

TESIS DOCTORAL
PROYECTO HIPONAT:
ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO OBSERVACIONAL
SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA HIPONATREMIA Y SU
MANEJO EN ÁREAS DE MEDICINA INTERNA



Jara Eloísa Ternero Vega

Sevilla 2022

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina

A mis Joses.

Agradecimientos

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que de manera desinteresada han colaborado en este trabajo permitiendo que saliera adelante. En especial a mi director e impulsor de esta tesis, el Dr. Máximo Bernabeu Wittel, por ser un ejemplo a seguir, además de su enorme esfuerzo, disponibilidad y grandes consejos. Sin su ayuda esta tesis nunca hubiese visto la luz.

A todos los investigadores que han participado en este proyecto: Dra. Carlas Rivas, Dr. Carlos Jiménez, Dr. Pablo Diaz, Dr. Julia Lanseros, Dr. Javier Castilla, Dra. Elena Sánchez, Dr. Miguel Angel Barón, Dr. Luis Roperero, Vanesa Cantón. Sin su dedicación y tiempo el proyecto no podría haberse realizado.

A mi amigo y compañero de trabajo, Dr. Luis Giménez, por su apoyo moral y metodológico cada vez que lo he necesitado.

A mi maestra de hiponatremia, Dra. Isabelle Runkle, por trasmitirme sus conocimientos y entusiasmo por la hiponatremia.

A la Dra. Lourdes Moreno, tutora en mi etapa de residencia, y a todos los miembros del Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen del Rocío, que con ilusión participaron y fueron un gran ejemplo en mi formación como médico especialista.

A mis padres y abuela, por trasmitirme su capacidad incansable de trabajo, su motivación y su apoyo, y en particular, a mi madre por estar ahí cada vez que la necesito y a todo su cariño incondicional.

A Jose, mi gran compañero, por cuidarme cada día, por su paciencia, su cariño, su sacrificio y por estar siempre a mi lado. Sin él esta meta nunca la hubiera podido alcanzar. Y, por último, a mi hijo, por darme la ilusión y motivación para finalizar este proyecto.

Índice

Índice general.....i

Índice de tablas.....v

Índice de figuras.....vii

Abreviaturas.....ix

Producción científica.....xi

Índice General

INTRODUCCIÓN	Páginas
A) Generalidades.....	1
1. Fisiología del agua.....	1
1.1. Distribución del agua corporal.	1
1. Volumen arterial efectivo y su regulación.....	2
2. Osmolalidad y tonicidad.....	3
3. Regulación del agua y sodio.	5
3.1. Sed.....	6
3.2. Hormona antidiurética o vasopresina.....	6
4.2.1. Definición.....	6
4.2.2. Regulación.	7
4.2.3. Función.....	11
4.2.4. Otras funciones de ADH.	13
5. Definición de hiponatremia.....	13
6. Fisiopatología de la hiponatremia.....	13
7. Clasificaciones de la hiponatremia.....	14
7.1. Según osmolalidad.....	14
7.2. Clasificación según volumen extracelular.	17
7.1.1. Hiponatremia hipovolémica.....	17
7.2.2. Hiponatremia hipervolémica.....	20
7.2.3. Hiponatremia normovolémica o euvolémica.....	21
7.3. Clasificación basada en los niveles bioquímicos.....	30
7.4. Clasificación basada en la cronología.....	30
7.5. Clasificación basada en la sintomatología.....	32
7.6. Clasificación basada en etiología.....	34
8. Manejo diagnóstico de hiponatremia hipotónica.....	34
9. Manejo terapéutico de la hiponatremia.....	38
9.1. Manejo de la hiponatremia con síntomas graves e hiponatremia aguda.....	40
9.2. Manejo de la hiponatremia crónica.....	41
9.2.1. Tratamiento hiponatremia euvolémica.....	42
9.2.2. Manejo de la hiponatremia hipovolémica.....	48
9.2.3. Manejo de la hiponatremia hipervolémica.....	49
10. Síndrome de desmielinización osmótica.....	51
B) Impacto de la hiponatremia.....	52
11. Prevalencia.....	52
12. Mortalidad.....	53
13. Estancia hospitalaria, reingresos y costes.....	56

14. Consecuencias de la hiponatremia crónica leve.....	57
14.1. Alteraciones cognitivas.....	57
14.2. Trastornos de la marcha, caídas, fracturas y osteoporosis.....	57
15. Hiponatremia en Medicina Interna y las patologías más habituales	60
15.1. Hiponatremia en Medicina Interna.....	60
15.2. Insuficiencia cardíaca.....	62
15.3. Infecciones respiratorias.....	64
15.4. Patologías oncológicas.....	65
15.5. Hepatopatía.....	68
15.6. Infarto agudo de miocardio.....	69
15.7. Patologías del sistema nervioso central (SNS).....	69
C) Justificación de la presente tesis doctoral.....	71
OBJETIVOS	
1. Objetivos generales.....	73
2. Objetivos específicos.....	73
METODOLOGÍA	
1. Tipo de estudio.....	75
2. Población de estudios.....	75
2.1. Criterios de inclusión.....	75
2.2. Criterios de exclusión.	75
3. Fecha del estudio.....	76
4. Calculo tamaño muestral.....	76
5. Reclutamiento.....	76
6. Variables del estudio.....	76
6.1. Definición.....	76
6.2. Variables dependientes.....	76
6.3. Variables independientes.....	77
7. Análisis estadístico.....	77
8. Aspectos éticos.....	77
RESULTADOS	
1. Pacientes incluidos y centros participantes.....	80
2. Prevalencia.....	80
3. Osmolaridad sanguínea.....	81
4. Tipología de la hiponatremia.....	82
4.1. Según volemia.....	82
4.2. Según niveles bioquímicos.....	82

4.3. Según cronología.....	83
4.4. Según sintomatología.....	84
4.4.1. Manifestaciones de la hiponatremia crónica.....	86
5. Características clínicas diferenciales de la hiponatremia.....	87
5.1. Características sociodemográficas.....	87
5.2. Estancia hospitalaria.....	89
5.3. Principales comorbilidades.....	89
5.4. Diagnósticos al ingreso.....	95
5.6. Etiología de la hiponatremia.....	98
5.5. Fármacos inductores de hiponatremia.....	99
5.7. Natremia en los 12 meses previos.....	101
6. Parámetros analíticos.....	101
6.1. Valores de la natremia durante la hospitalización.....	102
7. Manejo de la hiponatremia.....	103
7.1. Manejo diagnóstico.....	103
7.1.1. Consideración de la hiponatremia.....	103
7.1.2. Pruebas complementarias.....	104
7.1.3. Manejo específico del SIAD.....	106
7.2. Manejo terapéutico.....	107
7.3. Seguimiento de las guías de práctica clínica.....	110
8.1. Pacientes con sobrecorrección.....	111
9. Mortalidad.....	112
9.1. Factores asociados a la mortalidad. Análisis bivariante.....	113
9.2. Factores asociados a la mortalidad. Análisis multivariante.....	114
10. Resultados al año de seguimiento.....	115
10.1. Exitus.....	115
10.2. Persistencia de la hiponatremia.....	115
10.3. Reingresos.....	116
12. Comparación por grupos de pacientes.....	116

DISCUSIÓN

1. Características de la muestra.....	123
1.1. Datos sociodemográficos.....	123
1.2. Prevalencia.....	124
1.3. Hiponatremia no hipotónica.....	127
1.4. Estancia hospitalaria.....	127
1.5. Comorbilidades.....	127
1.6. Diagnósticos al ingreso.....	129
1.7. Natremia en los 12 meses previos.....	130
1.1 Clasificaciones de la hiponatremia.....	130

3.1. Clasificación etiológica según estado volémico.....	130
3.1.1. Hipervolemia.....	132
3.1.2. Hipovolemia.....	134
3.1.3. Euvolemia.....	135
2.2. Clasificación según sintomatología.....	139
3.2.1. Manifestaciones durante el ingreso.....	139
3.2.2. Manifestaciones de la hiponatremia crónica.....	141
2.3. Clasificación según cronología.....	144
2.4. Clasificación según niveles bioquímicos.....	145
4. Comparación por grupo de pacientes.....	145
4.1. Hiponatremia al ingreso frente a hiponatremia durante el ingreso.....	145
4.2. Hiponatremia al alta frente a normonatremia al alta.....	146
5. Mortalidad.....	147
5.1. Mortalidad según volemia.....	149
5.2. Mortalidad según niveles bioquímicos.....	149
5.3. Mortalidad según sintomatología.....	149
5.4. Mortalidad según cronología.....	149
5.5. Otros factores asociados a mortalidad.....	150
6. Manejo de la hiponatremia.....	151
6.1. Manejo diagnóstico de la hiponatremia.....	151
6.1.1. Según volemia.....	151
6.1.2. Limitaciones para un manejo diagnóstico óptimo.....	153
6.1.3. Herramientas diagnósticas novedosas.....	154
6.2. Manejo terapéutico de la hiponatremia.....	155
6.2.1. Modalidades terapéuticas.....	156
6.2.2. Según volemia.....	158
6.2.3. Limitaciones en el manejo terapéutico.....	162
6.2.4. Tratamientos novedosos.....	162
6.3. Seguimiento de las guías de práctica clínica.....	163
6.4. Sobrecorrección y síndrome de desmielinización osmótica.....	164
7. Seguimiento al año.....	165
7.1. Mortalidad.....	165
7.2. Persistencia de hiponatremia.....	165
7.3. Reingresos.....	165
8. Limitaciones.....	165
CONCLUSIONES.....	169
BIBLIOGRAFÍA.....	172
ANEXOS.....	193

Índice de tablas	Páginas
Tabla 1. Receptores de vasopresina, localización y funciones.....	12
Tabla 2. Niveles de sodio reales corregidos en función de la glucemia plasmática.....	16
Tabla 3. Criterios diagnósticos esenciales y adicionales de SIAD.....	23
Tabla 4. Principales etiologías de secreción de ADH.....	27
Tabla 5. Fármacos y condiciones asociados a hiponatremia aguda.....	32
Tabla 6. Manifestaciones de la hiponatremia aguda y crónica.....	33
Tabla 7. Clasificación de los síntomas de la hiponatremia según guías europeas.....	33
Tabla 8. Diagnóstico diferencial de las hiponatremias.....	38
Tabla 9. Tasas óptimas de corrección de la hiponatremia.....	39
Tabla 10. Opciones de tratamiento en el SIAD.....	43
Tabla 11. Principales estudios sobre mortalidad hospitalaria en pacientes con hiponatremia.....	54
Tabla 12. Frecuencia de ingresos de patologías en Medicina Interna en Hospitales de Andalucía.....	62
Tabla 13. Frecuencia de hiponatremia según estudios retrospectivos de las principales patologías en Medicina Interna.....	62
Tabla 14. Etiologías más frecuentes de SIAD en paciente con neoplasia.....	66
Tabla 15. Hospitales participantes en el proyecto y el número de pacientes incluidos en cada centro.....	80
Tabla 16. Valores de la osmolalidad según volemia.....	81
Tabla 17. Síntomas y signos de la hiponatremia según volemia.....	86
Tabla 18. Manifestaciones crónicas de la hiponatremia según volemia.....	87
Tabla 19. Frecuencia de comorbilidades global y según tipo de hiponatremia.....	92
Tabla 20. Análisis inferencial de las comorbilidades más frecuentes en los tres tipos de hiponatremia según volemia.....	95
Tabla 21. Frecuencia y natremia media durante los 12 meses previos.....	101
Tabla 22. Valores de laboratorio medidos.....	102
Tabla 23. Valor medio de la natremia en diferentes momentos de la hospitalización.....	102
Tabla 24. Pruebas complementarias solicitadas en la muestra global y según el tipo volemia.....	104
Tabla 25. Valores de laboratorios solicitados para evaluar la hiponatremia.....	105
Tabla 26. Pruebas complementarias solicitadas según niveles bioquímicos, cronología y sintomatología.....	106

Tabla 27. Pruebas diagnósticas SIAD.....	107
Tabla 28. Tratamientos pautados en la muestra global y según el tipo de hiponatremia para evaluar la hiponatremia.....	108
Tabla 29. Tratamientos según niveles bioquímicos, cronología y sintomatología.....	109
Tabla 30. Cumplimiento criterios de guías de práctica clínica de hiponatremia.....	111
Tabla 31. Características de los pacientes con sobrecorrección frente a los sin sobrecorrección.....	112
Tablas 32. Comorbilidades asociadas a mortalidad.....	113
Tabla 33. Factores cualitativos asociados a mortalidad.....	114
Tabla 34. Factores cuantitativos asociados a la mortalidad.....	114
Tabla 35. Factores asociados a mortalidad tras análisis multivariante.....	115
Tabla 36. Resultados al años según tipo de volemia.....	117
Tabla 37. Características de los pacientes con hiponatremia al ingreso frente a hiponatremia durante el ingreso.....	117
Tabla 38. Características de los pacientes tratados frente a los no tratados.....	118
Tabla 39. Características de los pacientes con hiponatremia al alta frente a los normonatremicos.....	120
Tabla 40. Principales estudios de prevalencia de la hiponatremia.....	125
Tabla 41. Contenido de sodio de las diferentes opciones terapéuticas y alimentos.....	161

Índice de figuras	Páginas
Figura 1. Distribución de agua corporal.....	1
Figura 2. Fórmulas para calcular osmolalidad plasmática y tonicidad.....	4
Figura 3. Eje hipotálamo-hipofisario.....	6
Figura 4. Estimulación osmótica de la ADH. Representación entre la osmolalidad plasmática, la concentración de ADH, la osmolalidad urinaria y el volumen urinario.....	8
Figura 5. Relación entre la osmolalidad plasmática y la secreción de vasopresina, en base al estado de la volemia.	10
Figura 6. Acciones de ADH en las células principales del túbulo colector.....	12
Figura 7. Mecanismo contracorriente	13
Figura 8. Pseudohiponatremia.....	17
Figura 9. Tipos de SIAD.....	25
Figura 10. Adaptación del cerebro al estado hipotónico.....	31
Figura 11. Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia del protocolo de manejo de la hiponatremia en el Hospital Universitario virgen del Rocío.....	36
Figura 12. Asociación entre el nivel de natremia al ingreso y la mortalidad intrahospitalaria.....	56
Figura 13. Evolución del recorrido en la prueba dinámica de caminar sobre una plataforma “en tándem” de 3 pacientes con hiponatremia leve asintomática y después de la corrección.....	58
Figura 14. Análisis histológico de fémur de ratas con normonatremia e Hiponatremia.....	60
Figura 15. Algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria a SIAD específico para pacientes oncológicos candidatos a quimioterapia.	67
Figura 16. Algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria a SIAD específico en el paciente oncológico en no candidatos a quimioterapia.	67
Figura 17. Distribución de la muestra global según clasificación basada en la volemia...82	82
Figura 18. Distribución según niveles bioquímicos de sodio.....	83
Figura 19. Tipo de hiponatremia según los niveles bioquímico en los tres tipos de hiponatremia.....	83
Figura 20. Distribución según cronología de desarrollo de la hiponatremia.....	84
Figura 21. Tipo de hiponatremia según cronología en los tres tipos de hiponatremia...84	84
Figura 22. Porcentaje de pacientes con sintomatología de la muestra global y de los tres tipos de hiponatremia, así como la gravedad de los síntomas.....	85
Figura 23. Representación de la frecuencia de hiponatremia hipotónica según grupo de edad.....	88
Figura 24. Número de comorbilidades en la muestra global.....	89
Figura 25. Frecuencia de comorbilidades por categorías clínicas.....	90
Figura 26. Las diez comorbilidades más frecuentes de la muestra global y según el tipo de hiponatremia expresado en porcentajes.....	94
Figura 27. Los 10 diagnósticos principales más frecuentes.....	96

Figura 28. Distribución de los 10 diagnósticos principales más frecuentes según el tipo de hiponatremia.....98

Figura 29. Evolución cronológica de la natremia durante el ingreso.....103

Abreviaturas

ACTH	Hormona adrenocorticotropa.
ACV	Accidente cerebrovascular.
ADH	Hormona antidiurética hipofisiaria o vasopresina.
AINE	Antiinflamatorio no esteroideo.
AQP	Acuaporina.
ARA-II	Antagonista receptores angiotensina II.
BIA	Bioimpedancia eléctrica.
BT	Bilirrubina total.
Cl	Cloro.
CRH	Hormona liberadora de corticotropina.
CT	Colesterol total
CV	Cardiovasculares.
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus.
dl	Decilitro.
EEUU	Estados Unidos.
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
ERC	Enfermedad renal crónica.
EuVol	Euvolemia
FA	Fibrilación auricular
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fracción de eyección
FE _{Au}	Fracción excreción ácido úrico.
FE _{Urea}	Fracción excreción urea.
Glu	Glucosa
HG	Hormona del crecimiento.
HiperVol	Hipervolemia.
HipoVol	Hipovolemia.
HR	Hazard Ratio
HSA	Hemorragia subaracnoidea.
HTA	Hipertensión arterial.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
IC	Intervalo de confianza.
ICC	Insuficiencia cardiaca crónica.
ICD	Insuficiencia cardiaca descompensada.
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
IMAO	Inhibidores de la monoaminooxidasa.
ISRS	Inhibidores de la selectivo de la recaptación de la serotonina.
IRSN	Inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina.

iSGLT-2	Inhibidores del cotransporte de sodio y glucosa- 2.
ISRS	Inhibidores selectivo de recaptación de serotonina.
Kg	Kilogramo
K	Potasio.
L	Litro.
LIC	Líquido intracelular.
LEC	Líquido extracelular.
mOsm/kg	miliosmoles por kilogramo de agua.
mcg	Microgramos.
mg	Miligramos.
ml	Mililitros.
mOsm	Miliosmoles.
ms	Milisegundos.
Na	Sodio.
NaCl	Cloruro sódico.
NaU	Sodio en orina.
NHS	<i>National Health Service in England.</i>
OR	Odds ratio.
OsmP	Osmolalidad plasmática.
OsmU	Osmolalidad en orina.
PPCC	Pruebas complementarias.
PT	Proteínas totales.
PVC	Presión venosa central.
RIC	Rango intercuartílico
RH	Restricción hídrica.
RR	Riesgo relativo.
SAHS	Síndrome de apnea-hipopnea del sueño.
SB	Sobrecorrección.
SEN	Sociedad Española de Nefrología.
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición.
SEMI	Sociedad Española de Medicina Interna.
SDO	Síndrome de desmielinización osmótica.
SFF	Suero fisiológico.
SG	Suero glucosado.
SHT	Suero hipertónico.
SIADH	Síndrome de secreción inapropiada de ADH.
SIAD	Síndrome de antidiuresis inapropiada.
SNC	Sistema nervioso central.
SPSC	Síndrome pierde sal cerebral.
SRAA	Sistema renina angiotensina-aldosterona.
TBC	Tuberculosis.

