



Sociedad Española
de Geriátría y Gerontología

2.^a EDICIÓN

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

HIPONATREMIA EN EL ANCIANO. MANEJO DE LAS REPERCUSIONES CLÍNICAS

Solicitada **acreditación** a la
Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias
de la Comunidad de Madrid-SNS



Sociedad Española
de Geriatria y Gerontologia

Guía de buena práctica clínica en **GERIATRÍA**

2.^a EDICIÓN

HIPONATREMIA EN EL ANCIANO. MANEJO DE LA REPERCUSIONES CLÍNICAS

COORDINACIÓN

DR. ALFONSO GONZÁLEZ RAMÍREZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

DRA. ISABELLE RUNKLE DE LA VEGA

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

AUTORES

DR. JOSÉ MANUEL CANCIO TRUJILLO

Centro Sociosanitario El Carme, de Badalona (Barcelona). Servicio de Geriatria y Curas Paliativas. Badalona Serveis Assistencials

DR. ALFONSO GONZÁLEZ RAMÍREZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

DR. JOSÉ GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ

Área de Gestión Clínica de Geriatria. Hospital Monte Naranco (Oviedo)

DRA. CARMEN PABLOS HERNÁNDEZ

Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

DR. DOMINGO RUIZ HIDALGO

Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

DRA. ISABELLE RUNKLE DE LA VEGA

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid



Test de evaluación para acreditación

Para realizar el test de evaluación y optar al diploma
acreditativo deberá dirigirse a

www.segg.es/hiponatremiaenelanciano2

Disponible a partir del día 1 de abril de 2017.

© Sociedad Española de Geriátría y Gerontología
Príncipe de Vergara, 57-59. 28006 Madrid
www.segg.es • segg@segg.es

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-383-4

Depósito Legal: M-9586-2016

JUSTIFICACIÓN A LA EDICIÓN

El interés suscitado por la Guía de Buena Práctica Clínica en Geriátrica sobre “**Hiponatremia en el anciano. Manejo de las repercusiones clínicas**” entre las distintas especialidades que forman parte de la atención clínica de los pacientes que sufren esta patología, originó que se agotaran todos los ejemplares editados y, ante la incesante demanda, la Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología, con el patrocinio de Otsuka, ha decidido realizar esta segunda edición y dar la oportunidad a los profesionales sanitarios interesados de obtener el certificado de acreditación como curso *on-line* de la guía sobre “**Hiponatremia en el anciano. Manejo de las repercusiones clínicas**” por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid-SNS, respondiendo correctamente al 80% de las preguntas tipo test que están alojadas en el sitio web www.segg.es/hiponatremiaenelanciano2

Este curso *on-line* sobre “**Hiponatremia en el anciano. Manejo de las repercusiones clínicas**” tiene una duración equivalente a 40 horas lectivas y se podrá realizar desde el 1 de abril al 31 de julio de 2017.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN. ENVEJECIMIENTO Y SODIO	7
<i>Dr. José Manuel Cancio Trujillo</i>	
DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA	21
<i>Dr. Alfonso González Ramírez</i>	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL ANCIANO	41
<i>Dr. José Gutiérrez Rodríguez</i>	
HIPONATREMIA EN SITUACIONES ESPECIALES	49
<i>Dra. Carmen Pablos Hernández</i>	
TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA	59
<i>Dra. Isabelle Runkle de la Vega</i> <i>Dr. Domingo Ruiz Hidalgo</i>	



INTRODUCCIÓN.

ENVEJECIMIENTO Y SODIO

DR. JOSÉ MANUEL CANCIO TRUJILLO

PUNTOS CLAVE

- La hiponatremia está presente en el 15-28% de la población, llegando al 50% en poblaciones vulnerables.
- Incluso una hiponatremia leve conlleva un significativo aumento de la mortalidad al año y a los 5 años.
- El riesgo de muerte asociado con hiponatremia parece ser particularmente importante en pacientes con elevada comorbilidad y que son sometidos a procedimientos quirúrgicos ortopédicos.
- A pesar de su elevada variedad etiopatogénica, la causa más común de hiponatremia es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Los diuréticos tiazídicos son la causa más frecuente de hiponatremia producida por fármacos.
- Los cambios relacionados con la falta de adaptación de los mecanismos homeostáticos a las alteraciones electrolíticas se relacionan con la mayor prevalencia de la

hiponatremia en la población anciana.

- La teoría neuroendocrina propone que la disminución funcional de las neuronas del sistema neuroendocrino y las hormonas que ellas producen son las causas centrales del proceso de envejecimiento.
- Se ha demostrado que valores de natremia entre 138-142 mmol/l van asociados con la mínima mortalidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Si previamente a adentrarnos en el capítulo hacemos una revisión histórica de este proceso, veremos que es en los años 50 cuando la homeostasis que regula el sodio (Na^+) comienza a explicarse mediante alteraciones del filtrado glomerular renal, cambios de la presión arterial, la actividad nerviosa renal y la presión osmótica plasmática. Con el tiempo se comienza a hablar de una actividad regulada a nivel tubular. Y es en los años 60 cuando Wardener y colaboradores, del Departamento de Medicina de Sharpey-Schafer's en el Hospital de St. Thomas de Londres,

mostrarán una gran variedad de mecanismos que regulan el transporte tubular de sodio y agua (H_2O) (1). Solo después de estas investigaciones el término “hiponatremia” comienza a ser conocido.

La hiponatremia es la alteración electrolítica más común en la práctica clínica de la geriatría; se observa en el 9% de las determinaciones de sodio en un laboratorio bioquímico tanto en el medio hospitalario como en la comunidad, aunque habitualmente pasa desapercibida por cursar mayoritariamente con síntomas leves que no llaman la atención al clínico o se confunden con otras patologías (2).

Presenta una insuficiente comprensión en su génesis y tratamiento por diversos facultativos, y en algunos casos se produce la falta de determinación de las pruebas suficientes para su diagnóstico.

Sin embargo, al revisar la literatura reciente, cada vez son más los estudios que analizan la hiponatremia y su incidencia. En base a la evidencia actual disponible, la incidencia de hiponatremia puede estimarse en 13.000 casos por millón de población y año (3, 4). La prevalencia que ha sido más estudiada está en relación con el género, la edad de los pacientes, las patologías asociadas (cardíaca, hepática, neurológica y endocrina, principalmente), el uso de diuréticos y los hábitos (consumo de alcohol y ejercicio).

Presenta mayor mortalidad en diferentes contextos clínicos que la observada en los pacientes normonatremicos, tanto a corto como a largo plazo; se asocia con mayor estancia hospitalaria y costes más elevados, y debe considerarse un problema sociosanitario que requiere mayores esfuerzos preventivos y terapéuticos (2).

Se define como una concentración sérica de sodio < 135 mEq/l. Puede ir acompañada por una osmolaridad sérica normal o, más frecuentemente, por un descenso de esta (hiponatremia hipoosmolar o verdadera). Según los distintos autores, la concentración plasmática de sodio por debajo de la cual se considera hiponatremia varía desde 130 mmol/l hasta 136 mmol/l (2). Variando su incidencia en relación a la definición, Hawkins y colaboradores mostraron cómo en pacientes ingresados la incidencia era del 42,6% cuando consideraron valores inferiores a 136 mEq/l, del 6,2% cuando el punto de corte fue de 126 mEq/l y del 1,2% cuando lo fue de 116 mEq/l (3).

En la mayoría de los pacientes, la hiponatremia está ocasionada por la dificultad en la eliminación renal de agua libre combinada, a veces, con un aumento de la entrada de agua por vía oral o parenteral.

Puede clasificarse según diversos criterios en relación con la volemia del paciente, la situación de la hormona

antidiurética (ADH) y la intensidad del descenso de la concentración del sodio plasmático.

Atendiendo al sodio plasmático, las hiponatremias se dividen clásicamente en hiponatremia leve (130-134 mmol/l), moderada (125-129 mmol/l) y grave (< 125 mmol/l). También debemos conocer que la hiponatremia puede ocurrir en estados normovolémicos, hipovolémicos e hipervolémicos, con diversas repercusiones y tratamientos.

En pacientes hospitalizados, la incidencia diaria se estima en el 1% y la prevalencia en el 2,5%, aunque su frecuencia es previsiblemente mayor, ya que a menudo es infradiagnosticada. Su forma leve es más frecuente en pacientes ambulatorios y en los servicios de urgencias que en pacientes ingresados (28,2 frente al 14,4%). En cambio, los casos más graves son frecuentemente adquiridos durante el ingreso. En las unidades de cuidados intensivos, la incidencia oscila entre el 14% al ingreso y el 29,6% durante la estancia en las mismas (2).

de sodio en plasma está determinada por el volumen de agua y el sodio corporal total:

$$[Na]_p = Na^+ / \text{volumen plasma}$$

La mayoría de los casos de hiponatremia **se deben a un exceso de agua** y, en menor proporción, a un déficit de sodio. Desde un punto de vista práctico, en la génesis de la hiponatremia siempre existirá un trastorno renal que impida la excreción de agua libre. La cantidad total de sodio determina el volumen del espacio extracelular y la concentración de sodio en el espacio extracelular refleja la tonicidad de los líquidos corporales y, por tanto, el volumen del espacio intracelular.

En condiciones normales, el aporte de agua reduce la osmolaridad plasmática; esta hipoosmolaridad suprime la síntesis hipotalámica y la posterior secreción hipofisaria de hormona antidiurética (ADH).

La ADH produce la impermeabilidad a la reabsorción de agua libre en el túbulo colector renal. Sin embargo, cuando existen estímulos no osmóticos mediados por barorreceptores para la secreción de ADH tales como la inestabilidad hemodinámica, estados edematosos o de depleción de volumen, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, estado posoperatorio, alteraciones de gases arteriales, como la hipoxia o la acidosis hipercápnica, tumores y en ocasiones por causas desconocidas, la secreción de ADH no disminuye a

■ FISIOLÓGÍA DEL SODIO Y EL AGUA

En el espacio extracelular, el sodio es el soluto que se encuentra en mayor cantidad y constituye el principal determinante de la osmolaridad plasmática, junto con la glucosa, la urea y otros iones. La concentración

pesar de la hipoosmolaridad, lo que perpetúa la hiponatremia.

psicotrópicos, diuréticos, anfetaminas, etc.

■ EDAD Y GÉNERO

La edad también se correlaciona con el riesgo de desarrollar hiponatremia en pacientes ingresados. Los pacientes ancianos son especialmente propensos a la aparición de hiponatremia: la dificultad relativa en el mantenimiento de la homeostasis, una dieta habitual sin sal, el uso frecuente de diuréticos, los cambios fisiológicos del volumen y peso corporal y la administración forzada de fluidos por vía oral o intravenosa les convierten en población especialmente expuesta a esta alteración. También son más susceptibles de presentar trastornos neurológicos y cognitivos y, secundariamente, tienen una mayor frecuencia de caídas y fracturas. Esto es especialmente relevante en mayores de 60 años y en residencias de ancianos, entre quienes se pueden encontrar valores de sodio menores de 135 mEq/l en un 18%, frente a un 8% en pacientes de su misma edad que viven en su domicilio (2).

El sexo femenino está más expuesto al desarrollo de hiponatremia, en parte por factores hormonales, por un manejo del transporte celular de sodio y por un volumen de distribución del agua corporal diferente. Supone un factor de riesgo para la aparición de hiponatremia asociada a fármacos como antiepilépticos,

■ CLÍNICA

Aunque tratados más extensamente en su capítulo correspondiente, desde el punto de vista fisiopatológico diremos que los síntomas atribuibles a la hiponatremia son causados principalmente por la entrada excesiva de agua en el interior de las células cerebrales e incluyen inicialmente debilidad, apatía, calambres musculares, náuseas, vómitos y cefalea. Posteriormente se produce una disminución de la respuesta a estímulos verbales y dolorosos, junto a alucinaciones e incontinencia urinaria. Finalmente se puede evolucionar a decorticación y/o des-cerebración, hipo y/o hipertermia, convulsiones, coma, daño cerebral permanente, parada respiratoria y muerte.

Se acepta que una hiponatremia severa puede ser sintomática y potencialmente mortal; sin embargo, comparativamente hay poca conciencia de la creciente evidencia que apunta a que incluso un grado leve de hiponatremia crónica puede tener graves consecuencias clínicas. La aparición de la sintomatología depende en gran medida de la rapidez de instauración del proceso. En las hiponatremias crónicas, con respecto a las instauradas de forma aguda, la capacidad de adaptación del cerebro es mayor y con ello sus consecuencias

menores. Aunque la importancia en la velocidad de aparición de la hiponatremia como marcador pronóstico no es siempre reconocida.

La evidencia clínica sugiere también que el daño cerebral por hiponatremia se debe al retraso en su diagnóstico o a tratamientos inadecuados. Algunos autores han relacionado la rápida corrección de la hiponatremia (incremento del sodio plasmático de 12-25 mmol/l en las primeras 24-48 horas de tratamiento) con la mielinólisis pontina, síndrome neurológico definido como focos de destrucción de mielina que afectan indiscriminadamente a todos los tractos de fibras; otros han relacionado la lenta corrección con mayor mortalidad (5).

Los síntomas asociados a la hiponatremia conllevan una elevada morbimortalidad y en ocasiones es difícil discernir si los síntomas son debidos exclusivamente a la encefalopatía que asocia la hiponatremia o a la pluripatología asociada en estos pacientes.

En las personas mayores, la hiponatremia puede ser un importante contribuyente en diversos de los principales síndromes geriátricos, como son la inmovilidad, las caídas (6) y el deterioro cognitivo (7). Así como en la desmineralización ósea (8) y en la fractura de cadera (9).

Las personas mayores que han presentado una fractura por fragilidad (FxF) son particularmente suscep-

tibles a la hiponatremia debido a la degeneración fisiológica que presentan, las múltiples comorbilidades, polifarmacia, hospitalización, restricción de líquidos peroperatorios y el estrés de la propia fractura y posterior intervención quirúrgica (10). En las FxF, la hiponatremia puede ser un factor que contribuye en la etiología de la misma y puede empeorar el pronóstico en este grupo de pacientes ya frágiles (11).

Además, en los enfermos con hiponatremia la estancia media y los costes sanitarios pueden incrementarse hasta en un 41% (12).

En consecuencia, el tratamiento proactivo de la hiponatremia tiene el potencial de reducir la utilización de los recursos sanitarios.

HIPONATREMIA Y POBLACIÓN ANCIANA

La explicación de esta mayor prevalencia en la población geriátrica se relaciona con el aumento en la prevalencia de su comorbilidad, las altas tasas en la prescripción de fármacos que pueden causar hiponatremia como efecto secundario y el envejecimiento en los mecanismos relacionados con la homeostasis a dichos cambios electrolíticos.

Aunque la hiponatremia tiene muchas posibilidades etiológicas, se cree que la causa más común es el SIADH, dada su alta prevalencia

también en población mayor (13). Sin embargo, dicho proceso raramente ha sido estudiado en la población anciana. Un reciente estudio israelí determinó que la hiponatremia en las personas mayores tiene una etiología multifactorial, no pudiendo ser atribuible a una única entidad (14), determinando la presencia de SIADH en el 45% de la población anciana.

Se han determinado una serie de causas que justifican la mayor prevalencia de hiponatremia en la población geriátrica (4, 14, 15).

ALTA PREVALENCIA DE SITUACIONES CLÍNICAS QUE SE HA DETERMINADO QUE CAUSAN HIPONATREMIA

- **Insuficiencia cardíaca congestiva crónica (ICC):** la hiponatremia producida en la ICC es multifactorial e incluye la estimulación de la sed, el tratamiento diurético, el descenso de la excreción renal de agua, la elevación de la ADH y el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina. Es importante señalar que la existencia de hiponatremia se asocia a un peor pronóstico de la ICC (17).
- **Insuficiencia renal crónica:** debido principalmente a la disminución del filtrado glomerular y de la osmolaridad urinaria.
- **Bronconeumonía:** debido al posible desarrollo de SIADH asociado.
- **Enfermedad neurológica:** en pacientes que han sufrido un traumatismo cerebral se puede observar un estado hipoosmolar hasta en el 13% de los casos, siendo el SIADH el responsable del 90% de ellos. También es frecuente la hiponatremia en la hemorragia intracraneal, el hematoma subdural y los tumores intracraneales. Se ha observado en un 56% de los casos de hemorragia subaracnoidea un estado hiponatémico a lo largo del ingreso y el SIADH es en el 76% de los casos más graves (sodio < 130 mEq/l) el agente etiológico (2).
- **Hipoxemia:** la hipoxemia es el factor más importante que contribuye al daño cerebral en la hiponatremia, ya que produce un trastorno del transporte iónico y, por tanto, dificulta la adaptación del cerebro a la hiponatremia. La hipoxia produce un mayor estímulo de la ADH, disminuye la actividad de la bomba $\text{Na}^{+}\text{-K}^{+}$ ATPasa y, por tanto, la capacidad de excretar el sodio intracelular y de mantener el volumen cerebral, lo que enlentece o impide los mecanismos de adaptación cerebral (36). Los pacientes con hiponatremia sintomática que además tengan hipoxemia (PO_2 arterial < 70 mmHg) tienen una elevada morbilidad del sistema nervioso central, con pocas posibilidades de quedar libres de secuelas neurológicas.

- **Cáncer:** enfermedades tumorales, como el carcinoma microcítico de pulmón, se han relacionado con el SIADH en un 5,5% de los casos. Otros procesos neoplásicos, como tumores pancreáticos, genitourinarios, sarcomas, mesoteliomas y linfomas, entre otros, también se han visto relacionados, por lo que resulta obligada su búsqueda ante el diagnóstico de SIADH (2).
- **Polidipsia:** en los casos de polidipsia psíquica el riesgo de hiponatremia es mayor; esta se produce cuando la ingesta de agua supera a la capacidad excretora renal de agua libre. Normalmente la ingesta de agua es inferior a la requerida para superar la capacidad excretora de agua libre, por lo que suele coexistir una alteración en la capacidad dilucional del riñón o unos niveles elevados de ADH por el tratamiento con antipsicóticos. El tratamiento de estos pacientes suele ser suficiente con restricción hídrica, teniendo en cuenta que si se utiliza suero salino, la corrección puede ser excesivamente rápida.

Por todo lo expuesto anteriormente, es fácil de entender que aquellos pacientes con varias comorbilidades de las indicadas, tendrán una mayor prevalencia del proceso.

FRECUENTE PRESCRIPCIÓN DE FÁRMACOS QUE CAUSAN HIPONATREMIA (VER CAPÍTULO DE SITUACIONES ESPECIALES)

La hiponatremia inducida por fármacos incluye una larga lista de sedantes, hipnóticos, antidepresivos, analgésicos, hipoglucemiantes orales, narcóticos, antineoplásicos y diuréticos. En la mayoría de los casos coexiste un descenso en la capacidad excretora de agua libre del riñón.

- **Diuréticos tiazídicos (18):** los diuréticos son la causa más frecuente de hiponatremia producida por fármacos. Este trastorno es menos frecuente observarlo con los diuréticos de asa que con diuréticos tipo tiazidas. Esta diferencia se debe a la distinta zona de actuación de cada uno a nivel tubular.

CAMBIOS RELACIONADOS EN LOS MECANISMOS HOMEOSTÁTICOS QUE CONTRIBUYEN A LA HIPONATREMIA EN RELACIÓN A LA EDAD

- Disminución del filtrado glomerular.
- Disminución de la osmolaridad urinaria.
- Disminución de los niveles de aldosterona.
- Aumento de los niveles de renina-vasopresina.
- Aumento de los niveles del péptido natriurético.

TABLA 1. RELACIÓN DE FÁRMACOS MÁS FRECUENTES PRODUCTORES DE HIPONATREMIA O DE SIADH (Y SECUNDARIAMENTE DE HIPONATREMIA) (16)

HIPONATREMIA	SIADH
• Tiazidas. • Amiloride. • Carbamazepina. • Oxcarbamazepina. • Mianserina. • Ciclofosfamida. • Clorpropamida. • Glibenclamida. • Desmopresina. • Vasopresina. • Fructosa. • Manitol. • Xilitol. • Sorbitol. • Lisinopril. • Fenoxibenzamina. • Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). • Omeprazol. • Oxitocina. • Polimixina B. • Propafenona. • Lamotrigina. • Inhibidores de la acetilcolinesterasa.	• Furosemdia. • Carbamazepina. • Oxcarbamazepina. • Fluoxetina. • Paroxetina. • Fluvoxamina. • Amitriptilina. • Protriptilina. • Ciclobenzaprina. • Imipramina • Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). • Neurolépticos. • Bromocriptina. • Lorcainida. • Propafenona. • Clorpropamida. • Alfa-interferón. • Levamisol.

- Menor sensibilidad a los mecanismos de la sed.
- Dificultad en la ingesta de líquidos a causa de discapacidad física o cognitiva.

Como es conocido, el envejecimiento implica una serie de cambios morfológicos y fisiológicos en todos los tejidos, y su conocimiento permite comprender las diferencias fisiopa-

tológicas entre los adultos mayores y el resto de la población. Diversos autores han mostrado que el envejecimiento se asocia a la aparición de cambios estructurales y declinación de la función renal (19, 20).

En el riñón, con la edad se observa pérdida de parénquima renal, que es de aproximadamente el 10% con cada década de la vida después de

los 40 años. El peso renal normal se ha estimado en 250-270 gramos (40-50 años de edad) y disminuye a 180-200 gramos entre los 70-90 años, fundamentalmente por adelgazamiento de la corteza renal. Se asocian además cambios en la vasculatura: engrosamiento de la pared arterial, esclerosis de las arterias glomerulares, disminución de glomerulos funcionales por oclusión. El flujo plasmático renal disminuye aproximadamente un 10% con cada década después de los 40 años, lo que se asocia con redistribución del flujo sanguíneo hacia la médula renal (21). La velocidad de filtración glomerular (VFG) alcanzaría un máximo en el ser humano de hasta 140 ml/min/1,73 m², con una caída de 0,4-1,02 ml/min por año después de los 40 años (aproximadamente 8 ml/min/1,73 m² por década).

Además de los trastornos estructurales mencionados, se ha sugerido que el aumento de flujo sanguíneo medular renal se debe a la disminución en la producción de sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico (NO), la prostaciclina y el factor hiperpolarizante endotelial (20).

En cuanto a la función de los túbulos renales, se ha demostrado una disminución de aproximadamente un 20% en la capacidad de concentrar la orina de sujetos en la sexta década de la vida. Estudios en animales muestran disminución en la respuesta a vasopresina a nivel de receptores de membrana celular,

acompañada por la caída en la expresión de canales de agua (aquaporinas 2 y 3) y disminución en los transportadores de urea (UT-A1) (22). La disminución de la capacidad de dilución de la orina haría a los sujetos de mayor edad más propensos a la hiponatremia en el contexto de sobrecarga acuosa.

