

Enfrentamiento fisiopatológico del paciente con hiponatremia. Diagnóstico diferencial y tratamiento

Physiopathological approach to the patient with hyponatremia. Differential diagnoses and treatment

Rodrigo A. Sepúlveda-Palamara¹ , Joaquín Sharp-Segovia¹ , Cristián Juanet-Lecaros¹ , Eduardo Ávila-Jiménez^{1,*} 

Resumen

La hiponatremia ($[Na^+]$ plasmático <135 mEq/L) es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente, sin embargo, no siempre traduce un estado de hipotonía del agua corporal (Osm plasmática <275 mOsm/kg). Los mecanismos subyacentes a una hiponatremia hipotónica son la sobrecarga acuosa y/o una excreción ineficiente de agua libre a nivel renal. Múltiples causas pueden provocar este trastorno, pero reconocer su etiología es un gran desafío. Se requiere una evaluación clínica completa junto a un análisis de laboratorio exhaustivo, ya que no basta un parámetro aislado. La severidad de una hiponatremia depende de la etiología, intensidad y velocidad de instauración, así, un diagnóstico inadecuado junto con una corrección apresurada pueden generar más daño. Por otro lado, existen muchas controversias respecto a la mejor forma de realizar un tratamiento óptimo. En esta revisión se presenta un enfoque fisiopatológico que permite interpretar los mecanismos patogénicos, diagnosticar el trastorno y sus causas específicas, corregir el estado de hipotonía y gestionar de manera adecuada y segura al paciente con hiponatremia.

Palabras clave: hiponatremia; osmolalidad; fisiopatología; SIADH; solución salina hipertónica

Abstract

Hyponatremia (plasma $[Na^+]$ <135 mEq/L) is the most frequent hydroelectrolytic disorder, however, it does not always indicate a state of hypotonic body water (plasma Osm <275 mOsm/kg). The underlying mechanisms of hypotonic hyponatremia are: aqueous overload and/or inefficient excretion of free water by the kidneys. Multiple diseases can cause this disorder, but recognizing its etiology is a great challenge. A complete clinical evaluation is required along with an exhaustive laboratory analysis, since a single parameter is not enough. The severity of hyponatremia depends on the etiology, intensity and onset speed, thus, an inadequate diagnosis along with a hasty correction can cause more damage. On the other hand, there are many controversies regarding the best way to carry out optimal treatment. This review presents a pathophysiological approach that allows us to interpret the pathogenic mechanisms, diagnose the disorder and its specific causes, correct the state of hypotonia, and adequately and safely manage the patient with hyponatremia.

Keywords: Hyponatremia; Osmolality; Physiopathology; SIADH; Saline Hypertonic Solutions

Fecha de envío: 2024-12-30 - Fecha de aceptación: 2025-07-23

Introducción

La hiponatremia se define por una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/L y es, probablemente, el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en la práctica clínica. Afecta 4-7% de los pacientes ambulatorios (19% en hogares de ancianos), 3-28%

de los ingresos hospitalarios, 35-43% de los pacientes durante una hospitalización y hasta 66% de los pacientes críticos (Burst, 2019; Adrogué *et al.*, 2022; Lindner *et al.*, 2022). Se clasifica en leve, moderada y severa (o profunda) según el valor de natremia: 130 a <135 , 125 a <130 , y <125 mEq/L respectivamente (Hoorn & Zietse, 2017).

(1) Departamento de Nefrología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

*Autor de correspondencia: eravila@uc.cl



Un estado de hiponatremia debería evidenciar un trastorno por “dilución” del agua corporal donde existe edema celular por ingreso de agua a la célula. Sin embargo, lo anterior no siempre se cumple, especialmente en hiponatremias leves. Esta discordancia se debe a que la hiponatremia no es un trastorno como tal, a diferencia de otras alteraciones del medio interno (como defectos en la concentración de potasio, calcio, estado ácido-base, entre otros). La natremia es sólo una aproximación al real problema: la tonicidad. El abordaje de la hiponatremia presenta numerosas controversias, que abarcan desde sus definiciones, métodos diagnósticos, etiologías, opciones terapéuticas, pronóstico y posibles complicaciones. En esta revisión se presenta un enfoque fisiopatológico que permite interpretar los mecanismos patogénicos, diagnosticar el trastorno y sus causas específicas, corregir el estado de hipotonía y gestionar de manera adecuada y segura al paciente con hiponatremia.

Osmol, osmolaridad, osmolalidad, tonicidad y natremia

Los osmoles corresponden a los solutos disueltos que producen movimiento de agua (ósmosis) entre 2 compartimentos separados por una membrana semipermeable (sólo permite el paso del agua) (Figura 1 a). La fuerza necesaria para detener el paso de agua desde un compartimento a otro con mayor cantidad de osmoles se denomina “presión osmótica”. De manera similar, la capacidad de un compartimento para atraer agua por su mayor cantidad de osmoles es la osmolalidad. Se mide en mOsm/kg de solvente, ya que es un fenómeno físico relacionado con el movimiento que produce una cantidad de partículas sobre una masa de solvente. La osmolalidad puede estimarse a partir de la presión osmótica (1 mOsm/kg = 19,3 mmHg de presión osmótica) o ser medida gracias a las propiedades coligativas de una solución; como el punto de congelación. Mientras más osmoles tenga una solución, más difícil será congelar una masa de agua (solvente). Esta mayor dificultad es proporcional a la cantidad de osmoles (independiente de su naturaleza); permitiendo medir la osmolalidad de la solución.

Una forma práctica de aproximarse a la osmolalidad es mediante la osmolaridad, que representa la suma de todos los osmoles disueltos en una solución acuosa. Se expresa en mOsm/L de solución y normalmente se calcula a partir de la concentración de los solutos presentes en la solución.

Osmolalidad y osmolaridad, son conceptos que nacen experimentalmente, donde la membrana es sólo permeable al agua, pero no a los solutos disueltos, cuyo coeficiente de reflexión (σ) será =1 (osmol efectivo). Sin embargo, las membranas biológicas sí presentan permeabilidad diferencial a algunos solutos ($\sigma < 1$). Esto determina que la presión osmótica ejercida por dichos solutos sea variable en el tiempo, ya que ingresan a la célula.

Para evaluar el movimiento de agua en las células surge el concepto de “tonicidad”. Cuando una célula se encuentra en un entorno hipotónico, se hincha debido a que su interior tiene una mayor cantidad de osmoles con $\sigma > 0$. La tonicidad, por lo tanto, representa un estado de equilibrio dinámico, en donde el movimiento del solvente acuoso ocurrirá según una diferencia de estado osmótico entre el intra y extracelular que, a su vez, dependerá también de la permeabilidad diferencial de la membrana a ciertos solutos.

En ciencias biológicas, lo ideal sería medir la tonicidad del medio extracelular; sin embargo, debido a las dificultades técnicas, nos acercamos evaluando la osmolalidad (mOsm/kg). Pero como los osmómetros no siempre están disponibles, se emplea el cálculo de la osmolaridad con los principales solutos del extracelular:

$$\text{Osmolaridad} \left(\frac{\text{mOsm}}{\text{L}} \right) = 2 \times \text{Natremia} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) + \frac{\text{Glicemia} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right)}{18} + \frac{\text{Nitrógeno ureico} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dL}} \right)}{2,8}$$

Como la glucosa y urea tienen $\sigma < 1$ en membranas biológicas, muchas veces se utiliza sólo la natremia como aproximación de la carga osmótica del extracelular. En síntesis, la natremia es una aproximación de la osmolaridad, ésta de la osmolalidad, y esta última, de la tonicidad.