TG	Triglicéridos.
TSH	Hormona estimulante del tiroides.
UCI	Unidad de cuidados intensivos.
UEME	Unión Europea de médicos especialistas.
UTA	Transportadores específicos de urea.
VAE	Volumen arterial efectivo.

Producción científica

Parte de los resultados obtenidos de este estudio han sido presentados a congresos nacionales y regionales de forma simultánea.

1. J. Ternero Vega, M. Bernabeu Wittel, J. Castilla Yélamo, E. Sánchez Ruiz-Granados, M. Barón Ramos, J. Lanseros Tenllado, G. Roperó Luis, C. Rivas Cobas. Características clínicas de los pacientes con hiponatremia en áreas de medicina interna. XXXVI Congreso Nacional de la SEMI. Zaragoza. Rev Clin Esp. 2016; 209:91. ISSN: 0014-2565. Comunicación Póster.
2. J. Ternero Vega, M. Bernabeu Wittel, E. Sánchez Ruiz-Granados, J. Castilla Yélamo, Barón Ramos, C. Jiménez Juan, G. Roperó Luis, M. Ollero Baturone. Manejo de la hiponatremia en áreas de Medicina Interna. XXXIII Congreso de la SADEMI. Córdoba, 2017. Comunicación Póster.
3. MESA REDONDA: Proyecto Hiponat. Reunión del grupo de pluripatológico y edad avanzada de la SEMI. Mayo 2017. Sevilla. Jara Eloísa Ternero Vega.
4. J. E. Ternero Vega, J. Lanseros Tenllado, R. García Serrano, P. Díaz Jiménez, C. Jiménez Juan, M. Bernabeu Wittel. Hiponatremia en medicina interna. X Congreso Nacional de Atención Sanitaria al Paciente Crónico. Zaragoza. 2018. ISBN: 978-84-09-00342-6. Comunicación Póster
5. J. Ternero Vega, V. Cantón y P. Díaz Jiménez. Seguimiento al año de una cohorte de pacientes con Hiponatremia en medicina interna. XXXVI Congreso Nacional de la SEMI. Barcelona. Rev Clin Esp. 2019;147. ISSN: 0014-2565. Comunicación Póster.

Introducción

1. Fisiología del agua

1.1. Distribución del agua corporal

El agua es el componente más abundante en el cuerpo. En bebés prematuros los valores normales están entorno a un 80%, 70 a 75% en bebés a término, 65 a 70% en niños pequeños, 60% en adultos y un 50-40% en ancianos (1) . Por otra parte, teniendo que las mujeres suelen tener más grasa que los varones, estas tendrán menos porcentaje de agua que los hombres. Habitualmente, el peso corporal de agua total en mujeres adultas suele estar alrededor del 50% y un 60% en hombres. Aunque este porcentaje puede variar según varíe la masa muscular o la cantidad de tejido adiposo de cada individuo, debido a que la grasa tiene un contenido de agua mucho menor que el músculo.

El agua corporal total se distribuye en dos compartimentos principales. Por una parte, se encuentra el espacio intracelular, el cual contiene el líquido intracelular (LIC) correspondiéndole del 55 al 75% del agua total corporal. Por otro lado, nos encontramos el espacio extracelular, el cual engloba todo el líquido extracelular (LEC), suponiendo el 25-45% del total de agua corporal. Este último, a su vez se subdivide en el espacio intravascular (agua plasmática) que constituye el 25% del líquido extracelular. Por otro lado, el espacio extravascular o espacio intersticial (rodea a las células) contiene el 75% del líquido extracelular (Figura 1) (2).

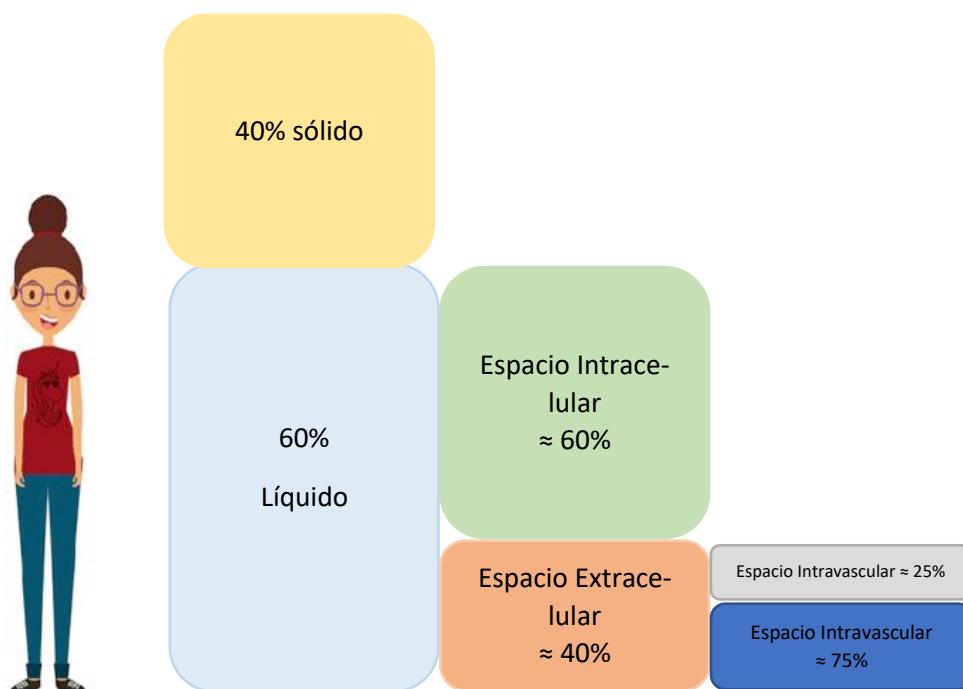


Figura 1. Distribución de agua corporal

El compartimiento intracelular y extracelular están separados por las membranas celulares. Estas membranas son permeables al agua, pero no a todos los electrolitos. Estos ayudan a mantener la diferente composición de solutos de los dos compartimentos y lograr el equilibrio osmótico (osmolalidad LIC = osmolalidad LEC). Las composiciones de soluto extracelular e intracelular difieren considerablemente debido a la actividad de varios transportadores, canales y bombas de membrana impulsadas por ATPasa. Las principales partículas del LEC son sodio y sus aniones acompañantes cloro y bicarbonato, mientras que el potasio y los ésteres de fosfato orgánico (ATP, fosfato de creatina y fosfolípidos) son los osmoles predominantes en el LIC.

En cuanto al compartimiento extracelular, la pared capilar es la estructura que separa ambos espacios (líquido intravascular y el líquido intersticial). El movimiento de fluidos entre estos dos compartimentos está determinado por las fuerzas de *Starling*, es decir, depende de la presión hidráulica capilar y la presión osmótica coloidal (3).

2. Volumen arterial efectivo y su regulación

Otro término importante a conocer para entender la hiponatremia, es el volumen arterial efectivo (VAE). Se trata del volumen de sangre del espacio intravascular que circula por las arterias que perfunde eficazmente a los tejidos. Variaciones en este volumen generará cambios de presión que serán detectados por unos receptores que se denominan baroreceptores. Estos receptores de presión activan a diversos sistemas específicos que regulan tanto la resistencia vascular sistémica como la excreción de sodio por el riñón y, a través de este mecanismo se regula la presión sanguínea. Estos baroreceptores se ubican en diferentes localizaciones:

- En los riñones estos receptores están localizados en las células yuxtaglomerulares de la arteriola glomerular aferente. Estos baroreceptores detectan los cambios de la presión que afecta a la perfusión del riñón y regula la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La secreción de renina y aldosterona promueven la reabsorción de sodio y con ello, la perfusión renal.
- A nivel del seno carotideo y de aorta, también encontramos baroreceptores que regulan la actividad del sistema nervioso simpático. El aumento de la actividad simpática favorece la vasoconstricción, pero además aumenta la liberación de renina y, con ello, promueven la reabsorción de sodio.
- Igualmente, encontramos baroreceptores ubicados en el corazón. Estos regulan la liberación de péptidos natriuréticos. A nivel de aurícula fundamentalmente secreta, péptido natriurético auricular y en los ventrículos, libera el péptido natriurético cerebral. Estos péptidos tienen función vasodilatadora y aumentan la excreción de sodio.

En respuesta a una disminución del volumen de LEC, con la consiguiente reducción de la perfusión tisular, se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona, ADH (vasopresina o Hormona antidiurética) y el sistema nervioso simpático. Estos cambios hormonales dan como resultado, tanto la retención de sodio, de agua, así vasoconstricción, manteniendo de esta forma el volumen VAE y la presión arterial sistémica. Sin embargo, el volumen de LEC y la perfusión tisular no siempre cambian en la misma dirección. Dos ejemplos comunes son la insuficiencia cardíaca y la cirrosis. En ambos trastornos, el volumen de LEC está aumentado, pero la perfusión tisular está reducida, debido a un fallo en la bomba del corazón en el caso de la insuficiencia cardíaca y a la vasodilatación en la cirrosis. En ambos trastornos, la perfusión tisular disminuida, activa las hormonas retenedoras de sodio y vasoconstrictoras, que aumentan el volumen extracelular, pero, debido a la enfermedad subyacente, no normalizan la perfusión tisular.

3. Osmolalidad y tonicidad

La concentración del total de soluto de un fluido se conoce como su osmolalidad plasmática (OsmP), expresada como miliosmoles por kilogramo (kg) de agua (mOsm/kg). La mayoría de los solutos plasmáticos son sales de sodio con contribuciones menores de otros iones (potasio, calcio...), glucosa y urea. El valor normal de la osmolalidad plasmática varía entre 275 a 290 mOsm/kg. Su medida es independiente si los solutos pueden o no atravesar las membranas celulares. En cambio, los solutos que están restringidos al LEC, es decir que no atraviesan libremente las membranas celulares (glucosa, manitol, sodio, glicerol, radiocontrastes, entre otros), determinan la tonicidad u osmolalidad efectiva de ese compartimento. Estos solutos son los que crean gradiente de presión osmótica en las membranas celulares que conducen al movimiento osmótico del agua entre el compartimento intracelular y extracelular (4). El agua puede atravesar libremente casi todas las membranas celulares y se mueve desde un área de menor tonicidad (mayor contenido de agua) a un área de mayor tonicidad (menor contenido de agua) (5). Ciertos solutos, en particular la urea, atraviesan libremente las membranas, por lo que no contribuye a los movimientos de agua. Este tipo de osmoles se conocen como *osmoles ineficaces* porque no tienen efecto sobre el movimiento del agua a través de la membrana celular. Por ejemplo, la acumulación de urea en la insuficiencia renal se asocia a un aumento de la osmolalidad plasmática, pero la tonicidad plasmática no cambia. El etanol es otro osmol que ingresa rápidamente a las células y, por lo tanto, tampoco contribuye a la tonicidad.

El equilibrio de la urea a través de la barrera hematoencefálica se produce mucho más lentamente que el equilibrio del agua. Por lo tanto, la urea puede actuar transitoriamente como un osmol eficaz con respecto al cerebro cuando su concentración

plasmática cambia rápidamente (5). El ejemplo más común de este fenómeno es la rápida caída de la concentración plasmática de urea producida por la hemodiálisis en un paciente urémico. En este contexto, la eliminación de urea extracelular se produce más rápidamente de lo que la urea puede equilibrarse a través de la membrana celular. Por tanto, la osmolalidad plasmática desciende mucho más rápidamente que la osmolalidad intracelular, lo que favorece el movimiento osmótico del agua hacia el interior de las células. En el cerebro, el desplazamiento de agua puede provocar edema cerebral y disfunción neurológica aguda, cambios que explican parcialmente el síndrome de desequilibrio de diálisis.

En la mayoría de los casos, la hiponatremia refleja una osmolalidad efectiva baja o hipotonicidad, que provoca un movimiento osmótico del agua, desde el espacio extracelular hacia las células, provocando edema celular, incluso a las células del cerebro, contribuyendo de esta forma a los síntomas neurológicos de la hiponatremia. Sin embargo, la hiponatremia también puede ocurrir con osmolalidad efectiva elevada cuando el suero contiene muchos osmoles, como glucosa o manitol.

Por otra parte, en la práctica diaria es posible encontrar el concepto de osmolalidad medida y osmolalidad calculada. Una osmolalidad sérica medida menor de 280 mOsm/kg siempre indica hiponatremia hipotónica, ya que hace referencia a la osmolalidad efectiva, es decir, solo tiene en cuenta osmoles efectivos. Por el contrario, si la osmolalidad es calculada y esta es mayor de 280 mOsm/kg, la hiponatremia puede ser hipotónica, isotónica o hipertónica, dependiendo de los agentes osmóticos activos presentes y si están o no incorporados en la fórmula que se ha utilizado para calcular la osmolalidad.

En las siguientes fórmulas se indica las diferencias de cálculo entre osmolaridad plasmática y tonicidad u osmolaridad efectiva:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = \text{Na} \times 2 + \text{Glu}/18 + \text{Urea}/2,8$$

$$\text{Tonicidad} = \text{Na} \times 2 + \text{Glu}/18$$

Figura 2. Fórmulas para calcular osmolalidad plasmática y tonicidad.

4. Regulación del agua y sodio

La regulación de los niveles de sodio, de agua corporal total y de osmolalidad plasmática están relacionados. La regulación de los niveles de sodio y de la tonicidad plasmática se consigue mediante cambios en el equilibrio hídrico. Por tanto, variaciones de los niveles de sodio van asociados con cambios en el volumen de agua, consiguiendo, de esta forma, mantener la tonicidad dentro de unos valores normales.

En condiciones fisiológicas normales, la concentración plasmática de sodio y la osmolalidad plasmática se mantienen dentro de un rango estrecho. Cambios en los valores de sodio y, por tanto, de la tonicidad plasmática son detectados por unos receptores denominados osmorreceptores. Estos están localizados en el hipotálamo. Estos receptores afectan tanto a la ingesta de agua, ya que influye en la sed, como en la excreción de agua a través de la liberación de ADH (6). Por tanto, los principales mecanismos responsables de regular el metabolismo del agua son la sensación de sed y la secreción ADH, estando ambos determinados por los cambios en la osmolalidad plasmática. En consecuencia, cualquier escenario que haga cambiar los niveles de agua en el organismo activaría estos mecanismos con el objetivo de regular la osmolalidad y garantizar su equilibrio. Por ejemplo, situaciones que disminuyan el agua corporal total, provocarían un aumento de la concentración de sodio y, a su vez, de la osmolalidad plasmática (generalmente por encima de 290 mOsm/kg/H₂O), activando este sistema, el cual desencadenaría: sensación intensa de sed y reducción de la pérdida de agua por los riñones mediante su reabsorción gracias a la acción de la vasopresina, obteniéndose una orina concentrada. En cambio, ante un exceso de agua (una tonicidad baja, equivalente a 270 mOsm/kg/H₂O) prácticamente no existe ADH circulante en el torrente sanguíneo, por lo que se genera una orina diluida (acuaresis).

Ambos mecanismos reguladores son complementarios. Si el control por la ADH o el mecanismo de la sed fallan en condiciones patológicas, el otro sistema efector puede mantener la osmolaridad y concentración de sodio con relativa efectividad. Así, por ejemplo, pacientes con poliuria debida a una deficiencia de ADH, mantienen la osmolaridad plasmática dentro de los límites normales simplemente bebiendo más. Del mismo modo, pacientes con polidipsia, regulan su osmolaridad al incrementar la excreción de agua. Sin embargo, en condiciones extremas, cuando ambos sistemas fallan al mismo tiempo o no funcionan lo suficiente para mantener la homeostasis de fluidos, tanto las concentraciones de sodio como la osmolaridad del LEC pueden desviarse de manera apreciable de los valores normales (1).