Normalmente, el envejecimiento no afecta a los valores basales de electrolitos plasmáticos (Na, K, Cl), y tampoco se observan alteraciones manifiestas en la capacidad de mantenimiento del balance hidroelectrolítico en condiciones de dieta balanceada y disponibilidad libre de agua para la ingesta (20). Sin embargo, la capacidad de adaptarse frente a cambios agudos en el balance hidroelectrolítico se ve disminuida, lo que explicaría la mayor incidencia de trastornos hidroelectrolíticos en los ancianos hospitalizados (23).

En general, diversos estudios han mostrado cambios en los ritmos circadianos de excreción de sodio, cambios en la respuesta de natriuresis por presión, alteraciones en la respuesta a angiotensina II y una mayor dificultad en la excreción de sobrecargas agudas de sodio (24). Los niveles de renina plasmática son un 40-60% menores en los ancianos, con una sensibilidad a los estímulos que inducen liberación de renina menor y un 30-50% de reducción en los niveles de aldosterona plasmática (25).

Para justificar la etiopatogenia de las alteraciones indicadas anteriormente, existen diversas teorías basadas en la explicación del fenómeno del envejecimiento. Dentro de las denominadas teorías sistémicas, la teoría neuroendocrina propone que la disminución funcional de las neuronas del sistema neuroendocrino y las hormonas que ellas producen (vasopresina, CRF, etc.) son las causas centrales del proceso de envejecimiento. El sistema neuroendocrino coordina las aferencias de los estímulos tanto internos como del medio externo. Respecto del medio interno, programa las respuestas homeostáticas y mantiene, entre otras funciones, los niveles hormonales necesarios para mantener el crecimiento (GH) y la reproducción. La integración hipotalámica de las respuestas al entorno (medio externo) es llevada a cabo a partir de información que proviene de varias estructuras cerebrales (córtex, sistema límbico y formación reticular). El eje neuroendocrino regula muchos aspectos fisiológicos y las alteraciones en este sistema producirán importantes cambios funcionales en el organismo.

Una de las respuestas más alteradas con el envejecimiento es la relacionada con las acciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. La médula de las glándulas suprarrenales sintetiza las catecolaminas adrenalina y noradrenalina, cuya función, entre otras, es actuar como neurotransmisores de la división

simpática del sistema nervioso autónomo. Estas hormonas responden al estrés incrementando la presión sanguínea y el metabolismo (catabolismo), facilitando la utilización de los hidratos de carbono (glucosa, glucógeno) y de lípidos para adaptarse a los incrementos energéticos. En este sentido, la exposición crónica al estrés severo por estímulos (físicos, biológicos o emocionales) puede conducir a las llamadas enfermedades de adaptación y a la muerte por agotamiento de estos sistemas.

Las hormonas de la corteza suprarrenal son glucocorticoides que regulan el metabolismo de los principios inmediatos y mineralocorticoides para regular el metabolismo del agua, electrolitos y algunas hormonas sexuales. La dehidroepiandrosterona (DHEA) es el metabolito inicial para la formación de las diversas hormonas sexuales y sus niveles plasmáticos disminuyen con la edad. Basados en esto, algunos investigadores la han empleado como sustituto terapéutico para paliar los efectos de la reducción de las hormonas sexuales con la edad.

■ PRONÓSTICO

La hiponatremia se desarrolla con frecuencia durante el curso de una hospitalización, ya sea como una complicación de una enfermedad aguda subyacente o como consecuencia de una intervención terapéutica. Ha sido asociada con un

aumento de la morbilidad y la mortalidad, pero sigue estando poco aclarado si la mortalidad se asocia con la propia hiponatremia en sí o con las enfermedades subyacentes (26).

La mortalidad depende de la gravedad de la hiponatremia y puede acercarse al 50% cuando es grave en ingresos hospitalarios, comparándola con pacientes con normonatremia (27). Sin embargo, a menudo hay una falta de coincidencia entre la severidad de los síntomas y el grado de hiponatremia. Aunque parece estar fuertemente asociada con la mortalidad en las enfermedades cardíacas, cáncer y en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas ortopédicas (10).

Así, en un estudio prospectivo en 98.411 pacientes seguidos durante un máximo de 5 años después del alta hospitalaria, encontraron que incluso en la hiponatremia leve (sueros $[Na^+] < 135$ mmol/l) era un factor predictor de mortalidad no ligado a otros factores (28). La resolución de la hiponatremia durante la hospitalización disminuía el mayor riesgo de mortalidad. En modelos multivariados ajustados en este estudio, los pacientes con hiponatremia tenían un mayor riesgo de muerte en el hospital en el primer año.

Otros grupos han demostrado de forma independiente que la hiponatremia tenía un efecto mayor en la gravedad y con ello en resultados clínicos claves, tales como la dura-

ción de la estancia hospitalaria, la mortalidad y la institucionalización (29, 30).

Por otra parte, el hallazgo de que la caída en los niveles de sodio en suero durante el ingreso hospitalario está fuertemente asociada con resultados adversos en las personas mayores sugiere que las estrategias activas para prevenir o minimizar la hiponatremia durante la hospitalización mejorarán los resultados finales. Sin embargo, la evidencia científica de que la corrección de la hiponatremia revierte en una mejor gestión sigue siendo muy limitada y ambigua.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fine LG. British contributions to renal physiology: Of dynasties and diuresis. *Am J Nephrol.* 1999;19:257-65.
2. Bruguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, Del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2:13-20.
3. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337:169-72.
4. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am J Med.* 2013 December;126(12):1127-37.
5. Sterns RH. Disorders of plasma sodium-causes, consequences, and correction. *N Engl J Med.* 2015 Jan 1;372(1):55-65.
6. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, DeCaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unstea-

- diness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119:71-8.
7. Ayús JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. *N Engl J Med.* 1987;317:1190-995.
 8. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia induced osteoporosis. *J Bone Mineral Res.* 2009;25:554-63.
 9. Gankam Kegne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med.* 2008;101:583-8.
 10. Soiza RL, Hoyle GE, Chua MPW. Electrolyte and salt disturbances in older people: Causes, management and implications. *Rev Clin Gerontol.* 2008;18:143-58.
 11. Gankam Kegne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *Q J Med.* 2008;101:583-8.
 12. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(4):764-70. Epub 2008 Jan 23.
 13. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: Prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrin.* 2010;162:S5-12.
 14. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalised patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010;40:574-80.
 15. Soiza RL, Hoyle GE, Chua MPW. Electrolyte and salt disturbances in older people: Causes, management and implications. *Rev Clin Gerontol.* 2008;18:143-58.
 16. Liamis G, Milonis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):144-53.
 17. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC, et al. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):857-65.
 18. Meyler's Side Effects of Drugs. Thirteenth edition. Dukes MNG. Amsterdam: Ed. Elsevier, 1996.
 19. Perico N, Remuzzi G, Benigni A. Aging and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2011;20(3):312-7.
 20. Zhou XJ, Rakheja D, Yu X, Saxena R, Vaziri ND, Silva FG. Renal senescence in 2008: progress and challenges. *International urology and nephrology.* 2008;40(3):823-39.
 21. Hollenberg NK, Adams DF, Solomon HS, Rashid A, Abrams HL, Merrill JP. Senescence and the renal vasculature in normal man. *Circ Res.* 1974;34(3):309-16.
 22. Tian Y, Serino R, Verbalis JG. Down-regulation of renal vasopressin V2 receptor and aquaporin-2 expression parallels age-associated defects in urine concentration. *AJP: Renal Physiology.* 2004;287(4):F797-805.
 23. Luckey AE, Parsa CJ. Fluid and electrolytes in the aged. *Archives of surgery (Chicago, Ill: 1960).* 2003;138(10):1055-60.
 24. Abadir PM. The frail renin-angiotensin system. *Clinics in Geriatric Medicine.* 2011;27(1):53-65.
 25. Jung FF, Kennefick TM, Ingelfinger JR, Vora JP, Anderson S. Down-regulation of the intrarenal renin-angiotensin system in the aging rat. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(8):1573-80.
 26. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN.* 2011;6(5):960-5.

27. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients> Aetiology, assessment and outcome. Q J Med. 2006;99:505-11.
28. Chua M, Hoyle GE, Soiza RL. Prognostic implications of hyponatraemia in elderly hospitalized patients. Arch Gerontol Geriatr. 2007;45:253-8.
29. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatraemia – a hospital based study. Clin Endocrinol. 2006;65:246-9.
30. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. Curr Med Res Opin 2008;24:1601-8.

DEFINICIÓN, CLASIFICACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA

DR. ALFONSO GONZÁLEZ RAMÍREZ

■ PUNTOS CLAVE

- La detección de la hiponatremia atendiendo a valores analíticos normalizados es relativamente sencilla. Detrás de esta sencillez en el diagnóstico inicial, es importante conceder el valor que merece esta condición tan frecuente y sobre la que a menudo no se actúa.
- La clasificación de la hiponatremia puede atender a parámetros de gravedad, al tiempo de instauración o a la situación osmolar y tonicidad, entre otras. Estas clasificaciones tienen su importancia tanto para pronosticar la aparición de ciertos síntomas y complicaciones como para ayudarnos en el proceso diagnóstico, siendo igualmente necesarias para determinar la urgencia de nuestras acciones terapéuticas.
- Para entender la etiopatogenia de la hiponatremia es prioritaria la valoración del agua intravascular. Por otro lado, el agua intersticial es fundamental para conocer el porqué de las situaciones de bajo volumen circulante efectivo.
- Dentro de las hiponatremias hipovolémicas, se debe prestar especial atención al consumo de diuréticos tiazídicos (que también pueden dar hiponatremias euvolémicas con hemodilución), a los síndromes pierde-sal y a la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison, así como a las pérdidas extrarrenales de agua y electrolitos.
- Entre las hiponatremias euvolémicas, destaca el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina u hormona antidiurética (SIADH) como causa de hiponatremia más frecuente en ancianos. Debemos intentar realizar un diagnóstico etiológico del mismo, pues frecuentemente se asocia a consumo de fármacos, enfermedades pulmonares o neoplasias ocultas, entre otros.
- Las hiponatremias con sobrecarga de volumen asociado pueden proceder de situaciones de fracaso de órganos, como la insuficiencia cardíaca, la cirrosis o la insuficiencia renal.

DEFINICIÓN

La definición académica de hiponatremia es relativamente simple, pues, atendiendo a la concentración plasmática del sodio, se define como toda aquella situación con cifras inferiores a los 135 mmol/l.

A la relativa sencillez que encierra esta definición se asocian múltiples clasificaciones y un diagnóstico diferencial bastante amplio que traduce la verdadera complejidad del trastorno hidroelectrolítico más frecuente en humanos (1). El clínico que valore ancianos en su práctica habitual debe conocer y comprender estos aspectos para no banalizar un problema que, tanto por dimensiones como por repercusiones, no puede ser tomado a la ligera.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA

De las diversas clasificaciones que podemos encontrar al respecto de la hiponatremia, nos centraremos

en aquellas relativas a su gravedad, a su velocidad de instauración y a la situación de osmolaridad efectiva o tonicidad (como veremos, cada una de estas clasificaciones tiene su razón de ser).

ATENDIENDO A SU GRAVEDAD

Siguiendo la línea de las concentraciones plasmáticas de sodio, podemos subclasificar las hiponatremias en cuatro estadios: leve, moderado, grave o extremo (tabla 1).

Atendiendo a dicha gravedad, tradicionalmente se han asociado una serie de síntomas, principalmente neurológicos, que van desde la cefalea hasta el coma o la depresión respiratoria. Es importante destacar que no hay una relación invariable entre síntomas y nivel de natremia, pues la aparición de estos depende de otros factores, como la velocidad de instauración o el grado de sobrecarga hídrica que presente un paciente concreto, entre otros (2).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA ATENDIENDO A SU GRAVEDAD

Estadio	Concentración plasmática de sodio
Leve	130-134 mEq/l
Moderada	125-129 mEq/l
Grave	115-124 mEq/l
Extrema	Por debajo de 115 mEq/l
l: litro; mEq: miliequivalentes	

ATENDIENDO AL TIEMPO DE INSTAURACIÓN

Al contrario de otras patologías que se clasifican según su duración, vemos que en la hiponatremia se define como situación aguda aquella que es detectada con menos de 48 horas de evolución y como crónica a la que se desarrolla más allá de las 48 horas (tabla 2).

Esta clasificación tan ajustada en el tiempo obedece a los mecanismos de compensación que se ponen en marcha a nivel del sistema nervioso central para evitar los efectos nocivos del edema cerebral (3). En la hiponatremia, el descenso de la osmolaridad plasmática provoca un desplazamiento del agua al interior de las células, siendo este desplazamiento especialmente crítico en un órgano tan vital como el cerebro, que se encuentra protegido, aunque también encerrado, en una estructura rígida como es el cráneo. En las primeras 3 horas podemos ver un aumento de reabsorción y descenso en la producción del líquido cefalorraquídeo, así como un intento por parte de los astrocitos de expulsar del interior celular los electrolitos que favorecen la ganancia osmótica de líquido libre.

A partir de las 48 horas, de manera más lenta y sostenida, se iniciaría la pérdida de otras sustancias osmóticamente activas a nivel intracelular, como aminoácidos, fosfocreatina y mioinositol (4).

ATENDIENDO A SITUACIONES DE OSMOLARIDAD Y TONICIDAD

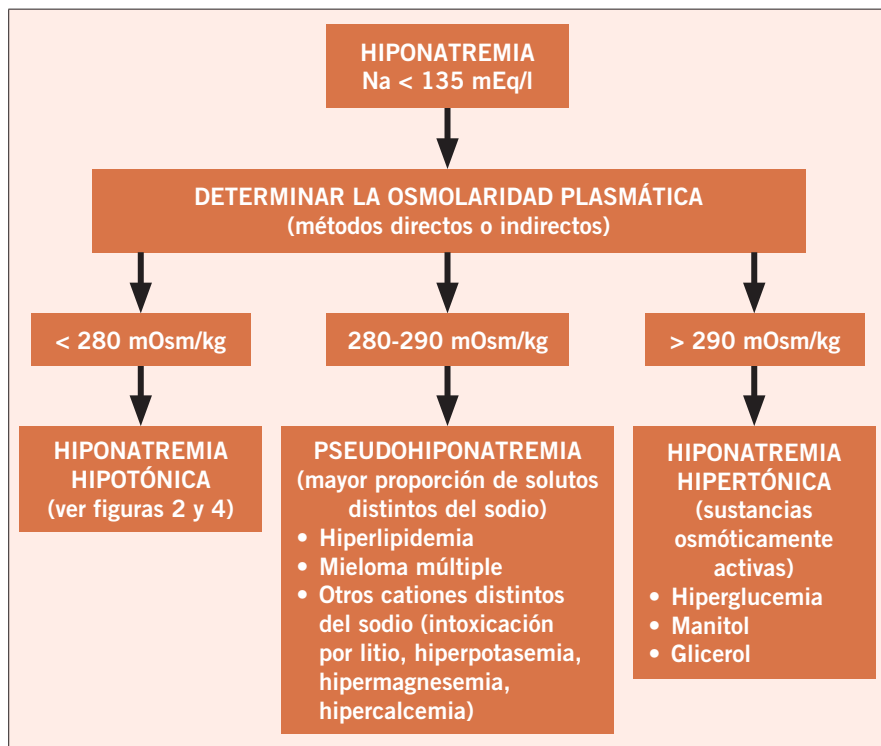
La osmolaridad plasmática se define como la concentración molar de todas las partículas que, contenidas en 1 litro de plasma, son osmóticamente activas. A efectos prácticos y en condiciones habituales, el principal responsable de la osmolaridad plasmática efectiva es el sodio; este es el motivo por el cual existen algoritmos de clasificación de la hiponatremia partiendo de la osmolaridad plasmática (figuras 1 y 2) (5).

Los métodos de medición de osmolaridad disponibles pueden ser directos (mediante el empleo de los llamados osmómetros, que en realidad miden osmolalidad y a los que se debería aplicar un factor de corrección de $\times 0,93$) o indirectos (mediante fórmulas matemáticas). Ciertamente, existen varias fórmulas disponibles para el cálculo de la osmolalidad sérica, si bien su concordancia con la

TABLA 2. CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA ATENDIENDO A SU TIEMPO DE EVOLUCIÓN

Clasificación	Tiempo de evolución
Aguda	Menos de 48 horas
Crónica	Más de 48 horas

FIGURA 1. CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA EN FUNCIÓN DE LA SITUACIÓN DE OSMOLARIDAD



medición directa (mediante osmómetro) es en la actualidad motivo de controversia (6). Las fórmulas matemáticas que más se acercan a la osmolaridad medida por determinación directa son las que tienen en cuenta los principales solutos del plasma (sodio, glucosa, urea), destacando entre ellas la de Dowart y Chalmers (figura 3) (7).

En mediciones indirectas por electrodos (cuando se mide la concentración de sodio por ml) podemos

encontrarnos osmolaridades normales o elevadas con un sodio aparentemente bajo en casos de hipertrigliceridemia intensa o la hiperproteinemia (como en el caso del mieloma múltiple; aunque en la práctica clínica habitual entre ancianos será más probable, sin embargo, infravalorar una hiponatremia por hipoproteinemia que sobrediagnosticarla a causa de un mieloma). Existen fórmulas correctoras que nos permiten conocer

FIGURA 2. ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LAS HIPONATREMIAS HIPOOSMOLARES

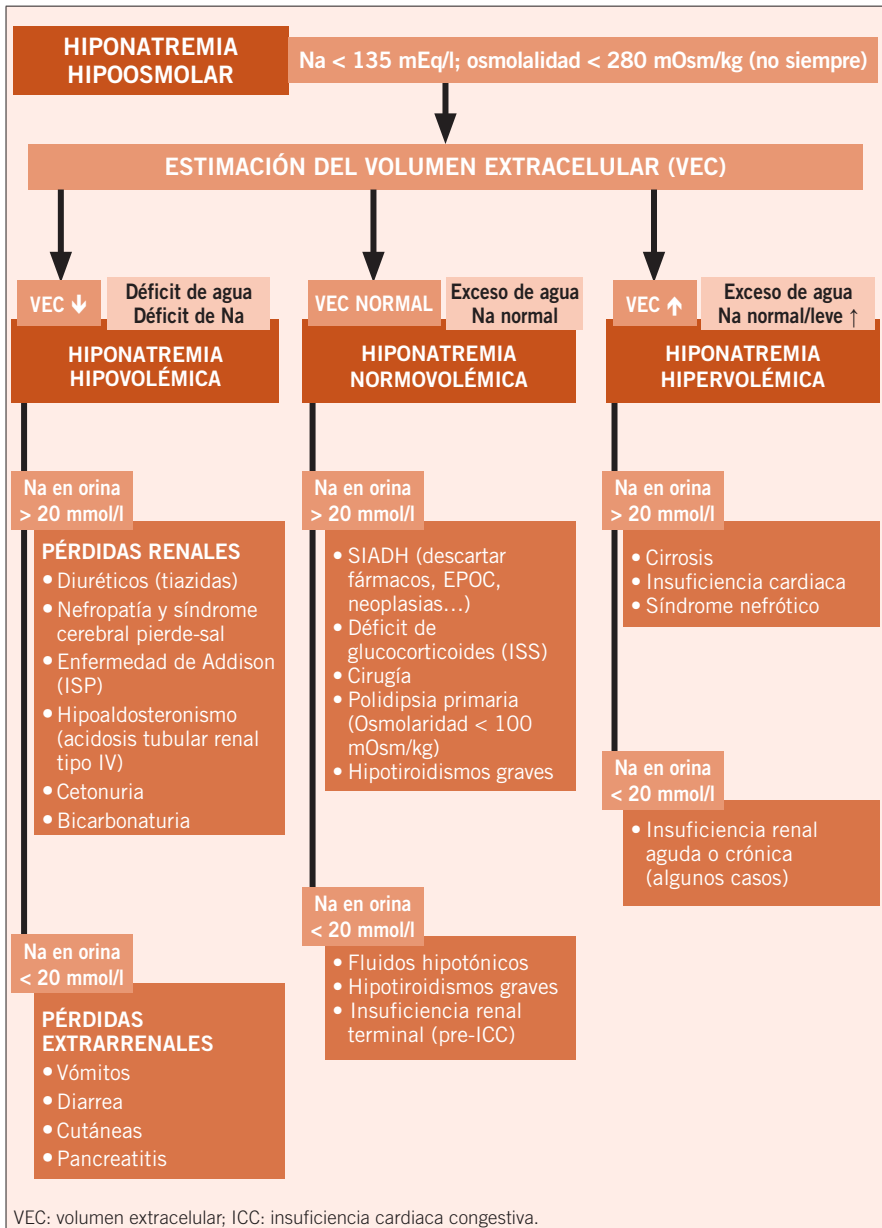


FIGURA 3. FÓRMULA MATEMÁTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA OSMOLARIDAD PLASMÁTICA

$$\text{Osm}_p = 2 \times \text{Na} + \text{BUN} / 2,8 + \text{glucemia} / 18$$

Nitrógeno ureico en sangre (BUN) y glucemia en mg/dl. Osm_p : osmolaridad plasmática.

la concentración real de sodio en estas condiciones (8), pues no hay una deficiencia real de sodio, sino una disminución de la proporción relativa en el plasma al aumentar la concentración de otras sustancias (lípidos y/o proteínas, según el caso). Hablaremos entonces de una situación de *pseudohiponatremia* (9). Otras situaciones, como la resección transuretral (por la administración de soluciones isotónicas sin sodio al espacio extracelular), también pueden provocar pseudohiponatremia.

Cuando existen determinadas sustancias en el espacio extracelular que se comportan como el sodio (osmóticamente activas, situación hiperosmolar), podemos ver que la concentración de estos solutos facilita el desplazamiento del agua desde el interior de la célula al espacio extracelular, que comparten con el sodio, lo cual provoca su mayor dilución (fenómeno conocido como hiponatremia traslocacional). Es el caso de sustancias como la glucosa, el manitol o el glicerol. La presencia concomitante de hiperglucemia y determinación de sodio baja debería ser

corregida teniendo en cuenta que por cada incremento de 100 mg/dl de glucemia el sodio plasmático disminuye en 1,6 mmol/l. El manitol hipertónico, o infusiones de maltosa o sucrosa junto con inmunoglobulinas intravenosas, también pueden provocar hiponatremia hipertónica en pacientes con insuficiencia renal (10).