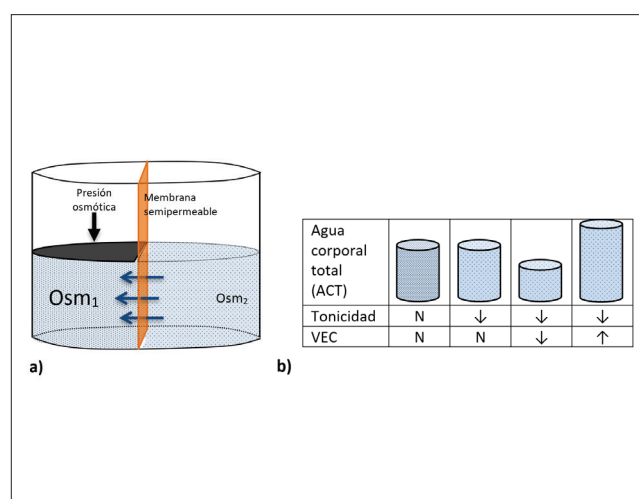


Figura 1: Osmolalidad y tonicidad en compartimentos. a) Movimiento de solvente desde un medio con menor osmolalidad a otro con mayor osmolalidad a través de una membrana semipermeable. La fuerza necesaria para detener el paso del solvente es la presión osmótica. b) Tonicidad del agua corporal total para distintas condiciones del volumen extracelular (VEC). N: normal.

Regulación del volumen intracelular y volumen extracelular

El volumen intracelular depende de los movimientos de agua libre. Mientras la tonicidad extracelular se mantenga constante y, por tanto el volumen intracelular, serán posibles las funciones orgánicas. La tonicidad del extracelular es regulada mediante el “balance de agua libre” que, depende de su ingesta y excreción renal.

En el eje hipotálamo-hipofisiario se ubica un sistema de osmo-recepción y respuesta que, estimula o inhibe la sensación de “sed” y síntesis-liberación de hormona antidiurética (ADH) (Danziger & Zeidel, 2015). La osmolalidad plasmática normal es 287 ± 7 mOsm/kg. Incrementos en 1% de la osmolalidad aumentan la ADH, así como reducción de la volemia efectiva en 5-10%. Esto último se denomina “secreción no-osmótica o hemodinámica de ADH” y es un mecanismo de compensación para restaurar la volemia efectiva y perfusión tisular; afectando secundariamente la tonicidad extracelular.

La ADH actúa en el riñón promoviendo retención de agua libre y concentración urinaria. Los niveles y acción renal de ADH se evalúan indirectamente midiendo la osmolalidad urinaria. Esto se debe a que la medición de ADH y su cofactor, la copeptina, presenta múltiples limitaciones técnicas, tales como: vida media corta, inestabilidad en la muestra, falsos positivos, gran variabilidad, escasa disponibilidad, alto costo y ausencia de validación (Refardt *et al.*, 2019; Pliquet & Obermüller, 2022).

En ausencia de ADH la osmolalidad urinaria será $<100-150$ mOsm/kg, al contrario, en presencia de ADH la osmolalidad urinaria puede llegar a valores de $600-1200$ mOsm/kg.

El volumen extracelular (VEC), compuesto por el intravascular e intersticio, se regula por medio del volumen arterial, volemia efectiva o volumen circulatorio efectivo (VCE). Este último, es detectado y preservado por los sistemas cardiovascular y renal. El VCE perfunde los tejidos y retorna al corazón mediante el flujo venoso y linfático, mientras se equiparan los ingresos y egresos de volumen gracias a la función renal. El volumen intravascular, sostenido de esta forma, se estabiliza con el volumen intersticial por medio de gradientes estables de presión hidrostática y oncótica, manteniendo así el VEC constante.

Ante una disminución de VCE los sistemas simpático y renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) promoverán reabsorción renal de sodio (el cual es seguido por aniones y agua) para restaurar la perfusión tisular. Evidencia de aquello son los índices urinarios resultantes: $FENa < 0,5-1\%$, $FEAU < 11-12\%$, $FENU < 35\%$, $[Na^+]_u < 20$ mEq/L. Si la contracción del VCE es muy intensa habrá secreción no-osmótica de ADH produciendo disminución de la tonicidad extracelular.

Por el contrario, una expansión del VEC y VCE inhibirá el sistema simpático, SRAA, y activará péptidos natriuréticos. El efecto final será un incremento de la natriuresis resultando en una orina con: $FENa > 1\%$, $FEAU > 11-12\%$, $FENU > 50\%$, $[Na^+]_u > 30$ mEq/L.

Como la osmolalidad corporal es universal, existe un único receptor centralizado en el eje hipotálamo-hipofisiario. En cambio, la perfusión sistémica puede ser variable en distintos parénquimas, por eso, existen varios receptores que “detectan” el estado del VCE. Por otro lado, dada la importancia vital de la perfusión sistémica, es que las respuestas homeostáticas autonómicas comienzan en forma inmediata. Luego, actúa el SRAA y función renal reteniendo sodio. En suma, la regulación del volumen intracelular depende del balance de agua libre, mientras la regulación del VEC depende del balance de sodio. Es así como puede existir una condición de hipotonía extracelular (y tendencia al edema celular) con un VEC contraído, conservado o aumentado (Figura 1b).

Diagnóstico diferencial fisiopatológico del paciente con hiponatremia

Ante toda hiponatremia donde no hay riesgo vital u orgánico inminente, el primer paso en el diagnóstico diferencial es dilucidar si se acompaña de hipotonía (hiponatremia verdadera). Para ello, la mejor aproximación a la tonicidad del extracelular (y, por ende, del agua corporal) es la osmolalidad plasmática (Figura 2). El cálculo de la osmolaridad plasmática, si bien se acerca a la osmolalidad plasmática, difiere cuando existen osmoles no incluidos en la fórmula. Así, puede existir una hiponatremia con osmolaridad plasmática reducida, pero osmolalidad y tonicidad elevadas. Al utilizar la osmolaridad plasmática calculada como subrogante de la tonicidad (por carencia de osmolalidad plasmática), se debe tener en cuenta esta limitación. Por otro lado, además de la cantidad de osmoles, las interacciones entre ellos también determinan la capacidad osmótica de una solución. Ejemplo de esto último es la solución NaCl 0,9%. La osmolaridad de esta solución es 308 mOsm/L (154 mmol/L de Na^+ y Cl^-). Este valor podría interpretarse como “hiperosmótico” respecto al agua corporal, sin embargo, producto que, no todas las moléculas de Na^+ y Cl^- estarán completamente disociadas, la osmolalidad de esta solución es 287 mOsm/kg de solvente (Moritz, 2019). En condiciones normales, la solución NaCl 0,9% no induce un cambio en la transferencia de solvente entre el intra y extracelular, motivo por el cual se denomina fisiológico.

Ahora bien, si existe hipotonía (hiponatremia verdadera), hay riesgo de edema celular, siendo las neuronas las células más vulnerables. Mientras más rápida e intensa sea la instauración de una hipotonía; peor será el edema celular, cuadro clínico y pronóstico. Luego de 48 horas, las células compensan los cambios de volumen deshaciéndose de moléculas como proteínas, lípidos, e incluso, neurotransmisores (osmoles idiogénicos) (Lien *et al.*, 1991).

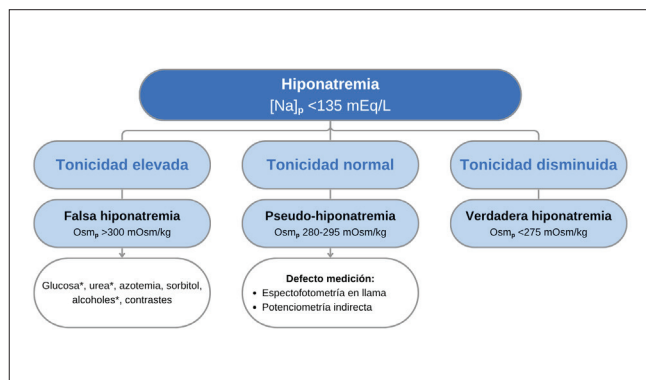


Figura 2: Diagnóstico diferencial inicial hiponatremia. La condición de hiponatremia no es una patología en sí misma, más bien es un indicador de que puede existir hipotonía del extracelular. Para corroborar esto último, lo ideal es medir osmolalidad plasmática. *Osmoles con $\sigma > 0$ que difunden al intracelular y ejercen actividad osmótica limitada y transitoria.

I. Hiponatremias no hipotónicas

Un aumento de osmoles no-sodio provocará incremento en la osmolalidad plasmática y transferencia de agua desde el intracelular al extracelular (falsa hiponatremia) como ocurre en la hiperazotemia, hiperglicemia o administración de solutos como sorbitol, manitol, medios de contraste, alcoholes, entre otros. Algunos de estos solutos poseen $\sigma < 1$, por lo que producirán hiponatremias leves y/o transitorias.

