R, Karp BI: Myelinolysis after correction of hyponatremia. *Ann Intern Med* 126:57, 1997
47. Feig PU, McCurdy DK: The hypertonic state. *N Engl J Med* 297:1444, 1977
48. Ramsay DJ: The importance of thirst in maintenance of fluid balance. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 3:371, 1989
49. Perez GO, Oster J, Robertson GL: Severe hypernatremia with impaired thirst. *Am J Nephrol* 9:421, 1989
50. Moder KG, Hurley DL: Fatal hypernatremia from exogenous salt intake: report of a case and review of the literature. *Mayo Clin Proc* 65:1587, 1991
51. Shiao YF, Feldman GM, Resnick MA, et al: Stool electrolyte and osmolality measurements in the evaluation of diarrheal disorders. *Ann Intern Med* 102:773, 1985
52. Nelson DC, McGrew WRG Jr, Hoyumpa AM Jr: Hypernatremia after the administration of lactulose. *JAMA* 249:1295, 1983
53. Umpierrez GE, Khajavi M, Kitabchi AE: Review: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Am J Med Sci* 311:225, 1996
54. Palevsky PM, Bhagrath R, Greenberg A: Hypernatremia in hospitalized patients. *Ann Intern Med* 124:197, 1996
55. Kahn A, Blum D, Casimir G, et al: Controlled fall in natremia in hypertonic dehydration: possible avoidance of rehydration seizures. *Eur J Pediatr* 135: 293, 1981
56. Robertson GL: Diabetes insipidus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24: 549, 1995
57. Battle DC, von Rott AB, Gaviria M, et al: Amelioration of polyuria by amiloride in patients receiving long-term lithium therapy. *N Engl J Med* 312:408, 1985
58. Humphreys MH: Mechanisms and management of nephrotic edema. *Kidney Int* 45:266, 1994
59. Peltekian KM, Wong F, Liu PP, et al: Cardiovascular, renal, and neurohumoral responses to single large-volume paracentesis in patients with cirrhosis and diuretic-resistant ascites. *Am J Gastroenterol* 92:394, 1997
60. Badr KF: Idiopathic edema. *Contemporary Issues in Nephrology: Body Fluid Homeostasis*, Vol 16. Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1987, p 357

61. Brater C: Diuretic therapy. *N Engl J Med* 339:387, 1998
62. Ellison DH: The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann Intern Med* 114:886, 1991
63. Klahr S, Miller SB: Acute oliguria. *N Engl J Med* 338:671, 1998
64. Sherman RA, Eisinger RP: The use (and misuse) of urinary sodium and chloride measurements. *JAMA* 247:3121, 1982
65. Gore SM, Fontaine O, Pierce NF: Impact of rice-based oral rehydration solution on stool output and duration of diarrhea: meta-analysis of 13 clinical trials. *BMJ* 304:287, 1992
66. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomised controlled trials. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. *BMJ* 317:235, 1998

Figuras

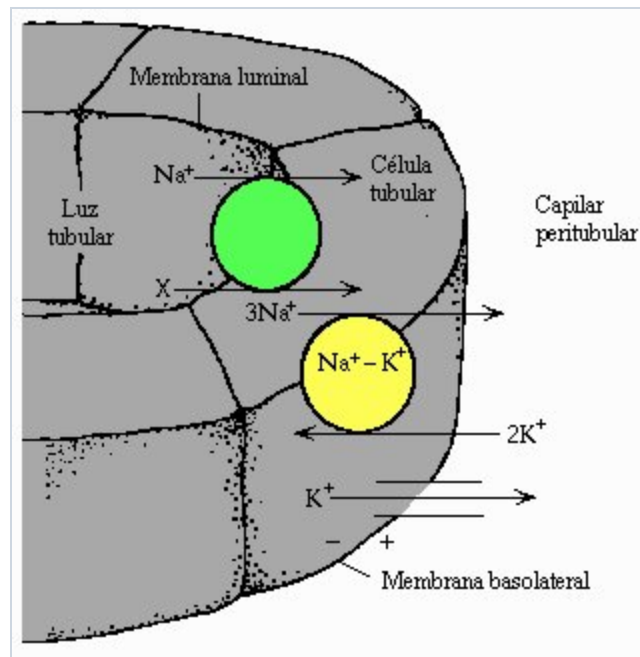


Figura 1 Mecanismo de reabsorción del sodio en el riñón La reabsorción de sodio por los túbulos renales depende de la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$ en el lado basolateral (sanguíneo) de la membrana, que mantiene una concentración de sodio baja dentro de la célula tubular. El sodio filtrado en la luz tubular entra a la célula a favor de su gradiente de concentración por un transportador de membrana (que pueden transportar también otro soluto, X) o a través de un canal en la membrana luminal [ver figura 2].