En toda hiponatremia verdadera, hay un exceso de agua versus sodio. Y puede ser originada exclusivamente por un exceso de agua (como en el caso de las intoxicaciones agudas de agua o polidipsia primaria). Otras situaciones en las que el agua es el factor fundamental frente al sodio son aquellos casos de antidiuresis por AVP que no responden a inhibición osmótica (dolor, náuseas, SIADH, déficit de ACTH...). Salvo en potómanos (que también tienen hiponatremia verdadera) e intoxicados de agua sin náusea (que estimula la AVP), toda hiponatremia verdadera tiene AVP por medio. Pero también puede haber estados hipo e hipervolémicos con osmolaridades plasmáticas bajas. Por tanto, realmente, salvo para la definición del SIADH,

la osmolaridad plasmática por osmómetro no es un paso esencial para la clasificación de las hiponatremias. Si está baja, podemos estar frente a un estado euvolémico, hipo o hipervolémico; si está normal, frente a un estado hipo o hipervolémico; si está alta, frente a un hipo o hipervolémico.

Existen otras aproximaciones que consideramos más acertadas en las que, más que la osmolaridad plasmática, serán la tonicidad y la osmolalidad urinaria las que nos sirvan de referencia en el diagnóstico adecuado (nos dará idea de los niveles circulantes de AVP en base a los canales de aquaporina 2 funcionantes) (figura 3). A este respecto, hace 3 años la *European Hyponatraemia Network* propuso igualmente el empleo de dos algoritmos diagnósticos (dos aproximaciones distintas desde la nefrología y la endocrinología, respectivamente) en los que destacaban la estimación de la tonicidad, la osmolalidad urinaria y el volumen circulante efectivo junto a la concentración del sodio urinario más que la aproximación clásica en base a la osmolaridad plasmática (11).

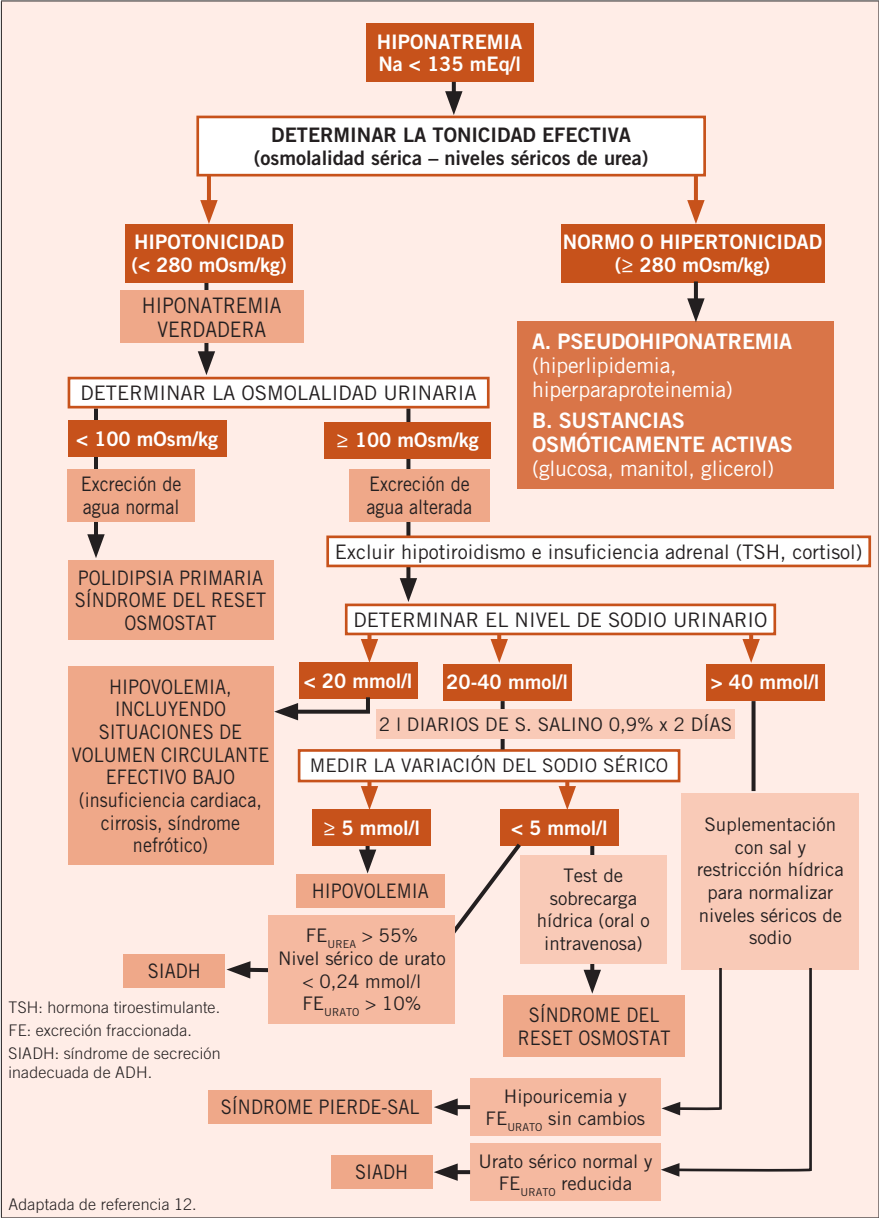
Osmolalidad total no siempre es equivalente a osmolalidad efectiva (tonicidad plasmática). Estos autores definen tonicidad sérica efectiva como la resta de la osmolalidad sérica medida menos los niveles séricos de urea: aunque la

urea contribuya en el valor de la osmolalidad en términos absolutos (determinada por osmómetro), realmente no es un osmol efectivo que ayude a retener el agua en el espacio extracelular, por lo que debe de ser excluida para evitar errores de interpretación al clasificar hiponatremias de acuerdo a su estado de osmolaridad (esto deberá ser tenido en cuenta a la hora de interpretar y valorar algoritmos diagnósticos en hiponatremias verdaderas que no hablan de tonicidad ni ajustan por niveles séricos de urea, como es el caso del algoritmo detallado en la figura 2).

Esta matización respecto a la urea nos sirve para recalcar el hecho de que **solo los solutos impermeables a la membrana celular que permanecen en el espacio extracelular son solutos “efectivos”**, capaces de crear gradientes y en consecuencia contribuir al movimiento osmótico del agua de un compartimento a otro (compartimento intra o extracelular).

En resumen y tras lo expuesto anteriormente, vemos que las clasificaciones en base a la osmolaridad tienen bastantes matices que limitan su aplicación universal. Autores como Runkle propugnan una aproximación en base a los estados de volumen efectivo circulante, que pasaremos a detallar a continuación (13).

FIGURA 4. CLASIFICACIÓN DE LA HIPONATREMIA ATENDIENDO A TONICIDAD EFECTIVA Y OSMOLALIDAD URINARIA



Tras descartar las situaciones de hipoosmolaridad y pseudohiponatremia, tanto si nos basamos en la orientación inicial proporcionada por el volumen efectivo circulante como por la osmolaridad, es preciso estimar el volumen extracelular y los iones en

Determinar el volumen circulante eficaz es fundamental y requiere la realización de una historia clínica rigurosa, en la que indagaremos sobre aspectos que sugieran pérdida de fluidos (vómitos, diarreas, aumento de diuresis por fármacos), posibles causas de secreción inadecuada de

TABLA 3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPONATREMIAS CON VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO BAJO

VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO BAJO									
CLASIFICACIÓN		EXAMEN FÍSICO			DATOS DE LABORATORIO				
Causas		Presión ocular	Presión venosa central	Ascitis, edemas	P _{Osm} (mOsm/kg)	U _{Na} (mmol/l)	U _{Osm} (mOsm/kg)	Urea Creatinina	Ácido úrico
HIPERVOLEMIA	• Insuficiencia cardíaca • Cirrosis • Hipoalbuminemia	↓	Puede estar ↑	Sí	Variable	< 20	Variable	↑	↑
HIPOVOLEMIA	No pérdidas urinarias de sodio: • Quemados, hemorragias, gastroenteritis, vómitos, pancreatitis, pobre ingesta de sodio	↓	↓	No	Variable	< 20	Variable	↑	↑
	Pérdidas urinarias de sodio: • Diuréticos, hipoadosteronismo, Addison, síndromes pierde-sal, bicarbonato	↓	↓	No	Variable	> 20	Normalmente > 250	↑	Normalmente ↑

Adaptada de referencia 13. P_{Osm}: osmolaridad plasmática medida; U_{Na}: sodio en orina; U_{Osm}: osmolaridad urinaria medida.

TABLA 4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS HIPONATREMIAS CON VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO NORMAL O ELEVADO

VOLUMEN CIRCULANTE EFECTIVO NORMAL O ELEVADO								
CLASIFICACIÓN	EXAMEN FÍSICO			DATOS DE LABORATORIO				
Causas	Presión ocular	Presión venosa central	Ascitis, edemas	P _{Osm} (mOsm/kg)	U _{Na} (mmol/l)	U _{Osm} (mOsm/kg)	Urea Creatinina	Ácido úrico
Insuficiencia renal (sin insuficiencia cardíaca)	N	N	Puede tener edemas	Variable	> 20	↑	↑↑	↑↑
Polidipsia primaria (peor en situaciones de estrés, baja ingesta de solutos)	N	N	No	↓	< 20 < 10	< 100	↓	↓
Intoxicación aguda de agua (puede estimular vasopresina vía náusea)	N	N	No	↓	Variable	Variable	↓	↓
Baja ingesta de sodio/ solutos, con adecuada ingesta de líquidos	N	N	No	↓	< 20	Variable	Variable	Variable
En relación a la ADH: SIADH, NSIAD, déficit posquirúrgico de ADH, náuseas, vómitos, dolor	N	N	No	↓	> 40 si adecuada ingesta de sodio	> 100	↓	↓
Otros: tiazidas, hipotiroidismo severo	N	N	No	↓	Generalmente > 40	> 400	↓	↓
Adaptada de referencia 13. P _{Osm} : osmolaridad plasmática medida; U _{Na} : sodio en orina; U _{Osm} : osmolaridad urinaria medida. ADH: hormona antidiurética; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de ADH; NSIAD: síndrome nefrogénico de inapropiada antidiuresis.								

hormona antidiurética (ver apartado correspondiente) y datos sugerentes de insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo.

En cuanto a la exploración física, debemos buscar tanto signos de depleción como de sobrecarga, si bien hay que tener en cuenta que por las características del paciente anciano el signo del pliegue o la tonicidad del globo ocular pueden no ser significativas

(principalmente por la pérdida de hidratación de la piel, de la grasa subcutánea y de las fibras colágenas, junto a un notable incremento de la elastina) (14). De igual forma, la presencia de hipotensión ortostática puede estar condicionada por múltiples patologías subyacentes en el anciano distintas de la depleción de volumen (15). Así, prestaremos un mayor valor a signos como la sequedad de la mucosa sublingual, la presión venosa (dismi-

nuida o incrementada), la presencia de edemas periféricos, ascitis u otros datos de insuficiencia cardiaca congestiva (sobrecarga).

Las principales causas de hiponatremia atendiendo al volumen extracelular quedan recogidas en la tabla 5 y también en la figura 2.

HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA

Engloba a aquellas situaciones en las que el volumen extracelular está disminuido y se asocian pérdidas tanto de agua como de sodio, con signos de deshidratación a la exploración física. Pueden tener su origen tanto

en causas renales como en causas extrarrenales.

- En las hiponatremias verdaderas hipovolémicas, un sodio urinario por encima de los 20 mmol/l sugiere pérdidas renales de sodio, ya sean por el uso de diuréticos, la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipoaldosteronismo o síndromes pierde-sal centrales o renales. Las hiponatremias relacionadas con fármacos serán tratadas en el capítulo correspondiente de situaciones especiales.

La insuficiencia suprarrenal primaria (ISP) en el anciano es una patología compleja y en muchas

TABLA 5. PRINCIPALES CAUSAS DE HIPONATREMIA VERDADERA ATENDIENDO AL VOLUMEN EXTRACELULAR (VEC)

VEC disminuido
• Pérdidas gastrointestinales: vómitos, diarrea, hemorragia, obstrucción intestinal. • Pérdidas renales: uso de diuréticos, nefropatía pierde-sal, enfermedad de Addison, hipoaldosteronismo. • Pérdidas cutáneas: ejercicio intenso, quemaduras, fibrosis quística. • Síndrome cerebral pierde-sal.
VEC normal
• Potomanía. • Sobrecarga de líquidos hipotónicos. • Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (ADH). • Hipotiroidismo. • Déficit de glucocorticoides. • Ajuste del osmostato.
VEC elevado
• Insuficiencia cardiaca. • Cirrosis hepática. • Síndrome nefrótico (hipoalbuminemia severa asociada). • Insuficiencia renal.

ocasiones olvidada que puede precipitar una situación de hiponatremia por varios mecanismos. Con una sintomatología insidiosa y poco específica a la que se asocia una baja incidencia, a menudo tiene un desenlace fatal y es diagnosticada *post mortem* (16). A consecuencia del déficit de mineralocorticoides y los bajos niveles de aldosterona, **se favorece la hiperpotasemia y la acidosis metabólica**, con pérdidas de sodio a través de la orina y depleción de volumen. La falta de glucocorticoides provoca a su vez un aumento de la producción de ADH (una de las funciones del cortisol, aquí ausente, es inhibir la secreción de ADH). Por otro lado, también la ausencia de glucocorticoides afecta a la perfusión renal, con disminución del gasto cardíaco como principal consecuencia hemodinámica, lo que produciría una liberación vía estimulación de barorreceptores carotídeos de ADH (no mediada por osmosis) (17). En las situaciones de **insuficiencia suprarrenal secundaria (ISS)**, con **déficit de corticotropina (ACTH) hipofisaria u hormona liberadora de corticotropina (CRH) hipotalámica**, existirá un defecto de glucocorticoides con habitual integridad de la producción de mineralocorticoides, por lo que tendremos un perfil distinto en caso de hiponatremia, en el que destacaría como hallazgo clínico diferencial un estado euvolémico (tabla 6).

Una de las partes importantes del buen control de **la enfermedad de Addison y otras alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal** es, además del correcto tratamiento sustitutivo, proporcionar una dieta adaptada, comenzando por el consumo de hidratos de carbono que mantengan en el organismo glucemias constantes; se deben evitar los periodos de ayuno prolongado, recomendándose colaciones frecuentes. De igual forma, hemos de asegurarnos un consumo adecuado de sodio, que deberá ser aumentado en situaciones de ejercicio físico intenso, sudoración profusa u otras pérdidas, como en el caso de diarrea. El consumo de alimentos ricos en potasio debe ser restringido (tabla 7).

El hipoaldosteronismo (acidosis tubular renal tipo IV) es una causa de hiponatremia hipovolémica frecuentemente olvidada, a pesar de que puede estar presente hasta en el 3,8% de los pacientes hospitalizados, siendo una gran proporción de los mismos ancianos (19). Los pacientes, frecuentemente **hiperpotasémicos**, pueden asociar hiponatremia mediada por la acción de la ADH (cuando esta se eleva en respuesta a la hipovolemia); tras descartarse la presencia de una ISP, el gradiente transtubular de potasio debería ser observado, sospechándose tanto niveles bajos de aldosterona como resistencia a la acción de los mineralocorticoides (20).

TABLA 6. DIFERENCIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS ENTRE LA HIPONATREMIA DE LA INSUFICIENCIA SUPRARRENAL PRIMARIA Y SECUNDARIA

	Insuficiencia suprarrenal primaria (síndrome de Addison)	Insuficiencia suprarrenal secundaria
Etiología	• Autoinmune (principal), asociada o no a un síndrome poliglandular. • Tuberculosis. • Otras: infecciones fúngicas, vascular, VIH, metástasis, infiltrativas (amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis).	• Suspensión de tratamiento prolongado con corticoides. • Cirugía hipofisaria o suprarrenal en síndrome de Cushing. • Tumores hipofisarios, craneofaringioma, metástasis en sistema nervioso central (SNC). • Necrosis posparto, apoplejía hipofisaria. • Infiltrativas (igual que en la primaria). • Infecciosas. • Silla turca vacía.
Volemia	Hipovolemia	Euolemia
Potasio en plasma	Normal o ↑	Normal
Sodio en orina	> 20 mmol/l	> 20 mmol/l
Osmolalidad en plasma	↓	↓
Osmolalidad en orina	↑	↑
Gases arteriales	Acidosis metabólica	Normal
Ácido úrico	Normal o ↑	Normal o ↓

Tanto la nefropatía pierde-sal asociada a la insuficiencia renal grave como la acidosis tubular proximal en insuficiencia renal moderada cursan ambas con concentraciones de sodio urinario elevadas. Es importante matizar que, debido al envejecimiento renal, la atrofia y fibrosis tubular e intersticial condicionan tanto una absorción y ex-

creción de sodio reducidas como una menor capacidad de concentración y dilución de la orina, favoreciendo las situaciones de depleción y sobrecarga, la deshidratación y la hiponatremia (21).

El síndrome pierde-sal central (SPSC), con múltiples variaciones a lo largo de los últimos 60 años, es

TABLA 7. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS PRINCIPALES PARA PACIENTES QUE PRECISAN RESTRICCIÓN DE POTASIO EN DIETA

Alimentos desaconsejados
• Cereales integrales, avena en copos y muesli. Soja seca. • Acelgas, cardo, chirivía, calabaza, brócoli, espinacas, coles de Bruselas, conservas vegetales y encurtidos. • Uva negra, grosellas, melón, chirimoya, aguacate, zumos de tomate o melocotón, coco, castañas, plátanos, frutos secos (piñones, pipas, avellanas, almendras, pistachos) y frutas desecadas (higos, dátiles, orejones, ciruelas pasas). • Patatas fritas de bolsa, aperitivos salados y bollería industrial.
Otras recomendaciones
• Para disminuir la cantidad de potasio en frutas y verduras, aplicar técnicas de remojo (trozos pequeños de alimentos en agua durante 12-24 horas) o doble cocción (desechar el agua en la que hervimos alimentos cuando esta comience a hervir, terminando la cocción en otra agua hirviendo, que igualmente se desechará cuando la cocción finalice). • Las verduras congeladas tienen una menor proporción de potasio respecto a verduras frescas. • Desalar los alimentos enlatados manteniéndolos en remojo 2 o 3 horas antes de consumirlos. • Cocinar frutas o consumirlas en conserva (sin su jugo) reduce el consumo de potasio. • Las llamadas sales “de régimen” pueden contener altas concentraciones de potasio (evitar). • Evitar carne de vacuno frente a otras carnes o pescados, así como el hígado, jamón cocido o serrano, sobrasadas o salamis. El preparar carnes al horno no disminuye el contenido de potasio de las mismas respecto de otras cocciones.
Adaptada de referencia 18.

considerado en la actualidad como el causante de hiponatremia e hipoosmolaridad en situaciones neurológicas agudas tan diversas como la hemorragia subaracnoidea, la neurocirugía o la meningoencefalitis (22). Estas pérdidas de sodio se han intentado explicar tanto por la secreción del péptido cerebral natriurético como por una menor actividad simpática renal que influiría directamente en la secreción de la renina (lo que justificaría a su vez los mayores niveles de sodio,

fosfato y ácido úrico en orina, la falta de respuesta a la depleción de volumen a nivel del eje renina-aldosterona y la ausencia de hipopotasemia asociada a un mayor flujo de sodio por el túbulo distal). A diferencia de lo que ocurre con la secreción inadecuada de ADH, **la corrección de la natremia no normaliza los niveles bajos de ácido úrico en sangre**, lo cual puede ser empleado en el diagnóstico diferencial de ambas entidades (23).

- Las hiponatremias hipovolémicas con sodio urinario por debajo de los 20 mmol/l orientan a pérdidas extrarrenales, entre las que destacan las pérdidas digestivas (vómitos, diarrea), las pérdidas cutáneas o la presencia de un tercer espacio (en ascitis, pancreatitis, quemaduras importantes, traumas musculares). En estas situaciones, el estímulo de la secreción de vasopresina (ADH) hace más permeables los túbulos renales distales para la reabsorción de agua, liberándose renina en respuesta a la baja perfusión renal y reteniéndose sodio a nivel renal (24).

HIPONATREMIA NORMOVOLÉMICA

En situaciones de hiponatremia con volumen extracelular normal existe una ganancia neta de agua, normalmente mediada por una secreción inadecuada de ADH. Una natriuria inferior a 20 mmol/l sugeriría la presencia de un hipotiroidismo severo (mixedema). Otras causas de hiponatremia euvolémica pueden ser los déficits de glucocorticoides de la insuficiencia suprarrenal secundaria o el hipocortisolismo, cuyos efectos ya hemos descrito.

El SIADH es la causa más común de hiponatremia en ancianos (25). Este síndrome se caracteriza por la insuficiente dilución de la orina en relación con la hipoosmolalidad plasmática, en ausencia de un descenso del

volumen circulante efectivo (26). El diagnóstico de este síndrome es principalmente un diagnóstico de exclusión, debiendo descartar antes situaciones de hipotensión arterial, insuficiencia renal, potomanía, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo y situaciones fisiológicas de liberación no osmótica de ADH (dolor mal controlado, ansiedad, náuseas o vómitos en el paciente quirúrgico) (27). En el SIADH, el descenso de la osmolalidad plasmática no se acompaña de la inhibición esperable en la secreción de vasopresina, sino que existe una reabsorción a nivel del túbulo colector renal de agua libre, lo que redundaría en mayor hemodilución, hiponatremia y osmolalidad urinaria elevada (28).

Los criterios diagnósticos del SIADH quedan reflejados en la tabla 8.

La etiología del SIADH es múltiple; se ha vinculado a pacientes con patologías pulmonares crónicas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma o la fibrosis quística, aduciendo múltiples explicaciones etiopatogénicas, como alteraciones en el umbral de respuesta de los osmorreceptores (el también llamado reset osmostat, a consecuencia del cual en situaciones de hipoosmolalidad plasmática se mantiene inalterada la secreción de ADH), efectos sobre los barorreceptores o una mayor liberación de ADH asociada a la hipercapnia.