La porción sólida del plasma corresponde a un 7%, y está constituida por lípidos y proteínas. Si ellos aumentan excesivamente (como en paraproteinemias, hipertrigliceridemias e hipercolesterolemias de gran magnitud) se altera la medición de la natremia produciendo una pseudohiponatremia con osmolalidad plasmática normal. Este error de medición ocurre con las técnicas de espectrofotometría en llama y potenciometría indirecta; pero no con potenciometría directa (Aziz *et al.*, 2023) (Figura 2). Es fundamental que el clínico conozca los métodos de medición de natremia en su centro.

II. Hiponatremia hipotónica

La existencia y persistencia de una hiponatremia hipotónica (natremia <135 mEq/L y osmolalidad <275 mOsm/kg) depende de 2 mecanismos: ingresos excesivos o egresos insuficientes de agua libre.

Ante un ingreso excesivo de agua libre, lo esperable es que la función renal elimine una orina diluida (*clearance* de agua libre "positivo"), lo que se puede comprobar comparando la osmolalidad urinaria con la plasmática (Osm_u/Osm_p) o, en reemplazo de ellos, los principales cationes de cada solución: $([Na^+]_u + [K^+]_u)/[Na^+]_p$. Un valor <1 indica dilución urinaria (*clearance* de agua libre positivo). En cambio, un valor >1 , implica retención de agua libre (*clearance* de agua libre negativo) y, por tanto, participación renal en el trastorno. Este egreso insuficiente de agua libre puede ocurrir por dos mecanismos: secreción no-osmótica de ADH o síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD) (Figura 3).

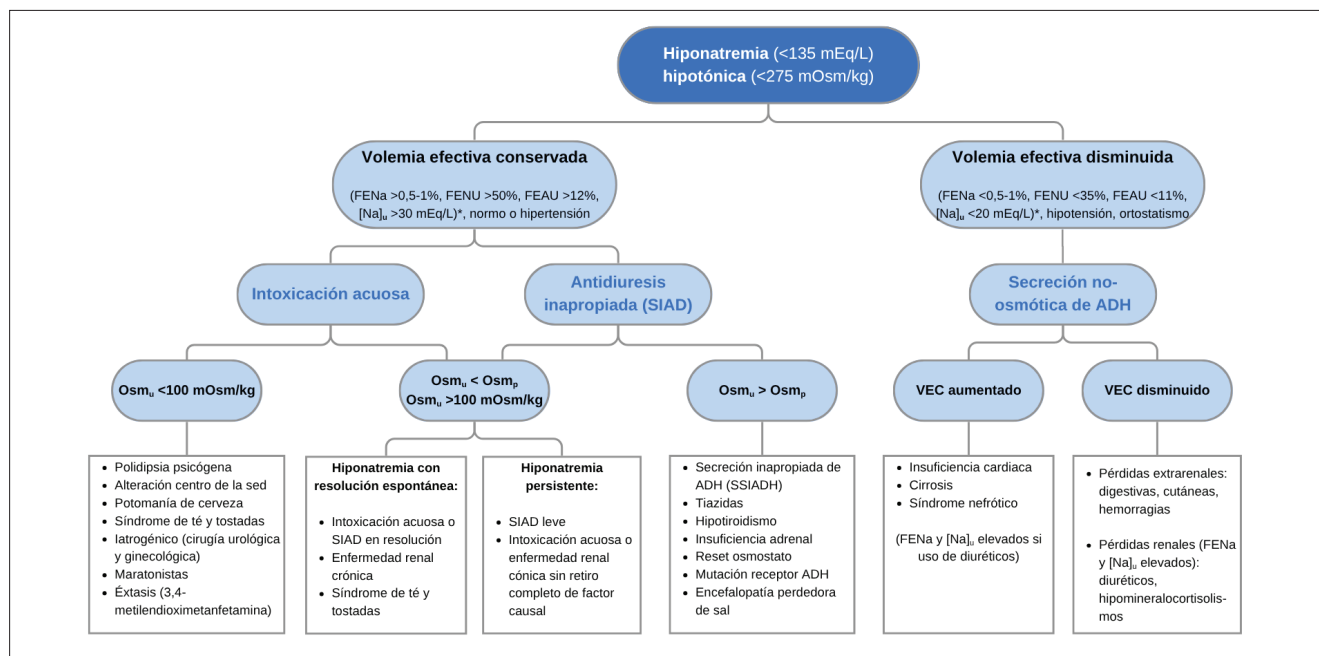


Figura 3: Diagnóstico diferencial hiponatremia hipotónica. *En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) no están claramente definidos los puntos de corte para las fracciones excretadas de solutos. En secreción no-osmótica de hormona antidiurética (ADH): siempre $Osm_u > Osm_p$. Para la comparación de Osm_u y Osm_p se puede emplear $([Na^+]_u + [K^+]_u) > o < a [Na^+]_p$. Encefalopatía perdedora de sal: realmente existe volemia efectiva disminuida, sin embargo, no es pesquisable con índices urinarios.

Ila. Ingresos excesivos de agua libre (intoxicación acuosa)

Un riñón sano es capaz de excretar rápidamente una sobrecarga acuosa a máxima dilución urinaria (50 mOsm/kg) (Danziger & Zeidel, 2015). Con una ingesta diaria estándar de 600-800 mOsm/d, para superar la capacidad dilutoria renal, es necesario consumir más de 12-16 L de agua libre (o menos cantidad si la dilución renal es deficiente).

Este mecanismo de hiponatremia hipotónica se reconoce porque la Osm_u tiende a ser <100 mOsm/kg (dilución urinaria máxima por ausencia de ADH). Sin embargo, si la capacidad dilutoria renal se reduce, como ocurre en enfermedad renal crónica (ERC), o el trastorno se encuentra en resolución espontánea; la Osm_u podría ser >100 mOsm/kg, aunque siempre inferior a la Osm_p (clearance de agua libre "positivo"). Estas condiciones tienden a la mejoría espontánea (aumento progresivo de la Osm_u) luego de limitar el acceso al agua (Figura 3).

Las causas de intoxicación acuosa son: polidipsia psicógena, alteración del centro de la sed, potomanía de cerveza, síndrome de té y tostadas, administración iatrogénica de agua libre (cirugías urológicas y ginecológicas) y consumo exagerado de agua libre (maratonistas y usuarios de drogas como éxtasis). Pacientes desnutridos, aquellos con síndrome de té y tostadas, potomanía o quienes han estado poliúricos, son más susceptibles de padecer intoxicación acuosa; porque carecen de urea necesaria para excretar el exceso de agua libre. Algo similar ocurre en pacientes con ERC y sobrecarga acuosa, pero debido a una menor capacidad de dilución urinaria.

IIb. Secreción no-osmótica de ADH

Acompaña a los estados de contracción del VCE, que a su vez se subdivide según el VEC: aumentado (con edema al examen físico) o disminuido (sin edema). La depleción del VEC-VCE se produce en cualquier situación donde exista pérdida excesiva de líquido corporal (digestiva, cutánea, urinaria, hemorragia, etc.). Mientras, los estados de VCE contraído-VEC aumentado traducen una disociación en la "regulación del VEC", donde se ha perdido el funcionamiento normal del sistema cardiovascular y/o linfático, generando acumulación de líquido: insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico, obstrucción linfática, etc.