Por tanto, los cambios en la concentración plasmática de sodio son un reflejo de un equilibrio hídrico anormal, más que una alteración propia de la regulación del sodio.

4.1. Sed

La sed se define como la sensación subjetiva del deseo de beber. Las áreas cerebrales que controlan el deseo consciente de ingerir líquidos se localizan en varias estructuras relacionadas con la pared del tercer ventrículo conocida como lámina terminal, y comprenden el órgano subfornical y el órgano vasculoso de la lámina terminal, estructuras que no están protegidas por la barrera hematoencefálica y están en contacto directo con la sangre (1). Por lo que estas neuronas del centro de la sed detectan directamente la osmolaridad del LEC. Cuando sube la osmolalidad plasmática, se estimula el centro de la sed y promueve la ingesta de agua.

4.2. Hormona antidiurética o vasopresina

4.2.1. Definición

La hormona antidiurética o vasopresina (ADH), es la principal hormona responsable de la regulación del agua corporal. Se trata de un nonapéptido sintetizado por las neuronas magnocelulares en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, desde dónde migra, a través de sus axones, hasta la hipófisis posterior o neurohipófisis, donde se almacena (Imagen 1). Está relacionado con la oxitocina, la otra hormona peptídica secretada desde la hipófisis posterior de todos los mamíferos. (1)

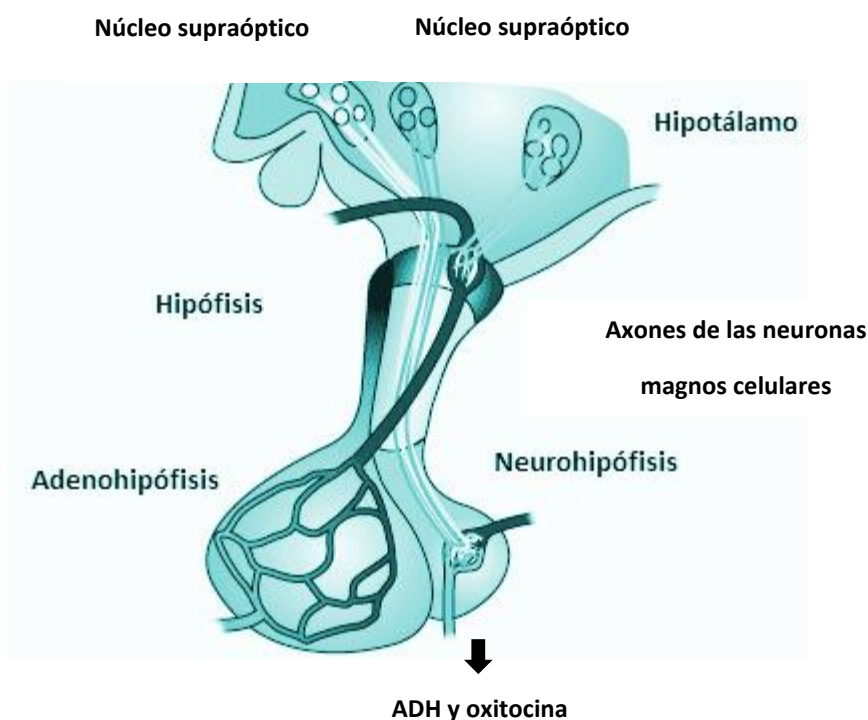


Figura 3. Eje hipotálamo-hipofisario.

4.2.2. Regulación

Los factores fisiológicos más importantes que regulan la secreción de la ADH desde la neurohipófisis, son la osmolaridad plasmática (regulación osmótica), así como, la presión y el volumen vascular (regulación hemodinámica). También, existen otros estímulos que afectan a la secreción de esta hormona, como las náuseas, la hipoglucemia o el estrés. Además, existen factores inhibidores de su secreción, como la ingestión de alcohol o de opiáceos (1).

- **Regulación osmótica de la ADH**

El estímulo principal para la secreción de la ADH es el cambio de presión osmótica efectiva del plasma. Los cambios en la osmolalidad plasmática son detectados por los osmorreceptores hipotalámicos. Estos receptores son extremadamente sensibles, detectando incrementos de apenas 1-2% de la osmolalidad plasmática (7). En los seres humanos, el umbral osmótico para la liberación de ADH está entorno al 280- 290 mOsm/kg (Figura 4) (8) (7).

El mecanismo osmorregulador funciona como un sistema de ajuste y control por retroalimentación, en el que existe un umbral osmótico para la secreción de la ADH, por encima del cual aparece una correlación lineal entre los valores de osmolaridad plasmático y de los niveles circulantes de la ADH. Ante el incremento de la osmolalidad, las neuronas magnocelulares propician la síntesis y la liberación de ADH, a través, de los axones distales (proyectados hacia la hipófisis posterior) liberando al sistema capilar de la neurohipófisis. La vasopresina absorbe agua a nivel renal, obteniendo de esta forma una orina muy concentrada. La máxima concentración urinaria que puede alcanzar un riñón se encuentra alrededor de 1200 mOsm/kg/H₂O, una cifra que implica un nivel de vasopresina sérica muy elevada (Figura 4) (1). Por el contrario, cuando la osmolaridad plasmática es baja, las concentraciones de ADH circulante se sitúan en niveles mínimos o indetectables (< 0.5 pg/mL) y, por consiguiente, se obtiene una orina diluida, generalmente, una osmolalidad por debajo de 100 mOsm/kg (Figura 4). La mínima dilución urinaria que puede alcanzar un riñón sano es de una osmolalidad de unos 50 mOsm/kg/H₂O.

El resultado final de estas relaciones, es un fino sistema de regulación que ajusta la eliminación de agua libre según el valor de la osmolalidad plasmática, a través de la modificación de la secreción pituitaria de ADH. La respuesta inmediata de dicha secreción a los cambios en la osmolalidad plasmática junto a la

corta vida media de la ADH (10-20 min) permite a este fino sistema ajustar la excreción renal de agua a los cambios de osmolalidad plasmática, minuto a minuto

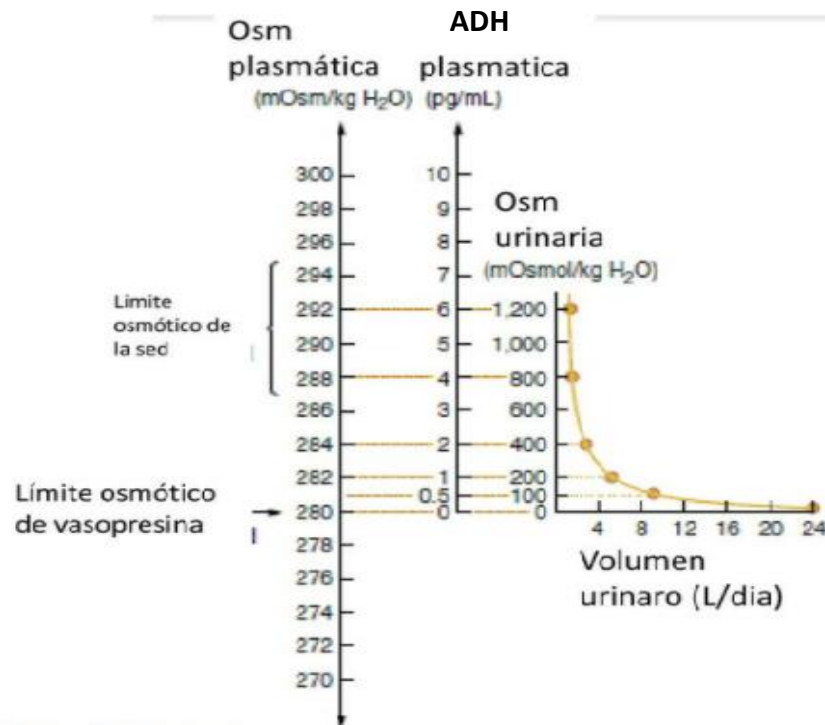


Figura 4. Estimulación osmótica de la ADH. Representación entre la osmolalidad plasmática, la concentración de ADH, la osmolalidad urinaria y el volumen urinario.

Adaptada de Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Pract Clin Endocrinol Metab.2013; 17 ((14):471-503 (9).

- **Regulación no osmótica de la ADH**

Además de los estímulos dependientes de la osmolalidad para la liberación de vasopresina, existen otros estímulos independientes de la tonicidad plasmática entre los que destacan: la disminución del volumen arterial efectivo circulante (con la disminución del 5 al 7 % de la presión arterial media o reducción del 8 al 10% del volumen plasmático total), estímulos no específicos como las náuseas, el dolor, el estrés (1) o el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

1) Estímulo hemodinámico

Existen receptores sensibles al estiramiento que detectan el volumen circulante efectivo, estos están localizados en el corazón, riñones, seno carotídeo y arco aórtico, conocidos como los barorreceptores. Cuando estos receptores detectan una disminución del volumen circulante efectivo, activan al sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) y al sistema simpático, y si la reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo es lo suficientemente grande como para disminuir la presión arterial sistémica, se producirá la liberación no osmótica o hemodinámica de ADH (10). Es decir, es necesario que ocurran disminuciones relativamente importantes del volumen plasmático inicial (6%–8%) o de presión arterial (mayores a 10%), para producir cambios significativos en los niveles de la ADH. Por tanto, la osmolalidad plasmática resulta más importante en la regulación de agua frente a los cambios del volumen plasmático. En los casos de alteraciones hemodinámicas, la relación estímulo-respuesta obedece a un patrón exponencial, a diferencia del estímulo osmótico que representa una relación lineal.

Por otra parte, es conocido que el volumen del LEC modula fuertemente la relación entre la osmolalidad circulante y la liberación de ADH. Está demostrado que, ante un determinado aumento en la osmolaridad plasmática, los niveles de ADH fueron mayores durante condiciones de hipovolemia que durante condiciones de hipervolemia (7). Este efecto ha sido denominado “ganancia osmorreguladora”. Este incremento de ADH ante descensos moderados de volumen, es debido a un aumento de la sensibilidad de los osmorreceptores en las neuronas magnocelulares del núcleo supraóptico, por la angiotensina II. De tal manera que la hipovolemia, reduce el umbral osmótico y aumenta la pendiente de la curva de respuesta a la osmolalidad. En cambio, la hipervolemia tiene un efecto opuesto, aumentando el umbral osmótico y reduciendo la pendiente de la curva de respuesta (figura 5) (6) (8).

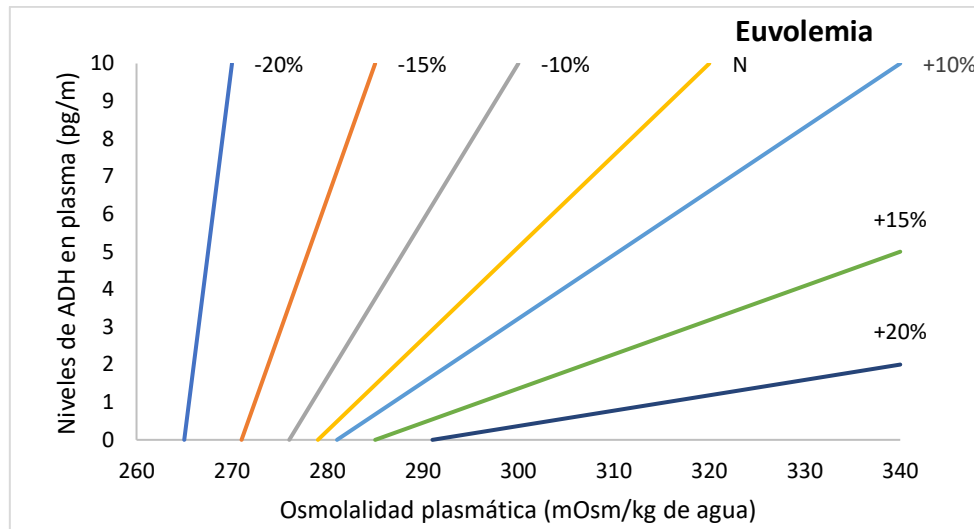


Figura 5. Relación entre la osmolalidad plasmática y la secreción de vasopresina en base al estado de la volemia.

2) Otros estímulos no específicos

Además del estímulo de la secreción de ADH por el descenso moderado del volumen plasmático, se han descrito otros tipos de estímulos. Entre ellos se encuentra las náuseas, el dolor, el estrés y otros con mecanismos de activación aún desconocidos.

La sensación de náuseas, con o sin vómito, es el estímulo de secreción de ADH más potente conocido. Mientras que un incremento del 20% en la osmolalidad plasmática induce una elevación plasmática de ADH de alrededor del 5-20 pg/ml, un descenso del 20% del volumen plasmático produce un incremento del 10-100 pg/ml. Sin embargo, las náuseas provocan una elevación de hasta 200-400 pg/ml. El mecanismo no es bien conocido, pero se sospecha en un estímulo de la vasopresina por la contracción del músculo liso abdominal (11). Situaciones de estrés, como, por ejemplo, el dolor, la hipoglucemia y la cirugía, estimulan la liberación de noradrenalina dentro de los núcleos hipotalámicos, originando una secreción de ADH, principalmente parvocelular (8).

○ Síndrome secreción inadecuada de ADH

El término de *secreción inadecuada de ADH* se reserva para aquellas situaciones en las que no hay estímulos osmóticos, hemodinámicos ni otros conocidos (19). En condiciones patológicas, tanto la hipófisis como otras

células extrahipofisarias pueden sintetizar y secretar vasopresina, independientemente de la osmolalidad del suero o del volumen circulante. Los estímulos pueden ser de origen paraneoplásico, estímulo hipotalámico directo (procesos intracraneales) o estímulos farmacológicos (antidepresivos, antihipertensivos, neurolépticos...), entre otros.

En una sección más adelante, detallaremos y comentaremos de forma más extendida sobre este síndrome.

4.2.3. Función

La ADH tiene la función de restaurar el volumen del espacio extracelular y, con ello, la presión arterial. La vasopresina una vez en el torrente sanguíneo, interactúa con tres receptores diferentes para llevar a cabo sus funciones:

- V1a: vascular: aumenta la resistencia vascular (de ahí el nombre "vasopresina") (12). Los receptores V1 son responsables de los efectos vasculares de la ADH, en particular su unión puede conducir a efectos hipertensivos que provocan la contracción de las células del músculo liso. También se localizan en el corazón, hígado, pulmones, riñones, glándulas suprarrenales y útero.
- V1b: hipófisis anterior: se localizan en la glándula pituitaria anterior y su activación provoca la liberación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH).
- V2: túbulo colector en los riñones, concretamente en la membrana apical de las células principales de esta estructura. La ADH desempeña su principal función a través de este receptor. Incrementar la permeabilidad de agua a nivel renal. Una vez unida la ADH a este receptor se inicia una cascada de señales que conlleva a la movilización de canales de agua, localizados en vesículas, en el citoplasma de estas células hacia la membrana apical, figura 6 (1). Estos canales de agua se denominan acuoporinas-2. La reabsorción de agua se produce desde el fluido tubular (orina) hacia el intersticio medular gracias al gradiente osmótico existente entre ambos espacios (13). El mecanismo contracorriente es el responsable del desarrollo de este gradiente, el cual será explicado en el siguiente apartado. Por tanto, la máxima osmolalidad que puede llegar alcanzar la orina es el valor de la osmolalidad de la médula renal. La membrana basolateral es permeable al agua debido a la presencia de canales de agua (acuaporina-3 y acuaporina-4), además tiene un área de superficie mucho mayor que la membrana luminal (14).

Cuando el efecto de la ADH desaparece, los canales de agua se agregan dentro de las fosas recubiertas de clatrina, de las cuales se eliminan de la membrana luminal por endocitosis y se devuelven al citoplasma.

Tabla 1. Receptores de vasopresina, localización y funciones.

Receptores	Localización	Función
V1a	Músculo liso vascular	Vasoconstricción
V1b	Glándula pituitaria anterior	Liberación de ACTH
V2	Riñones (túbulos colectores)	Reabsorción de agua

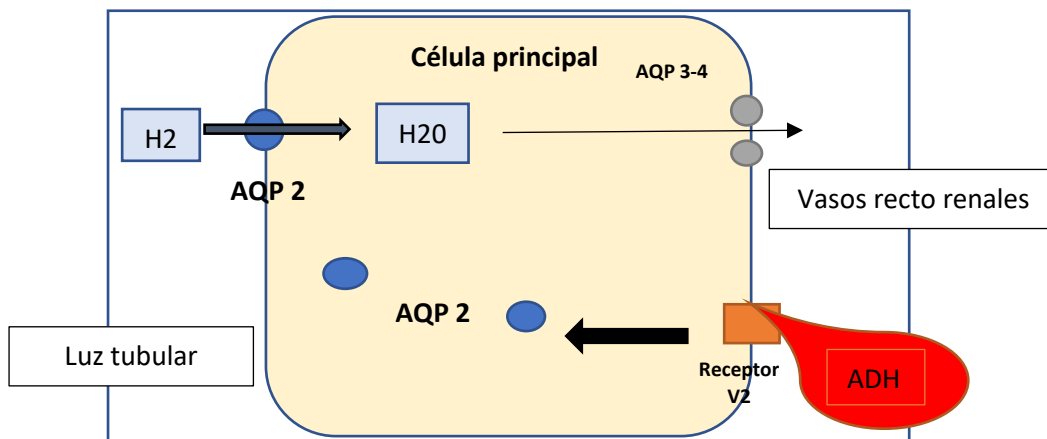


Figura 6. Acciones de ADH en las células principales del túbulo colector.