TABLA 8. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SIADH

Criterios principales
• Hiponatremia hipoosmolar (sodio plasmático < 135 mEq/l y osmolalidad plasmática < 275 mOsm/kg). • Volumen extracelular normal. • Osmolalidad urinaria elevada (> 100 mOsm/kg). • Sodio urinario inapropiadamente elevado (> 40 mEq/l si el consumo de agua y sal es normal). Generalmente, la suma del sodio y el potasio urinarios es mayor que el valor del sodio plasmático. • Descartar la presencia de hipotiroidismo o déficit de glucocorticoides. • Descartar el uso reciente de tratamiento diurético.
Criterios suplementarios
• Test de sobrecarga de agua: se administran 20 ml por kilo de peso en 4 horas. Se considera positivo si el paciente es incapaz de eliminar el 90% del agua ingerida y/o no disminuye su osmolalidad urinaria a < 100 mOsm/kg. • Niveles de ADH inapropiadamente elevados no congruentes con la osmolalidad plasmática en ese momento. • No mejoría de la natremia con la administración de sueros salinos isotónicos, aunque sí con restricción de líquidos. • Uricemia < 4 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre (BUN) < 10 mg/dl y excreción fraccional de sodio > 1%.
Adaptada de referencias 29 y 30.

Igualmente, el SIADH se ha asociado a la presencia de tumores, de entre los que destacan el carcinoma microcítico de pulmón, tumores pancreáticos, genitourinarios (ovario, próstata, vejiga), sarcomas, mesoteliomas o linfomas. Existen múltiples fármacos que también pueden provocar este síndrome (ver apartado correspondiente) (31).

La diferenciación entre un SPSC y un SIADH en pacientes con patología neurológica no es un problema banal, pues un tratamiento

incorrecto puede agravar el estado de los mismos e incluso provocar la muerte. La restricción hídrica en pacientes con hemorragia subaracnoidea y SPSC puede favorecer el vasoespasmo, mientras que un aporte de soluciones salinas en el caso de un SIADH puede precipitar el edema cerebral. Compartiendo cifras similares de ADH, natremia, natruria, osmolaridad plasmática y urinaria y excreción fraccionada de sodio, diferenciar ambas entidades no siempre resulta sencillo (tabla 9).

TABLA 9. PRINCIPALES DIFERENCIAS CLÍNICAS Y ANALÍTICAS ENTRE EL SPSC Y EL SIADH

	SPSC	SIADH
Volumen extracelular (métodos isotópicos)	↓	Normal o ↑
Signos clínicos de depleción	Ocasionales	Ausentes
Hematocrito/albúmina sérica	Normal o ↑	Normal o ↓
Balance acumulativo sodio/agua	↓	Equilibrado
Presión venosa central	< 5 cc	> 5 cc
Excreción fraccionada de úrico tras corregir natremia	↑	Normal
Excreción fraccionada de fósforo	↑ (> 20%)	Normal
Respuesta de la hiponatremia al suero salino 0,9%	Corrección	Deterioro o igual
Péptido cerebral natriurético	↑	Normal o ↑
Adaptada de referencia 29.		

HIPONATREMIA HIPERVOLÉMICA

Existen ciertas patologías en las que el volumen extracelular se encuentra aumentado y hay hiponatremia asociada, siendo las principales la insuficiencia cardiaca, la cirrosis y la insuficiencia renal. En estas tres situaciones se produce retención de sodio (cifras de sodio urinario inferiores a 20 mmol/l), pero más aún reabsorción de agua, lo que implica que en el balance global se produzca la hiponatremia (32). A pesar de este aumento del volumen extracelular, el volumen circulante eficaz a nivel arterial se encuentra disminuido, lo que justifica que se activen los mecanismos renales de reabsorción de agua y sodio, pero también la sensación de sed y liberación de

ADH, que redundan en la recuperación a nivel renal de agua libre, perpetuando y agravando el cuadro clínico. Además, los niveles de ADH se modifican según la gravedad del cuadro precipitante, por lo que la severidad de la hiponatremia detectada es un factor pronóstico importante (11).

BIBLIOGRAFÍA

1. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. Semin Nephrol. 2009;29:227-38.
2. Alcázar R, Tejedor A, Quereda C. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. Nefrología Sup Ext. 2011;2(6):3-12.
3. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and

- treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29(Supl. 2):i1-39.
4. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):196-215.
 5. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):471-503.6.
 6. Rasouli M, Kalantari KR. Comparison of methods for calculating serum osmolality: multivariate linear regression analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43(6):635-40.
 7. Dorwat WV, Chalmers L. Comparison of methods for calculating serum osmolality from chemical concentrations, and the prognostic value of such calculations. *Clin Chem*. 1975;21:190-4.
 8. Dimeski G, Barnett RJ. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. *Critical Care and Resuscitation*. 2005;7:12-5.
 9. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38:50-7.
 10. Albalade M, Alcázar R, Aroyo R, De Sequeira P. Alteraciones del sodio y del agua. En: *Nefrología al día*. Lorenzo G, López JM, De Francisco AL, Hernández D, editores. 1.ª edición. Barcelona: Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología, 2010.
 11. Thompson C, Berl T, Tejedor A, Johannsson G. Differential diagnosis of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;(Suppl 1.):S7-15.
 12. Milonis HJ, Liamis GJ, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ*. 2002;166(8):1056-62.
 13. Runkle I, Gómez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, De Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2005;25:31-52. DOI:10.1017/S0959259814000197.
 14. Uitto J. The role of elastin and collagen in cutaneous aging: intrinsic aging versus photoexposure. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(2 Supl.):s12-6.
 15. Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension: Mechanisms, Causes, Management. *J Clin Neurol*. 2015;11(3):220-6.
 16. Belchetz PE, Hammond P. Adrenal and pituitary disorders. En: *Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. Fillit HM, Rockwood K, Woodhouse K, editores. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2010;130-6.
 17. Arlt W. The approach to the adult with newly diagnosed adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(4):1059-67.
 18. Patiño B, Villanueva M, Bañón A, González JD, Cortes P. Guía de alimentación para pacientes renales. González E, coordinador. Asociación de ayuda al enfermo renal. Disponible online en: <https://nefrosan.com/san/> (Sociedad Andaluza de Nefrología. Último acceso: noviembre de 2015).
 19. Haas CS, Pohlenz I, Lindner U, Muck PM, Arand J, Suefke S, Lehnert H. Renal tubular acidosis type IV in hyperkalaemic patients - a fairy tale or reality? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):706-11.
 20. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):424-6.
 21. Fernández-Vega F, Marín-Iranzo R. Función renal en el anciano: el pago del tiempo. *Hipertens riesgo vasc*. 2009;26(1):2-6.

22. Cerdá-Esteve M, Cuadrado-Godia E, Chillarón JJ, Pont-Sunyer C, Cucurella G, Fernández A, et al. Cerebral salt wasting syndrome: review. *Eur J Intern Med.* 2008;19:249-54.
23. Corral I, Quereda C. Hiponatremia y sistema nervioso. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):48-60.
24. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:1820-32.
25. Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):349-70.
26. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Med Clin (Barc).* 2013;141(11):507.e1-10.
27. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010;57(Suppl. 2):30-40.
28. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42(5):790-806.
29. Alcázar R, Albalade M, Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):75-83.
30. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Korzelius C, Schrier R, Sterns R, Thompson C. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126:S1-42.
31. Burguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, Del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):13-20.
32. Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a Little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med.* 2004;71(8):639-50.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL ANCIANO

DR. JOSÉ GUTIÉRREZ RODRÍGUEZ

PUNTOS CLAVE

- La hiponatremia es el trastorno hídroelectrolítico más frecuente en el paciente anciano.
- Puede cursar con un espectro clínico que va desde la ausencia de síntomas hasta la muerte del paciente.
- La intensidad y la rapidez de instauración determinarán la gravedad clínica.
- En la práctica clínica diaria, una hiponatremia crónica de intensidad leve suele pasar desapercibida.
- En el paciente anciano la patogénesis es multifactorial, por lo que la sintomatología se confunde con la de las enfermedades que la originan.
- En estos pacientes puede presentarse de forma atípica como un síndrome geriátrico (alteración de la marcha, caídas, delirium...).
- La suma de todas estas características condicionan su infradiagnóstico y un retraso en la implementación de medidas terapéuticas.

- El infradiagnóstico y el retraso en el tratamiento nos conducen a un aumento del riesgo de deterioro funcional y de las situaciones de dependencia.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes mayores son más vulnerables a presentar hiponatremia, ya que el envejecimiento se acompaña de una serie de cambios fisiológicos que modifican los mecanismos homeostáticos y alteran la capacidad de respuesta ante situaciones estresantes.

El incremento de la respuesta a la vasopresina, el progresivo descenso en la tasa de filtrado glomerular, la disminución del agua corporal total y la mayor prescripción de fármacos, que como efecto secundario pueden causar un descenso del sodio en plasma, incrementan notablemente el riesgo de las personas mayores de presentar este problema hídroelectrolítico (1, 2).

■ CLASIFICACIÓN CLÍNICA

La hiponatremia cursa con un amplio espectro clínico que va desde una sintomatología muy sutil hasta una gravedad extrema, pudiendo llegar a condicionar la muerte del paciente (3, 4).

La gravedad clínica dependerá de dos factores: la intensidad y la rapidez de instauración. De esta forma, un pequeño descenso del nivel de sodio en sangre puede pasar totalmente desapercibido (5). Sin embargo, un descenso mayor o una reducción rápida suele asociarse a situaciones clínicas de gravedad y a un incremento de la mortalidad.

En base a estos conceptos, se ha definido la hiponatremia grave como aquella que cursa con un nivel de sodio en sangre inferior a 125 mmol/l e hiponatremia aguda como aquella que se instaura en menos de 48 horas (tabla 1).

La gravedad de la hiponatremia dependerá de su efecto directo sobre el sistema nervioso central. Así, un descenso intenso y agudo del nivel de sodio en sangre se acompañará de edema cerebral y de aumento de la presión intracraneal, que a su vez

condicionarán alteraciones neurológicas que cursarán con toda una serie de síntomas y signos.

Para comprender esta fisiopatología es importante saber diferenciar entre osmolaridad total y efectiva: la total se define como la concentración de todos los solutos en un peso de agua (mOsm/kg) y la efectiva se refiere al número de osmoles que contribuyen al movimiento del agua intra y extracelular (4).

Ante una situación de hiponatremia se crea una diferencia de osmolaridad efectiva entre las células del cerebro y el plasma, el agua se mueve desde el espacio extracelular al celular, las neuronas comienzan a “hincharse”, se produce edema cerebral y aparece la sintomatología referida.

Esto ocurre por lo general cuando la hiponatremia se desarrolla rápidamente y el cerebro tiene muy poco tiempo para adaptarse a la situación hipotónica. Por el contrario, cuando el desarrollo de este problema hidroelectrolítico es más lento y mantenido en el tiempo, el cerebro reduce el número de partículas osmóticamente activas dentro de sus células en un intento de restaurar el

TABLA 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA HIPONATREMIA

En función del nivel de Na en plasma	Entre 125-134 mmol/l	Leve-moderada
	Menor de 125 mmol/l	Grave
En función del tiempo de instauración	Menos de 48 horas	Aguda
	Más de 48 horas	Crónica

volumen celular (en su mayoría potasio y solutos orgánicos, como los aminoácidos). Dado que este proceso tarda unas 24-48 horas en completarse, se ha decidido establecer en 48 horas el umbral para distinguir entre hiponatremia aguda y crónica.

MANIFESTACIÓN CLÍNICA GENERAL

Como ya hemos visto, la hiponatremia es un trastorno del equilibrio del agua de nuestro organismo que conduce a un exceso relativo de agua corporal en comparación con el sodio total. Dependiendo de la velocidad de instauración y del grado de descenso del sodio, los síntomas pueden variar en un amplio espectro, cursando de forma inespecífica o con una sintomatología leve, moderada o grave (tabla 2).

Es preciso destacar que este trastorno electrolítico es la alteración metabólica que con mayor frecuencia se asocia a crisis convulsivas, que las crisis pueden ser tanto

focales como generalizadas y que suelen presentarse ante hiponatremias agudas e intensas, con niveles de sodio menores de 115 mmol/l.

Si bien los signos de la hiponatremia aguda (tanto leve como grave) han sido perfectamente establecidos, no ocurre lo mismo cuando hablamos de hiponatremia crónica.

Los pacientes que presentan hiponatremia crónica con un descenso leve-moderado del sodio en sangre (125-134 mmol/l) suelen considerarse asintomáticos en la práctica clínica diaria. Sin embargo, si estos mismos pacientes fueran evaluados de forma más meticulosa, se podrían describir anormalidades clínicas sutiles que, afectando al sistema neuromuscular, revocarían el diagnóstico de “hiponatremia asintomática” (5).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN EL ANCIANO

Las características especiales que adquiere la enfermedad en el anciano, entre las que destacan la

TABLA 2. CLÍNICA GENERAL DE LA HIPONATREMIA

Leve-moderada	• Náuseas. • Confusión. • Dolor de cabeza.
Grave	• Vómitos. • Distrés cardiorrespiratorio. • Somnolencia. • Convulsiones. • Coma (Glasgow ≤ 8).

pluripatología, la polifarmacia y la presentación “atípica”, son situaciones particulares, de sobra conocidas por los geriatras, que también pueden afectar al paciente anciano con hiponatremia, condicionando un infradiagnóstico y un retraso en la implementación de medidas terapéuticas.

Los adultos jóvenes suelen sufrir pocas enfermedades crónicas. Por ello, cuando les tratamos solemos hacerlo bajo una perspectiva “unicausal” y buscamos una causa para un conjunto de síntomas y signos. Por el contrario, cuando nos enfrentamos a un anciano enfermo debemos acercarnos con una visión “multicausal” y sospechar que la coexistencia de múltiples patologías crónicas puede condicionar que un síntoma esté causado por varias de ellas. De esta forma, aunque se ha descrito al síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) de origen idiopático como la principal causa de hiponatremia en los ancianos, en la mayoría de las ocasiones la patogénesis es multifactorial (6, 7).

Si una hiponatremia puede ser causada por varias enfermedades concomitantes, los síntomas asociados también pueden ser inducidos por ellas, dificultando la posibilidad de establecer una relación causal entre la hiponatremia y los síntomas que presenta el paciente. Es decir, será muy difícil establecer si los síntomas están siendo causados por la hipona-

tremia o si son las causas de hiponatremia las responsables de la aparición de esos síntomas.

Por otro lado, si al problema de la pluripatología añadimos el de la polifarmacia, estaremos contribuyendo a incrementar notablemente la confusión diagnóstica. Así, será bastante frecuente que un paciente que presente hiponatremia esté siendo tratado con diuréticos del asa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o neurolépticos. En este caso, la presencia de hipotensión, mareos, molestias gastrointestinales, ataxia de la marcha..., podrían ponerse en relación con los efectos secundarios de estos medicamentos, pero también con los signos clínicos de la hiponatremia.

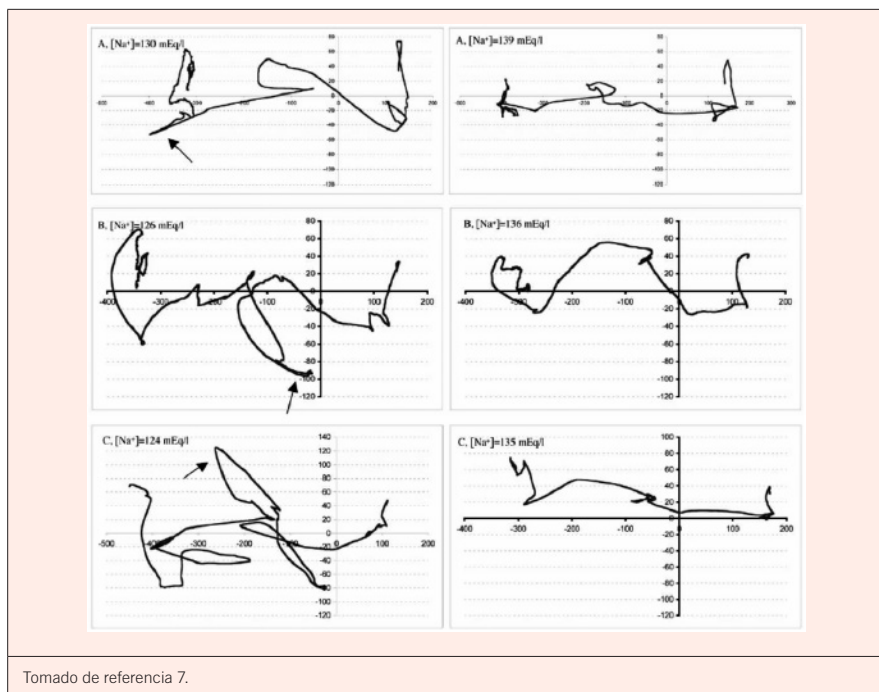
En el adulto joven, la enfermedad suele manifestarse de forma típica, entendiendo como tal la asociación de cada patología con una serie de manifestaciones clínicas bien definidas y una semiología perfectamente diferenciada. Sin embargo, en el paciente geriátrico se manifiestan de forma diferente, menos común, contribuyendo a lo que se ha denominado la presentación “atípica” de la enfermedad. De esta forma, si entre los pacientes mayores hospitalizados por enfermedad aguda seleccionamos aquellos que sufren una hiponatremia, más de la mitad de ellos presentarán manifestaciones “atípicas” que cursarán como un síndrome geriátrico:

alteración de la marcha (figura 1), caídas, delirium, deterioro cognitivo... (2, 5, 8). Así mismo, los pacientes con hiponatremia crónica leve muestran más incidencia de osteoporosis y más riesgo de sufrir fracturas óseas, deterioro funcional, inmovilismo, úlceras por presión y muerte (2, 9-11).

Si bien la pluripatología, la polifarmacia y la presentación “atípica” de la enfermedad pueden contribuir a infradiagnosticar la hiponatremia en el paciente anciano, en otros casos somos los propios clínicos los que

con una praxis no del todo ortodoxa favorecemos la persistencia en el tiempo de una hiponatremia crónica leve. En ocasiones, tras detectar una hiponatremia prescribimos una restricción de líquidos y, sin llegar a conseguir niveles normales de sodio en sangre, toleramos una hiponatremia estable con valores de sodio sérico por encima de 125 mmol/l. En muchas otras, nos encontramos pacientes mayores que, presentando uno o más diagnósticos principales que contribuyen a un nivel de sodio bajo en plasma (insuficiencia car-

FIGURA 1.



diaca, cirrosis, neumonía, SIADH idiopático, ictus, prescripción de carbamazepina, ISRS o diuréticos del asa...), son dados de alta de nuestros centros hospitalarios sin que en el informe se realice referencia alguna ni al diagnóstico secundario de hiponatremia ni al manejo terapéutico de la misma (12).

En el paciente anciano, el infradiagnóstico de este trastorno electrolítico puede motivar que se perpetúe en el tiempo y cause un incremento del riesgo de presentar alteraciones de la marcha, caídas o deterioro cognitivo, contribuyendo de forma directa a aumentar las situaciones de deterioro funcional y dependencia, a incrementar los costes sanitarios y sociales y a disminuir la calidad de vida de nuestros pacientes.

En resumen, podemos afirmar que la hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en el anciano, que puede acompañar a numerosas enfermedades graves con las que se entremezclan los síntomas y los signos, que por sí misma puede producir semiología neurológica, daño cerebral permanente y muerte y que, a pesar de que su detección es sencilla, todavía se dan casos de hiponatremia grave no diagnosticada o no referida, en los que no se instaura a tiempo un tratamiento médico adecuado, incrementando el riesgo de deterioro cognitivo, dependencia funcional y muerte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mount DB. The Brain in Hyponatremia: Both Culprit and Victim. *Semin Nephrol.* 2009;29:196-215.
2. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Internal Medicine Journal.* 2010;40:574-80. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2010.02217.x.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of hyponatremia. *Seminars in Nephrology.* 2009;29:227-38. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2009.03.004.
4. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *European Journal of Endocrinology.* 2014;170:G1-47. DOI: 10.1530/eje.13.1020.
5. B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *American Journal of Medicine.* 2006;119:71.e1-71.e8. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.026.
6. Hirshberg B, Ben-Yehuda A. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in the elderly. *Am J Med.* 1997;103:270-3.
7. Bissran H, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatremia; the role of pre-existing asymptomatic hyponatremia. *Intern Med J.* 2007;37:149-55.
8. Brouns SH, Dortmans MK, Jonkers FS, Lambooi SL, Kuijper A, HaaK HR. Hyponatraemia in elderly emergency department patients: A marker of frailty. *Journal Medicine.* 2014;72(6):311-7.
9. Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk

- factor for fractures: the Rotterdam Study. *Journal of Bone and Mineral research*. 2011;26:1822-8. DOI: 10.1002/jbmr.380.
10. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE. Hyponatremia-induced osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2010;25:554-63. DOI: 10.1359/jbmr.090827.
11. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte disorders in community subjects: prevalence and risk factors. *American Journal of Medicine*. 2013;126:256-63. DOI: 10.1016/j.amjmed.2012.06.037.
12. Decaux G. Is Asymptomatic Hyponatremia Really Asymptomatic? *American Journal of Medicine*. 2006;119(7A):S79-82. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.013.

HIPONATREMIA EN SITUACIONES ESPECIALES

DRA. CARMEN PABLOS HERNÁNDEZ

■ PUNTOS CLAVE

- Existen una serie de situaciones clínicas habituales en el anciano que están vinculadas a la hiponatremia y en cuya relación el clínico no suele reparar a menudo.
- El **síndrome geriátrico de las caídas**, con su importante morbi-mortalidad, está fuertemente asociado a la hiponatremia, incluso en estadios leves, por afectación principal del sustrato neural que actúa en el control del equilibrio (estático y dinámico). Es importante detectar y tratar estos trastornos antes de que la caída genere repercusiones físicas o psicológicas que impacten en la funcionalidad del anciano.
- La **yatrogenia** es común entre los ancianos, tanto por el mayor número de patologías crónicas que asocian como por fenómenos como variaciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, mal cumplimiento terapéutico y una falta de control estrecho del tratamiento que reciben.

Los fármacos pueden producir por diversos mecanismos una situación de hiponatremia, destacando aquellos que actúan como estimuladores

de la secreción de hormona anti-diurética (ADH), así como los que generan pérdidas directas de sodio o disminución a nivel renal de la capacidad de dilución de la orina.

Dentro del consumo de fármacos, las tiazidas pueden causar hiponatremia de manera muy relevante y por distintas vías; tanto es así que en ocasiones y ante determinados perfiles puede desaconsejarse su uso (anciano frágil).

- La evidencia experimental disponible a día de hoy nos indica que en el hueso existen una serie de alteraciones que lo predisponen a **la fractura** en situaciones de hiponatremia y que son adicionales a los factores de riesgo vinculados a caídas.
- Otras situaciones clínicas vinculadas a la hiponatremia que no debemos infraestimar en ancianos son **la desnutrición y el deterioro de funciones superiores**.