Lamentablemente, el rendimiento del examen físico para el diagnóstico diferencial de hiponatremia es ineficiente (Chung *et al.*, 1987). La exclusiva presencia de edema (congestión tisular) no asegura que una hiponatremia hipotónica se deba a secreción no-osmótica de ADH. Por otro lado, determinar si un paciente tiene normo o hipovolemia es difícil, incluso con técnicas imagenológicas. Lo esencial para diagnosticar una hiponatremia hipotónica por secreción no-osmótica de ADH es evidenciar una reducción en el

VCE. Esto último, se puede reconocer por: historia clínica, examen físico (hipotensión, ortostatismo, yugulares planas, taquicardia), oliguria y pre-renalidad, o idealmente, objetivando una activación del SRAA mediante índices urinarios (Figura 3). Los índices urinarios están estandarizados en sujetos con función renal normal, pero no en riñones enfermos, así un FENa de 1,5% puede traducir natriuresis en un sujeto sano, pero retención de sodio en ERC (Hsiao *et al.*, 2020). Se desconocen los índices urinarios "esperables" para riñones enfermos, por lo que, sólo la $[Na^+]_u$ podría dar información del estado del SRAA en estos casos. Sin embargo, una orina muy concentrada puede provocar $[Na^+]_u >20$ mEq/L en condiciones donde sí existe activación del SRAA. Al contrario, una gran acuarexis diluye el sodio urinario generando valores <30 mEq/L cuando no existe activación del SRAA. El uso de diuréticos también afecta los índices dependientes de sodio. Por lo tanto, la interpretación de la volemia debe considerar la mayor información posible del paciente, tanto clínica, al examen físico y de laboratorio (no basta un parámetro aislado).

IIc. Síndrome de antidiuresis inapropiada

El SIAD se caracteriza por una orina desproporcionadamente concentrada en relación con la hipotonía corporal y VCE (respuesta renal inadecuada).

Podemos asegurar que, ante una hiponatremia hipotónica donde se ha descartado la contracción del VCE como causa; una orina con $Osm_u > Osm_p$ es totalmente patológica, ya que traduce retención renal de agua (clearance de agua libre negativo). Más aún, considerando la máxima capacidad dilutoria renal esperable, ya desde $Osm_u >100$ mOsm/kg puede ser patológico. Sin embargo, pacientes con disfunción renal y sobrecarga acuosa, pudieran no lograr una dilución urinaria tan intensa (Schück, 1984). Así, pacientes con $Osm_u >100$ mOsm/kg y $Osm_u < Osm_p$ podrían tener realmente: un SIAD, una sobrecarga acuosa con disfunción renal, o una intoxicación acuosa o SIAD en resolución (Figura 3). Estos mecanismos se distinguen por la evolución. En el caso de disfunción renal y sobrecarga acuosa, el cuadro tenderá a resolver espontáneamente al limitar el ingreso de agua libre (sólo hay que esperar que el riñón cumpla su trabajo). Por el contrario, un SIAD permanece estable mientras no se ha corregido su causa.

Por lo tanto, el clínico debe estar alerta en la primera evaluación del enfermo, ya que muchas veces el diagnóstico se obtiene con la evolución del paciente y una decisión terapéutica apresurada puede provocar más daño.

La principal causa de SIAD es el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH). Lamentablemente, su diagnóstico no se realiza midiendo ADH, sino evidenciando: una hiponatremia hipotónica,

volemia efectiva conservada y orina inapropiadamente concentrada; es decir, un SIAD (Tabla 1). Como otras etiologías también pueden cumplir estos criterios (encefalopatía perdedora de sal,

tiazidas, hipotiroidismo, insuficiencia adrenal, sobrecarga acuosa en ERC, síndrome de té y tostadas, reseteo del osmostato y mutaciones activantes del receptor de ADH) el diagnóstico de SSIADH adolece esta limitación.

Tabla 1: Criterios diagnósticos de SIAD y principales causas de SSIADH.

Criterios diagnósticos síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD)
• $\text{Osm}_p < 275 \text{ mOsm/kg}$ • Volemia efectiva conservada: $[\text{Na}]_u > 30 \text{ mEq/L}$ • Ausencia de hipovolemia por evaluación clínica • $\text{Osm}_u > 100 \text{ mOsm/kg}$ • Para sospechar SSIADH: ausencia de hipotiroidismo, hipocortisolismo y uso de tiazidas • Otros: Uricemia $< 4 \text{ mg/dL}$, nitrógeno ureico en sangre $< 10 \text{ mg/dL}$, FENU $> 0,5\text{--}1\%$, FENU $> 55\%$, FEAU $> 12\%$, resistencia a 2 L de solución salina 0.9%
Principales causas síndrome de secreción inapropiada de ADH (SSIADH)
• Tumores: pulmonares, timoma, páncreas, próstata, uterino, leucemia. • Originadas en el sistema nervioso central: lesiones focales y difusas, enfermedades inflamatorias, degenerativas y desmielinizantes. • Inducida por fármacos: opioides, nicotina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, desmopresina, oxitocina, anti-inflamatorios no esteroideos, inhibidores convertasa pulmonar, carbamazepina, oxcarbazepina, clorpropamida, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, 3,4-metilendioximetanfetamina, omeprazol, inhibidores recaptación serotonina, vincristina. • Enfermedades pulmonares: hipoxemia, hipercapnia, infecciones, insuficiencia respiratoria aguda o crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ventilación con presión positiva. • Otras: náuseas, estrés, dolor, noradrenalina, dopamina, acidosis, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, cirugía, ejercicio prolongado extenuante, idiopática.

Los diuréticos tiazídicos tienden a producir hiponatremia precozmente luego de su inicio, aunque puede ocurrir luego de meses o años de uso. Por su efecto natriurético y vasodilatador, pueden inducir hipotonía por secreción no-osmótica de ADH (Duarte & Cooper-DeHoff, 2010). Pero, además, son una causa frecuente de hiponatremia por SIAD, y esto se debe a que pueden incrementar la actividad de AQP2 en el túbulo colector (Kim *et al.*, 2004). Este último fenómeno es más frecuente en ancianos, mujeres post-menopáusicas, infantes y pacientes con hipokalemia.

La encefalopatía perdedora de sal (EPS) resurgió como causa de SIAD luego de que se constatará en pacientes neurocríticos una alta presencia de péptidos natriuréticos como mecanismo protector para evitar aumento de presión intracraneana (Maesaka *et al.*, 2021; Maesaka *et al.*, 2022). La EPS realmente es una hiponatremia con VCE-VEC contraído, pero produce alteraciones que imitan un SIAD/SSIADH. En el SSIADH, el exceso de ADH induce retención de agua libre con expansión del intravascular (no detectable al examen físico); esto inhibe el SRAA y activa péptidos natriuréticos. En la EPS, el exceso de péptidos natriuréticos promueve natriuresis (sobre todo desde el túbulo proximal bloqueando la secreción de renina y SRAA). Así, el único mecanismo que queda para restaurar la volemia es la secreción no-osmótica de ADH. En suma, la EPS y SSIADH comparten: hiponatremia hipotónica con exceso de ADH, aumento de péptidos natriuréticos e inhibición del SRAA. Es decir, los

estudios diagnósticos serán similares exceptuando por el volumen intravascular. Probablemente, los casos de SSIADH que desarrollan hipovolemia o falla renal aguda con el uso de acuareéticos realmente son EPS (Berl *et al.*, 2010; Refardt *et al.*, 2020).

El cortisol, normalmente, ejerce una retroalimentación negativa en la secreción de ADH, corticotropina (ACTH) y hormona liberadora de ACTH. La pérdida de esta retroalimentación sería responsable de aumentar la secreción de ADH en insuficiencia adrenal. El hipotiroidismo se ha relacionado con un aumento primario en los niveles de ADH (Lumpkin *et al.*, 1987; Park *et al.*, 2001). Sin embargo, este hallazgo no es constante; se presume que otros mecanismos inductores de hipotonía son: disminución del VCE, mayor expresión de acuaporinas y/o menor actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa en el nefrón (Liamis *et al.*, 2017; Chen, 2023).

La hiponatremia de la ERC con alta probabilidad será hipertónica debido a hiperazotemia (Sklar & Linas, 1983). Por otro lado, una hiponatremia hipotónica puede desarrollarse ante una sobrecarga de agua libre, ya que el riñón enfermo tarda más tiempo y es menos efectivo en excretarla (Schück, 1984). Durante este período, al evaluar los índices urinarios, puede ser compatible con un SIAD. En ERC avanzada la presencia de hipotonía por SSIADH es improbable, ya que existe resistencia al efecto de esta hormona (Tannen *et al.*, 1969; Combs & Berl, 2014).

El síndrome de té y tostadas, si bien es una forma de intoxicación acuosa, puede presentar los criterios diagnósticos de SIAD, ya que ocurre en pacientes cuya función renal podría no generar una orina lo suficientemente diluida (Musso & Oreopoulos, 2011).