- **Mecanismo multiplicador de contracorriente**

El riñón interviene decisivamente en el equilibrio hídrico gracias a su capacidad para regular la excreción de agua. Tiene la capacidad para concentrar la orina hasta un nivel de osmolalidad que supera la del plasma, de esta forma, permite la conservación del agua. Se consigue gracias a los canales de agua denominadas acuaporinas. La acuaporina-1 tiene actividad constitutiva en todos los segmentos permeables al agua (túbulo proximal y segmento delgado de la rama descendente del asa de Henle), mientras que las acuaporinas-2, -3 y -4 localizadas en el túbulo colector favorecen la permeabilidad al agua regulada por la vasopresina. La absorción neta de agua depende del gradiente osmótico que existe entre el líquido tubular diluido y el intersticio medular hipertónico.

La osmolalidad de la médula proporciona la fuerza impulsora necesaria para la reabsorción de agua procedente del conducto colector cuando interviene

la vasopresina. Gracias a la configuración de las asas de Henle (disposición en forma de U) y funcionales (diferente permeabilidad para el agua y solutos), el riñón es capaz de crear gradientes de solutos desde la corteza hasta el interior de la médula. De esta forma, la osmolalidad de la punta de la médula es la zona con mayor osmolalidad, pudiendo alcanzar hasta 1200 mOsm/l.

Por tanto, en condiciones "antidiuréticas", con un aumento de la ADH circulante, el riñón reabsorbe el agua filtrada por el glomérulo, equilibrando la osmolalidad, a través, del epitelio del conducto colector para excretar una orina "concentrada" hipertónica (osmolalidad de hasta 1200 mOsm/kg). En ausencia de ADH circulante, da lugar a la secreción de una orina diluida hipotónica (osmolalidad tan baja como 30 a 50 mOsm/ kg)(15).

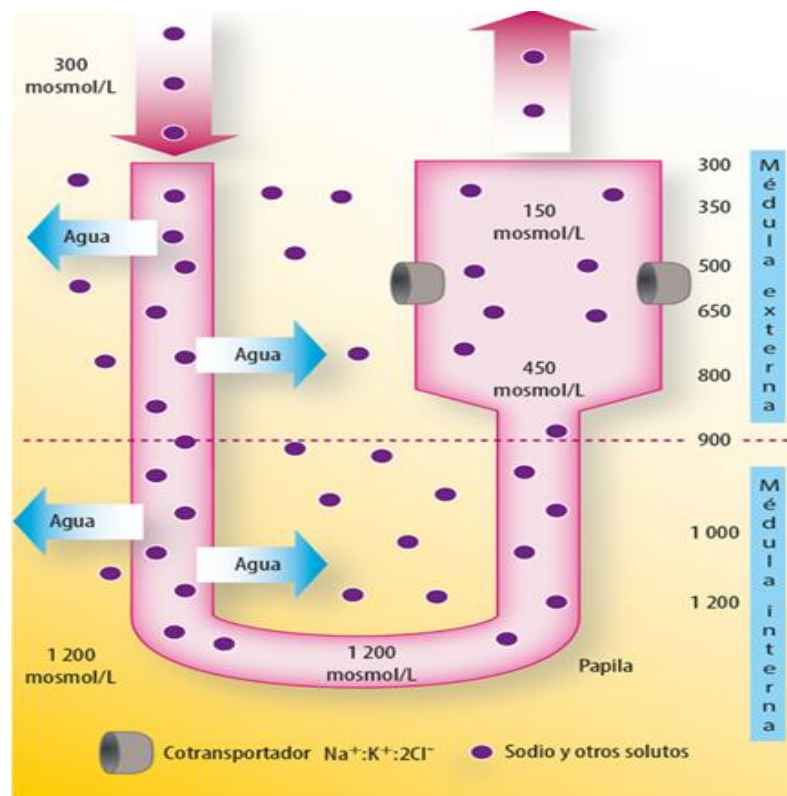


Figura 7. Mecanismo contracorriente.

Por cortesía de Fernández-Tresguerres et al. Fisiología Humana 5 ed. 2020.

4.2.4. Otras funciones de ADH

A parte de una mayor expresión de acuaporinas 2, la vasopresina actúa sobre el cotransportador Na-K-Cl en el asa ascendente de Henle, incrementando la reabsorción de sodio, aumentando de esta forma la osmolalidad de la médula renal. También aumenta la permeabilidad a la urea en el túbulo colector,

activando sus transportadores específicos de urea (UTA-1 y 3) localizados en los túbulos colectores de la médula interna renal. Estas dos últimas acciones contribuyen a mantener un gradiente osmótico entre el espacio intersticial medular y la luz intraluminal, necesario para la absorción de agua y contribuyendo a la capacidad de concentración de la orina, necesario para la absorción de agua (1).

5. Definición de la hiponatremia

Se denomina hiponatremia al descenso de la concentración plasmática de sodio. En la literatura científica, generalmente, se acepta una cifra menor de 135 mmol/l para hacer referencia a este trastorno. Se trata de la alteración hidroelectrolítica más frecuente en la práctica clínica (10) y a menudo plantea un desafío diagnóstico y terapéutico.

6. Fisiopatología de la hiponatremia

La hiponatremia indica una alteración en la homeostasis del agua (16). La concentración plasmática de sodio está regulada por cambios en la ingesta y en la excreción de agua por vía renal. Este trastorno se produce por una ganancia neta de agua sin haber realmente cambios en la concentración de sodio. Este exceso de agua da lugar a la caída de los niveles de sodio plasmático por dilución (3).

En la mayoría de los casos, se debe al aumento de la ADH circulante o de la sensibilidad renal a la misma, o a ambas situaciones, que impide la excreción de agua libre y con el consiguiente desarrollo de la hiponatremia. Las dos causas principales de la secreción persistente de ADH son: la reducción del volumen sanguíneo arterial efectivo y el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH).

7. Clasificaciones de la hiponatremia

La hiponatremia puede clasificarse según diferentes parámetros, como el valor de la osmolalidad sérica, los niveles de natremia, la velocidad de desarrollo y el estado del volumen. Las estrategias de tratamiento han de ser clasificadas de acuerdo con las combinaciones de los diversos criterios.

7.1. Según osmolalidad

Esta distinción es el primer paso necesario en la evaluación diagnóstica de cualquier hiponatremia. Según la osmolalidad existen tres tipos de hiponatremias (9).

- **Hiponatremia hipotónica:** se trata de la forma de presentación más frecuente. En estos casos la osmolalidad efectiva está disminuida, por debajo de 280 mOsm/Kg. Tradicionalmente, también se le conoce como la *verdadera hiponatremia*.
- **Hiponatremia no hipotónica:** en estos casos la osmolalidad en sangre está aumentada, encima de 280 mOsm/Kg. En tales circunstancias, existe la presencia de osmoles “eficaces” en el espacio extracelular que dan lugar a un desplazamiento osmótico del agua desde el compartimento intracelular al extracelular, diluyendo así los niveles séricos de sodio. Ejemplos de estos osmoles son: las hiperglucemias (diabetes mellitus no controlada), manitol, contrastes hipertónicos, las inmunoglobulinas o glicina (absorción de fluidos de irrigación durante la cirugía ginecológica o urológica) (14) (15) (16). En el apartado de fisiología del agua, se comentó que existen osmoles “ineficaces” que elevan la osmolalidad sérica medida, pero no causan hiponatremia ni cambia la osmolalidad efectiva, son el caso de la urea o alcoholes. Estos osmoles son capaces de atravesar fácilmente las barreras celulares, por lo que no cambia la osmolalidad plasmática y, por tanto, no ocasionan un movimiento de agua hacia el compartimento extracelular.

En la práctica clínica, la hiperglucemia es la causa más frecuente de hiponatremia no hipotónica. Se detalla a continuación una tabla con la equivalencia del nivel de sodio según los valores de glucemia. En líneas generales, por cada 100 mg. de incremento en glucosa, aumentará 2.4 mEq/ el nivel de sodio (9). A la hora del tratamiento, es aconsejable controlar la velocidad a la que se reduce la glucosa plasmática para minimizar el riesgo asociado de edema cerebral que podría ocurrir (81).

Na medido	Glucosa Medida (mg/dL)					
	Verdadero Na (mmol/l)					
	100	200	300	400	500	600
135	135	137	140	142	145	147
130	130	132	135	137	140	142
125	125	127	130	132	135	137
120	120	122	125	127	130	132
115	115	117	120	122	125	127
110	110	112	115	117	120	122
105	105	107	110	112	115	117
100	100	102	105	107	110	112

Tabla 2. Niveles de sodio reales corregidos en función de la glucemia plasmática.

- **Pseudohiponatremia:** También conocido como falsa hiponatremia. En este último tipo, la osmolalidad sanguínea tiene un valor normal. La hiponatremia está en relación con artefactos de laboratorio ante estados de hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias o hiperproteinemias (18). Estas situaciones interfieren en la medición de los niveles de sodio.

Se produce cuando la determinación de sodio sérico es realizada por analizadores que emplean electrodos ion-selectivo de potenciometría indirecta, que requieren la dilución de la muestra. En esta técnica, se asume una constante distribución de la fracción líquida y la sólida. Cuando aumenta la fracción sólida (hipertrigliceridemias o hiperproteinemias), al utilizar la misma cantidad de diluyente, da como resultado una mayor dilución. En consecuencia, el cálculo de un nivel de iones se subestimarán debido al grado de dilución (Figura 8). En tales casos, la osmolalidad sérica tiene unos valores normales porque su medida se realiza previo a la dilución.

Otra opción para valorar la pseudohiponatremia, es la medición del valor del sodio por método de electrodo ion-selectivo por potenciometría directa (gasometría), la cual nos informará de la concentración real de sodio, ya que la medición es realizada con un método sin dilución.

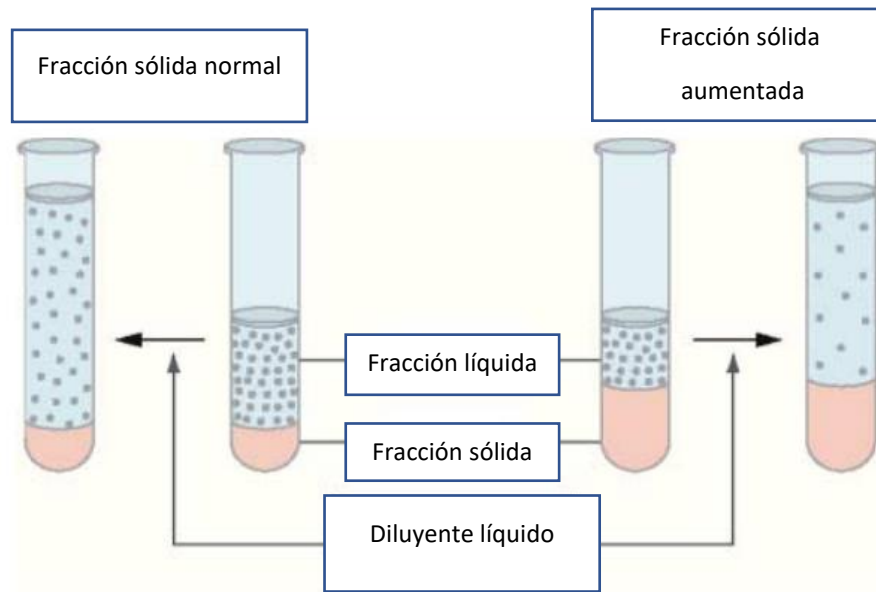


Figura 8. Pseudohiponatremia.

Adaptada de Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *New England J Med.* 2003; 349 (15): 1465–1469.(16)

7.2. Clasificación según volumen extracelular

La hiponatremia hipotónica a su vez se puede diferenciar en tres tipos según la volemia clínica del paciente. Son datos imprescindibles para un correcto diagnóstico y tratamiento de este trastorno.

7.2.1. Hiponatremia hipovolémica

Se produce cuando hay una depleción tanto de agua como de sodio corporal. Estos sujetos se caracterizan por tener una volemia clínica disminuida. Debido a la pérdida de líquido, renales o extrarrenales, se produce una depleción del volumen circulante efectivo, esto a su vez conlleva a la secreción de vasopresina barorregulada por parte de la hipófisis, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y un aumento del tono simpático con el fin de preservar el volumen intravascular. La secreción de vasopresina conduce a su vez a la retención de agua a pesar de una tonicidad normal, desarrollando también una hiponatremia por dilución.

- **Pérdidas no renales**

- **Pérdidas gastrointestinales:** el organismo pierde sodio y agua a través del tracto gastrointestinal. En el caso de una diarrea intensa, los riñones responden conservando las concentraciones de sodio y de agua a través de los SRAA y ADH y, por tanto, el sodio en orina es muy bajo. En caso de vómitos, a pesar de la activación del SRAA, el sodio en orina suele ser normal o elevado, debido a que la alcalosis metabólica produce pérdida renal de sodio, ya que el sodio acompaña al bicarbonato en la orina.
- **Tercer espaciado (obstrucción intestinal, pancreatitis o la sepsis):** en estos casos, se produce una salida de líquido hacia el espacio extravascular, con la consiguiente disminución del volumen circulante efectivo, la activación de los barorreceptores y la consiguiente liberación de la vasopresina.
- **Pérdida transdérmica de sodio:** el cuerpo puede perder grandes cantidades sustanciales de sodio y líquidos por vía transdérmica debido a una sudoración intensa. Esto puede deberse a reabsorción de sodio en los conductos de la piel como sucede en la fibrosis quística o por una alteración de la función de la barrera natural de la piel debido a quemaduras extensas de la misma. Estas alteraciones dan lugar a una mayor vulnerabilidad a depleción de sodio y de volumen.

- **Pérdidas renales**

- **Diuréticos:** la pérdida de sodio urinario por estos fármacos puede causar una disminución del volumen circulante y, si es lo suficientemente importante, desencadenar la liberación de la hormona vasopresina. Los diuréticos, aunque especialmente las tiazidas, son frecuentemente implicados en el desarrollo de hiponatremia. La explicación tradicional es que la pérdida de sodio renal conduce a una depleción de volumen que estimulan la liberación de ADH no osmótica. Sin embargo, esto requeriría una pérdida sustancial de sodio y de volumen, pero que en los estudios se ha constatado que los pacientes con tiazidas suelen tener un aumento de peso corporal (25). Una de las teorías que se propone es que estos fármacos inducen directamente la liberación de vasopresina o aumenten la respuesta a esta hormona en el túbulo colector. En cualquier caso, parece haber una susceptibilidad individual a estos efectos, ya que la hiponatremia solo ocurre en ciertos pacientes, generalmente, de edad avanzada, y normalmente al reintroducir las tiazidas (25). Por lo que estos sujetos no deben volver a ser tratados con una tiazida.

Respecto a los diuréticos de asa, a pesar del potencial de causar pérdida urinaria de sodio, estos fármacos rara vez causan hiponatremia. Tales fármacos reducen la osmolalidad en la médula renal, de esta forma no se forma el gradiente osmótico necesario para concentrar la orina a través del papel de la ADH (26).

- Insuficiencia suprarrenal primaria. Se produce una reducción de la actividad de aldosterona. En tales circunstancias, se ocasiona una pérdida de sodio a nivel renal, culminando en un descenso del volumen extracelular. Aunque la insuficiencia suprarrenal primaria se suele presentar en combinación con otros síntomas clínicos y anomalías bioquímicas, la hiponatremia puede ser el primer y el único signo (27).
- Hipoaldosteronismo: puede ser debido a un déficit adquirido de la aldosterona, por ejemplo, por fármacos como la heparina o inhibidores enzima angiotensina convertasa (IECA), o por una resistencia a mineralocorticoides. Por ejemplo, por fármacos como trimetoprima/sulfametoxazol o patologías renales como una nefropatía obstructiva. Se caracterizan por una hiponatremia con sodio en orina elevado, potasio en suero elevado, gradiente transtubular de potasio bajo y tras haber descartado una insuficiencia suprarrenal.
- Pérdida de sal cerebral. Este síndrome está ligado fundamentalmente a la hemorragia subaracnoidea. Su patogenia está en relación con un incremento de los niveles de péptido natriurético cerebral que conlleva a la eliminación de sodio renal y la consiguiente depleción de volumen (28). El diagnóstico puede ser difícil y las patologías que habitualmente se debe plantear el diagnóstico diferencial (SIADH y la insuficiencia suprarrenal), son más comunes. Se considera que este síndrome puede estar sobrediagnosticado (29). Sin embargo, es importante el reconocimiento de este síndrome porque su tratamiento difiere de las entidades que pueden confundirse. Concretamente, el tratamiento requiere reanimación importante con volumen.
- Enfermedad renal. Puede ocurrir pérdida de sodio a nivel renal en el contexto de patologías renales. Las llamadas nefropatías perdedoras de sal, como tubulopatía por quimioterapia, nefropatía por analgésicos, enfermedad renal quística medular y ciertos compuestos farmacológicos pueden inhibir la capacidad del riñón para reabsorber cantidades adecuadas de sodio (30). Esta pérdida de sodio culmina en el descenso del volumen circulante efectivo.