■ INTRODUCCIÓN

La clínica de la hiponatremia y sus repercusiones en general ya han sido suficientemente descritas en la lite-

ratura científica. Lamentablemente, debido a que tanto la prevalencia como la severidad de la hiponatremia en el anciano en la comunidad son menores que entre los ancianos hospitalizados (1), muchas veces sus consecuencias en el paciente ambulatorio, aunque igualmente importantes, no son tenidas en cuenta por los médicos que les atendemos.

Sin embargo, hay una serie de patologías, síndromes geriátricos o situaciones especialmente relevantes en el anciano que pueden estar influenciadas por la hiponatremia (aguda o crónica) y que deben ser consideradas cuando manejamos este perfil de pacientes. En este capítulo pasaremos a describir las más importantes.

■ HIPONATREMIA Y CAÍDAS

Las caídas suponen un problema de primer orden dentro de la patología geriátrica y son una de las principales causas de lesiones, incapacidad e incluso muerte en este grupo de población. Constituyen a su vez el paradigma más característico de los llamados síndromes geriátricos (2).

Este *gigante de la geriatría*, que ya lo era desde los inicios de la especialidad (3), ha cobrado renovada importancia de la mano de otros dos síndromes identitarios dentro de la geriatría más reciente: la fragilidad y la sarcopenia. Si pensamos en el diagnóstico de la fragilidad dentro

de población anciana, existe una evidente relación entre fragilidad y caídas, siendo estas últimas uno de los marcadores clínicos más frecuentemente invocados como determinante de anciano frágil (4). Por su parte, la sarcopenia lleva implícita no solo pérdida de masa muscular, sino también de fuerza, precipitando un progresivo deterioro funcional y de la movilidad, lo que en definitiva desemboca en un riesgo aumentado de caídas (5).

La caída en el anciano, lejos de ser un hecho banal, mantiene un estrecho vínculo con discapacidad y dependencia de terceros. Por el elevado coste personal, familiar, social y económico de las caídas, las autoridades sanitarias deberían considerar las mismas como un problema de salud pública de primer orden.

Y es aún más alarmante cuando, atendiendo a las estimaciones poblacionales, se calcula que un tercio de los mayores de 65 años que residen en la comunidad sufre, al menos, una caída al año (6), cifra que aumenta a uno de cada dos sujetos si nos fijamos en los mayores de 80 años (7).

En España hay estudios que muestran que el 25,1% de los hombres y el 37% de las mujeres residentes en la comunidad y mayores de 65 años presentan, al menos, una caída al año (el 3,8% de los hombres y el 10,9% de las mujeres de este estudio se habían caído más de una vez) (8).

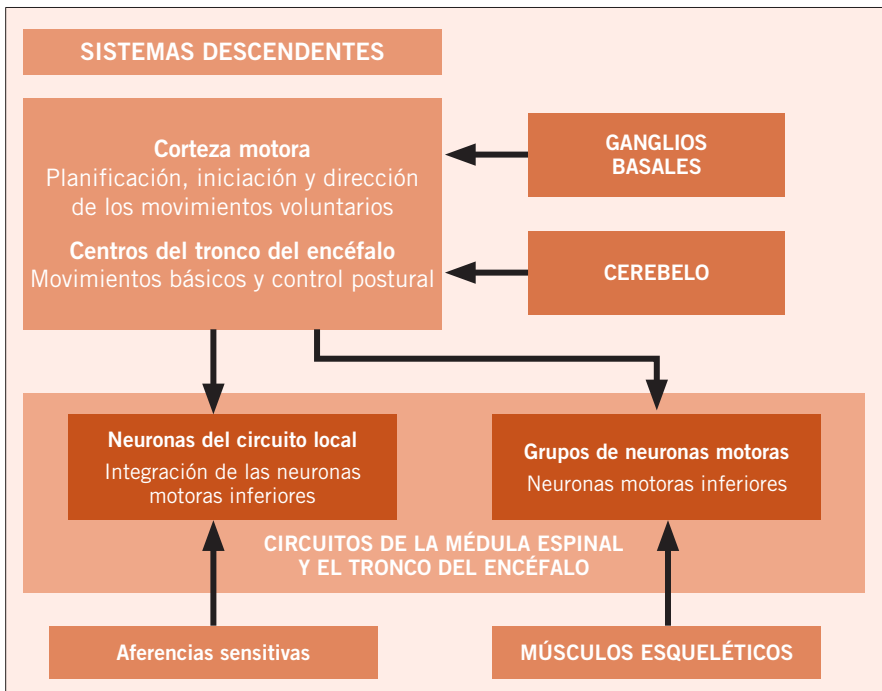
Las caídas constituyen el tipo de accidente más frecuente y letal en las personas mayores (9).

Clásicamente, los factores responsables de las caídas se han dividido para su estudio y sistematización en factores extrínsecos (relacionados con el entorno) e intrínsecos (relacionados con el paciente). A su vez, síndromes geriátricos distintos de las caídas (deterioro cognitivo, incontinencia, polifarmacia) y diversas condiciones ambientales pueden predisponer a las mismas (10). La contribución relativa de

cada factor de riesgo al control del equilibrio y las caídas difiere según la situación médica individual subyacente, la situación funcional y la presencia de institucionalización (11, 12).

La hiponatremia actúa fundamentalmente alterando el sustrato neurológico, que es el responsable último de la integración de los sistemas de aferencias y de elaboración de patrones de respuesta motora que nos ayudan a mantener el equilibrio tanto estático como en tareas que implican movimiento (figura 1).

FIGURA 1. ESTRUCTURAS NEURALES IMPLICADAS EN EL MANTENIMIENTO DEL EQUILIBRIO Y LA MARCHA (13)



Existe un gran porcentaje de pacientes con caídas de repetición (más de 2/3) que tienen al menos algún factor de riesgo de causa neurológica (14), algo que ya intuía Sir Bernard Isaacs, quien llegó a proponer a las caídas como un indicador de pérdida de reserva cerebral (15). La mal llamada “hiponatremia asintomática” puede estar detrás de un peor funcionamiento y coordinación de estas estructuras neuronales, situación que en ocasiones el clínico no entrenado pasa por alto o para las que, directamente, no dispone de herramientas diagnósticas adecuadas. Tampoco podemos olvidar que la polifarmacia, gran causa de hiponatremias en el anciano, como más adelante comentaremos, es también un importante factor de riesgo para caídas (16).

Hay bastantes evidencias disponibles que demuestran la relación entre sodio y caídas. Las puntuaciones de los test clínicos que evalúan equilibrio y marcha en pacientes hiponatémicos, aun en condiciones de hiponatremia leve, son peores que las obtenidas por sujetos eunatémicos (lo mismo ocurre con la velocidad de la marcha) (17). A su vez, el riesgo de caídas es mayor en los pacientes con una menor velocidad de la marcha (18) y una peor ejecución de los test clínicos, entre los que destacan el *Timed Up and Go* (19) o el test de Tinetti (20).

Por todo ello no es de extrañar que en los estudios poblacionales desti-

nados a estudiar la hiponatremia y sus repercusiones clínicas, esta se haya revelado como un importante factor de riesgo para caídas (21). Más importante aún es destacar que la corrección de la hiponatremia mejora el patrón de marcha y equilibrio de estos individuos, una razón de peso para tomarse en serio este trastorno (22).

■ HIPONATREMIA Y SALUD ÓSEA

La asociación entre hiponatremia y salud ósea se detectó de manera incidental hace años en estudios en los que se analizaban subpoblaciones hiponatémicas desde la óptica de la comorbilidad general (23).

Más adelante, los primeros estudios que analizaban específicamente el riesgo de fractura asociado a hiponatremia lo hicieron desde la perspectiva clínica de las caídas; estos estudios pioneros hallaron que la hiponatremia, en su mayoría inducida por fármacos o secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), tenía un riesgo de fracturas atribuible del 9,20% (95%CI: 5,54-12,86). Este aumento del riesgo era justificado por el mayor riesgo de caída e inatención generados por la hiponatremia (por lo general leve y considerada “asintomática”, en torno a 131 mEq/l de media) (24).

Existe, sin embargo, cierta controversia respecto a cuáles son los mecanismos por los cuales la hiponatremia se asocia a las fracturas, pues atribuir exclusivamente la relación entre sodio y fracturas al vínculo común de las caídas podría estar infraestimando el efecto de la hiponatremia sobre el hueso.

Paralelamente a los estudios de enfoque clínico, algunos autores han desarrollado líneas de investigación que sugieren que la mayor aparición de fracturas puede estar asociada al efecto directo de la hiponatremia crónica sobre el tejido óseo. Investigadores de la Universidad de Georgetown han demostrado en modelos murinos de SIADH una mayor resorción y aumento general del catabolismo óseo frente a ratas normonatremicas (el estudio histomorfométrico óseo de estos animales reveló un aumento de las poblaciones de osteoclastos de entre 5 y 10 veces en fémur, tibia y vértebra) (25). Esta explicación es biológicamente plausible como respuesta a situaciones de hiponatremia crónica: no debemos olvidar que cerca del 30% del sodio corporal total se almacena en la matriz ósea extracelular junto a fósforo y calcio, siendo liberado durante el fenómeno de resorción (26).

Estos mismos autores han demostrado con posterioridad una mayor actividad y proliferación osteoclástica en cultivos celulares *in vitro*, que parece estar proporcionalmente asociada a las concentraciones de

sodio más que a la situación hipoosmolar *per se* (27).

A este respecto, el estudio Rotterdam, que constató sobradamente la relación entre mortalidad e hiponatremia, también demostró un mayor número de fracturas vertebrales y no vertebrales en pacientes con hiponatremia leve frente a normonatremicos. Sin embargo, no hallaron una menor masa ósea mediante densidad mineral ósea (DMO) en los pacientes con hiponatremia leve. Lo interesante de este estudio es que el riesgo aumentado de fractura era independiente de presentar o no caídas recientes, por lo que apuntaban directamente a un posible efecto del sodio bajo y sostenido sobre la calidad ósea (21).

■ HIPONATREMIA Y FÁRMACOS

La polifarmacia es un síndrome geriátrico especialmente relevante en población anciana. El elevado consumo de fármacos derivado de la aparición de enfermedades que precisan ser tratadas, unido a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos con la edad, propician la aparición de iatrogenia y un gran número de reacciones adversas a múltiples medicamentos (28).

Cuando hablamos de fármacos y sodio es importante resaltar que existen otros mecanismos adicionales distintos del desarrollo de un SIADH que la pueden desencadenar (tabla 1).

TABLA 1. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE HIPONATREMIA ASOCIADA A FÁRMACOS

POR PRODUCCIÓN DE UN SIADH
Fármacos de acción sobre el sistema nervioso central
• Antipsicóticos. • Antidepresivos tricíclicos o ISRS. Venlafaxina, mirtazapina, duloxetine. • Anticonvulsivantes (carbamazepina, oxcarbamazepina, ácido valproico). • Narcóticos y analgésicos (morfina, AINE). • Alucinógenos (NMDA).
IECA
• Enalapril, captopril, lisinopril, ramipril...
Antineoplásicos
• Vincristina, vinblastina, ciclofosfamida.
Oxitocina y análogos de la vasopresina
• Desmopresina, lisina vasopresina.
Sulfonilureas
• Clorpropamida.
Hipolipemiantes
• Clofibrato.
POR PÉRDIDAS DE SODIO
Diuréticos tiazídicos
• Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, clorotiazida.
Diuréticos de asa
• Furosemida, torasemida.
Diuréticos osmóticos
• Manitol, urea, glucosa.
POR DETERIORO DE LA CAPACIDAD DILUCIONAL RENAL
Diuréticos tiazídicos
• Hidroclorotiazida, clortalidona, indapamida, metolazona, clorotiazida.
ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. NMDA: N-metil 3,4 metilendioxianfetamina (éxtasis). IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. AINE: antiinflamatorios no esteroideos.
Adaptada de referencia 29.

Y dentro de los fármacos, como no podía ser de otra manera, una de las familias más importantes en el desarrollo de hiponatremia iatrógena son los diuréticos, clásicos responsables de un gran número

de hiponatremias moderadas y severas en pacientes hospitalizados (30). Los principales mecanismos productores de hiponatremia en los diuréticos vienen resumidos en la tabla 2.

TABLA 2. MECANISMOS PRODUCTORES DE HIPONATREMIA POR DIURÉTICOS (31)

MECANISMOS PRODUCTORES DE HIPONATREMIA POR DIURÉTICOS
1. Depleción de volumen que estimula la ADH (ácido úrico plasmático > 4 mg/dl).
2. Estimuladores de la sed.
3. Pérdida de solutos importantes (sodio, potasio) a nivel renal.
4. Hipopotasemia con salida de potasio a nivel extracelular y entrada del sodio.
5. Hipomagnesemia.
6. Inhibición de la dilución urinaria al rebajar la reabsorción de cloruro sódico en el túbulo renal.
7. Exceso de ADH (ácido úrico plasmático < 4 mg/dl).
ADH: hormona antidiurética.

Aunque en muchas ocasiones existen varias causas subyacentes que justifican la hiponatremia en el anciano, no podemos pasar por alto que, cuando el anciano se encuentra hospitalizado o institucionalizado, los fármacos adquieren mucha más relevancia. En concreto, las tiazidas son uno de los diuréticos más comúnmente asociados a pérdidas de sodio, generando elevados costes económicos y de morbi-mortalidad (32). Aunque incapaces de concentrar la orina como los diuréticos de asa, las tiazidas afectan a la capacidad dilucional renal inhibiendo el transporte de sodio y cloro a nivel cortical, estimulando la liberación de ADH, disminuyendo el filtrado glomerular efectivo y aumentando la reabsorción de agua a nivel proximal (33). Su bajo precio y la generalización de su uso como tratamiento antihipertensivo de primera línea han propiciado la aparición de un mayor número de hipona-

tremias, que de acuerdo a las series consultadas pueden alcanzar una prevalencia de hasta el 30% de sus consumidores (siendo de estos casos el 88% hiponatremias moderadas o severas) (34). Es por estos motivos que algunos autores recomiendan que las tiazidas sean directamente evitadas en ciertos perfiles de pacientes, entre los que destaca el anciano frágil (35).

HIPONATREMIA Y ESTADO NUTRICIONAL

La desnutrición es una causa muy común de dependencia física en el anciano, generando tanto un mayor gasto sanitario como mayor comorbilidad en estancias hospitalarias que, como consecuencia de la malnutrición, también se prolongan. Constituye pues un importante problema sanitario, incluso en los países desarrollados (36).

A pesar de su elevada prevalencia, la importancia de la desnutrición proteica asociada a los ancianos con hiponatremia suele ser infraestimada por el clínico. Actualmente existen fórmulas de corrección para las determinaciones indirectas del sodio que tienen en cuenta parámetros nutricionales como las grasas o proteínas totales en sangre (figura 2).

Runkle y colaboradores, en una reciente actualización, han puesto de relieve la importancia del estado nutricional en la valoración del anciano hiponatémico, en el cual la ausencia de ajuste por estos parámetros puede enmascarar la severidad de la hiponatremia o incluso el diagnóstico mismo (38).

■ HIPONATREMIA Y FUNCIÓN MENTAL

Tradicionalmente se ha asumido que la aparición de sintomatología neurológica en relación al sodio es más severa y determinante en aquellos descensos de natremia más rápidos y acusados; además, el anciano estaría “mejor protegido” de determinadas complicaciones como la herniación

cerebral, pues un cerebro más atrófico o involucionado implicaría más espacio intracraneal para contrarrestar los efectos del edema cerebral (39, 40). Sin dejar de ser cierto, esto ha favorecido la idea errónea de que la hiponatremia, cuando es leve, es totalmente asintomática y no tiene repercusiones en la función mental del anciano.

En estudios recientes en los que se analizan los efectos de la hiponatremia leve, supuestamente asintomática, desde el punto de vista de la marcha y en los que además se realizaban a los participantes test atencionales, se encontraron no solo repercusiones motoras, sino una menor velocidad de respuesta y una tasa aumentada de errores en tareas puramente mentales (22). Los umbrales de aparición de estos déficits en lo que a síntomas mentales se refiere fueron establecidos en estudios posteriores de estos mismos investigadores en 132 mEq/l (41). Más investigaciones en relación a este tema deberían ser desarrolladas, especialmente en la línea de las ganancias cognitivas cuando se establece una adecuada corrección de la hiponatremia.

FIGURA 2. CORRECCIÓN DE CIFRAS DE NATREMIA DE ACUERDO A LA SITUACIÓN NUTRICIONAL (37). LA CONCENTRACIÓN DE LÍPIDOS ES MEDIDA EN MG/DL Y LA DE PROTEÍNAS EN G/DL

$$\text{Sodio sérico} = \frac{\text{Determinación indirecta del sodio} \times 0,93}{99,1 - (0,001 \times \text{lípidos totales}) - (0,7 \times \text{proteínas totales})}$$

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc.* 1996;44(4):404-8.
2. Lázaro M. Caídas en el anciano. *Med Clin (Barc).* 2009;133(4):147-53.
3. Chase P, Mitchell K, Morley JE. In the steps of giants: the early geriatrics texts. *J Am Geriatr Soc.* 2000;48(1):89-94.
4. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007;62(7):722-7.
5. Montero-Fernández N, Serra-Rexach JA. Role of exercise on sarcopenia in the elderly. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2013;49(1):131-43.
6. Formiga F. Las caídas: un síndrome geriátrico por excelencia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(6):299-300.
7. O'Loughlin JL, Robitaille Y, Boivin J, Suissa S. Incidence of and risk factors for falls and injurious falls among community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol.* 1993;137(3):342-54.
8. Salvà A, Bolívar I, Pera G, Arias C. Incidencia y consecuencias de las caídas en las personas mayores que viven en la comunidad. *Med Clin (Barc).* 2004 Feb 14;122(5):172-6.
9. Ory MG, Schechtman KB, Miller JP, Hadley EC, Fiatarone MA, Province MA. Frailty and injuries in later life: the FICSIT trials. *J Am Geriatr Soc.* 1993;41(3):283-96.
10. Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas.* 2015;82(1):85-93.
11. Neira M, Rodríguez-Mañas L. Caídas repetidas en el medio residencial. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006;41:201-6.
12. Roqueta C, Vázquez O, De Jaime E, Sánchez C, Pastor M, Conill C. Evaluación de la incidencia de caídas en un centro hospitalario de media y larga estancia. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2009;44(6):331-4.
13. Purves D, Agustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, editores. Unidad III. El movimiento y su control central. En: *Neurociencia.* 3.ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008;408.
14. Lázaro del Nogal M, Latorre-González G, González-Ramírez A, Ribera-Casado JM. Características de las caídas de causa neurológica en ancianos. *Rev Neurol.* 2008;46(9):513-6.
15. Isaacs B. Are falls a manifestation of brain failure? *Age Ageing.* 1978;Suppl.:97-111.
16. Lord S, Sherrington C, Metz H, Close J. Medications as risk factors for falls. En: *Falls in older people. Risk factors and strategies for prevention.* Cambridge: Cambridge University Press; 2007;133-51.
17. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric inpatient patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology.* 2012;58(5):430-40.
18. Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, Bauer J, Beauchet O, Bonnefoy M, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009;13(10):881-9.
19. Killough J. Validation of the Timed Up and Go Test to predict falls. *J Geriatr Phys Ther.* 2006;29:128-9.
20. Raïche M, Hébert R, Prince F, Corriveau H. Screening older adults at risk of falling with the Tinetti balance scale. *Lancet.* 2000;356:1001-2.
21. Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van Meurs JB, Zierveldt G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for frac-

- tures: the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1822-8.
22. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, DeCaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119:71:e1-8.
 23. Ayus JC, Arief AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA.* 1999;281(24):2299-304.
 24. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM.* 2008;101(7):583-8.
 25. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, Resnick HE. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25:554-63.
 26. Bergstrom WH, Wallace WM. Bone as a sodium and potassium reservoir. *J Clin Invest.* 1954;33(6):867-73.
 27. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem.* 2011;286(12):10864-75.
 28. Martín Graczyk AI, Piñeiro Acción A. Farmacología y iatrogenia. En: *Tratado para residentes. Sociedad Española de Geriátria.* Madrid: IMC; 2006;256-64.
 29. Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *JAGS.* 2006;54:345-53.
 30. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993;103(2):601-6.
 31. De la Prada Álvarez FJ, Prados Gallardo AM, Romero Ramírez E. Hiponatremia iatrogénica crónica en paciente varón con crisis comiciales. En: Villabona C, Pose A, coordinadores. *Manejo de la hiponatremia asociada al SIADH.* Madrid: Jarpyo editores; 2013;57-60.
 32. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatremia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010;40(8):574-80.
 33. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2011;31(6):553-66.
 34. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011;124(11):1064-72.
 35. Cohen DL, Townsend RR. Hyponatremia and thiazides. *J Clin Hypertens.* 2012;14(9):653.
 36. Guyonnet S, Rolland Y. Screening for Malnutrition in Older People. *Clin Geriatr Med.* 2015;31(3):429-37.
 37. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):50-7.
 38. Runkle I, Gómez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, De Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Reviews in Clinical Gerontology.* 2015;25(01):1-22.
 39. Kumar S, Berl T. Sodium. *Lancet* 1998;352(9123):220-8.
 40. Fraser CL, Arief AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102(1):67-77.
 41. Renneboog B, Sattar Loubna, Decaux G. Determination of threshold for attention and gait deficits encountered in chronic hyponatremia. *Abstract. JASN.* 2006;17:37A.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

DRA. ISABELLE RUNKLE DE LA VEGA
DR. DOMINGO RUIZ HIDALGO

■ PUNTOS CLAVE

- El objetivo final del tratamiento del paciente con hiponatremia es la eunatremia.
- La hiponatremia grave debe ser tratada con sueros salinos hipertónicos al 3%, con monitorización estrecha.
- Cuando se inicia el tratamiento de un paciente con hiponatremia crónica es importante saber cuál es el objetivo de elevación de la natremia en las primeras 24 horas de tratamiento.
- La restricción hídrica en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) se refiere a la limitación de todos los líquidos que recibe el paciente, tanto intravenosa (iv) como oral, tanto con la dilución de medicamentos iv como en los líquidos intrínsecos de la dieta.
- Es esencial valorar el estado y riesgo nutricional del anciano a la hora de elegir la terapia idónea del SIADH.
- El paciente con hiperaldosteronismo deberá recibir un tratamiento con abundantes líquidos y

sal, orales o iv, y evitar fármacos que agraven su cuadro.

- El tolvaptán es útil no solamente en el tratamiento del SIADH del paciente hospitalizado, sino como terapia crónica en el paciente ambulante.