Manejo del edema celular en hiponatremia hipotónica

Primero, es esencial determinar la gravedad del cuadro clínico, ya que un edema celular severo tiene riesgo vital u orgánico inminente. La severidad, no sólo depende de la intensidad de la hiponatremia, sino también de su velocidad de instauración. Una hipotonía aguda (<48 horas) no ha dado tiempo para completar la compensación celular; así, tiende a ser muy sintomática y con gran edema celular, incluso ante hiponatremias >120-125 mEq/L. Esta condición debe ser corregida rápidamente. Al contrario, una hipotonía crónica (>48 horas) presenta compensación celular, tiende a ser asintomática y no presentar edema celular significativo (incluso con hiponatremias <120 mEq/L). Por lo tanto, la única manera de aproximarse a la intensidad del “edema celular” es a través del cuadro clínico, más que un valor específico de natremia.

Los síntomas que sugieren “edema celular severo” incluyen: sopor, coma, convulsiones, paro respiratorio y edema pulmonar neurogénico. Por otro lado, los síntomas de un edema celular leve-moderado abarcan: fatiga, confusión, inatención, cefalea, mareos, alteraciones del equilibrio, espasmos musculares, somnolencia y náuseas. Los vómitos pueden ser consecuencia de una patología que produce un SSIADH, encefalopatía hiponatrémica o de un estado de hipertensión endocraneana; solo en este último caso, representan un síntoma de gravedad.

En casos de hiponatremia con síntomas severos, es crucial revertir rápidamente el edema celular hasta que los síntomas se resuelvan, sin considerar la causa y/o la velocidad de corrección. Se estima que un bolo de 100-150 mL de NaCl 3% (≈ 2 mL/kg de peso) durante 10-20 minutos aumenta la natremia en 6 mEq/L; suficiente para revertir la condición crítica (Sterns *et al.*, 2009; Sterns, 2015). En este escenario, la solución hipertónica puede administrarse por vía venosa periférica, incluso en concentraciones del 10%, ya que el objetivo es “salvar la vida del paciente”.

En casos de hiponatremia con síntomas leve-moderados, es posible administrar solución salina hipertónica dentro de un rango de seguridad (Spasovski, 2024). Se recomienda incrementar 6-10 mEq/L la natremia el primer día y 4-6 mEq/L el segundo día, o hasta alcanzar una natremia que disminuya considerablemente el riesgo de convulsiones (>120 mEq/L o >125 mEq/L en pacientes neurocríticos o con antecedentes de epilepsia o privación alcohólica). Existen múltiples fórmulas que recomiendan cómo administrar solución salina hipertónica 3% (Ellison & Berl, 2007), siendo la más

utilizada la que se basa en el déficit de sodio. Sin embargo, todas estas fórmulas tienen limitaciones importantes:

- Asumen el agua corporal total (ACT) como un espacio monocompartamental.
- Estiman un déficit de sodio en el agua corporal total, cuando realmente el sodio está presente sólo en el espacio extracelular.
- El sodio administrado no se distribuirá en el ACT, sino, preferentemente, en el espacio extracelular.
- En la mayoría de los casos no existe un déficit de sodio, sino un exceso de agua libre.

La Tabla 2 ejemplifica la corrección de natremia según déficit de sodio. En efecto, la solución NaCl 3% tiene la particularidad de que, para corregir una hiponatremia a una velocidad “v” [mEq/L/h] basta con multiplicar el peso del paciente en [kg] por “v” (ejemplo: en una persona de 60 kg y corrección a 0,5 mEq/L/h, el resultado es $60 \times 0,5 = 30$ mL/h).

Debido a las múltiples limitaciones de las fórmulas basadas en el déficit de sodio, estas solo sirven como un punto de partida para iniciar la corrección. La corrección puede realizarse mediante infusión continua (según déficit de sodio) o con bolos intermitentes (Baek *et al.*, 2021). Se recomienda no perder tiempo en realizar cálculos complejos, sino emplear estimaciones simples, priorizando el diagnóstico diferencial, el tratamiento según gravedad, lograr metas de seguridad mediante infusión o bolos de NaCl 3%, y muy importante, realizar monitorización precoz y frecuente de la natremia (Figura 4).

Si se administra NaCl hipertónico es incierto cómo será su distribución, por lo tanto, es imperativo un control precoz de natremia; idealmente una hora después de su administración. Posteriormente, los controles se realizarán cada 1-12 horas según la respuesta al tratamiento y riesgo de sobrecorrección. Tienen mayor riesgo de sobrecorrección aquellos pacientes con hiponatremia hipotónica por VCE-VEC contraído, tiazidas, SIAD en resolución y aquellos pacientes que cumplen criterios de SIAD, pero corresponden a una sobrecarga acuosa sobre una menor capacidad dilutoria renal (ERC, desnutrición y síndrome de té y tostadas). Estos últimos pacientes generalmente presentan $Osm_u > 100$ mOsm/kg y $Osm_u < Osm_p$ (Figura 3). Ante incertidumbre diagnóstica, solo el control frecuente y precoz de natremia permite detener oportunamente la administración de solución hipertónica para evitar inducir daño.

En casos severos (Osm_u muy elevada), se requerirá abundante solución hipertónica para competir con el riñón mientras se corrige la causa. Después de haber administrado soluciones

hipertónicas existirá una gran ganancia de agua y NaCl, por lo que diuréticos acuaréticos pueden ser de ayuda para el manejo

(furosemida, vaptanes, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2]).

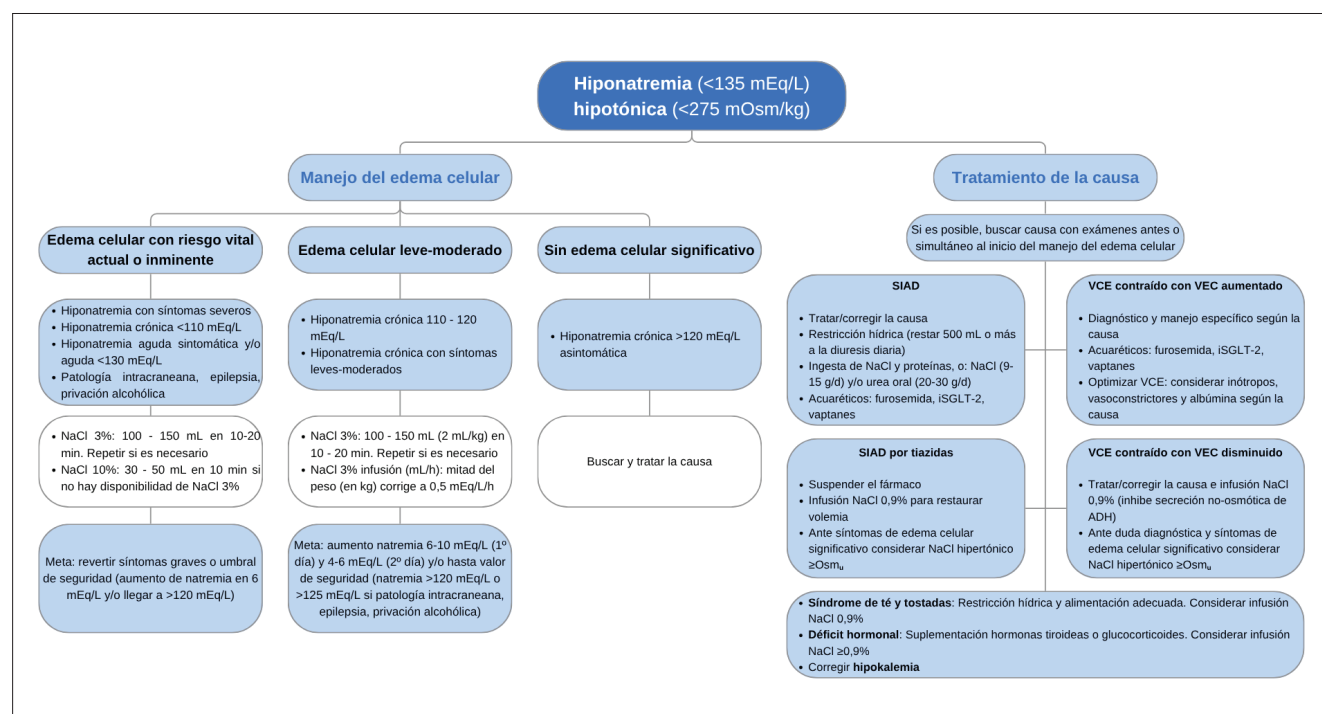


Figura 4: Tratamiento hiponatremia. Mientras se controla el edema celular, medir simultáneamente exámenes de laboratorio en plasma y orina: osmolalidad, electrolitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻), creatinina, nitrógeno ureico, ácido úrico. Agregar gases plasmáticos, pruebas tiroideas, cortisol plasmático, pro-BNP y otros estudios según etiología presunta.