7.2.2. Hiponatremia hipervolémica

Se produce un aumento tanto del agua total como del sodio corporal. Este exceso de agua da lugar a una hiponatremia por dilución. En estos casos la volemia clínica está aumentada. La fisiopatología es similar a la de la hiponatremia hipovolémica (79), excepto porque la integridad circulatoria disminuye debido a factores etiológicos específicos, como la disfunción cardíaca, la vasodilatación periférica en la hepatopatía y la hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. El grado de hiponatremia es un índice indirecto de activación neurohumoral y un indicador pronóstico importante en la hiponatremia hipervolémica (17).

- **Insuficiencia cardíaca:** En esta situación el volumen circulante efectivo se encuentra reducido debido a la disminución del gasto cardíaco, así como por la salida de líquido al espacio intersticial provocado por un aumento de la presión hidrostática capilar.
- **Hepatopatía.** En estos casos, la disminución del volumen circulante efectivo se debe a una vasodilatación esplácnica, a una comunicación arteriovenosa que se produce en esta patología así como la disminución de la presión oncótica (18).
- **Síndrome nefrótico:** Tradicionalmente, se pensaba que la caída de la presión oncótica era la única responsable de la hiponatremia. Este descenso de la presión oncótica promueve la salida de líquido al espacio extracelular culminando en el descenso del volumen circulante efectivo. En los últimos años, se ha propuesto que en tales circunstancias también se produce una retención de sodio a nivel renal que contribuye a la formación de edema. La retención de sodio conlleva a la absorción de agua al espacio intravascular que posteriormente penetra en el espacio intersticial. Este mecanismo se ha planteado porque las personas que reciben tratamiento para el síndrome nefrótico experimentan casi siempre resolución del edema antes de que se normalicen los valores de albúmina sérica (19).
- **Enfermedad renal.** En estos casos la hiponatremia está relacionada con el deterioro de la capacidad de excreción de agua libre ante cualquier daño renal agudo o en el contexto de una enfermedad renal crónica avanzada. Es sabido que, en los pacientes con enfermedad renal en estadios avanzados, la osmolalidad de la orina suele estar cerca del suero osmolalidad (isostenuria).

7.2.3. Hiponatremia normovolémica o euvolémica

Está causado por un aumento absoluto relativo del agua corporal. En esta situación la volemia clínica es normal. Generalmente, este exceso de volumen está causada por un deterioro de la excreción de agua libre. Los pacientes con este tipo de hiponatremia, no experimentan edema porque se estimula la natriuresis a través de la acción del péptido natriurético (elimina sodio a nivel renal) y está inhibido el SRAA (no habrá retención de sodio) debido a que en estos casos el volumen circulante efectivo será normal o incluso elevado. El ejemplo paradigmático es el síndrome inadecuado de ADH.

- **Hiponatremia euvolémica mediada por ADH**

- **Hiponatremia inducida por estímulos fisiológicos de la ADH.** Las náuseas, dolor y el estrés son estímulos no específicos, pero potentes para la secreción de vasopresina y una causa frecuente de hiponatremia que simula un SIADH.
- **Insuficiencia suprarrenal secundaria.** El déficit de ACTH conduce a una disminución de los niveles de cortisol. En circunstancias normales, el cortisol suprime la producción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y de la vasopresina en el hipotálamo. También, se ha descrito que puede contribuir en parte a las reducciones de la presión arterial sistémica y del gasto cardíaco. El exceso de vasopresina (77) dará lugar a la hiponatremia por dilución provocado por una disminución de la excreción de agua libre, cuadro idéntico al SIADH (35). En contraste con la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) en la que la deficiencia de aldosterona (mineralocorticoides) genera pérdida de sodio, hipovolemia e hiperpotasemia.
- **Síndrome de secreción inadecuado de ADH (SIADH).** *Schwartz et Bartter* fueron los primeros que introdujeron este término, así como los criterios diagnósticos (Tabla 3) que actualmente siguen vigentes (criterios diagnósticos esenciales) (9). El SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica (20). Teniendo en cuenta la importancia de este síndrome, a continuación, describiremos de forma detallada esta entidad.

1) Fisiopatología del SIADH

La secreción de vasopresina en el SIADH es inapropiada porque se produce independientemente de la osmolalidad o del volumen circulante

efectivo. Los mecanismos fisiopatológicos de este síndrome no se conocen bien, se relaciona con un daño en las vías inhibitorias del sistema barorreceptor. Estas lesiones pueden interrumpir el flujo de señales inhibitorias y producir una secreción inapropiada de la vasopresina. Los barorreceptores consisten en un sistema difuso de receptores localizados en el tórax y con sinapsis en el cerebro. Esto explicaría la mayor frecuencia del síndrome SIADH en patologías pulmonares o cerebrales (21) (22).

El desarrollo de hiponatremia que ocurre en el SIADH puede provocarla por dos mecanismos. El primero y el principal sería por una dilución simple por efecto inmediato de la absorción de agua, generalmente mediado por ADH. El sodio plasmático disminuye en proporción al incremento del agua corporal total. Si la expansión del agua es importante, la reducción de sodio puede exacerbarse por un segundo mecanismo que implica una pérdida neta de sodio a nivel renal por inhibición del eje SRAA y activación del péptido natriurético atrial. Al expulsar el sodio del LEC, el organismo intenta expulsar el exceso de agua. La finalidad de esta eliminación renal de sodio es contrarrestar el aumento del volumen extracelular, pero a expensas de agravar la hiponatremia.

En la mayoría de los casos, este síndrome se puede producir por un aumento de los niveles de ADH, resultante de una mayor liberación por parte de la neurohipófisis o de una producción ectópica a esta glándula. Si embargo, no siempre el efecto antidiurético es secundario a unos niveles elevados de vasopresina. Se ha identificado como causa alternativa, una actividad anormal de los receptores V2 de ADH a nivel renal (31). Por tanto, el término “síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD)” es más preciso que el síndrome de secreción inapropiada de vasopresina (SIADH), comúnmente citado en la literatura científica. De aquí en adelante, usaremos la terminología “SIAD” como término general para referirnos a este síndrome (23).

Por otra parte, existe un mecanismo de defensa (“escape a la ADH”) para limitar el descenso progresivo de natremia cuando los niveles de ADH persisten elevados y el aporte de fluidos es continuo. Se ha demostrado que tras una fase inicial de retención de agua, se produce un escape parcial de la antidiuresis, de modo que, a pesar de niveles persistentemente altos de ADH, la osmolalidad urinaria disminuye y la osmolalidad plasmática aumenta (24). Este escape de la antidiuresis inducida por ADH parece estar mediado por la disminución de la expresión de los canales de agua de la acuaporina-2 en el túbulo colector sensible a ADH (25) (33).

2) Diagnóstico

El SIAD se trata de un diagnóstico de exclusión. Para poder establecer su presencia precisa de descartar un déficit de ACTH y un hipotiroidismo severo, así como el control del dolor y de las náuseas. También, es necesario una función renal normal. Además, de la ausencia de toma de diuréticos en las 48 horas previas (26).

Teniendo en cuenta la función de ADH, absorción de agua en el túbulo colector, la orina estará concentrada y, por tanto, la osmolalidad de la orina será alta (normalmente >100 mOsm/l). Se produce una mayor excreción urinaria de sodio (habitualmente > 30 mmol/l) debido a la supresión del SRAA y el incremento del péptido natriurético atrial, inducidos por el incremento del volumen circulante eficaz. Sin embargo, se deben considerar dos advertencias importantes al interpretar el sodio en la orina. La primera, la ingesta reducida de sal debido a una dieta baja en sal puede reducir el sodio en la orina en pacientes con SIAD, y el segundo, también podría aumentar con los tratamientos diuréticos.

Por otra parte, es necesario una exploración clínica euvolemia. En el SIAD se produce una retención de agua que pasa al espacio vascular. Por otro lado, este exceso de volumen, favorecerá la natriuresis por inhibición del SRAA y activación de los péptidos natriuréticos, que evita el desarrollo de edema, por lo que los pacientes no tendrán ni signos clínicos de depleción de volumen (disminución ortostática de la presión arterial, disminución de la turgencia de la piel, aumento de la frecuencia del pulso, membranas mucosas secas) ni expansión de volumen (edema subcutáneo o ascitis).

Otras pruebas de laboratorio de apoyo, incluyen unos niveles bajos en suero de urea, creatinina y de ácido úrico. Al igual que ocurre con el sodio, estos parámetros descienden por dilución (27). Por otra parte, se ha demostrado que el hallazgo de la excreción fraccional de ácido úrico es altamente predictivo de SIAD, incluso en pacientes en tratamiento con diuréticos (28).

Por último, es de destacar que la medición de la ADH en plasma no es un criterio para el diagnóstico de SIAD. En primer lugar, los niveles de ADH están elevados de forma variable en pacientes con SIAD, a veces cerca de los límites de detección del laboratorio. En segundo lugar, la ADH es difícil de medir con precisión porque circula a niveles plasmáticos tan bajos y porque la manipulación, el almacenamiento y el análisis de las muestras son difíciles. Y, por último, los niveles de ADH están elevados en los diferentes

tipos de hiponatremia (hipovolémica, euvolémica e hipervolémica) y, por lo tanto, no ayudarían a diferenciar entre ellas desde el punto de vista diagnóstico. Como información indirecta de los niveles de vasopresina, disponemos del valor de la osmolalidad urinaria. Una osmolalidad urinaria superior a la plasmática indica niveles altos de ADH.

Criterios esenciales	Criterios adicionales
<ul style="list-style-type: none"> • Osmolalidad efectiva suero < 275 mOsm/kg. • Osmolalidad orina >100 mOsm/kg. • Exploración euvolémica. • Sodio en la orina > 30 mmol/l con una dieta normal la ingesta de sal y agua. • Ausencia de insuficiencia suprarrenal, tiroidea, pituitaria o renal. • No se hayan utilizado recientemente diuréticos. 	<ul style="list-style-type: none"> • Ácido úrico sérico < 0.24 mmol/l (<4 mg/dl). • Urea sérica < 3.6 mmol/l (<21.6 mg/dl). • No se corrige la hiponatremia después de una infusión salina al 0,9%. • Excreción fraccionada de sodio > 0.5%. • Excreción fraccionada de urea > 55%. • Excreción fraccionada de ácido úrico > 12%.

Tabla 3. Criterios diagnósticos esenciales y adicionales de SIAD.

3) Tipos

Se han identificado 4 patrones diferentes de SIAD, en función de la respuesta de niveles circulantes de ADH tras la infusión de suero salino hipertónico (8):

- Tipo A. Se caracteriza por niveles extremadamente elevados y erráticos de ADH sin relación con el incremento de la osmolalidad plasmática (29). Los niveles plasmáticos de ADH suelen estar por encima de los necesarios para una antidiuresis máxima, por lo que la osmolalidad de la orina suele ser muy alta. Este tipo de secreción se suele apreciar en la secreción ectópica de origen tumoral.
- Tipo B. Se caracteriza por una lenta y mantenida hipersecreción de ADH que no son suprimidos por una osmolalidad plasmática baja ni estimulados por una osmolalidad plasmática creciente.
- Tipo C. También denominado "osmostato de reinicio". Se caracteriza por un umbral osmótico anormalmente bajo para la liberación de ADH y un aumento lineal en la ADH plasmática en respuesta a un aumento de la osmolalidad plasmática. El descenso de la osmolalidad plasmática inhibe la secreción de la ADH, pero por debajo del umbral establecido.

- Tipo D. Se caracteriza por un cuadro idéntico al SIAD, pero con niveles de ADH circulantes suprimidos tras la administración de suero hipertónico. Se denomina también síndrome de antidiuresis nefrogénica. Aunque inicialmente se atribuyó a la presencia de mutaciones activadoras del receptor V2, parece que su etiología parece ser más heterogénea. (8) (29). Otros posibles mecanismos que se han planteado incluyen la producción de un compuesto antidiurético distinto a la vasopresina o un defecto posreceptor en el tráfico de los canales de agua de acuaporina-2, que median la antidiuresis inducida por ADH.

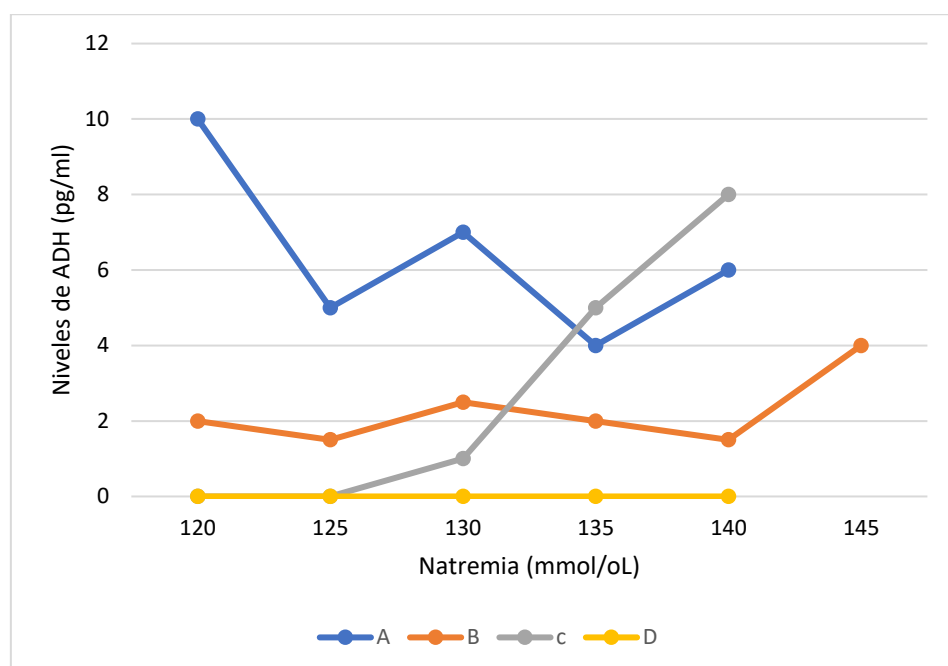


Figura 9. Tipos de SIAD.

Recientemente, *Feske et al* ha descrito un quinto patrón caracterizado por alteración en la inhibición no osmótica de la ADH (29):

- Tipo E. También conocido como “reset barostat”. Se hipotetiza que este patrón está causado por una alteración de la señalización de los barorreceptores a pesar de la normovolemia, de modo que una disminución menor de la presión arterial o del volumen sanguíneo da como resultado un gran aumento de la secreción de ADH. De manera similar, un aumento leve de la presión arterial o el volumen sanguíneo causado por la infusión de solución salina da como resultado una gran disminución de la secreción de ADH (29).

4) Etiología del SIAD

Esta patología puede ser inducida por una amplia variedad de condiciones (tabla 4). La mayoría de las series publicadas informan que las causas más comunes de SIAD incluyen las neoplasias malignas, trastornos del sistema nervioso central (SNC), enfermedades pulmonares y los fármacos, aunque las frecuencias relativas de cada uno varían según el estudio. Concretamente, en un registro de una gran cohorte europea y estadounidense, mostraron que los tumores fueron la causa más común (24%), seguidos de los fármacos (18%), la enfermedad pulmonar (11%) y enfermedad del SNC (9%) (30).

- **Patología del SNC.** La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente y grave en los pacientes con patología del sistema nervioso central. Cualquier trastorno del SNC, incluido los accidentes cerebrovasculares, las hemorragias, las infecciones, los traumatismos craneoencefálico o psicosis, pueden estimular la liberación de ADH.

En una serie de 1.698 pacientes ingresados en un hospital especializado en lesiones del SNC se evaluó la presencia, durante el ingreso, de hiponatremia significativa (< 130 mmol/L). En el período evaluado (un año), un 11% de los pacientes presentó hiponatremia significativa, que apareció predominantemente entre el primer y el tercer día de ingreso. Por diagnóstico, presentaron hiponatremia un 19,6% de las hemorragias subaracnoideas, un 15,8% de los tumores, un 9,6% de traumatismos, un 6,2% de cirugías de hipófisis, mientras que sólo un 0,8% eran casos de cirugía medular. La causa más frecuente de hiponatremia en estos pacientes fue el SIAD, con un 62%, seguido de la hipovolemia con un 26,7%. Los casos documentados del síndrome “pierde sal” fue de un 4,8%.

- **Neoplasias malignas.** La hiponatremia es un trastorno frecuente en el paciente oncológico, en muchas ocasiones de causa multifactorial. EL SIAD se encuentra comúnmente en pacientes con cáncer de pulmón, en particular cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Se estima que entre el 7-16% de los casos de las neoplasias de células pequeñas pueden desarrollar SIAD y parece que el 70% de todos los SIAD, debidos a malignidad, son atribuibles al CPCP (31). La prevalencia en otros cánceres pulmonares es menor (0,4-2). Igualmente, se ha descrito SIAD en otras neoplasias como neoplasia de cabeza y cuello, sarcomas, cánceres de piel, ginecológicos, de mama, urológicos, gastroenterológicos y hematológicos (32).