■ A QUIÉN TRATAR

Dado que cualquier paciente hiponatémico es susceptible de mejorar su función cognitiva y motora tras corregir la hiponatremia, y dado que la terapia puede ser tan sencilla como suspender el fármaco sospechoso, creemos que todo paciente con hiponatremia deberá ser tratado, salvo aquellos pacientes terminales que ya no estén recibiendo terapia para mejorar su calidad de vida.

■ OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo final del tratamiento debería ser la eunatremia, ya que lograr cifras de sodio sérico (NaS) estrictamente normales conlleva mejoras cognitivas y motoras importantes y progresivas (1). La eunatremia se define como un NaS, o en sangre total,

entre 135 y 145 mmol/l. No obstante, estas cifras pueden no definir la eunatremia estricta. En primer lugar, la cifra de natremia deberá ser corregida por la glucemia, añadiendo 1,6 mmol/l a la natremia por cada 100 mg/dl de glucemia superior a 100 mg/dl hasta 440 mg/dl, posteriormente añadiendo 4 mmol por cada 100 mg superiores a 440 mg/dl (2). En segundo lugar, cuando se usa un método indirecto para valorar la natremia sérica, como ocurre en la mayoría de los centros españoles, se deberá corregir la cifra por proteínas totales (PT) (3). Un nivel bajo de PT sobreestima la natremia, mientras que un nivel elevado la subestima. La natremia de sangre total de gasometría, sin embargo, es directa.

Dos importantes estudios que analizan decenas de miles de pacientes adultos hospitalizados muestran que los niveles de mortalidad más bajos se producen con cifras de natremia entre 138 y 142 mmol/l (4, 5). Este resultado no parece cambiar en personas de edad avanzada: un reciente estudio prospectivo en hombres no hospitalizados de entre 60 y 79 años de edad de partida, sin historia previa de enfermedad cardiovascular, con un seguimiento medio de 11 años (siendo todos de edad geriátrica ya a mitad del seguimiento), reveló incrementos significativos de eventos cardiovasculares (CV) y mortalidad total a partir de natremias directas inferiores a 139 mmol/l (6). Por tanto, sin que en-

tendamos claramente la relación entre hiponatremia leve o natremias en límites inferiores de lo “normal” y mortalidad, los datos parecen indicar que la eunatremia estricta podría estar entre 138-139 y 142 mmol/l. En todo caso, un sodio sérico directo (o indirecto corregido por PT) inferior a 135 mmol/l indica hiponatremia franca, y el objetivo de corrección deberá ser siempre superar esa cifra cuando sea factible.

OBJETIVOS DE CORRECCIÓN EN LAS PRIMERAS HORAS DE TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA GRAVE

Los documentos de consenso actuales recomiendan buscar elevaciones de la natremia de, al menos, 4-6 mmol/l a lo largo de las primeras 24 horas de tratamiento en casos de hiponatremia grave (7), elevación que se acompaña de una reducción de edema cerebral en torno al 50% (8). Y se recomienda que se cumpla la “regla 6 de Sterns”: si el objetivo de elevación de la natremia en 24 horas es X, esa elevación debería ser alcanzada cuando fuera posible durante las 6 primeras horas del tratamiento.

EVITAR EL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA EN PACIENTES CON HIPONATREMIA CRÓNICA

Pero otro objetivo de tratamiento es evitar la hipercorrección de la na-

tremia durante los 2 días iniciales de su tratamiento en personas con hiponatremia crónica (duración mayor a 48 horas), así como en pacientes en los que no se pueda asegurar que la natremia sea aguda (esta última definida por una hiponatremia desarrollada en menos de 48 horas). Por simplicidad en el tratamiento, así como en este texto, denominaremos “hiponatremia crónica” a toda hiponatremia de la que no podamos afirmar que sea aguda. El objetivo de limitar la elevación de la natremia en la hiponatremia crónica es evitar el desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica (SDO), cuadro que se infradiagnostica, incluso en sus formas más severas. Para ello, la evidencia indica que no debería subir la natremia más de 10-12 mmol/l en las primeras 24 horas, ni 18 mmol/l en las primeras 48 horas de tratamiento en pacientes sin factores de riesgo para su desarrollo (7). Por ello se considera que el objetivo de tratamiento el primer día debería ser una elevación de 6-8 mmol/l. Sin embargo, en pacientes con riesgo de SDO, los objetivos de elevación de la natremia deben ser menores:

6 mmol/l/día, con un máximo de 8 mmol/l en cada periodo de 24 horas los dos primeros días de terapia (7) (tabla 1). Los factores de riesgo incluyen enfermedad hepática, malnutrición, etilismo e hipocalcemia. Si la malnutrición es de por sí frecuente en pacientes ancianos, lo es aún más en el caso de pacientes con hiponatremia, ya que la anorexia acompaña incluso a la hiponatremia leve. Y no es infrecuente ver hipocalcemia en personas mayores en tratamiento con diuréticos y dieta sin sal. Por tanto, en la mayoría de personas de edad avanzada deberemos tener como objetivo una elevación de la natremia del orden de 6-8 mmol/l en 24 horas. Evidentemente, para el seguimiento del paciente, debemos disponer de natremias medidas a las 24 y 48 horas del inicio del tratamiento, aunque se trate de terapia iniciada durante la noche.

OBJETIVOS DE CORRECCIÓN EN LA HIPONATREMIA CRÓNICA LEVE/MODERADA

En pacientes con hiponatremia leve/moderada podemos aceptar elevaciones de la natremia menores que

TABLA 1. CORRECCIÓN DE OBJETIVOS Y LÍMITES DE LA HIPONATREMIA CRÓNICA EN mmol/l

Riesgo de ODS	Objetivo 24 h	Límite 24 h	Objetivo 48 h	Límite 48 h
Bajo	4-8	10-12	+ 4-8	18
Alto	4-6	8	+ 4-6	8 + 8
El objetivo a 24 horas debería alcanzarse durante las 6 primeras horas de terapia si la hiponatremia es severa.				
Adaptado de Verbalis y col. AM J Med Oct. 2013.				

en pacientes graves. No obstante, subidas de la natremia de solamente 2 mmol/l en 48 horas no son adecuadas, y deben ser objeto de revaluación diagnóstica y modificación del tratamiento (algoritmo español, geriatría). Señalamos que en estos pacientes también debemos evitar elevaciones excesivas de la natremia, como en el caso de pacientes con hiponatremia grave.

OBJETIVOS DE CORRECCIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA AGUDA EN EL PACIENTE ANCIANO

En la hiponatremia aguda no establecemos los límites de corrección marcados para la hiponatremia crónica, pudiendo y debiendo buscar elevaciones de la natremia de 10 mmol/l o más en 24 horas, sin riesgo de desarrollo de SDO.

En nuestra experiencia, la mayoría de las personas mayores con hiponatremia grave aguda han ingerido litros de líquido hipoosmolar, sin aporte de solutos absorbibles, durante la preparación de una colonoscopia. Este cuadro, la intoxicación aguda de agua, una hiponatremia eurolémica aguda, es una urgencia médica que precisa un tratamiento agresivo e inmediato (1, 9), ya que cuando el paciente llega a la urgencia con marcada clínica de encefalopatía hiponatrémica, habitualmente no ha terminado de absorber el agua del tracto gastrointestinal (10) y

empeorará. Por otro lado, el agua recién absorbida diluye la sangre arterial cerebral mucho antes de llegar a la vena periférica y el grado del descenso de la natremia solamente puede ser adecuadamente valorado mediante la determinación de la natremia por gasometría arterial (11). El descenso brusco de la natremia en más de 10 mmol/l en 48 horas puede inducir encefalopatía hiponatrémica severa, con riesgo importante para el paciente si no se trata, no solamente de muerte, sino también de lesión neurológica permanente. Sin embargo, con frecuencia se infravalora el riesgo cuando se detectan valores venosos superiores a 120-125 mmol/l, a pesar de poder representar un descenso de 15-20 mmol/l. Otro fallo importante en el manejo de estos pacientes es considerar que, si han presentado un incremento de deposiciones, puedan tener una hiponatremia hipovolémica y recibir terapia con salinos isotónicos, con el consiguiente empeoramiento de su natremia.

■ CUÁNDO USAR SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3%

El tratamiento con salino hipertónico al 3% se reserva para casos de hiponatremia en los que hay riesgo de muerte o de lesión neurológica permanente debidos a la hiponatremia. Por tanto, lo usaremos en pacientes con encefalopatía hi-

ponatrémica grave, indicativa de edema cerebral. Afortunadamente, la atrofia cerebral del anciano le protege de la encefalopatía hiponatrémica grave, ya que su cerebro tiene más espacio para expansión dentro del cráneo que una persona sin atrofia. Sin embargo, pacientes ancianos con hemorragia intracranial o tumores cerebrales no tendrán esa protección, y correrán el mismo riesgo que pacientes más jóvenes.

La presencia de encefalopatía hiponatrémica severa no es el único factor de riesgo para la muerte o para lesiones neurológicas permanentes debidas a la hiponatremia. La hipoxia, la sepsis o un ritmo lento de corrección de la natremia en pacientes con cifras de NaS inferiores a 115 mmol/l son datos que se asocian a un incremento de la mortalidad de forma independiente (12). Es más, el mayor factor de predicción de muerte es la presencia de hipoxia, ya que no permite la salida de electrolitos (arrastrando agua) de la neurona al espacio extracelular, siendo este un paso imprescindible en la adaptación neuronal a descensos de la natremia. En uno de los pocos estudios dirigidos a analizar la mortalidad relacionada con la hiponatremia marcada que hayan analizado de forma específica la edad de los pacientes, Kang y col. vieron que, como era de esperar, en análisis univariante, una edad > 65 años disminuía el riesgo de muerte en pacientes con natremias iguales o

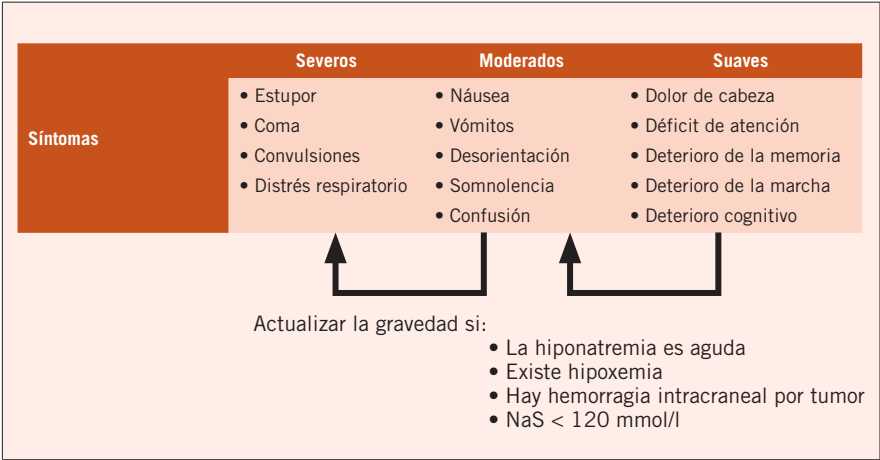
inferiores a 120 mmol/l (13). Pero esa ventaja que daba la edad desaparecía en análisis multivariante que incluía otros factores, como el índice de Charlson y el ritmo de corrección de la natremia. La mortalidad al final fue mayor en pacientes > 65 años de edad con un elevado índice de Charlson y un ritmo de corrección inicial lento (subida del NaS de menos de 6 mmol/l en 24 horas).

Por tanto, debemos usar sueros hipertónicos en todo paciente con hiponatremia crónica marcada con clínica neurológica grave, independientemente de su edad, pero también debemos tomar en cuenta otros factores que incrementen su riesgo y que “suban” el grado de severidad de la hiponatremia marcada (1) (figura 1).

■ CÓMO USAR SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA AL 3%

En la mayoría de hospitales españoles carecemos de suero hipertónico al 3%. Lo deberemos preparar bien introduciendo 60 ml de ClNa al 20% en 500 ml de suero salino isotónico (en bolsas de plástico, en cristal no caben), o bien retirando 28 ml de suero salino hipertónico al 2% en envase de 500 ml, reintroduciendo 28 ml de ClNa al 20%. En todos los casos deberemos agitar la solución resultante. En personas de edad avanzada preferimos la administración de suero hipertónico en infusión continua al uso de bolos iv,

FIGURA 1. VALORACIÓN DE LA CLÍNICA NEUROLÓGICA DE LA HIPONATREMIA (1)



a ritmos de 0,5 a 2 ml/kg/hora (9). Si el paciente presenta hipocalcemia de partida, deberemos introducir 15 ml de cloruro potásico (ClK) 2M en 500 ml de hipertónico, ya que la administración del suero hipertónico incrementará el intercambio de Na por K a nivel del receptor mineralocorticoide (MR) en la nefrona distal, y la calcemia bajará. Si el paciente tiene antecedentes de episodios de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), deberemos administrar furosemida en paralelo, o en la infusión (una pauta sería 20 mg furosemida iv antes de iniciar la perfusión con 60-100 mg de furosemida en el hipertónico). En caso de crisis hipertensiva, se puede administrar furosemida de la misma manera. En pacientes con ICC de entrada y encefalopatía hiponatémica

severa deberemos administrar el hipertónico con dosis mayores de furosemida: hasta 500 mg a 1 g preinfusión o en el hipertónico (14, 15), aunque dosis menores, como furosemida 100 mg iv preinfusión, infusión de 100 mg en el hipertónico y 100 mg iv en bolo posteriormente, han sido empleadas con éxito. El uso de dosis tan elevadas de furosemida hace que tengamos que añadir ClK al suero hipertónico: 15 ml de ClK 2M en cada 500 ml de hipertónico.

Antes de iniciar el hipertónico, se extrae sangre para la determinación de Na y glucemia en sangre total por gasometría venosa (arterial también en caso de intoxicación aguda de agua), así como la determinación en suero de PT, glucemia, urea, creati-

nina y osmolalidad. Inmediatamente, tras inicio del suero hipertónico, es esencial coger una muestra de orina para iones y osmolalidad, por sonda vesical si es necesario. Esta muestra urinaria será de valor incalculable tanto para el diagnóstico como para la terapia del paciente tras el suero hipertónico, incluso si no se estudia hasta el día siguiente, y es imprescindible para un correcto manejo del paciente.

Tras el inicio de la infusión, deberemos disponer de Na en sangre total (gasometría venosa) cada 2 horas y natremia sérica cada 4 horas, parando la infusión de suero hipertónico al alcanzarse nuestro objetivo de corrección de 24 horas (en la hiponatremia crónica una elevación del Na de 4-6 mmol/l) o tras mejoría clínica del paciente (9).

La asociación del ClK o furosemda al hipertónico puede inducir mayores elevaciones de la natremia tras interrumpir la infusión y, por tanto, deberemos parar la infusión tras alcanzar una elevación de 4-5 mmol/l en pacientes con hiponatremia crónica, y monitorizar la natremia cada 6 horas posinfusión para determinar la necesidad de frenar el ascenso de la natremia con desmopresina (DDAVP) 1 mcg sc 6-8 horas (9).

En pacientes que de partida presentan hipocalemia marcada (< 3 mmol/l), el único tratamiento que asegura no empeorar su natremia ni su calemia es el ClK oral (3 cápsulas

cada 4 horas inicialmente), ya que la administración de Na puede inducir descenso de la calemia, vía MR, y el suero glucosado iv con ClK empeorará la hiponatremia. Por tanto, en caso de que un bajo nivel de conciencia no permita la administración oral, podemos iniciar la infusión de hipertónico con ClK añadido hasta que el nivel de conciencia del paciente permita la toma oral, suspendiendo entonces el suero hipertónico. Seguiremos dando ClK, 3 cápsulas cada 4 horas, hasta alcanzar calemias que no supongan riesgo para el paciente, para entonces administrar el ClK 3 veces al día. La corrección de la calemia conlleva per se una elevación de la natremia, incluso con riesgo de hipercorrección. Y la hipocalemia es de los más importantes factores de riesgo de SDO. Por tanto, en pacientes que presenten hiponatremia crónica, tras elevarse la natremia unos 6 mmol/l, si seguimos administrando ClK, deberemos frenar la subida de la natremia asociando DDAVP 1 mcg sc cada 6-8 horas, hasta alcanzarse las 24 horas desde el inicio del tratamiento de la hiponatremia.

ACTITUD TERAPÉUTICA TRAS INTERRUPIR EL SUERO SALINO HIPERTÓNICO AL 3% EN PACIENTES CON HIPONATREMIA CRÓNICA

En pacientes con hiponatremia crónica, tras parar la infusión del

suero hipertónico no debemos dar ninguna terapia susceptible de elevar más el NaS (ClK, furosemida, tolvaptán, isotónicos en hipovolémicos, etc.), salvo que se detecte redescenso del mismo (9). Determinaremos por tanto la natremia cada 6 horas tras interrupción del suero hipertónico, hasta llegar a las 24 h posinicio del tratamiento. No obstante, si es imprescindible seguir con ClK o furosemida, o si el paciente presenta poliuria durante o después de la infusión del suero hipertónico, deberemos asociar DDAVP 1 mcg sc cada 6-8 horas hasta las 24 horas del inicio terapéutico, para frenar la elevación de la natremia. Destacamos que el DDAVP no induce descensos de la natremia si su administración no se acompaña de una ingesta de importantes cuantías de agua o de la infusión de suero glucosado. Sencillamente frena la elevación, y el uso de DDAVP es sencillo y eficaz. El antídoto, cuando deseamos interrumpir su acción, también es sencillo: la administración de 20 mg de furosemida iv (9). En otros pacientes podremos ver redescenso de la natremia, y tendremos que reiniciar terapia con suero hipertónico al 3%.

El suero hipertónico no debe ser usado sin vigilancia estricta y seguimiento cada 2 horas (9). La frase clave para su uso eficaz y seguro sería “inicialo enseguida, páralo enseguida”.

USO DE SUERO HIPERTÓNICO AL 3% EN LA HIPONATREMIA AGUDA, CON CLÍNICA NEUROLÓGICA LEVE O MODERADA, EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

Se deberán administrar en infusión a ritmo de 0,5-2 ml/kg/hora inicialmente, según la gravedad del cuadro. Solamente recomendamos bolos (infusión iv de 300 ml de hipertónico en 3 horas) en caso de signos de herniación cerebral o en pacientes con clínica neurológica moderada/severa con hipoxemia. En este caso no podemos asociar ClK en el bolo.

ACTITUD TERAPÉUTICA EN CASO DE SUPERAR LOS LÍMITES DE CORRECCIÓN DE LA NATREMIA ESTABLECIDA

En caso de superar nuestros límites de corrección, procedemos a redescender la natremia. En pacientes con osmolalidad urinaria (Osm_u) igual o superior a 500 mOsm/kg, indicativa de una elevada capacidad renal de retener líquido, administramos suero glucosado al 5% iv a ritmo de 4 a 6 ml/kg/hora, repitiendo la natremia cada 2 horas (¡y corrigiendo por glucemia!) hasta alcanzar la máxima natremia que nos habíamos marcado como objetivo, suspendiendo entonces el suero glucosado. En el caso de una Osm_u inferior a 500 mOsm/kg, incrementamos la capacidad de retención renal de agua administrando 1 mcg de DDAVP sc, y administrando inicialmente unos 3

cc de suero glucosado/kg/hora, hasta alcanzar la natremia buscada. En caso necesario, frenamos el descenso administrando 20 mg iv de furose-mida (1, 9, 16).

■ CUÁNDO NO USAR SUERO SALINO ISOTÓNICO IV

Los sueros salinos isotónicos iv deben ser utilizados en pacientes hipovolémicos sin clínica neurológica grave franca y sin hipoxemia. Sin embargo, su uso en el paciente euvolémico no solamente puede no corregir la hiponatremia, sino que la puede agravar (17). En general, se deberá evitar el uso de suero salino isotónico en todo paciente con hiponatremia euvolémica, lo que subraya la importancia de una correcta valoración inicial de la volemia del paciente durante la exploración física. Y los salinos isotónicos nunca deberán ser utilizados en la hiponatremia grave.

■ USO DE FÓRMULAS DE CÁLCULO DE DÉFICIT DE NA PARA LA CORRECCIÓN DE LA HIPONATREMIA

Varios estudios han demostrado que no es conveniente la utilización de fórmulas de cálculo del déficit de Na para el tratamiento de la hiponatremia en el adulto, dado que inducen errores terapéuticos importantes (18, 19). Esto tiene sentido, ya que, salvo en casos de polidipsia

primaria o intoxicaciones de agua sin náusea, en todos los demás casos de hiponatremia la elevación de la arginina vasopresina (AVP) hace que haya un exceso relativo de agua versus Na. Y en la hiponatremia euvolémica, el problema es casi exclusivamente de agua, no de Na. Por tanto, la aplicación de esas fórmulas simplemente no tiene lugar en el manejo de la hiponatremia.

■ RETIRADA DE FÁRMACOS QUE PUEDAN INDUCIR HIPONATREMIA: CUÁLES, EN QUÉ ORDEN Y EN QUÉ CASOS INICIAR TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

En el paciente anciano, una de las primeras causas de hiponatremia es la farmacológica, y la lista de fármacos que puedan inducir la hiponatremia es casi interminable. Por tanto, ante un paciente anciano polimedicado con hiponatremia, no es lógico proceder a retirar simultáneamente todos los fármacos sospechosos. El primer paso, como siempre en el campo de la hiponatremia, será valorar la volemia del paciente mediante la exploración física, haciendo hincapié en la tensión ocular manual y la presión venosa central (1), y luego suspender el diurético. Tanto el uso de furose-mida, tiazidas, así como de fármacos causantes de hipoaldosteronismo,

pueden inducir hiponatremia hipovolémica con un Na urinario > 25 mmol/l. El hipoaldosteronismo, muy infradiagnosticado, puede ser inducido por aliskiren, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), antiinflamatorios no esteroideos (AINE), espironolactona, eplerenona, amiloride, trimetoprim o pentamidina, y heparinas, entre otros, y suele cursar con hipercalemia o con calemias en los límites superiores de la normalidad. En un paciente con hiponatremia hipovolémica, la primera regla es suspender la furosemida y/o la tiazida, valorando a continuación, una vez transcurridas 4 o 5 vidas medias del fármaco retirado, si persiste la hiponatremia hipovolémica con pérdida urinaria de Na (aunque el lavado del fármaco se defina como 5 vidas medias, podremos ver cambios en la orina tras 4 vidas medias desde la última dosis). Si el paciente no está en tratamiento con esos fármacos, o si presenta hipercalemia de entrada y persiste un nivel elevado de Na urinario, deberemos pensar en el hipoaldosteronismo (tras haber descartado la enfermedad de Addison) y suspender los fármacos de sospecha, aunque a veces no será factible suspender la heparina. Pero no será necesario suspender fármacos que induzcan hiponatremia euvolémica por SIADH, salvo que posteriormente al lavado encontremos que

el paciente cumpla criterios de hiponatremia euvolémica por SIADH. Vale la pena señalar que un tercio de pacientes con hiponatremia por tiazida son euvolémicos y dos tercios hipovolémicos, mientras que los diuréticos de asa no inducen hiponatremia euvolémica (20).