Tratamiento etiológico en hiponatremia hipotónica

Corregir el fenómeno que induce hipotonía en el extracelular es fundamental para controlar definitivamente un cuadro de hiponatremia. Para dilucidar la causa, los exámenes de laboratorio deben ser obtenidos idealmente antes de comenzar a revertir el edema celular; lo cual, en la práctica, es más factible cuando los síntomas son leves-moderados o ausentes (Figura 4). Mientras se esperan los resultados, simultáneamente, se puede iniciar la corrección del edema celular.

Se deben evaluar en plasma: electrolitos (Na⁺, K⁺ y Cl⁻), osmolalidad, creatinina, perfil bioquímico, pruebas tiroideas, cortisol y gases venosos. Además, en una muestra aislada de orina, analizar: electrolitos, osmolalidad, creatinina, ácido úrico, nitrógeno ureico y examen de orina completa. Según la sospecha clínica, se debe investigar insuficiencia cardíaca, cirrosis o síndrome nefrótico (Figura 3). En el diagnóstico específico de SIAD, para diferenciar SSIADH versus EPS, puede ser útil la ecografía de vena cava inferior (pletórica en SSIADH y colapsada en EPS), presión venosa central, pro-BNP (alto en SSIADH y disminuido en EPS, ya que es reemplazado por otros péptidos natriuréticos), diuresis (disminuida en SSIADH y elevada

en EPS) y la presión arterial (ortostatismo o disminución de la presión arterial promedio en el paciente con EPS).

La historia clínica, examen físico, y, sobre todo, los índices urinarios; permitirán detectar casos con hipovolemia efectiva, y por tanto, secreción no-osmótica de ADH. Para anular la secreción no-osmótica de ADH (y con ello revertir el edema celular), se debe restaurar la volemia efectiva; ya sea que se acompañe de VEC disminuido o aumentado.

En caso de contracción del VEC-VCE, procurar corregir la causa y administrar cristaloideas isotónicos. Cuando no sea posible dilucidar si el trastorno es un SIAD o hiponatremia por contracción del VEC-VCE, se puede evaluar la respuesta a un bolo o infusión de NaCl 3%, o mejor aún; una solución NaCl hipertónica con osmolalidad igual o levemente mayor a la Osm_u. Si bien, existe el riesgo de sobrecorrección en hipovolemia, es un daño menor comparado con el riesgo de administrar un cristaloides isotónico a un SIAD, ya que puede empeorar la encefalopatía hiponatémica. Esto se debe a que el riñón retendrá fácilmente la porción acuosa de la solución isotónica y eliminará su carga osmótica.

Si existe expansión del VEC con disminución de volemia efectiva se debe tratar la causa. Raramente producirán hipotonías severas del extracelular y el aporte de soluciones hipertónicas puede agravar la expansión del VEC. Esta expansión se puede corregir restaurando la volemia efectiva y administrando diuréticos acuaréticos (furosemida, vaptanes, iSGLT-2). En insuficiencia cardiaca son útiles los inótrópos y vasoconstrictores para optimizar la volemia efectiva, en cirrosis se recomienda el uso de albúmina y vasoconstrictores, mientras que en el síndrome nefrótico puede ayudar el uso de albúmina y medidas anti-proteinúricas, pero lo fundamental es dilucidar y tratar la nefropatía causal.

El síndrome de té y tostadas tiende a resolverse espontáneamente luego de hospitalizar a un paciente, ya que los riñones eliminan la sobrecarga acuosa y la ingesta del paciente deja de ser excesiva en líquido y deficitaria en solutos. También ayuda una eventual administración de solución salina isotónica.

Si la causa de un SIAD son diuréticos tiazídicos, es necesario suspender el fármaco y restaurar la volemia (con solución iso o hipertónica según la intensidad del edema celular). Se debe realizar suplementación hormonal en caso de hipotiroidismo o insuficiencia adrenal.

En el SIAD, se debe tratar una patología subyacente y/o retirar el fármaco causal (Tabla 1). Luego de revertir el edema celular, será fundamental evitar una nueva hipotonía del extracelular. Esto último se logra mediante la restricción de agua libre (disminuyendo 500 mL/d de la ingesta al volumen urinario diario) y aportando una dieta con abundantes solutos (proteínas y sal), ya que, en su excreción renal, se llevarán consigo el exceso de agua. Mientras mayor sea la Osm_u en comparación a la Osm_p (o su reemplazo: $[Na^+]_u + [K^+]_u$ versus $[Na^+]_p$) más intensa deberá ser la restricción hídrica, porque traduce una tendencia del paciente a retener agua libre. Otra intervención útil son los acuaréticos (furosemida, vaptanes o iSGLT-2). La urea oral también puede ejercer efecto acuarético, aunque es mal tolerada.

Estas medidas (restricción hídrica, régimen rico en solutos y acuaréticos) son la base del tratamiento del SIAD leve, donde no hay un edema celular significativo y, por tanto, no es perentorio administrar soluciones hipertónicas. También serán fundamentales para evitar una nueva hipotonía luego de revertir el edema celular con soluciones hipertónicas, mientras se encuentra y resuelve la causa de un SIAD. Por otro lado, estas medidas también serán el tratamiento crónico en aquellos casos de SIAD cuya causa es indeterminada y/o no reversible.

Diferenciar entre SSIADH y EPS es crucial, ya que requieren medidas opuestas: restricción de agua y acuaréticos en SSIADH, mientras que en EPS, administración de sal y volemicación. Un régimen hipersódico y alto en proteínas, junto con fludrocortisona, ha demostrado ser efectivo en cuadros refractarios de EPS (Taplin *et al.*, 2006). Los acuaréticos (vaptanes, iSGLT2 o furosemida) son especialmente útiles en SSIADH, pero son perjudiciales en EPS e hiponatremia por tiazidas. Por lo tanto, se recomienda descartar razonablemente estas causas antes de su uso. Ante la duda de SSIADH versus EPS, la infusión de NaCl hipertónico es más segura que el uso de acuaréticos, debido al riesgo de hipoperfusión sistémica y lesión renal aguda. Respecto a los vaptanes, deben ser utilizados con cautela, puesto que el riesgo de sobrecorrección en pacientes con SSIADH se ha descrito en hasta un 25%; por el contrario, su uso parece mucho más seguro en hiponatremia asociada a insuficiencia cardiaca (Morris *et al.*, 2018).

Una hipokalemia empeora la hiponatremia, por lo que debe ser corregida. No está claro el mecanismo, podría estar asociado a la actividad de la bomba Na^+/K^+ -ATPasa, que extrae $3Na^+$ al extracelular e ingresa $2K^+$, aumentando la carga osmótica del extracelular mientras disminuye en el intracelular, lo cual es favorable para evitar el edema celular.

Se recomienda una meta final de natremia ≥ 130 mEq/L, ya que ha demostrado beneficio neurocognitivo (Schrier *et al.*, 2006).

Tabla 2: Estimación déficit de sodio para corrección de hiponatremia.