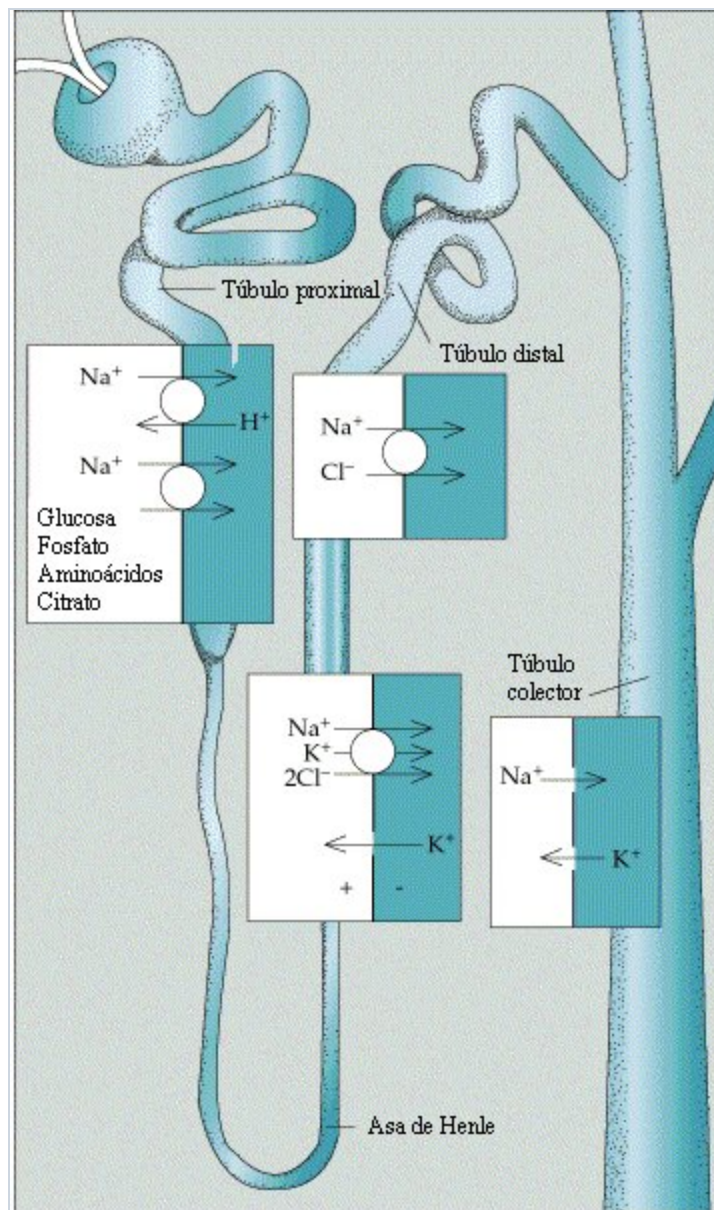


Figura 2 Transporte renal de sodio En cada segmento tubular el sodio entra a la célula tubular en forma pasiva, a favor de un gradiente electroquímico creado por la bomba $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ ATPasa}$. El sodio de la luz entra por un mecanismo diferente en cada uno de los segmentos de la nefrona. El túbulo proximal reabsorbe el bicarbonato filtrado y otros solutos, como glucosa, fosfato, aminoácidos y citrato. Un transportador $\text{Na}^+ , \text{K}^+ , 2\text{Cl}^-$ media la entrada de Na^+ hacia la rama ascendente del asa de Henle. El túbulo distal tiene un cotransportador $\text{Na}^+ , \text{Cl}^-$. El Na^+ entra a las células principales del túbulo colector cortical a través de canales de Na^+ en la membrana luminal.