El SIAD a menudo se debe a una secreción ectópica en la propia neoplasia, lo cual ha sido demostrado a través de la inmunotinción para ADH en las células malignas. Como la ADH se deriva directamente del tumor, la regresión del tumor con un tratamiento específico puede reducir las concentraciones plasmáticas de ADH y normalizar la concentración plasmática de sodio (33).

- **Medicamentos.** Gran número de fármacos pueden estimular la liberación o aumentar la sensibilidad de ADH en los receptores a nivel del túbulo colector, como clorpropamida, carbamazepina, oxcarbazepina, ciclofosfamida e inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, etc.
- **Cirugía.** Cualquier intervención de cirugía abdominal o torácica puede inducir un síndrome antidiuresis inadecuada. En general, todo cuadro que irrite o presione el diafragma puede cursar con elevación de la hormona antidiurética (ADH), probablemente por el mismo mecanismo que las náuseas (34) (35). Además, la hiponatremia está descrita tras la realización de otros tipos de procedimientos intervencionistas, como el cateterismo cardíaco (36).
- **Enfermedad pulmonar.** Las enfermedades pulmonares, en particular neumonía (viral, bacteriana o tuberculosa) puede conducir a la SIAD, aunque el mecanismo por el cual esto ocurre no está claro (37). En todas las series y casos de SIAD asociado a enfermedades respiratorias se ha descrito también un aumento de morbi-mortalidad y está asociada directamente con la velocidad de instauración y la severidad de hiponatremia.
- **Administración de hormonas.** El SIAD puede inducirse mediante la administración de hormonas exógenas, como la vasopresina (para controlar el sangrado gastrointestinal), la desmopresina (dDAVP, para tratar la enfermedad de von Willebrand, la hemofilia o disfunción plaquetaria) u oxitocina (para inducir el parto) (38). Los tres medicamentos actúan aumentando la actividad del receptor de vasopresina-2 en el túbulo colector.
- **SIAD hereditario.** El cuadro clínico de SIAD puede deberse a trastornos genéticos que provocan antidiuresis. Se ha descubierto una mutación que afecta al gen del receptor V2, localizado en el cromosoma X. Esta mutación conlleva la activación de forma persistente del receptor y puede provocar hiponatremia clínicamente significativa. Esta entidad se ha denominado síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada. (39).

Los polimorfismos en los genes que codifican el osmorreceptor hipotalámico, receptor transitorio potencial vanilloide tipo 4, también pueden causar hiponatremia (40).

- **Idiopático:** el SIAD idiopático se ha descrito principalmente en pacientes adultos mayores (41).

No obstante, el SIAD se ha descrito en multitud de situaciones clínicas y enfermedades médicas.

Neoplasias	Enfermedades del SNC	Patologías pulmonares	Fármacos	Otros
Carcinomas: pulmón, sobre todo microcítico de pulmón, orofaringe, tracto gastrointestinal y genitourinario. Linfoma. Sarcoma.	Infecciones: encefalitis, meningitis. Hemorragia. Neoplasias. Traumatismos craneoencefálicos. Accidente cerebrovascular. Otros: esclerosis múltiple, síndrome de Guillen Barré, psicosis.	Infecciones: neumonías bacterianas o víricas, abscesos, tuberculosis. Asma. Fibrosis quística. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Bronquiectasias.	Antidepresivos. Antineoplásicos. Anticonvulsivos. Neurolépticos. Análogos de la vasopresina. Diuréticos	Hereditario. Idiopático. Postoperatorio Transitorio (náuseas, dolor, estrés). VIH.

Tabla 4. Principales etiologías de secreción de ADH.

➤ **Hipotiroidismo**

En 2006 *Warner et al* (37) observaron que el sodio sérico disminuyó 0,14 mmol/l por cada 10 mU/l de aumento de la TSH (hormona estimulante del tiroides), lo que indica que sólo los casos graves de hipotiroidismo darían como resultado una hiponatremia clínicamente importante. A pesar de ello, el hipotiroidismo está incluido en la gran mayoría de algoritmos diagnósticos, ya que la exclusión de este es uno de los requisitos previos para el diagnóstico de SIAD. Sin embargo, muchos autores cuestionan la inclusión de pruebas de función tiroidea en los casos de sospecha de este trastorno (42).

El desarrollo de la hiponatremia en el contexto del hipotiroidismo, se puede ocasionar en los casos de mixedema. En esta situación se produce un descenso del volumen circulante efectivo debido a la disminución del gasto cardíaco y a una alteración de las resistencias periféricas. Estas alteraciones

conlleven a una elevación de los niveles de ADH que, junto a un cambio del aclaramiento de agua libre, desarrolla la hiponatremia (38) (27).

➤ **Alta ingesta de agua (polidipsia primaria).**

En condiciones de una ingesta masiva de agua y baja ingesta de solutos, se puede desarrollar hiponatremia. Los individuos normales pueden excretar más de 10 L de orina por día (y más de 400 ml por hora) y, por lo tanto, no se produce hiponatremia a menos que la ingesta de agua supere este valor. En estos pacientes la actividad de la vasopresina está ausente, lo cual es reflejada por una osmolalidad urinaria apropiadamente baja, usualmente < 100 mOsm/kg. En cuyos casos, la hiponatremia se resuelve rápidamente tan pronto como se detiene la ingesta de agua, siempre que la capacidad de diluir la orina esté intacta.

La polidipsia primaria es un trastorno primario de la sed. Se presume que se trata de un defecto central en la regulación de la sed (43). El mecanismo responsable de la regulación anormal de la sed no está claro. Se ha descrito una posible alteración del umbral osmótico para la sed, el cual estaría por debajo del umbral para la liberación de ADH (44). En los sujetos normales el umbral de sed es aproximadamente igual o unos pocos mOsm/kg más alto que el umbral de ADH (44) (45).

Se observa con mayor frecuencia en pacientes con enfermedades psiquiátricas, sobre todo la esquizofrenia, es por este motivo que también se la ha denominado la polidipsia psicógena (43) (46). En un estudio de 239 pacientes hospitalizados con enfermedades mentales, se encontró que el 6,6 % tenía antecedentes compatibles con un consumo compulsivo de agua y que la mitad de ellos presentaba síntomas intermitentes de hiponatremia debido a la retención transitoria de agua (47). Aunque en los últimos años, se está observando que este trastorno está aumentando en personas sin patología psiquiátrica. Estas personas beben conscientemente grandes cantidades de agua para mantener un estilo de vida saludable, se han denominado la polidipsia dipsogénica.

➤ **Baja ingesta de solutos**

Aunque un exceso de agua participa en mayor medida en el desarrollo de la hiponatremia, una disminución de la excreción renal de solutos también puede contribuir (39). La cantidad de agua que los riñones pueden eliminar

está condicionada por la excreción de solutos y, por lo tanto, de la ingesta de solutos que, a su vez, está relacionado con el estado nutricional. Por ejemplo, son necesario excretar 50-100 mmol de solutos (urea y otras sales) para eliminar un litro de líquido. Si la ingesta de solutos es baja en relación a la ingesta de agua, el número de osmoles disponibles puede ser insuficiente para eliminar la cantidad de agua ingerida. Esto lo vemos en pacientes con anorexia (nerviosa) o consumo excesivo de cerveza (40)(48).

7.3. Clasificación basada en los niveles bioquímicos

Otra clasificación que podemos realizar de esta alteración es, según los valores analíticos medidos por electrodos específicos de iones. Aunque se han propuesto diversos dinteles, el más común y el más usado en la práctica clínica es el siguiente:

- Hiponatremia leve: natremia entre 130 y 135mmol/L.
- Hiponatremia moderada: natremia entre 125 y 129 mmol/L.
- Hiponatremia grave: natremia por debajo de 125 mmol/L.

Como hemos comentado, existen diferentes publicaciones que han utilizado unos umbrales diferentes. Aunque la mayoría de los estudios coinciden que cuando las concentraciones séricas de sodio caen por debajo de 125 mmol/l, los síntomas se manifiestan con mayor gravedad (48) (49) (50) y la corrección de la hiponatremia requiere una vigilancia estrecha para evitar una corrección demasiado rápida.

7.4. Clasificación basada en la cronología

Otra de las clasificaciones de este trastorno se basa en el tiempo de desarrollo. Se define hiponatremia “aguda” como la hiponatremia documentada en menos de 48 horas de duración. Por el contrario, la hiponatremia “crónica” es aquella hiponatremia identificada desde hace al menos 48 horas. Si la hiponatremia no se puede clasificar, situación frecuente en la práctica clínica, se considerará crónica, a menos que haya evidencia clínica o que la anamnesis demuestre lo contrario.

Generalmente, se usa un límite de 48 horas para diferenciar la hiponatremia aguda de la crónica. Este punto de corte es necesario porque la hiponatremia aguda y crónica pueden complicarse por diferentes condiciones neurológicas. La hiponatremia aguda puede causar edema cerebral, esto es debido a que las células no tienen tiempo suficiente para adaptarse al entorno extracelular hipotónico (53) (54). El edema cerebral se desarrolla debido a que la disminución de la osmolalidad extracelular promueve la entrada de agua hacia las células. Se sabe que el cerebro necesita aproximadamente 48 horas para adaptarse a este ambiente hipotónico. Sin embargo, cuando se completa la

adaptación (habitualmente, a partir de las 48 horas), logrado principalmente mediante la liberación hacia el exterior de sodio, potasio, cloruro y osmoles orgánicos procedente de las células cerebrales (55) (56) (57), pasa a manifestarse como una hiponatremia crónica. Por otra parte, las células del cerebro pueden dañarse si la tonicidad extracelular aumenta demasiado rápida inducida por el tratamiento para subir los niveles de natre-mia. En estos casos, se produce una salida de agua desde el interior de las células al espacio extracelular. Esta “deshidratación” daña la vaina de mielina y es lo que se co-noce como el síndrome de desmielinización osmótica (SDO) (58) (59). En consecuencia, es importante distinguir entre la hiponatremia aguda de la crónica para evaluar si al-guien está en un mayor riesgo de desarrollo de edema cerebral inmediato o del sín-drome de desmielinización osmótica. Desafortunadamente, en la práctica clínica, la dis-tinción entre hiponatremia aguda y crónica no suele estar clara.

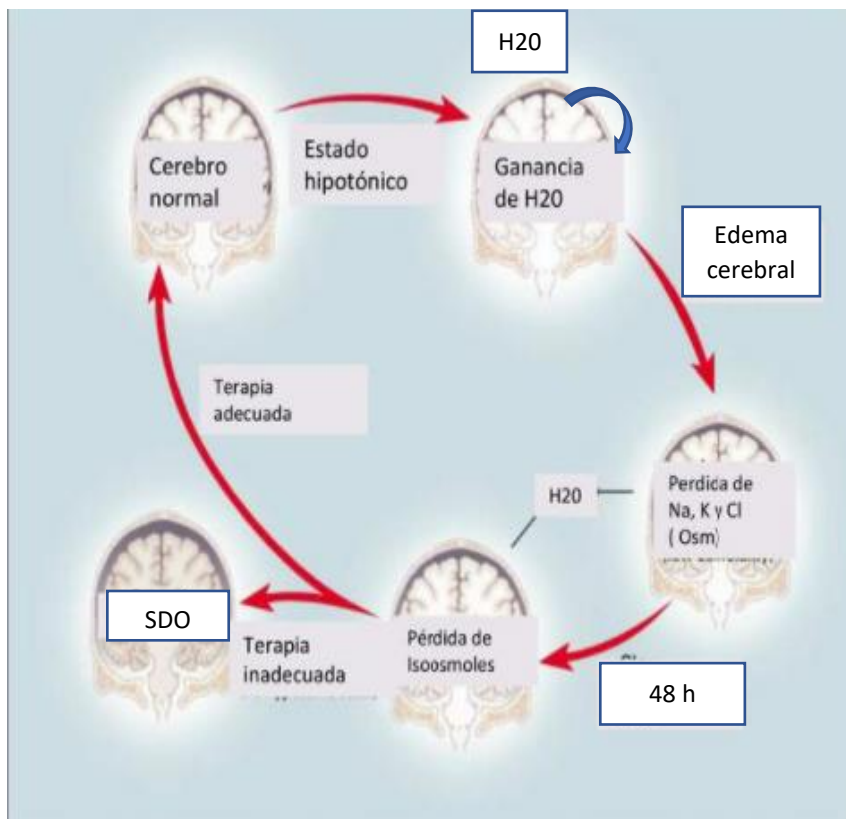


Figura 10. Adaptación del cerebro al estado hipotónico.

Fármacos y condiciones asociados a hiponatremia aguda (< 48 h)
<ul style="list-style-type: none"> • Polidipsia • Ejercicio • Tras resección de próstata o resección quirúrgica endoscópica del útero • Postoperatorio • Preparación de colonoscopia • 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) • Uso reciente de tiazidas • Oxitocina • Uso reciente de desmopresina, terlipresina o vasopresina

Tabla 5. Fármacos y condiciones asociados a hiponatremia aguda.

7.5. Clasificación basada en la sintomatología

Los síntomas asociados con este trastorno son variados y están relacionados con la rapidez del descenso y el valor de la concentración plasmática de sodio, así como de la cronología de la hiponatremia.

Los síntomas de la hiponatremia aguda pueden variar desde leves, moderados hasta graves. Esta clasificación basada en la gravedad de los síntomas tiene por objeto reflejar el grado de edema cerebral y, por tanto, el riesgo de herniación cerebral y de muerte (72). También esta clasificación permite distinguir a aquellos pacientes que se beneficiarían de un tratamiento más agresivo. Las náuseas y el malestar general, suelen ser los primeros hallazgos, pueden aparecer cuando la concentración sérica de sodio cae por debajo de 130 mEq/L. En cambio, obnubilación, convulsiones, coma, distrés respiratorio e incluso, paro respiratorio, suelen desarrollarse cuando la concentración sérica de sodio está por debajo de 120 mEq/L.

Sin embargo, una clasificación basada sólo en la gravedad de los síntomas tiene varios defectos. Primero, los síntomas de la hiponatremia aguda y crónica pueden superponerse. En segundo lugar, los pacientes con hiponatremia aguda pueden presentarse sin síntomas claros, pero puede desarrollar síntomas de moderados a severos en cuestión de horas (53). En tercer lugar, los síntomas de la hiponatremia son inespecíficos, los síntomas pueden estar explicados por otras condiciones no relacionadas con la hiponatremia. Por consiguiente, es necesario que se evalúen la historia y los síntomas con precaución. En general, se debe tener especial cuidado al atribuir síntomas de severos a la hiponatremia cuando el grado bioquímico es sólo leve.

Los pacientes con hiponatremia crónica tienen un menor riesgo de síntomas neurológicos agudos debido a la presencia de mecanismos adaptativos cerebrales crónicos que evitan el desarrollo de edema cerebral (49) (Figura 10). Como consecuencia de lo

anterior, estos pacientes pueden tener anomalías clínicas sutiles cuando se analizan más en detalle. Tales anomalías incluyen alteraciones de la marcha, caídas, déficit de concentración y cognitivos (61) (62). Además, los sujetos con hiponatremia crónica tienen, más a menudo, osteoporosis y sufren fracturas óseas con más frecuencia que las personas normonatremicas (62) (63) (64). Por eso, muchos autores defienden que no existan pacientes verdaderamente asintomáticos en el sentido estricto de la palabra, ya que, los individuos con hiponatremia crónica, aunque de forma leve, suelen tener presencia de estos signos y síntomas subclínicos (52).

Hiponatremia aguda			Hiponatremia crónica
Leve	Moderados	Severos	
Nauseas	Vómitos	Estupor	Alteraciones cognitivas
Malestar general	Cefalea	Coma	Alteración de la marcha
	Desorientación	Convulsiones	Caídas
	Somnolencia	Distrés respiratorio	Fracturas
	Bradipsiquia	Vómitos persistentes	Osteoporosis
			Déficit de concentración

Tabla 6. Manifestaciones de la hiponatremia aguda y crónica.

Las guías europeas propusieron una clasificación sintomática que refleja el grado de edema cerebral y el riesgo inmediato (49). Estos autores consideran que este tipo de síntomas deben ser considerados como síntomas graves o moderados.

Moderadamente sintomático	Gravemente sintomático
Nauseas sin vómitos	Vómitos
Cefalea	Distrés respiratorio
Confusión	Convulsiones
	Somnolencia profunda
	Coma (Escala Glasgow ≤ 8)

Tabla 7: Clasificación de los síntomas de la hiponatremia según guía europea.

7.6. Clasificación basada en etiología

Diferentes mecanismos y patologías pueden favorecer la hiponatremia. Las diferentes etiologías de la hiponatremia se han mencionado en el apartado de clasificaciones, aunque una proporción significativa de pacientes es de origen multifactorial.