Mujer de 65 años usuaria de fluoxetina, peso 60 kg. Consulta por fatigabilidad, bradipsiquia, inestabilidad en la marcha y cefalea. En exámenes: TC de cerebro sin alteraciones, estudios serológicos sin alteraciones orgánicas ni metabólicas, excepto hiponatremia de 112 mEq/L. Corregir hiponatremia con NaCl 3% hasta 120 mEq/L a una velocidad de 0,5 mEq/L/h. La solución salina hipertónica 3% se puede preparar adicionando 300 mL de NaCl 10% a 700 mL de agua bidestilada o 230 mL de NaCl 10% a 770 mL de solución salina 0,9%.	
1. Cálculo de agua corporal total (ACT) Considerando mujer de 60 kg, 50% de su peso es ACT.	En general, en adultos, el 50% de su peso es ACT. Como la densidad del agua es 1, se asume 1 L = 1 kg.
$ACT \{L\} = Peso \{kg\} \times 0,5$ $= 30 \{L\}$	$ACT \{L\} = 0,5 \times P \{L\}$
2. Cálculo del déficit de sodio en ACT La natremia de la paciente es 112 mEq/L en su ACT y se desea llegar a 120 mEq/L.	
$Déficit \ de \ Na^+ \{mEq\}$ $= (120 - 112) \left\{ \frac{mEq}{L} \right\} \times 30 \{L\}$ $Déficit \ de \ Na^+ \{mEq\} = 240 \{mEq\}$	$Déficit \ Na^+ \{mEq\}$ $= 0,5P \{L\} \times ([Na^+]_2 - [Na^+]_1) \left\{ \frac{mEq}{L} \right\}$
3. Estimación concentración de sodio en solución hipertónica. Se administrará NaCl 3% que contiene 30 g de NaCl en 1 L. El peso molecular del NaCl es 58,4 g/mol, por lo tanto, 30 g equivale a 513 mEq de NaCl.	$Na^+ \text{ en solución } X\% \{mol\}$ $= \frac{X \times 10 \left\{ \frac{g}{L} \right\} \times 1 \{mol\}}{58,4 \{g\}}$ $Na^+ \text{ en solución } X\% \left\{ \frac{mol}{L} \right\} = 0,171X$ $Na^+ \text{ en solución } X\% \left\{ \frac{mmol}{L} \right\} = 171X$
$Na^+ \text{ en solución } \left\{ \frac{mol}{L} \right\}$ $= \frac{(30 \left\{ \frac{g}{L} \right\} \times 1 \{mol\})}{58,4 \{g\}}$ $= 0,513 \left\{ \frac{mol}{L} \right\}$	
Como cada molécula de NaCl se disocia en Na ⁺ y Cl ⁻ ; la cantidad de Na ⁺ y Cl ⁻ en la solución será 513 mmol/L de cada ion (osmolaridad 1.026 mOsm/L).	
4. Estimación volumen de solución NaCl hipertónica a administrar. 1.000 mL de NaCl 3% contiene 513 mEq de Na ⁺ . El déficit de sodio a aportar es 240 mEq.	$Volumen \ NaCl \ X\% \{mL\}$ $= \frac{0,5P \times ([Na^+]_2 - [Na^+]_1) \{mEq\} \times 1.000 \{mL\}}{171X \{mEq\}}$ $Volumen \ NaCl \ 3\% \{mL\}$ $= \frac{240 \{mEq\} \times 1.000 \{mL\}}{513 \{mEq\}}$ $Volumen \ NaCl \ 3\% \{mL\} = 468 \{mL\}$
5. Cálculo de velocidad de infusión a 0,5 mEq/L/h. 468 mL de NaCl 3% producirán un aumento de la natremia en 8 mEq/L. Interesa conocer el volumen que aumenta en 0,5 mEq/L para su infusión horaria.	$Infusión \ NaCl \ X\% \{mL\}$ $= \frac{v \{mEq/L\} \times 2,92P \{([Na^+]_2 - [Na^+]_1) \{mL\}\}}{X \times ([Na^+]_2 - [Na^+]_1) \{mEq/L\}}$ $Infusión \ NaCl \ X\% \{mL\} = \frac{(2,92 \times v \times P)}{x} \{mL\}$
$Infusión \ NaCl \ 3\% \{mL\}$ $0,5 \{mEq/L\} \times 468 \{mL\} / (8 \{mEq/L\}) = 29 \{mL\}$	
Por lo tanto, una infusión de 468 mL de NaCl 3% a 29 mL/h producirá un incremento de la natremia desde 112 mEq/L hasta 120 mEq/L con una velocidad de 0,5 mEq/L/h.	En un paciente de peso P (kg), con hiponatremia de [Na ⁺] ₁ (mEq/L) en quien se desea corregir con NaCl hipertónico X% para una natremia de [Na ⁺] ₂ (mEq/L) a una velocidad de v (mEq/L/h) se debe infundir por horario 3vP/X (mL/h). El volumen total a administrar será 3([Na ⁺] ₂ - [Na ⁺] ₁)P/X.
Desde la fórmula de infusión horaria 3vP/X (mL/h) se obtiene lo siguiente:	
- Para corregir a una velocidad de 0,5 mEq/L/h con NaCl 3% se debe administrar Peso/2 (mL/h) - Para corregir a una velocidad de 0,5 mEq/L/h con NaCl 1.5% se debe administrar Peso (mL/h) - Para corregir a una velocidad de 0,5 mEq/L/h con NaCl X% se debe administrar Peso/0,68X (mL/h) - Para corregir a una velocidad de 0,33 mEq/L/h con NaCl X% se debe administrar Peso/X (mL/h) - Para corregir a una velocidad v mEq/L/h con NaCl 3% se debe administrar v x Peso (mL/h)	

Síndrome de desmielinización osmótica (SDO)

Es la complicación más temida de la sobrecorrección de una hiponatremia. Se caracteriza por un deterioro neurológico progresivo 2 a 6 días después de revertir el edema celular. Entre los factores de riesgo destacan: hiponatremia severa, cirrosis, alcoholismo, malnutrición, malignidad, hipokalemia, sepsis, ERC en diálisis, embarazo y puerperio. Clínicamente, se manifiesta con: sopor, coma, parálisis pseudobulbar, tetraplejía, síndrome de enclaustramiento, disartria, trastornos de la deglución y/o paresias. Los síntomas iniciales son indistinguibles de la encefalopatía hiponatrémica.

La resonancia magnética permite establecer el diagnóstico, y su tratamiento es de soporte y rehabilitación (Singh *et al.*, 2014).

Literatura reciente menciona que la sobrecorrección no se asocia a SDO, más aún, tiene menor mortalidad (MacMillan *et al.*, 2023; Ayus *et al.*, 2025). Es posible que, quienes corrigen rápido tienen cuadros menos graves, por lo tanto, aún se prefiere el manejo prudente de la hiponatremia para prevenir SDO (Sterns *et al.*, 2024). En caso de sobrecorrección, para evitar el SDO, es posible lograr un rápido re-descenso de la natremia administrando solución hipotónica (dextrosa 5%: 5–10 mL/kg en 2-3 horas) o desmopresina (1-2 µg intravenoso o subcutáneo, o nebulización nasal 10 µg/dosis, ambos cada 8-12 horas). Este tratamiento debe realizarse en unidades monitorizadas con control seriado de natremia.

Conclusiones

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente, pero no siempre traduce una condición de hipotonía, por lo que es fundamental evaluar la osmolalidad plasmática al iniciar el diagnóstico diferencial.

Un enfoque fisiopatológico de la hiponatremia verdadera permite lograr un diagnóstico etiológico y manejo óptimo del paciente. Para ello, es necesario obtener información del cuadro clínico y laboratorio, con énfasis en los índices urinarios (no basta un parámetro aislado).

Para reconocer la gravedad de una hiponatremia verdadera, además del valor de sodio plasmático, es fundamental el cuadro clínico, ya que informa el grado de edema celular existente.

El tratamiento debe ser oportuno y prudente, y simultáneo al estudio diagnóstico. Para revertir el edema celular es posible emplear bolos o infusión de NaCl hipertónico. Como estas medidas terapéuticas tienen limitaciones considerables, sólo el control precoz y frecuente de la natremia es el mecanismo que permite evitar una corrección inadecuada.

Controlado el edema celular, será esencial detectar y corregir la causa del trastorno, para ello se requerirán estudios diagnósticos y medidas terapéuticas específicas.

Reconocimientos

Fuentes de financiamiento: sin fuentes de financiamiento.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Contribuciones y conflictos declarados por los autores:

Rodrigo A. Sepúlveda-Palamara: conceptualización, investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, visualización, redacción (borrador original).