En pacientes con hiponatremia euvolémica deberemos suspender la furosemida para poder diagnosticar un SIADH (7). Si se confirma el SIADH, se suspenden los fármacos que puedan inducir el cuadro, tomando en cuenta la facilidad de su retirada, además de la probabilidad de que sean los responsables de la hiponatremia. En el primer grupo (los fáciles de retirar) están los IECA, que, además de poder inducir hiponatremia hipovolémica por hipoaldosteronismo, pueden ser causa de SIADH. No supone riesgo alguno su retirada en pacientes con SIADH, ya que no ejercen acción farmacológica beneficiosa alguna, dado que el incremento del volumen circulante efectivo (VCE) que caracteriza al cuadro de por sí inhibe el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). El omeprazol es una causa infrecuente de SIADH, pero al poder ser sustituido por ranitidina, también se suspende. En la segunda categoría (fármacos de mayor sospecha) se encuentran la familia de las carbamazepinas (que pueden inducir hiponatremia grave), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y la vena-

flaxina, y se debe proceder a bajar sus dosis siempre que sea posible. Sin embargo, los antidepresivos tricíclicos, la duloxetina, los opiáceos y las benzodiazepinas inducen SIADH con menor frecuencia, y podremos esperar para su retirada. Es frecuente que no se pueda retirar los fármacos antiepilépticos, en cuyo caso el único tratamiento eficaz será asociar tolvaptán.

■ VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL DEL PACIENTE

La hiponatremia, aunque leve, puede inducir anorexia, y el paciente de edad avanzada con hiponatremia suele presentar un estado nutricional peor que el eunatrémico (21). Por tanto, a la hora de abordar el tratamiento de la hiponatremia no se deben iniciar terapias que puedan perjudicar el estado nutricional del paciente, ni que impidan el tratamiento de su malnutrición, si la presenta. En la persona de edad avanzada, esta premisa deberá ser considerada una regla de oro.

■ USO DE LA SAL ORAL EN EL PACIENTE CON HIPONATREMIA

Aportar sal a un paciente con hiponatremia no es un tratamiento de la misma. Más bien, es un *sine qua non* asociar sal al tratamiento en todo paciente con hiponatremia (además de

más líquidos si el paciente está hipovolémico, menos líquidos si está euvolémico, etc.). Es preferible que el paciente añada la sal a la comida directa y libremente en lugar de tomar cápsulas, porque así mejora el sabor de los alimentos y se facilita que coma mejor. Solamente asociaremos suplementos a la dieta con sal en el caso de pacientes tratados con furosemida por hiponatremia euvolémica.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA HIPERVOLÉMICA POR INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

La hiponatremia inhibe directamente los canales L de calcio del miocito (22), comprometiendo la contractilidad del miocardio, y debe ser corregida de inmediato. Es más frecuente su desarrollo en pacientes que han estado con dieta sin sal a pesar de terapia con diuréticos de asa. Decimos “a pesar de” porque los diuréticos de asa solo actúan como acuaréticos cuando la osmolalidad inicial de la médula renal es claramente superior a 350 mOsm/kg, lo que es prácticamente imposible en un paciente con dieta hiposódica. Esta resistencia a la acción terapéutica del diurético de asa en pacientes con dieta hiposódica probablemente sea el motivo por el que la “curva J” de mortalidad con la ingesta de sal sea tan evidente en pacientes con ICC: se mueren más

si ingieren mucha sal y si ingieren poca sal (23). De hecho, la evidencia de que una baja ingesta de sodio conlleva una mayor mortalidad es especialmente evidente en estos pacientes, hasta tal punto que el estadounidense Institute of Medicine publicó un “*position paper*” en contra de la dieta sin sal en pacientes con ICC ya en mayo del 2013 (24). Otros estudios sugieren que la disminución de la mortalidad con la dieta con sal comienza con ingestas de unos 7,5 gramos de ClNa al día (25), lo que supone añadir 2,5 g a una dieta en la que se come de todo, sin procesados. Sin embargo, el paciente con disnea suele evitar alimentos con sal intrínseca (sólidos) y suele ingerir más alimentos semilíquidos, como purés o yogures, comprometiendo su ingesta de sal aún más. Por tanto, el aporte de sal extra en estos pacientes es aún más importante. Además de la sal y el diurético de asa, el paciente con ICC mejorará con cualquier terapia dirigida a incrementar el VCE y, por tanto, inhibir la secreción de AVP inducida vía barorreceptores, siendo por tanto necesario asociar IECA. Para casos resistentes se ha empleado salino hipertónico con dosis francamente elevadas de furosemida, como hemos señalado anteriormente. En Norteamérica está autorizado el uso del tolvaptán en la insuficiencia cardiaca, y se ha demostrado capaz de reducir la tasa de reingresos y la mortalidad un 40% en pacientes con ICC e hiponatremia (26).

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA EN LA CIRROSIS HEPÁTICA CON DESCOMPENSACIÓN HIDRÓPICA

La hiponatremia, en el paciente cirrótico, no solamente induce su clínica clásica, sino que es un factor de riesgo para el desarrollo de encefalopatía hepática. Además, es frecuente que los cirróticos estén recibiendo tratamiento con dosis elevadas de espironolactona. Tradicionalmente ha sido tratada con restricción hídrica, con el desarrollo de sed intensa en el paciente y con poca eficacia terapéutica.

La hiponatremia grave del cirrótico deberá ser tratada con salino hipertónico, como se señala más arriba. La hiponatremia marcada del paciente con ascitis sin encefalopatía hepática puede responder a la infusión de 500 ml de salino isotónico en 24 horas con 20 ml de ClNa al 20% en cada 500 ml, asociado a albumina iv y furosemida 20 mg iv cada 12 horas, sin incrementar la ascitis (A. Tejedor, comunicación verbal). Y se deberá valorar una reducción en la dosis de espironolactona oral. En el paciente con encefalopatía hepática, además de interrumpir el tratamiento diurético, podrá ser necesario asociar salinos isotónicos y albúmina iv.

En todo caso, en aquellos pacientes que presenten frecuentemente hiponatremia/encefalopatía es comprensible que se siga usando un bloqueante

del MR como la espironolactona, cuya duración de efecto alcanza hasta las 6 semanas, en vez de la eplerenona. Aunque este último fármaco tenga como inconveniente que se debe usar a dosis 2 a 3 veces mayores que las de la espironolactona, su efecto desaparece en días en vez de en semanas, permitiendo una respuesta más rápida al ser interrumpida.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA HIPOVOLÉMICA. CASOS ESPECIALES

El tratamiento estándar de la hiponatremia hipovolémica es administrar líquido y sal: salinos isotónicos iv o abundantes caldos con sal.

En el hipoaldosteronismo, este tratamiento puede ser insuficiente. En pacientes con hipoaldosteronismo por déficit de mineralocorticoides, en ocasiones será necesario asociar fludrocortisona (0,05 a 01 mg/día) al tratamiento, sobre todo si se debe a un fármaco, como la heparina, que no se puede suspender inicialmente (1, 27). Personas con hipoaldosteronismo por resistencia a la acción mineralocorticoide pueden precisar, además de la retirada del fármaco (amiloride, trimetoprim, pentamida, AINE, espironolactona, eplerenona), sueros salinos algo hipertónicos (500 ml de isotónico cada 8-12 horas con 20 ml de ClNa al 20% en cada 500 ml).

En el paciente ambulante con hipoaldosteronismo suele ser suficiente una dieta con abundantes líquidos y abundante sal, evitando asimismo los fármacos que puedan empeorar su cuadro. A menudo son hipertensos y presentan insuficiencia renal leve-moderada. Su hipertensión deberá ser tratada con amlodipino, asociándose doxazosina si precisa. En un paciente con hipoaldosteronismo leve, una dieta sin sal es especialmente perjudicial. Asimismo, la asociación de un fármaco tipo trimetoprim puede ser causa de elevaciones en la caemia incompatibles con la vida, y será esencial que el paciente lleve siempre su “lista de fármacos prohibidos”.

El cuadro de pierde-sal cerebral se trata con isotónicos, siendo necesario en ocasiones asociar fludrocortisona. En todo caso, este cuadro es realmente infrecuente, incluso en pacientes con hemorragia subaracnoidea (28), y deberá ser la última causa de hiponatremia hipovolémica en la que se piense.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA MODERADA O LEVE

TRATAMIENTO DE LA POLIDIPSIA PRIMARIA

Podemos ver polidipsia primaria en pacientes en tratamiento con fármacos que inducen sequedad de

boca, ya que pueden beber, sin sed, más de 3 litros de líquidos al día. En estos pacientes, hacer hincapié en usar enjuagues de boca para su sequedad puede ser suficiente para su tratamiento. No se debe usar restricción hídrica *per se*, ya que puede inducir hipercorrección de la natremia (1).

Otra causa menos frecuente de la polidipsia primaria son las campañas veraniegas insistiendo en que las personas ancianas beban abundantes líquidos (polidipsia yatrogénica). A menudo en estos casos puede haber una antidiuresis subyacente.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA EUVOLÉMICA MEDIADA POR AVP

DOLOR Y NÁUSEA

El dolor puede inducir hiponatremia euvolémica con una osmolaridad plasmática (Osm_p) inferior a 275 mOsm/kg y Osm_u superior a 100 mOsm/kg, pudiendo verse descensos de la natremia de hasta 8-10 mmol/l, aunque habitualmente los descensos son menores. En estos pacientes, el primer paso será mejorar el tratamiento de su dolor. La náusea también puede inducir una situación similar, pero a la vez es parte de la clínica de la hiponatremia moderada. En todo caso, ante un paciente con hiponatremia y náusea, siempre deberemos tratar de entrada la náusea farmacológicamente.

CORTICOTROPINA (ACTH)

El déficit de ACTH puede ser la causa de una hiponatremia euvolémica que, desde el punto de vista analítico, sea superponible a lo que caracteriza al SIADH, dado que en ambos casos la hiponatremia es inducida por AVP. El tratamiento consiste en aportar inicialmente por vía oral 20 mg de hidrocortisona cada 8 horas, repitiendo la natremia a las 12, 18 y 24 horas del inicio de la terapia (1). Es frecuente que veamos elevaciones excesivas de la natremia, teniendo que asociar DDAVP, 1 mcg sc cada 6-8 horas, para frenar el ascenso tras producirse incrementos de 6-8 mmol/l antes de cumplirse las primeras 24 horas de la terapia. Los pacientes que no muestran elevación de la natremia a las 24-48 horas del inicio del tratamiento con hidrocortisona no presentan hiponatremia euvolémica secundaria a un déficit en la secreción de ACTH. Señalamos que el tratamiento no es el mismo que el de la insuficiencia adrenal primaria o enfermedad de Addison, que presenta una hiponatremia hipovolémica, frecuentemente con hipercalemia, y cuyo tratamiento deberá ser mucho más agresivo, con sueroterapia y dosis iv de hidrocortisona.

SIADH

El SIADH es la primera causa de hiponatremia en personas de edad avanzada, tanto ingresados como ambulatorios (29-31).

RESTRICCIÓN HÍDRICA (RH)

Se define como la limitación del aporte de todos los líquidos que puede tomar el paciente: los que diluyen la medicación iv, los sueros iv, los líquidos intrínsecos a los alimentos y los líquidos orales. Tiene como limitaciones: 1) la capacidad de la nefrona de eliminar agua libre (ver fórmula de Furst) y la variabilidad de la misma, 2) la incompatibilidad con determinados tratamientos (incluyendo nutricionales), 3) la interferencia con la ingesta de sólidos, 4) la necesidad de una buena dentadura, 5) no es aplicable durante olas de calor, y 6) la sequedad de boca y la sed intensas.

Restricción hídrica a 1.000 ml de líquidos. Cómo hacerlo

- Concentración de toda la medicación iv, pasando todo lo posible a oral. No pasar de 300 ml total en 24 horas.
- Suspensión de sueros iv.
- Suspensión de todos los fármacos orales no imprescindibles en ese momento (para evitar tener que beber más).
- Modificación de la dieta, eliminando comidas semilíquidas, como purés, caldos, yogures, natillas, sopas, cítricos, melones.
- Dar la medicación de la mañana con el desayuno. No dar más cafés ni infusiones ni zumos en el resto del día.

- Dejar 1 vaso de agua para la comida y la cena, para intentar que el paciente coma los sólidos de la comida.

El riesgo de disminuir el aporte proteico es evidente, empeorando el estatus nutricional del paciente, ya que comer sólidos sin líquidos es difícil. De ahí que consideremos contraindicada la RH a 500 ml en todo paciente de edad avanzada, y si iniciamos RH a 1.000 ml en pacientes sin riesgo nutricional aparente, deberemos vigilar su ingesta muy de cerca.

¿Podrá ser útil la restricción hídrica en un paciente determinado?

Se puede predecir que un paciente vaya a responder a una RH de 1 litro de líquidos totales si su fórmula de Furst ($\text{Na urinario} + \text{K urinario}$ todo ello dividido por Na sérico) da un resultado inferior a 0,5 (32). Con valores de la fórmula de Furst superiores no responderá. Hay que tener en cuenta que “el Furst” es variable, y se debe recalcular constantemente: el paciente puede responder inicialmente y luego dejar de hacerlo.

Sin embargo, puede haber pacientes ambulantes con SIADH que estén bebiendo varios litros de líquido al día debido a campañas veraniegas o instados a hacerlo por sus médicos y familiares. En estos pacientes, sencillamente decirles que beban solo cuando tengan sed y no sin sed, y beber en las comidas puede ser sufi-

ciente para corregir su hiponatremia, sin necesidad de aplicar una restricción hídrica como tal.

En todo caso, aquellos pacientes que no presenten elevaciones de la natremia superiores a 2 mmol/l en un periodo de 48 horas se consideran no respondedores y la terapia deberá ser modificada (9).

Evidentemente, los pacientes que deban comer semisólidos por mala dentadura o que precisen complementos proteicos (400 ml/día) no son candidatos a la RH. Tampoco lo son aquellos que precisen tratamientos que conlleven sueros iv (cirugía, quimioterapia, nutrición parenteral) ni los que precisen nutrición por sonda nasogástrica.

Hay pacientes que no toleran este tratamiento al poder inducir sed intensa.

El uso de la RH en pacientes con hiponatremia grave se ha acompañado de lesión neurológica permanente y muerte, y no se deberá contemplar en estos casos (33).

El uso de restricción hídrica durante una ola de calor puede ser acompañado de deshidratación (que por definición cursa con hipernatremia) y no se debe de usar en este contexto. Lo máximo que se puede hacer en verano es recomendar al paciente que beba con sed, no sin sed, y que beba despacio.

En resumen, serán pocos los pacientes de edad avanzada con SIADH que

puedan beneficiarse del tratamiento con RH.

FUROSEMIDA CON SUPLEMENTOS DE SAL

La furosemida puede ser de gran utilidad en el tratamiento del paciente ingresado con SIADH que sea previsiblemente de corta duración (por ejemplo, neumonía) (34, 35). Para que funcione la furosemida, la Osm_u deberá ser elevada, muy superior a 350 mmol/l. Y para usar este fármaco más de 1 día, deberemos “reponer” la osmolalidad medular con sal, asociando de 2 a 3 g de sal a la dieta con sal. La dosis de furosemida es de 40 mg vía oral cada 12-24 horas o 20 mg iv cada 12-24 horas. Subirá la tensión arterial, que deberá ser estrechamente monitorizada y tratada con amlodipino como fármaco de elección. Cuando usamos furosemida, hacemos una RH muy suave: concentramos la medicación iv y decimos al paciente que beba con sed y con las comidas, pero que no beba sin sed. Se intenta así no limitar su ingesta proteica.

Aunque este fármaco tiene poca evidencia en el tratamiento del SIADH, al menos conocemos bien sus efectos secundarios, al ser de uso frecuente en otras patologías.

USO DE LA UREA ORAL

La urea puede ser utilizada en el tratamiento del SIADH, a dosis de 15 g cada 12 h o más. Se ha asociado con una tasa elevada de hipercorec-

ción de la natremia en su uso inicial (36). Otro inconveniente es que, al inducir diuresis osmótica (interfiriendo en la reabsorción de agua en toda la nefrona), corre el riesgo de causar deshidratación franca con hipernatremia en el caso de pacientes ancianos que no beban libremente (36, 37). Por otro lado, en uso crónico ambulatorio con una ingesta hídrica normal pocos pacientes llegan a alcanzar cifras de eunatremia y los resultados son variables (37). La urea se tiene que usar a diario para mantener su efecto, y como tiene una baja palatabilidad induce fácilmente náusea, y puede interferir con la ingesta de pacientes, lo que pone en riesgo su estatus nutricional.

Pero además, al tener poca evidencia, y no ser de uso habitual para otras patologías, desconocemos sus efectos secundarios. Experimentos con urea iv hace décadas revelaban que inducía descensos de la calcemia y de la magnesemia, entre otras alteraciones, secundarias a un incremento en el aclaramiento renal del calcio y del magnesio, inducidas por la diuresis osmótica que ejerce el fármaco (38). Y cuando baja la calcemia sube la secreción de parathormona (PTH), con consecuencias negativas sobre el metabolismo óseo. Sin embargo, las repercusiones óseas del uso de la urea no han sido estudiadas. Esas alteraciones son especialmente preocupantes a la luz de estudios recientes en pacientes

en tratamiento con el antidiabético oral canaglifozina, fármaco que induce diuresis osmótica. Su administración durante un periodo de 104 semanas ha sido acompañada de un descenso significativo de la densidad mineral ósea de la cadera de los pacientes con respecto a los que recibieron placebo (39), en un efecto ya aparente tras solamente 11 meses. Otro estudio ha encontrado un incremento en la incidencia de fracturas en pacientes recibiendo este tratamiento (40). Aunque no podamos afirmar que estos efectos adversos sean consecuencia de la diuresis osmótica *per se*, tradicionalmente se ha atribuido la elevada tasa de osteoporosis hallada en diabéticos tipo I mal controlados precisamente a la diuresis osmótica.

Dado el riesgo de deshidratación/hipernatremia que le acompaña si deja de beber el paciente, su difícil tolerancia, su dificultad para alcanzar cifras de eunatremia en pacientes bebiendo libremente y dado que simplemente desconocemos los efectos secundarios que puedan ser inducidos por su uso, solamente contemplaríamos su uso, y a corto plazo, en pacientes que no respondan al tolvaptán (un 2% en nuestra serie) y que no puedan ser tratados con diuréticos de asa.

TOLVAPTÁN

El tolvaptán, un bloqueante competitivo del receptor V2 de la vasopresina, es nuestro tratamiento de elección del SIADH en pacientes ancianos

con SIADH crónico e hiponatremia crónica sostenida, en pacientes que precisen cirugía, quimioterapia, alimentación artificial, suplementos proteicos o que no hayan respondido a la RH/furosemida. Posee un buen perfil de seguridad, es fácil de usar y logra mantener eunatremia estricta en el paciente en tratamiento crónico de forma sostenida. Como solamente bloquea la reabsorción de agua en el colector de la nefrona, si un paciente anciano en tratamiento crónico con tolvaptán deja de beber (por ejemplo, al desarrollar una neumonía), se incrementa la reabsorción de agua en las porciones de la nefrona que más agua reabsorben de forma habitual: el túbulo proximal y el asa descendente de Henle, protegiendo al paciente de la deshidratación.

La eficacia y seguridad de tolvaptán en el SIADH y en la hiponatremia hipervolémica goza de un elevado grado de evidencia en los ensayos clínicos SALT 1 y 2 (41), así como en el estudio EVEREST (42). El perfil de seguridad del tratamiento crónico prolongado con este fármaco ha sido establecido en el estudio EVEREST y en el SALTWATER (43).

La guía europea de hiponatremia (rechazada como referencia en el Congreso Europeo de Endocrinología en el 2015) no recomienda el uso de vaptanes para el tratamiento de la hiponatremia leve/moderada por SIADH (44). Sin embargo, sorprendentemente no analizan el uso de tolvaptán, el

único vaptán autorizado para el tratamiento del SIADH en Europa. Se limitan a analizar cuatro vaptanes como grupo, incluyendo dos cuya falta de seguridad ha impedido que sean aprobados para su uso. La guía critica a los vaptanes fundamentalmente por su riesgo de hipercorrección de la natremia. De hecho, la hipercorrección era frecuente en los estudios de satavaptán (no autorizado), en 36% de los estudios, con subidas iniciales de la natremia de hasta 16 mmol/l en 24 horas (45). Sin embargo, en el estudio SALT, solamente un 6% de los casos presentaron hipercorrección (41), en ningún caso tan marcado. De hecho, no se ha descrito ni un solo caso de SDO con el uso correcto del tolvaptán. Señalamos, además, que aplicando nuestro protocolo de uso de tolvaptán no hemos tenido un solo caso de hipercorrección de la natremia, ni mucho menos de desarrollo de SDO (46). Detallamos nuestro protocolo a continuación.

Nuestro protocolo de uso de tolvaptán es el siguiente:

Comenzamos el primer día de tratamiento con la dosis más baja (1, 46, 47), habiendo suspendido toda otra terapia que pueda elevar la natremia (suplementos de sal, furosemida, sueros iv, salvo para diluir la medicación, ClK, etc.). Se insiste al paciente en que beba libremente. Repetimos la natremia a las 6 horas de la toma del fármaco. Si la na-

tremia ha descendido, no ha subido o ha subido 4 mmol/l o menos, repetimos la natremia a las 24 horas de la toma inicial sin más.

Si la natremia sube 5 mmol/l en 6 horas, asociamos 3 mcg de DDAVP sc, y aseguramos que el paciente esté bebiendo. Si sube 6 mmol/l, asociamos 3 mcg de DDAVP sc, y suero glucosado 5% iv: 2 cc/kg/hora durante 2 horas. Si sube 7 mmol/l o más, asociamos 3 mcg DDAVP y glucosados al 5%: 3 cc/kg/hora durante 3 horas, repitiendo en todos estos casos la natremia a las 24 horas de la primera toma del fármaco. Queremos insistir en que, con este protocolo, no hemos visto un solo caso de hipercorrección de la natremia con tolvaptán.