8. Manejo diagnóstico de hiponatremia hipotónica

A pesar de que su detección es sencilla, la evaluación de los pacientes con hiponatremia suele plantear un desafío clínico. Se trata de una patología infraestimada, pues su diagnóstico depende de la tipología de definición de hiponatremia que se adopte (según cronología, niveles de natremia, presencia de síntomas...), así como la importancia que le otorgue el clínico a cargo del paciente. Clásicamente, la hiponatremia profunda (por niveles de sodio plasmático) o con una clínica marcada (según la definición de síntomas) son las que se han considerado significativas. Por otra parte, un diagnóstico correcto puede ser también un gran reto, teniendo en cuenta que algunos pacientes pueden padecer diversas situaciones que pueden ser responsables de esta alteración, por ejemplo, un paciente anciano que presenta vómitos toma diuréticos e ingresa por una neumonía. Además, la situación clínica puede ser dinámica por lo que también puede contribuir a este desafío.

La distinción entre los diferentes tipos de hiponatremia es primordial, ya que el manejo y el pronóstico de cada una de las clasificaciones son claramente diferentes. Además, la aplicación errónea de un tratamiento conduce a peores resultados clínicos, por ejemplo, aplicar restricción de líquidos a un paciente que está deshidratado no solo no corregirá la hiponatremia, sino que también empeorará el estado del paciente al favorecer más la hipovolemia.

El enfoque diagnóstico inicial del paciente adulto con hiponatremia precisa de una correcta valoración global a través de una historia clínica detallada y un examen físico dirigido, respaldado todo ello, por las pruebas de laboratorio. Se debe realizar una historia clínica rigurosa, en la que indague sobre aspectos que sugieran pérdida de fluidos (diarreas, vómitos...), posibles causas de SIAD, como fármacos, neoplasias, patología cerebral o pulmonar o si existen datos que sugieran insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo. Igualmente, se debe evaluar los signos que orienten hacia un estado de volumen extracelular concreto, los síntomas y signos de hiponatremia, sobre todo descartar los signos de edema cerebral, la velocidad a la que se desarrolló este trastorno y la gravedad bioquímica.

En la práctica clínica, la evaluación del tipo de hiponatremia según el estado del volumen puede ser un desafío. Dos estudios que analizaron el rendimiento diagnóstico de la evaluación clínica del estado del volumen en pacientes con hiponatremia informaron de una baja sensibilidad (50%-80 %) y especificidad (30%-50 %) (84) (22). De hecho, muchos de los tradicionales algoritmos diagnósticos que comienzan con una evaluación clínica del estado del volumen pueden llevar a una clasificación errónea al principio del árbol de diagnóstico (22) (23). La identificación de la hiponatremia hipervolémica suele ser evidente y sencilla, ya que los signos clínicos son fáciles de detectar, como son los edemas en miembros inferiores, el aumento de la presión venosa yugular, crepitantes en bases pulmonares a la auscultación pulmonar o la presencia de ascitis. Por el contrario, la hipovolemia profunda se manifiesta con taquicardia, hipotensión, sequedad de piel y mucosas, pero cuando la hipovolemia es leve, no es fácil de diferenciar de la euvolemia si se basa únicamente en el examen clínico (23).

Continuando con la exploración física, la determinación manual de la presión ocular (PO) puede resultar útil para diferenciar la hipovolemia de la euvolemia (50). Los pacientes hipovolémicos presentan una presión ocular baja, mientras que los pacientes con hiponatremia euvolémica tienen una PO normal. De hecho, en los estados en los que el volumen circulante efectivo está elevado, como ocurre en el SIAD, los pacientes suelen presentar una PO normal con elasticidad o “rebote” del globo ocular. Otro dato que también se puede emplear es la inspección de la presión venosa central (PVC). En el paciente hipovolémico en decúbito a 45°, la onda de presión venosa se detecta por debajo del ángulo esternal, mientras que la PVC estará entre 1-3 cm. del ángulo en el paciente euvolémico y a más de 3 cm en individuo hipervolémico (51). La turgencia cutánea no es buen signo, ya que con frecuencia este trastorno ocurre en personas ancianas y en este grupo poblacional de forma general se encuentra reducida.

Respecto a los exámenes de laboratorio, los parámetros fundamentales y cruciales en la evaluación de esta alteración son la osmolalidad urinaria y el nivel de sodio en orina. Un enfoque diagnóstico que prioriza estos parámetros en el algoritmo inicial tiene una alta fiabilidad (49) (figura 11). La osmolalidad urinaria refleja la actividad de la vasopresina y en el análisis de la hiponatremia sirve fundamentalmente para descartar un consumo excesivo de líquidos (supresión de ADH). En tales casos, este parámetro será < 100 mmo/l. Respecto al sodio en orina, teniendo en cuenta que los riñones responden reteniendo sodio ante un volumen sanguíneo arterial efectivo bajo, inducida por un aumento de la actividad de la aldosterona y la angiotensina II en la nefrona, se usa un sodio en orina menor de 30 mmol/L para identificar hiponatremia tanto hipovolémica como hipervolémica. Como se ha comentado estos dos tipos de hiponatremias se caracterizan por tener un volumen arterial efectivo disminuido. En cambio, en la hiponatremia euvolémica, los niveles de sodio urinario son altos porque en tales casos se produce una inhibición del eje renina angiotensina-aldosterona, ya que su volumen arterial efectivo

será normal-alto. Sin embargo, se deben enfatizar cuatro advertencias. La primera, el sodio en orina también será bajo en pacientes que consumen una dieta baja en sodio (poco común en las poblaciones occidentales). Segundo, el uso reciente de diuréticos aumentará el sodio en orina. Tercero, patologías hipovolémicas de origen renal suelen expresar sodio en orina alto y, por último, los pacientes con enfermedad renal crónica pueden ser menos capaces de reabsorber sodio (52) (86).

Adicionalmente, es sabido que los sujetos con un volumen circulante efectivo reducido, tienden a presentar un aumento de las concentraciones séricas de urea y creatinina a medida que el sodio disminuye. Mientras que los pacientes euvolémicos con SIADH, polidipsia primaria o intoxicación acuosa aguda presentaran generalmente una reducción de las concentraciones de urea, creatinina, así como de ácido úrico en suero, a medida que el sodio disminuye, debido principalmente a un alto aclaramiento y cierto grado de dilución (51).

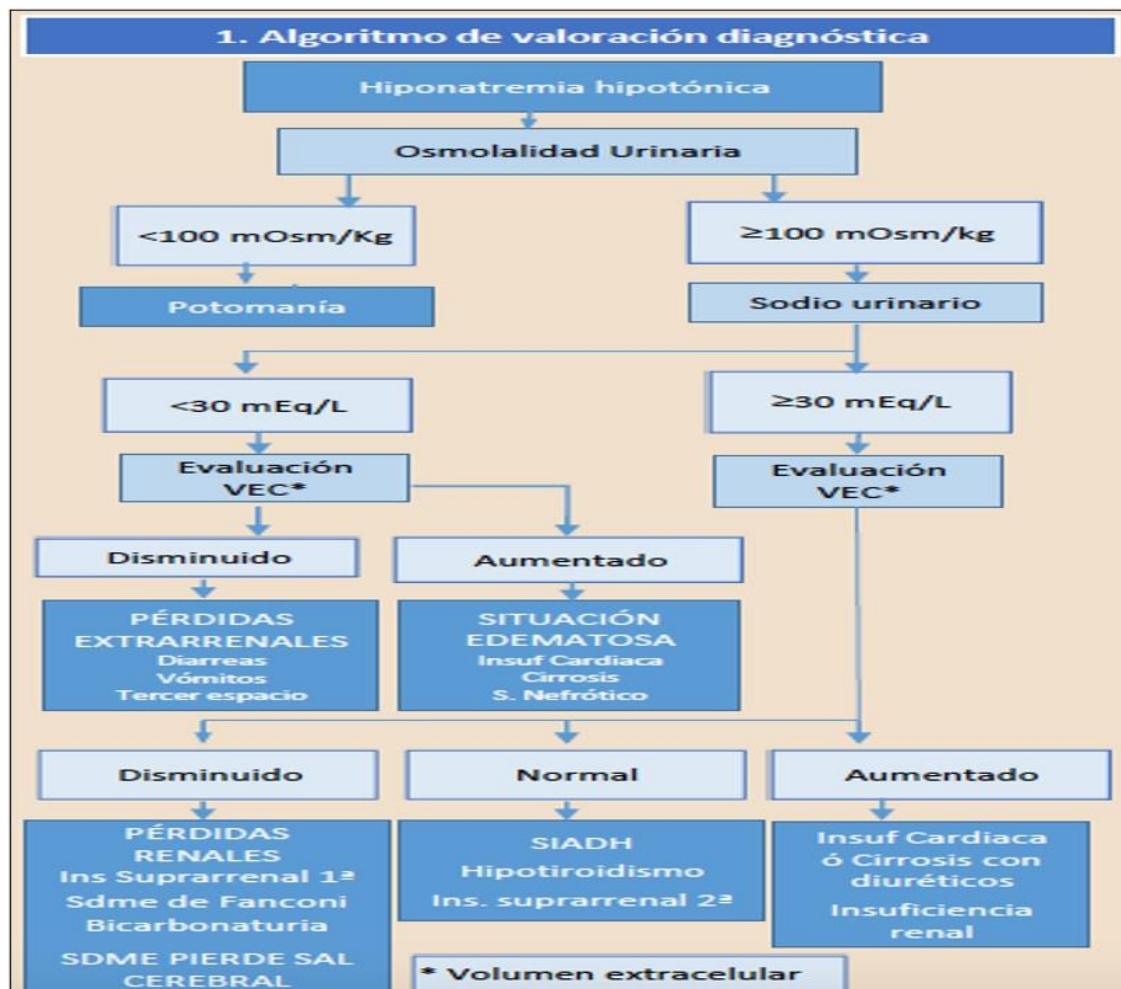


Figura 11. Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia del protocolo de manejo de la hiponatremia en el Hospital Universitario virgen del Rocío.

Recientemente se han identificado otros parámetros que pueden mejorar aún más el enfoque diagnóstico, como son la excreción fraccionada de ácido úrico y de urea (82). Fenske *et al.* (83) demostró que la medición de la excreción fraccionada de urea (FE_{urea}) o los niveles de ácido úrico (FE_{Au}) son parámetros valiosos para discriminar entre SIAD de una hiponatremia hipovolémica, independientemente del uso de diuréticos. Concretamente, éstos encontraron que $FE_{Au} > 12\%$ y $FE_{urea} > 55\%$ predice con gran sensibilidad y especificidad el diagnóstico SIAD con o sin uso de diuréticos (83). Posteriormente, un estudio más amplio ratificó este hallazgo (82).

Por último, una prueba diagnóstica adicional que se utiliza en el diagnóstico diferencial de la hiponatremia hipovolémica y euvolémica, es la expansión de volumen con solución salina isotónica (84). Se suele reservar para pacientes en los que la diferenciación entre ambas hiponatremias es difícil. Un aumento del sodio plasmático en respuesta a la solución salina isotónica sería compatible con hiponatremia hipovolémica, considerando siempre que la osmolalidad de la solución infundida (la osmolaridad del suero fisiológico salino al 0,9 % es de 305 mmol/L) sea menor que la osmolaridad que la médula renal (reflejada en la osmolalidad urinaria). En estos casos la nefrona será incapaz de eliminar el agua y la hiponatremia empeorará (89). Otra forma de predecir el empeoramiento y la ausencia de respuesta al suero fisiológico salino al 0,9 % es, a través de la suma de potasio urinario y sodio urinario. Si este es mayor a 154 mmol/L no responderá a la terapia con suero.

En la tabla 8 se recoge a modo general el diagnóstico diferencial de las hiponatremias (51).

		Hipovolemia	Euvolemia	Hipervolemia
Signos clínicos	Presión ocular	Baja	Normal	Baja
	Edemas, ascitis y crepitantes	No	No	Si
	PVC	Baja	Normal	Alta
	Piel y mucosas secas	Si	No	No
Pruebas Laboratorio	NaU mmol/l	< 20, salvo pérdidas rena-	> 20	> 20, salvo uso de diuréticos
	OsmU mOsm/kg	Variable	> 100	Variable
	Urea y creatinina mg/dl	Alto	Bajo	Alto
	Ácido úrico mg/dl	Alto	Bajo	Alto
	FE urea	< 55%	> 55%	< 55%
	FE ácido úrico	< 12 %	>12%	< 12%

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de las hiponatremias según datos clínicos y de laboratorio.

A pesar del papel patogénico de la vasopresina en la hiponatremia, la vasopresina plasmática rara vez se mide en la práctica clínica. Esto tiene dos razones. En primer lugar, la osmolalidad urinaria refleja con precisión la actividad de la vasopresina y, por lo tanto, se puede utilizar este parámetro que es más fácilmente disponible. En segundo lugar, la vasopresina es difícil de medir de manera confiable en laboratorios no expertos porque se une a las plaquetas, es inestable en el plasma aislado y los análisis comerciales no son muy sensibles a concentraciones bajas (101). Sin embargo, estas limitaciones parece que podrían superarse con la utilización otra molécula procedente de la escisión enzimática de la prohormona vasopresina, que a su vez produce vasopresina, neurofisi-sina y copeptina (103). Esta última es más estable y, por tanto, más fácil de analizar. Por tanto, la copeptina se podría utilizar como marcador sustituto de la vasopresina.

9. Manejo terapéutico de la hiponatremia

Es conocido que las estrategias para su manejo a menudo son subóptimas. Esta dificultad a la hora del tratamiento, se observa en la limitación de los clínicos para seguir unas directrices concretas, ya que existen diversas guías de práctica clínica y recomendaciones de expertos (51) (52) (52). Éstos difieren en algunas de sus recomendaciones básicas, desde los diferentes umbrales para el inicio de las diversas terapias hasta el tipo de tratamiento recomendado. Otro problema que presenta, es la dificultad para realizar una corrección adecuada en el caso de las hiponatremias crónicas, la cual debe realizarse con sumo cuidado, evitando la subida rápida de los niveles de sodio para eludir repercusiones neurológicas. Además, en la práctica diaria, la distinción entre hiponatremia

aguda y crónica es difícil, porque generalmente se desconoce el momento en que se desarrolló la hiponatremia. Por todo ello, el manejo terapéutico de esta alteración supone un desafío.

El tratamiento específico está determinado en función de la duración y la gravedad de los síntomas. En cuanto a la cronología, por lo general, se usa un límite de 48 horas para diferenciar la hiponatremia aguda de la crónica (52). Esta clasificación es útil porque la hiponatremia aguda y crónica puede complicarse por diferentes condiciones neurológicas. La hiponatremia aguda puede causar edema cerebral cuando las células no tienen tiempo suficiente para adaptarse al entorno extracelular hipotónico. En cambio, en la hiponatremia crónica (más de 48 horas), se ha producido una adaptación de las células cerebrales y, en este contexto, un aumento agudo de la tonicidad extracelular inducida por el tratamiento puede causar síndrome de desmielinización osmótica (SDO) (107) (56). Por todo esto, la hiponatremia aguda y crónica deben ser tratados como escenarios separados, ya que necesitan ser manejados de manera diferentes. Concretamente para la hiponatremia aguda, el enfoque se basa en la administración urgente de un bolo de solución salina hipertónica para evitar un resultado adverso. Por el contrario, para la hiponatremia crónica, el enfoque inicial más razonable es el tratamiento de la causa y el mecanismo subyacente.

Respecto a la gravedad, los individuos que padecen hiponatremia con síntomas graves, como las convulsiones o la somnolencia, en ausencia de un tratamiento con solución salina hipertónica precoz, pueden complicarse con una herniación del tronco encefálico. Por el contrario, las hiponatremias con síntomas leves a moderados, ocurren con frecuencia en el contexto de hiponatremia crónica, siendo la prioridad, buscar y tratar la etiología responsable de esta alteración.

En cuanto a las tasas óptimas de corrección de la hiponatremia, las recomendaciones actuales sugieren estratificar por el riesgo de desarrollar SDO (Tabla 9). Se propone un objetivo de 4-8 mmol/L por día en pacientes con bajo riesgo de SDO, con un límite máximo que no debe exceder los 10-12 mmol/L en 24 horas o 18 mmol/L en 48 horas. Para aquellos con alto riesgo de SDO, se recomienda un aumento de 4 a 6 mmol/L por día, con un límite objetivo máximo que no exceda los 8 mmol/L en cualquier período de 24 horas. Los factores que colocan a un paciente en alto riesgo incluyen a pacientes con hipopotasemia, alcoholismo, desnutrición, enfermedad hepática o niveles de natre-mia iniciales < 105 mmol/l (51).

Riesgo de SDO	Primeras 24 h	Primeras 48 h
Bajo riesgo de SDO	< 10 - 12 mmol / L	< 18 mmol / L
Alto riesgo de SDO	< 8 mmol / L	12-14 mmol/ L.

Tabla 9. Tasas óptimas de corrección de la hiponatremia.

9.1. Manejo de la hiponatremia con síntomas graves e hiponatremia aguda

El enfoque de la terapia inicial de sujetos con hiponatremia aguda con niveles moderadamente bajos, incluso con síntomas leves, es similar a sujetos con hiponatremias con síntomas severos. La hiponatremia aguda no permite que ocurra la adaptación del cerebro, por lo que existe un alto riesgo de desarrollo de edema cerebral y, por consiguiente, de herniación cerebral, condición potencialmente mortal. Ambos tipos de hiponatremias precisan de una terapia agresiva y rápida (56).