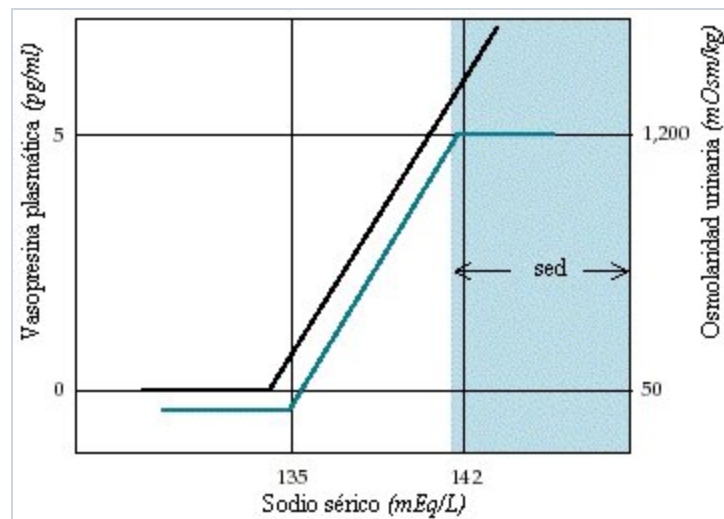


Figura 3 Relación entre vasopresina, osmolaridad urinaria y concentración de sodio. Esta gráfica muestra la relación normal entre los niveles de vasopresina en plasma, la osmolaridad urinaria (línea negra) y la concentración de sodio en plasma (línea azul). Los niveles de vasopresina en plasma cambian en minutos en respuesta a cambios en el sodio plasmático y la osmolaridad urinaria cambia en minutos en respuesta a cambios en los niveles de vasopresina. Cuando la hidratación disminuye el nivel de sodio a menos de 135 mEq/L, la vasopresina en plasma se vuelve no detectable y la orina se diluye al máximo (osmolaridad, 50 mOsm/kg). Con concentraciones de sodio entre 135 y 142 mEq/L, los niveles de vasopresina tienen una relación lineal con el sodio en plasma, causando un incremento cercano a 100 mOsm/kg en la osmolaridad urinaria por cada 0.5 mEq/L en la concentración de sodio. Por arriba de la concentración de sodio en plasma de 142 mEq/L la orina está concentrada al máximo y la mayor ingesta de agua, mediada por la sed, se vuelve la principal defensa contra la hipernatremia progresiva.

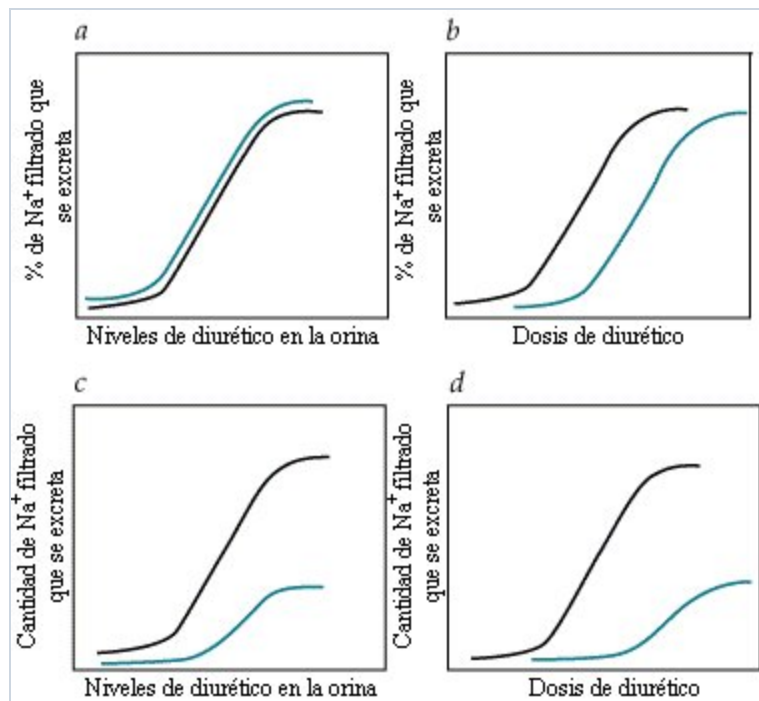


Figura 4 Relación entre dosis de diurético y sodio excretado. Se muestran las curvas dosis-respuesta para un diurético de asa en pacientes con función renal normal (línea negra) y disminuida (línea azul). La excreción de sodio urinario responde a los niveles de diurético en la luz tubular (reflejados por niveles de fármaco en la orina). (a) El efecto diurético alcanza un máximo a alrededor del 20% de la carga filtrada de sodio independientemente de la función renal. (b) La secreción de diurético hacia la luz tubular disminuye en la insuficiencia renal, por que en los pacientes azotémicos se requieren dosis mayores para alcanzar el mismo nivel de medicamento en la orina encontrado en pacientes con función renal normal. (c y d) Debido a que la carga de sodio filtrado se reduce en los pacientes con insuficiencia renal, la excreción absoluta de sodio también disminuye, incluso con dosis altas.