El segundo día, por precaución, esperamos a dar el tolvaptán hasta asegurarnos de que no haya subido por encima de nuestro objetivo de corrección: 8 mmol/l con factores de riesgo de SDO, 10-12 mmol/l sin factores de riesgo). Si no ha superado este límite, damos 15 mg de tolvaptán, siguiendo con la dosis menor inicial si hemos tenido que frenar la subida de la natremia con DDAVP. A las 48 horas de la dosis inicial repetimos la natremia. Si no se han superado los límites de corrección para el segundo día, damos tolvaptán de nuevo. Si ha subido más de 2 mmol/l con respecto al día previo, seguimos con la dosis del día 2. Si no ha subido la natremia adecuadamente, doblamos la dosis de

tolvaptán. El tercer día y días consecutivos seguimos con la dosis de las 48 horas, salvo subida insuficiente de la natremia, en cuyo caso subimos la dosis de nuevo, hasta llegar a una dosis máxima de 60 mg/día.

En el caso en que el paciente, a las 24 o 48 horas de la primera administración del fármaco, hubiera superado nuestros límites de corrección (lo que no nos ha ocurrido con nuestro protocolo), daríamos abundante agua al paciente y aplazaríamos la nueva dosis hasta que hubiese vuelto a descender la natremia a los márgenes marcados. También puede ser aplazada la siguiente dosis hasta el día siguiente.

Este protocolo es de aplicación tanto para ingresados en cama como en hospital de día.

Damos tolvaptán mientras dure el SIADH, que varía en función del diagnóstico etiológico. Tras el alta del paciente, o tras la toma del tolvaptán de las 48 horas en hospital de día, revaluamos analíticamente al paciente a la semana, luego al mes, cada mes y posteriormente cada 3 meses. El objetivo de natremia que usamos es de 138 a 140 mmol/l, y bajamos la dosis de tolvaptán en un 50% cada vez que alcanza una natremia de 141 mmol/l (1). El motivo de ello es doble: protegemos al paciente de episodios de hipovolemia y ahorramos costes. Cuando el paciente precisa solamente una dosis semanal de tolvaptán, suspendemos

el fármaco, repitiendo la natremia a la semana y a las 2 semanas de su retirada, y reiniciando la terapia ante descensos de la natremia de 4 mmol/l o más. La dosis máxima de tolvaptán en el SIADH es de 60 mg al día. Si el paciente no alcanza eunatremia con dosis menores, incrementaremos hasta llegar a esa cifra máxima.

En nuestra experiencia, los pacientes necesitan progresivamente menos dosis para mantener eunatremia estricta, salvo en los casos de SIADH ectópico (48). Y tras semanas y meses de tratamiento hemos podido apreciar mejoras cognitivas y motoras espectaculares, con ancianos que llevaban 1 año sentados en un sillón, dependientes completamente de sus familiares, que pasan a ser completamente independientes e incluso cuidadores de nuevo (1) (tabla 2). Vuelven a salir a la calle, a leer, a hacer crucigramas, a hacer la compra, a cambiar las cortinas, a hacer todas las tareas de la casa (mayormente en mujeres), volver a jugar a las cartas (mayormente en hombres), controlar las finanzas familiares y cuidar a familiares dependientes. A menudo en estos pacientes, al tener más de 80 años de edad, se les atribuía el deterioro cognitivo a la edad, sin más. Y la alegría con la que tanto ellos como sus familiares reciben estos cambios positivos es patente.

Pero además, en los pacientes que hemos estudiado, hemos visto re-

ducciones significativas en el número de visitas a la urgencia, ingresos y días de hospitalización tras el inicio al tratamiento (49).

El tolvaptán puede asociarse a suplementos proteicos, hiperhidratación iv, y puede ser interrumpido los días de ayuno de cirugía sin efecto negativo sobre la natremia, ya que, una vez alcanzada la eunatremia estricta, se tardan varios días en volver a desarrollar hiponatremia franca. Con el uso de tolvaptán no existe contraindicación a medicaciones que puedan inducir SIADH. Hemos usado tolvaptán con éxito para permitir incluso el tratamiento del linfoma cerebral, con administración de 7 litros de sueros iv diarios durante varios días, logrando mantener un control estricto de la natremia gracias al fármaco.

Contraindicaciones: no se debe usar en pacientes en anuria, ni con hipovolemia. Tampoco deberá ser utilizado en pacientes con transaminasas > 3 veces el límite superior de lo normal (ficha técnica). No lo consideramos indicado en el tratamiento de la hiponatremia grave.

Efectos secundarios: el tolvaptán indujo elevación de transaminasas y bilirrubina en tres pacientes recibiendo dosis de 120 mg/día de forma prolongada en el ensayo clínico para su uso en el riñón poliquístico (50). No obstante, ni un solo caso de elevación de transaminasas ha sido atribuido a tolvaptán en el

HIPONATREMIA EN EL ANCIANO. MANEJO DE LAS REPERCUSIONES CLÍNICAS

TABLA 2.

	Año anterior a la terapia con tolvaptán			Eunatremia en terapia con tolvaptán		
Edad Sexo	NaS mmol/l	Manifestaciones clínicas durante el año anterior	Nadir NaS* mmol/l	1.º mes NaS mmol/l	2.º mes NaS mmol/l	3.º-4.º mes NaS mmol/l
82 F	134, 128, 127, 132	Caídas frecuentes, con 4 visitas a Urgencias. Apatía. Pocas tareas de la casa. Confusión. No sale de casa. DEPENDIENTE.	127	Más feliz, paso más regular, limpia las cortinas, hace tareas de la casa. NaS 141	Se siente vivo otra vez, empieza a salir, limpia puertas y ventanas. NaS 141	"Me han devuelto mi vida". INDEPENDIENTE. NaS 141, NaS 140
80 M	130, 133	Paso irregular. Apatía. Pasividad. Anorexia. Pasa la mayor parte del tiempo sentado. DEPENDIENTE.	120	Más activo. Mejora el apetito y el paso. NaS 140	Come bien. Sale de casa. <i>Eating well.</i> <i>Going out.</i> "Ya no me siento asustado de empezar cosas nuevas o de salir". NaS 140	Se siente muy bien. INDEPENDIENTE. NaS 139
76 F	132, 133	Dificultad para hablar, somnolencia, mareos, desorientación, bradipsiquia, no realiza tareas de la casa. No sale de casa. DEPENDIENTE.	120	Más alerta, espontáneo, habla de forma coherente. NaS 143	Hace las tareas de la casa, no tiene mareos, alerta, sonríe, bromea. NaS 143	Aún necesita compañía cuando sale de compras. PARCIALMENTE DEPENDIENTE. NaS 139
91 M	133, 112, 131, 133	Anorexia, pérdida de peso, debilidad general, desorientación, depresión. 6 meses sentado sin moverse. DEPENDIENTE.	112	Más despierto, come, duerme y camina mejor, más optimista. NaS 139	Feliz, activo, pasa poco tiempo en casa, su familia "no le reconoce". Comienza a retomar el cuidado de su esposa ciega. NaS 138.	Hace toda la compra y las tareas de la casa. "No le hemos visto así desde hace años". INDEPENDIENTE Y CAPAZ DE SER CUIDADOR DE OTRA PERSONA. NaS 138
87 F	133, 132, 127, 133	Paso irregular con dos caídas serias. Apatía, hace algunas tareas de la casa. PARCIALMENTE DEPENDIENTE.	130	Mejora el paso, no se cae, todavía apático. NaS 134	Más entusiasta, hace todas las tareas de la casa, va de compras. NaS 138.	Activo. Ha retomado el cuidado de su esposa con enfermedad de Alzheimer. INDEPENDIENTE, CUIDADOR DE OTRA PERSONA. NaS 138
82 F	132, 134	Conversación no siempre lógica. Pasiva, ha dejado de salir y de hacer las tareas de la casa. Pasa la mayoría de su tiempo sentada. Sensación de flotar. DEPENDIENTE.	116	Activa, paso regular, ha retomado las tareas de la casa. Lee el periódico. NaS 141	Sale de compras, va a comer con amigas, lee novelas, feliz, activa. INDEPENDIENTE. NaS 141	Relee clásicos de la literatura, sale a cenar, hace senderismo, se hace cargo de nuevo de las finanzas. LA FAMILIA DEPENDE DE ELLA. NaS 140

tratamiento del SIADH. Al contrario, en pacientes con ICC, su uso se ha acompañado de reducciones en las mismas.

El tolvaptán, como todo tratamiento del SIADH, puede inducir sed y boca seca, aunque en menor medida que la RH. Esto es especialmente el caso en pacientes tratados simultáneamente con furosemida. En estos pacientes es frecuente tener que reducir la dosis de furosemida a 20 mg/día vía oral.

Tratamiento crónico con tolvaptán y furosemida

Si el paciente debe recibir tratamiento con furosemida por antecedentes de episodios de ICC (más de un paciente anciano con SIADH los tiene), volveremos a asociar la furosemida tras ver la analítica de las 48 horas. Es importante que se separe la toma de esos dos fármacos durante, al menos, 3 horas, dando furosemida antes, ya que la furosemida no actuaría como acuarético, mientras los canales de aquaporina-2 del colector de la nefrona estén cerrados. En caso contrario, la furosemida solamente actuará como natriurético.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA LEVE/MODERADA CON HIPOCALEMIA

La hipocalemia puede inducir hiponatremia, y su tratamiento corrige cualquier tipo de hiponatremia. De

hecho, dar ClK *per se* puede inducir hipercorrección de la hiponatremia, e incluso puede inducir SDO. Dado que *per se* la hipocalemia es un factor de riesgo de SDO, es importante asegurar una corrección rápida de los niveles de K sanguíneo peligrosamente descendidos, evitando a la vez hipercorrección de la natremia. Por tanto, la administración de ClK deberá ser seguida con natremias seriadas, asociando DDAVP 1 mcg sc cada 6-8 horas para frenar la elevación de la natremia que acompaña a la corrección de la hipocalemia, hasta cumplir las 24 horas del inicio de la terapia. Los pacientes con hiponatremia hipovolémica tratados con suero salino isotónico iv con ClK en el suero son especialmente susceptibles a hipercorrección iv de la natremia con riesgo de SDO, ya que muchos médicos creen que el tratamiento con suero isotónico conlleva poco riesgo de hipercorrección de la natremia, y a menudo en estos pacientes ni siquiera se monitorizan sus natremias y calemias cada 6-8 horas tras el inicio de la infusión. Destacamos que los objetivos de corrección en el tratamiento de la hiponatremia crónica no son en función del tipo de tratamiento administrado, sino de la elevación de la natremia *per se*.

El caso de pacientes con hiponatremia marcada e hipocalemia, con descenso marcado del nivel de conciencia e incapacidad para la toma oral de ClK, ha sido discutido arriba,

en el apartado de tratamiento con salinos hipertónicos.

Conviene señalar un caso especial de hiponatremia con hipocalemia que puede presentarse en pacientes en terapia con tiazidas y dieta sin sal. La toma de tiazida sin aporte de sal puede inducir una marcada hiperreninemia además de hiponatremia. En presencia de esa combinación (hiponatremia con hiperreninemia), se pueden elevar los niveles de aldosterona segregados por la adrenal de forma marcada, llegando a inducir un hiperaldosteronismo hiperreninémico franco, causando hipocalemia marcada (51), con elevación del bicarbonato sanguíneo y alcalosis metabólica franca (este último agravado por la propia tiazida). En esta alcalosis metabólica cloro-resistente, cualquier incremento de la llegada de Na a nivel del MR y su bomba Na/K/ATPasa asociada puede agravar la hipocalemia, y deberemos evitar aún más que en el caso previo la administración de Na. Se debe monitorizar la actividad mineralocorticoide mediante el cálculo del gradiente transtubular de K (GTTK) y el bicarbonato, a la vez que repetiremos determinaciones de natremia y calemia. Señalamos que en casos de hipocalemia por pérdidas gastrointestinales, el GTTK normalmente está suprimido a niveles inferiores a 3, mientras que en los casos de tratamiento con tiazida pueden alcanzar niveles incluso superiores a 9. En el caso, por tanto,

de hiponatremia e hipocalemia en el paciente con alcalosis metabólica con antecedentes de toma de tiazida, es aún más importante que en el caso previo evitar el aporte de sodio hasta alcanzarse cifras de calemia que no supongan un peligro para el paciente, y que hayan descendido los niveles de bicarbonato y el pH a cifras normales. La única terapia aceptable será el aporte oral de ClK, evitando el aporte de Na oral e iv. Los glucosados con ClK serían una alternativa si no fuera por el hecho de que agravarían la hiponatremia aún más.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA POR TIAZIDA

Las tiazidas pueden inducir hiponatremia hipovolémica en aproximadamente dos tercios de los casos, pero en un tercio se trata de una hiponatremia euvolémica (20).

Estos últimos casos se caracterizan por un incremento neto del peso del paciente, por retención renal de agua y datos de hemodilución, con descenso de la urea y de la creatinina, junto al de la natremia. Los casos de hiponatremia grave serán tratados con hipertónico, pero en caso de hiponatremia moderada estos pacientes no siempre responderán a isotónico iv, y podrá ser necesario asociar 20 ml de ClNa al 20% a cada 500 ml de isotónico

para administrar una solución ligeramente hipertónica.

El manejo del paciente con hiponatremia por tiazida e hipocalcemia ya ha sido discutido arriba.

Pero quizás lo más importante en el manejo del paciente que haya presentado hiponatremia por tiazida es prevenir otro episodio. Dado que quien lo haya presentado tiene mayores posibilidades de volver a desarrollar hiponatremia por tiazida, siempre deberá constar en el informe del paciente: “contraindicación al uso de tiazida”. Por otra parte, los pacientes que están recibiendo tiazida y que todavía no han desarrollado hiponatremia deben siempre comer con algo de sal, para minimizar las posibilidades de desarrollo de hiperreninemia marcada.

■ TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA EN EL PACIENTE DIABÉTICO MAL CONTROLADO

El mal control de la diabetes puede inducir deshidratación/hipernatremia, recordando la importancia de corregir siempre la natremia por la glucemia para una correcta valoración de la misma.

Pero el mal control de la diabetes, con cifras menores de las que vemos en el estado hiperosmolar diabético, complica el diagnóstico del paciente con hiponatremia, por varios motivos. En primer lugar, si

presentan periodos en el día en los que se supera el dintel renal (habitualmente cifras de 250 mg/dl o más), la diuresis osmótica inducirá pérdidas de agua y electrolitos en la orina. En segundo lugar, glucemias de 160 mg/dl ya inducen marcados ascensos de la Osm_p . Por tanto, veremos fluctuaciones en la valoración de la volemia, Osm_p , Osm_u y en los iones en orina. De ahí que consideremos una regla de oro en el manejo del paciente diabético con hiponatremia leve o moderada (tras corrección por la glucemia) lograr, en primer lugar, un buen control de la diabetes a lo largo de todo el día, para solo posteriormente proceder a su clasificación volémica, diagnóstico y tratamiento.

■ CONCLUSIONES

El tratamiento adecuado de la hiponatremia se debe adoptar en función de la gravedad de la clínica neurológica, volemia, diagnóstico, así como de las características del paciente y de sus necesidades terapéuticas. Y el paciente deberá ser objeto de revaluación para asegurar que la terapia que reciba sea la que precise en cada momento. Con esas premisas en mente, *la corrección de la hiponatremia del anciano puede conllevar mejoras espectaculares, tanto en su función cognitiva como motora, y, por tanto, deberá ser considerada una prioridad en su manejo.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Runkle I, Gómez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, De Miguel P. Hyponatraemia in Older Patients: a Clinical and Practical Approach. *Reviews in Clinical Gerontology*. 2015;25(1):31-52.
2. Hillier A, Abbot R, Barrett B. Hyponatremia: Evaluating the Correction Factor for Hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399-403.
3. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious Electrolyte Disorders: a Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38:50-5.
4. Wald R, Jaber B, Price LL, Upadhyay A, Madias N. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(3):294-302.
5. Leung A, McAlister F, Rogers S, Pazo V, Wright A, Bates D. Preoperative Hyponatremia and Perioperative Complications. *Arch Intern Med*. 2012;172(19):1474-81.
6. Wannamethee S, Shaper A, Lennon L, Papacosta O, Whincup P. Mild Hyponatremia, Hypernatremia and Incident Cardiovascular Disease and Mortality in Older men: A Population-based Cohort Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015. pii: S0939-4753(15)00181-7.
7. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Korzelius C, Schrier R, Sterns R, Thompson C. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *American J Med*. 2013;126(D suppl. 1):S1-42.
8. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, Mirski MA, Geocadin RG, Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*. 2008;70:1023-9.
9. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, Poch E. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. *Medicina Clínica*. 2013;141:507.
10. Cherney DZ, Davids MR, Halperin ML. Acute Hyponatraemia and 'Ecstasy': Insights from a Quantitative and Integrative Analysis. *QJM*. 2002;95(7):475-83.
11. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, Glick DN, Napolova O, Roozbeh J, et al. Defining conditions that lead to the retention of water: The importance of the arterial sodium concentration. *Kidney Int*. 2005;67:613.
12. Nzerue C, Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc*. 2003;95:335-43.
13. Kang SH, Kim HW, Lee SY, Sun IO, Hwang HS, Choi SR, et al. Is the sodium level per se related to mortality in hospitalized patients with severe hyponatremia? *Clin Nephrol*. 2012;77(3):182-7.
14. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*. 2003;145(3):459-66.
15. Tuttolomondo A, Pinto A, Parrinello G, Licata G. Intravenous high-dose furosemide and hypertonic saline solutions for refractory heart failure and ascites. *Semin Nephrol*. 2011 Nov;31(6):513-22.
16. Perianayagam A, Sterns R, Silver S, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R. DDAVP Is Effective in Preventing and Reversing Inadvertent Overcorrection of Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:331-6.

17. Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM*. 1998 Nov;91(11):749-53.
18. Sterns R, Nigwekar SU, Hix JK. The Treatment of Hyponatremia. *Seminars in Nephrology*. 2009;29(3):282-99.
19. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Current Opinion in Critical Care*. 2008;14:627-34.
20. Crespo Hernández I, Ruiz Gracia T, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Cuesta Hernández M, Fernández Capel F, et al. Marked Thiazide-Induced Hyponatremia: Characteristics of a Group of Patients. 16th European Congress of Endocrinology (Wroclaw, Poland: del 3 al 7 de mayo del 2014). P 723.
21. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology*. 2012;58:430-40.
22. Movafagh S, Cleemann L, Morad M. Regulation of cardiac Ca(2+) channel by extracellular Na(+). *Cell Calcium*. 2011;49(3):162-73.
23. O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, et al. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 2011;306(20):2229-38.
24. Strom B, Yaktine A, Oria M, editors. Committee on the consequences of Sodium Reduction in Populations. The Institute of Medicine. 2013 May.
25. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, et al.; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23.
26. Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail*. 2013;19(6):390-7.
27. Bhaskar B, Fraser JF, Mullaney D. Lest we forget: heparin-induced hyperkalemia. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Feb;26(1):106-9.
28. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(1):291-8.
29. Shapiro D, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Internal Medicine Journal*. 2010; 40:574-80.
30. Cowen L, Hodak S, Verbalis J. Age-Associated Abnormalities of Water Homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013;42(2):349-70.
31. Rao MY, Sudhir U, Anil Kumar T, Saravanan S, Mahesh E, Punith K. Hospital-based descriptive study of symptomatic hyponatremia in elderly patients. *J Assoc Physicians India*. 2010 Nov;58:667-9.
32. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The Urine/Plasma Electrolyte Ratio: A Predictive Guide to Water Restriction. *Am J Med Sci*. 2000;319(4):240-4.
33. Ayus JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality.
34. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallemans R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated

- with furosemide. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;10;285(6335):89-90.
35. Decaux G. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by long loop diuretics. *Nephron*. 1983;35:82-8.
 36. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvoletic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Critical Care*. 2010;14(5):R184.
 37. Vanderghynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(3):c168-72.
 38. Better OS, Gonick HC, Chapman LC, Varrady PD, Kleeman CR. Effect of urea-saline diuresis on renal clearance of calcium, magnesium, and inorganic phosphate in man. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1966 Feb;121(2):592-6.
 39. Bilezikian JP, Watts NB, Usiskin K, Polidori D, Fung A, Sullivan D, Rosenthal N. Evaluation of Bone Mineral Density and Bone Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes Treated With Canagliflozin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov 18;jc20151860. [Epub ahead of print].
 40. Watts NB, Bilezikian JP, Usiskin K, Edwards R, Desai M, Law G, Meininger G. Effects of Canagliflozin on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Nov 18;jc20153167. [Epub ahead of print].
 41. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Salt investigators. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med*. 2006;355:2099-112.
 42. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297(12):1319-31.
 43. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):705-12.
 44. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice Guideline and diagnosis and treatment of hyponatremia. *EJE*. 2014;170:G1-G47.
 45. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, Decaux G. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(6):1154-60.
 46. Runkle I, Gómez Hoyos E, Recio Blázquez L, Cuesta Hernández M, De Miguel Novoa MP, Ruiz Gracia T, et al. Experiencia con una dosis inicial de 7,5 mg de tolvaptán en el tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH. 56 Congreso de la SEEN. Valencia. May 21st to 23rd. 2014.
 47. Cuesta M, Gómez-Hoyos E, Montañez C, Martín P, Marcuello C, De Miguel P, et al. An initial dose of 7.5 mg Tolvaptan is safe and effective in the treatment of hyponatremia caused by SIADH. 15th International Congress of Endocrinology jointly with the 14th European Congress of Endocrinology jointly with the 14th European Congress of Endocrinology. (Florenia, Mayo 2012). *Endocrine Abstracts*. 2012;29:P1149.
 48. Ruiz-Gracia T, Ortola A, Crespo I, Santiago A, Gómez-Hoyos E, Recio L, et al. Progressive reduction of tolvaptan doses

- in the treatment of chronic SIADH. <http://www.endocrine-abstracts.org/ea/0037/ea0037ep673.htm>.
49. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Ruiz Gracia T, De Miguel Novoa MP, Molino González A, Díaz Pérez JA, et al. Manejo diagnóstico y terapéutico de la hiponatremia (HN) por el Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) por el Servicio de Endocrinología y Nutrición (EN) del Hospital Clínico San Carlos. 55 Congreso de la SEEN. Granada. Del 15 al 17 de mayo del 2013.
50. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al.; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med*. 2012;367(25):2407-18.
51. Van Brummelen, Schalekamp M, De Graeff J. Influence of Sodium Intake on Hydrochlorothiazide-Induced Changes in Blood Pressure, Serum Electrolytes, Renin and Aldosterone in Essential Hypertension. *Acta Med Scand*. 1978;204:151-7.

Patrocinado por



Otsuka

OPSA/0216/SAM/1025