Joaquín Sharp-Segovia: investigación, metodología, validación, redacción (revisión y edición).

Cristián Juanet-Lecaros: investigación, metodología, supervisión, validación, redacción (revisión y edición).

Eduardo Ávila-Jiménez: investigación, metodología, administración del proyecto, software, supervisión, validación, redacción (revisión y edición).

Referencias

- Adrogué HJ, Tucker BM & Madias NE. (2022). Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *Journal of the American Medical Association: JAMA* **328**, 280–291. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.11176>
- Ayus JC, Moritz ML, Fuentes NA, Mejia JR, Alfonso JM, Shin S, Fralick M & Ciapponi A. (2025). Correction Rates and Clinical Outcomes in Hospitalized Adults With Severe Hyponatremia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Internal Medicine* **185**, 38–51. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.5981>
- Aziz F, Sam R, Lew SQ, Massie L, Misra M, Roumelioti ME, Argyropoulos CP, Ing TS & Tzamaloukas AH. (2023). Pseudohyponatremia: Mechanism, Diagnosis, Clinical Associations and Management. *Journal of Clinical Medicine* **12**, 4076. <https://doi.org/10.3390/jcm12124076>
- Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB & Kim S. (2021). Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine* **181**, 81–92. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.5519>

- Berl T, Quitnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, Czerwiec FS & SALTWATER Investigators. (2010). Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **21**, 705-712. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009080857>
- Burst V. (2019). Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Frontiers of Hormone Research* **52**, 24-35. <https://doi.org/10.1159/000493234>
- Chen J. (2023). Is there a causal relationship between hypothyroidism and hyponatremia? *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism* **14**, 20420188231180983. <https://doi.org/10.1177/20420188231180983>
- Chung HM, Kluge R, Schrier RW & Anderson RJ. (1987). Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *The American Journal of Medicine* **83**, 905-908. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(87\)90649-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(87)90649-8)
- Combs S & Berl T. (2014). Dysnatremias in patients with kidney disease. *American Journal of Kidney Diseases: AJKD* **63**, 294-303. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.09.017>
- Danziger J & Zeidel ML. (2015). Osmotic homeostasis. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* **10**, 852-862. <https://doi.org/10.2215/CJN.10741013>
- Duarte JD & Cooper-DeHoff RM. (2010). Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* **8**, 793-802. <https://doi.org/10.1586/erc.10.27>
- Ellison DH & Berl T. (2007). Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *The New England Journal of Medicine : NEJM* **356**, 2064-2072. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp066837>
- Hoorn E & Zietse R. (2017). Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* **28**, 1340-1349. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101139>
- Hsiao PJ, Liao CY, Kao YH, Chan JS, Lin YF, Chu CP & Chen JS. (2020). Comparison of fractional excretion of electrolytes in patients at different stages of chronic kidney disease: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* **99** (2), e18709. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018709>
- Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA & Han JS. (2004). Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN* **15**, 2836-2843. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000143476.93376.04>
- Liamis G, Filippatos TD, Liontos A & Elisaf MS. (2017). MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *European Journal of Endocrinology* **176**, 15-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0493>
- Lien YH, Shapiro JI & Chan L. (1991). Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *The Journal of Clinical Investigation: JCI* **88**, 303-309. <https://doi.org/10.1172/JCI115292>
- Lindner G, Schwarz C, Haidinger M & Ravioli S. (2022). Hyponatremia in the emergency department. *The American Journal of Emergency Medicine* **60**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.07.023>
- Lumpkin MD, Samson WK & McCann SM. (1987). Arginine vasopressin as a thyrotropin-releasing hormone. *Science* **235**, 1070-1073. <https://doi.org/10.1126/science.2881350>
- MacMillan TE, Shin S, Topf J, Kwan JL, Weinerman A, Tang T, Raissi A, Koppula R, Razak F, Verma AA & Fralick M. (2023). Osmotic Demyelination Syndrome in Patients Hospitalized with Hyponatremia. *NEJM Evidence* **2**, EVIDoA2200215. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2200215>
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Grant C & Miyawaki N. (2022). New Approach to Hyponatremia: High Prevalence of Cerebral/Renal Salt Wasting, Identification of Natriuretic Protein That Causes Salt Wasting. *Journal of Clinical Medicine* **11**, 7445. <https://doi.org/10.3390/jcm11247445>
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Pinkhasov A, Muralidharan R, Song X, Russo LM & Comper WD. (2021). Identification of a Novel Natriuretic Protein in Patients With Cerebral-Renal Salt Wasting-Implications for Enhanced Diagnosis. *The American Journal of the Medical Sciences* **361**, 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.07.015>
- Moritz ML. (2019). Why 0.9% saline is isotonic: understanding the aqueous phase of plasma and the difference between osmolality and osmolality. *Pediatric Nephrology* **34**, 1299-1300. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4084-2>

- Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, Nietert PJ & Velez JCQ. (2018). Rapidity of Correction of Hyponatremia Due to Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Tolvaptan. *American Journal of Kidney Diseases: AJKD* **71**, 772–782. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.12.002>
- Musso CG & Oreopoulos DG. (2011). Aging and physiological changes of the kidneys including changes in glomerular filtration rate. *Nephron Physiology* **119**, 1-5. <https://doi.org/10.1159/000328010>
- Park CW, Shin YS, Ahn SJ, Kim SY, Choi EJ, Chang YS & Bang BK. (2001). Thyroxine treatment induces upregulation of renin-angiotensin-aldosterone system due to decreasing effective plasma volume in patients with primary myxoedema. *Nephrology Dialysis Transplantation : NDT* **16**, 1799-1806. <https://doi.org/10.1093/ndt/16.9.1799>
- Pliquett RU & Obermüller N. (2022). Endocrine Testing for the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH). In: EndoText [Internet] ed. Feingold KR, Ahmed SF, Anawalt B, et al. *Endotext*. MDText.com, Inc.
- Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, Widmer A, Urwyler SA, Ebrahimi F, Vogt DR, Winzeler B & Christ-Crain M. (2020). A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* **31**, 615-624. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019090944>
- Refardt J, Winzeler B & Christ-Crain M. (2019). Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clinical Endocrinology* **91**, 22-32. <https://doi.org/10.1111/cen.13991>
- Schrier RW, Gross P, Gheorghiade MT, Verbalis JG, Czerwiec FS, Orlandi C & SALT Investigators. (2006). Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *The New England Journal of Medicine : NEJM* **355**, 2099-2112. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065181>
- Schück O. (1984). Dilution of the Urine. En: *Examination of Kidney Function*, ed. Schück O, pp. 133-156. Springer Dordrecht Boston.
- Singh TD, Fugate JE, & Rabinstein AA. (2014). Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. *European journal of neurology* **21**, 1443–1450. <https://doi.org/10.1111/ene.12571>
- Sklar AH & Linas SL. (1983). The osmolal gap in renal failure. *Annals of Internal Medicine* **98**, 481-482. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-98-4-481>
- Spasovski G. (2024). Hyponatremia - Treatment standard 2024. *Nephrology Dialysis Transplantation : NDT* **39**, 1583-1592. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfae162>
- Sterns RH, Nigwekar SU & Hix JK. (2009). The treatment of hyponatremia. *Seminars in Nephrology* **29**, 282-299. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2009.03.002>
- Sterns RH. (2015). Disorders of plasma sodium—causes, consequences, and correction. *The New England Journal of Medicine : NEJM* **372**, 55-65. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1404489>
- Sterns RH, Rondon-Berrios H, Adrogué HJ, Berl T, Burst V, Cohen DM, Christ-Crain M, Cuesta M, Decaux G, Emmett M, Garrahy A, Gankam-Kengne F, Hix JK, Hoorn EJ, Kamel KS, Madias NE, Peri A, Refardt J, Rosner MH, Sherlock M & PRONATREOUS Investigators. (2024). Treatment Guidelines for Hyponatremia: Stay the Course. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN* **19**, 129–135. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000244>
- Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ & Schrier RW. (1969). Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *The New England Journal of Medicine : NEJM* **280**, 1135-1141. <https://doi.org/10.1056/NEJM196905222802101>
- Taplin CE, Cowell CT, Silink M & Ambler GR. (2006). Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics* **118**, 1904-1908. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-0702>