Existen varios grupos de riesgo donde se han notificado más frecuentemente el desarrollo de hernia cerebral:

- Pacientes con hiponatremia aguda por ingestión masiva de agua.
- Mujeres y niños con hiponatremia aguda en el contexto de un postoperatorio.
- Pacientes con patología intracraneal: hemorragia intracraneal reciente, una neoplasia intracraneal u otra lesión que ocupe espacio.
- Sujetos con hiponatremias < 120 mEq/l.
- Hipoxemia.

El tratamiento principal usado en estos individuos para prevenir la herniación cerebral es el suero hipertónico 3%. Se trata de un tratamiento eficaz, capaz de salvar, ya que evita la progresión del edema cerebral. Este tratamiento aumenta la tonicidad en el espacio extracelular y, con ello, se favorece el desplazamiento desde el espacio intracelular.

Recientemente, se ha publicado el resultado del primer ensayo clínico aleatorizado multicéntrico que compara la eficacia y la seguridad de la administración de suero hipertónico a través de bolos frente a una administración continua en pacientes con hiponatremias con síntomas moderados-severos. Los resultados muestran que la estrategia de bolos parece tan segura como la administración continua. Además, la estrategia en formato bolos tenía la ventaja de lograr el objetivo de los niveles sodio en suero más rápido y con una menor tasa de necesitar una intervención para la sobrecorrección (53). Estos datos, están en consonancia con las directrices estadounidenses y europeas anteriores, que se

basaron en ensayos aleatorios más pequeños, informes de casos y opiniones de expertos (49) (27).

Según las pautas americanas, estos sujetos se tratan con un bolo de 100 mL de solución salina al 3%. Este bolo se infunde durante 10 minutos (51). El enfoque de la *Society European for Endocrinology* recomienda tratar con una infusión en bolo de 150 mL de solución salina al 3% administrada durante 20 minutos (49). En España en 2012 se publicó un protocolo de hiponatremia consensuado entre las Sociedad Española de Nefrología (SEN), de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de Medicina Interna (SEMI). Dicha publicación, propone el uso de suero hipertónico desde 0.5 ml/kg/h a 2 ml/Kg/h según la gravedad de los síntomas (52). En pacientes con hiponatremia hipervolémica, la solución salina hipertónica puede combinarse con diuréticos de asa (51).

El objetivo de sodio sérico está entre 4 y 6 mmol/l durante las primeras horas, sin sobrepasar el límite de más 10 mmol/l las primeras 24 horas. Esta subida debería aliviar generalmente los síntomas y prevenir el riesgo de herniación cerebral (111). Sin embargo, en la hiponatremia aguda verdadera (donde se ha documentado una disminución del sodio plasmático en las 24-48 horas previas), no es necesario restringir la tasa de corrección tan estrictamente como en la hiponatremia crónica, ya que existe un menor riesgo de desmielinización osmótica. No obstante, si existe alguna duda en cuanto a la rapidez del inicio de la hiponatremia se deben respetar los límites para la corrección de la hiponatremia crónica.

Los pacientes que son tratados con solución salina hipertónica deben ser manejados en un entorno que permita vigilar de forma estrecha el sodio plasmático, así como la diuresis con el fin de garantizar que no haya una rápida sobrecorrección de la natre-mia.

9.2. Manejo de la hiponatremia crónica

El manejo inicial de la hiponatremia crónica debe estar dirigido a esclarecer la etiología subyacente. A excepción de la hiponatremia hipovolémica, el tratamiento de la hiponatremia crónica se basa en reducir la ingesta de agua libre y/o aumentar la excreción renal de agua libre. Por lo que la restricción de líquidos (<1 L/día) suele ser la piedra angular del tratamiento de la hiponatremia crónica (32), aunque a menudo es necesaria una segunda terapia para aumentar la excreción renal de agua libre. Los diuréticos de asas, los antagonistas de los receptores de vasopresina y la urea sirven para este propósito. Estas terapias han recibido recomendaciones diferentes en las diferentes directrices y guías publicadas sobre este trastorno (49) (27) (54) (52).

9.2.1. Tratamiento hiponatremia euvolémica

- **SIAD**

El tratamiento debe ser individualizado (51). La elección del tratamiento (restricción hídrica, furosemida, tolvaptan y urea) debe realizarse en base a la duración estimada del SIAD (transitorio o crónico), la sintomatología, las características del paciente, así como una serie de parámetros bioquímicos en sangre y en orina (51) (52).

En muchos casos de hiponatremia crónica, particularmente en pacientes aparentemente asintomáticos, la identificación y eliminación de la causa principal de este desequilibrio electrolítico puede ser incluso más eficaz que elevar la concentración sérica de sodio mediante un tratamiento específico. Por ejemplo, retirar o cambiar cualquier medicamento que pueda estar asociado con SIAD, siempre que los daños que puedan ocasionar la omisión de este fármaco no superen los beneficios. En el caso de neoplasia, es sabido que una terapia exitosa de la lesión maligna subyacente, a menudo elimina o reduce la secreción inapropiada de ADH (55). Igualmente, en pacientes con una elevación fisiológica de la ADH por náuseas o dolor, el control de esta sintomatología dará lugar a la disminución de los niveles de ADH, favoreciendo la acuarexis. Por otra parte, existen otros casos de SIAD temporales que tampoco necesitan una terapia específica, tal como la hiponatremia leve-moderada en el contexto de una neumonía. Ésta puede resolverse simplemente con los antibióticos (56). Por lo tanto, no todos los casos de SIAD necesitan necesariamente una terapia específica.

A continuación, se mencionan las diferentes opciones terapéuticas que se usan, así como sus indicaciones y limitaciones (Tabla 10).

Tabla 10. Opciones de tratamiento en el SIAD.

Terapia	Indicaciones	Inconvenientes
Restricción hídrica	<ul style="list-style-type: none"> • 1º Línea terapéutica. • Fórmula Furst (NaU+KU/NaS) <0,5:RH a 1 L); 0,5-1: RH a 0,5 L. • Terapia temporal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia modesta. • Capacidad de cumplimiento (medicación iv, sueroterapia, nutrición artificial). • Evitar en desnutridos.
Furosemida	<ul style="list-style-type: none"> • OsmU >350 mOsm/kg. • Terapia temporal. 	<ul style="list-style-type: none"> • Eficacia modesta.
Tolvaptan	<ul style="list-style-type: none"> • 2º o 3º línea terapéutica. • SIAD crónico. • Mayor eficacia. 	<ul style="list-style-type: none"> • No hepatopatías. • No más de 30 días. • Costes. • Inicio hospitalario • Sobrecorrección.
Urea	<ul style="list-style-type: none"> • 2 o 3º línea terapéutica. • SIAD crónico. • Manejo hospitalario y ambulatorio. 	<ul style="list-style-type: none"> • Palatabilidad. • Falta de disponibilidad. • Sobrecorrección.

- **Restricción hídrica (RH)**

La mayoría de las recomendaciones coinciden que la restricción de líquidos debe ser la terapia de primera línea para la hiponatremia leve-moderada. No hay evidencia científica para este criterio, aunque esta actuación sí que está basada en la experiencia clínica. Además, se trata de una estrategia terapéutica económica y sin efectos secundarios graves. Por otra parte, existen varios factores que pueden predecir el fallo de la RH, incluyendo la osmolalidad alta orina (> 500 mOsm/kg H₂O), el volumen de orina bajo de 24 horas (<1500 ml/día) y un nivel de sodio y potasio urinario que sea mayor que el sodio en plasma (Formula FUST).

Por lo general, se recomienda una restricción de líquidos de 500 a 1.500 ml/día. La cantidad exacta será dependiente del volumen de agua libre de electrolito que es capaz de excretar el riñón (119). Para calcular ese valor, se usa la fórmula de *Furst et al.*(57) (relación de electrolitos orina/plasma) la cual estima la capacidad que tienen los riñones para excretar agua libre de electrolitos y facilitar la identificación de aquellos pacientes que responden a esta terapia.

Relación de electrolitos orina/ Plasma= Concentración de sodio en orina (mmol/L) + concentración de potasio en orina (mmol/L) / Concentración sérica de sodio (mmol/L)

Si el resultado de esta fórmula es $< 0,5$ se debe indicar una RH de menos de 1000 ml/día. Si es entre 0.5-1 debe ser inferior a 500 ml/día. Si por lo contrario, es > 1 , entonces sugiere que no hay excreción de agua libre de electrolitos y es poco probable que la restricción de líquidos sea beneficiosa.

La RH no es sólo la ingesta de agua, deben incluirse todos los líquidos, tanto orales como intravenosos. Debido a ello, los pacientes hospitalizados que reciben líquidos por vía intravenosa como parte de regímenes de antibióticos u otros tratamientos, a menudo tienen dificultades para cumplir con la restricción de líquidos indicada.

En estos sujetos, la natriuresis está aumentada por la inhibición del eje RAA, por lo que con frecuencia estos individuos tienen un balance de sodio corporal total negativo y, por lo tanto, deben mantenerse con ingestas normales o relativamente altas de cloruro sódico (NaCl), a menos que esté contraindicado.

Cuando los pacientes no responden a la RH o no esté recomendado (en pacientes desnutridos o alto riesgo de desnutrición, como pueden ser los pacientes oncológicos o los ancianos frágiles), debemos pasar a una segunda línea de tratamiento.

- **Furosemida**

Muchos autores la consideran de primera línea terapéutica junto con la RH. La furosemida ha demostrado ser eficaz en la corrección rápida de la hiponatremia en SIAD a corto plazo (58). Los diuréticos de asa alteran la capacidad de concentrar al máximo la orina, a pesar de niveles elevados de vasopresina e inducen una orina hipotónica respecto al plasma. El fundamento de su uso es la reducción de la tonicidad medular y, por tanto, limitar la capacidad de reabsorción distal de agua a pesar de la presencia de vasopresina. Esta intervención garantiza el balance positivo de sodio y negativo de agua. Este efecto acuárético se observa sobre todo en los pacientes con valores altos de osmolalidad urinaria, generalmente, por encima de 350 mmol/l.

Se recomienda administrar dosis bajas de furosemida (20 mg. cada 12 horas). No obstante, la eficacia está limitada en el tratamiento a largo plazo, debido a que la natriuresis que provoca puede empeorar la hiponatremia y, por otra parte, la depleción de volumen puede favorecer una mayor elevación de ADH.

Recientemente, se ha publicado el resultado de un ensayo clínico abierto (ensayo EFFUSE-FLUID) que comparaba la eficacia de restricción de líquidos sola, restricción de líquidos y furosemida o restricción de líquidos, furosemida (20-40

mg) y cloruro sódico (3 g/día) en pacientes con hiponatremia secundaria a SIAD. A los días 4, 7, 14 y 28 después de la aleatorización, no hubo diferencias significativas entre los grupos. Por tanto, el suplemento de furosemida con cloruro sódico en combinación con restricción de líquidos no mostró beneficios en la corrección de sodio plasmático en comparación con el tratamiento con restricción de líquidos sola. Además, se objetivó que la incidencia de daño renal e hipopotasemia (potasio $\leq 3,0$ mmol/L) fueron más frecuentes en los pacientes que recibieron furosemida (59). Este resultado puede ser explicado debido a que una restricción hídrica prolongada en el tiempo (28 días) junto a la furosemida puede predisponer a una situación de depleción de volumen. No obstante, se necesitan más estudios que comparen estas estrategias porque la muestra de este ensayo fue pequeña.

- **Suero fisiológico**

De forma general, no se aconseja la prescripción de suero fisiológico en esta patología para conseguir aumentar la concentración sérica de sodio. La administración de esta solución puede empeorar la hiponatremia. Esto se explica a qué parte del sodio suministrado se excreta de nuevo por la orina, pues el SRAA está inhibido y el agua proporcionada en esta solución es retenida por el estímulo de ADH.

Existe una única indicación en la que se puede usar esta terapia. Concretamente se reserva para pacientes en los que la diferenciación entre la hipovolemia y euvolemia es difícil. En esta situación, la solución salina intravenosa es un tratamiento de primera línea más segura que la restricción de líquidos. En el primer caso, esta terapia aumentará la natremia y, en el segundo caso, empeorará.

- **Urea**

Decaux et al. (58) fueron pioneros en el uso de urea en la década de 1980 para SIAD. La urea aumenta el aclaramiento de agua libre a través de una diuresis osmótica y disminuye la excreción urinaria de sodio, lo que lleva a una elevación en la concentración plasmática de este electrolito. Las dosis que habitualmente se usan son de 15-60 mg al día.

A pesar de la ausencia de ensayos controlados que respaldan su uso, las directrices europeas la recomiendan como una de las primeras opciones terapéuticas cuando la RH no es viable (49). La indicación de este tratamiento está basando fundamentalmente en estudios observacionales y retrospectivos (60) (61). En una pequeña cohorte de pacientes con SIAD se ha demostrado que la urea tiene una eficacia comparable a la del tolvaptán para revertir la hiponatremia debido a la SIAD crónica (62).

La desventaja específica de la urea solía ser su palatabilidad. Este problema se ha resuelto mediante el desarrollo de una formulación en la que la urea se combina con otras sustancias que han mejorado su sabor. Otros de los inconvenientes son los síntomas gastrointestinales que pueden provocar, el desarrollo de azotemia en dosis más altas y la falta de disponibilidad en algunos países.

- **Vaptanes**

La fisiopatología del SIAD está relacionada con unos niveles plasmáticos de ADH elevados. Teniendo en cuenta que los vaptanes son antagonistas del receptor de vasopresina en las células principales del conducto colector, estos tratamientos representan una opción terapéutica que se dirige al mecanismo del trastorno (130). Concretamente, este fármaco se une competitivamente al receptor V2, desplazando la hormona ADH del sitio de unión y permitiendo un aumento en la eliminación de agua libre.

Se han desarrollado varios vaptanes para tratar estados euvolémicos e hipervolémicos, incluidos tolvaptán, satavaptán, lixivaptán y conivaptán (este último también se dirige a los receptores V1 y tiene un uso intravenoso) (121). Sin embargo, el único que está aprobado e indicado en el tratamiento de la hiponatremia euvolémica por el SIADH en Europa es el tolvaptán.

Existen ensayos aleatorizados doble ciego que han demostrado que los antagonistas de la vasopresina son más efectivos que el placebo para elevar el sodio sérico de los pacientes hiponatémicos tanto dentro como fuera del hospital (63). Los efectos se exploraron en los ensayos SALT-1 y SALT-2, ensayos que comparaban el tolvaptán versus el placebo. Estudios realizados en Estados Unidos y Europa, respectivamente (63). Se incluyó individuos con hiponatremia debido a insuficiencia cardíaca, cirróticos, así como SIAD. Los resultados mostraron un aumento progresivo del sodio sérico en pacientes tratados con tolvaptán, en comparación con los tratados con placebo. El mayor aumento del sodio plasmático se produjo en los pacientes con el sodio sérico de base más baja. En un 3% aproximadamente de los sujetos se objetivó una subida del sodio plasmático sérico que excedió la tasa de corrección máxima recomendada, pero no hubo casos de SDO (44). Además, en un estudio con un seguimiento a cuatro años (SALTWATER), se mostró que el tolvaptán sigue siendo efectivo a largo plazo (64).

Respecto a la directrices americanas y europeas, ambas coinciden que este tratamiento no está indicado en las hiponatremias agudas o severamente sintomáticas, para los que la solución salina hipertónica es el tratamiento de elección (51). Sin embargo, ha sido difícil colocar a los vaptanes en el arsenal terapéutico de la hiponatremia crónica (116) (130). La guía de los Estados Unidos enumera los vaptanes como una de las opciones farmacológicas, si la restricción

de líquidos ha fallado (9). En cambio, las directrices europeas no recomiendan este tratamiento en hiponatremia crónica por SIAD (8). La razón para hacerlo fue la escasa evidencia de mejores resultados con la corrección de sodio plasmático, la escasez de ensayos clínicos y ensayos de muestras reducidas y comparadas con placebo.

Las recomendaciones de los protocolos que usan el tolvaptán en su algoritmo terapéutico sugieren ciertas precauciones para evitar la sobrecorrección y el desarrollo de un posible SDO posterior. Se deben controlar de forma estrecha los niveles de sodio sérico, así como la diuresis durante la fase activa de corrección de la hiponatremia. Además, no se debe recomendar paralelamente la restricción de líquidos (el paciente debe de beber libremente), lo que permite que el propio mecanismo de sed del paciente compense la acuarexis inducida. Tampoco se debe administrar junto con otros tratamientos.

Los efectos adversos más comunes fueron polaquiuria, poliuria, sed, boca seca, astenia, poliuria y polidipsia. La hepatotoxicidad con tolvaptán es una preocupación basada en el ensayo TEMPO 3:4 (este ensayo examinó el efecto del tolvaptán en dosis altas sobre la progresión de la enfermedad renal poliquística) (129) (65). En este estudio se objetivó un aumento de más de 2,5 veces las enzimas hepáticas entre los individuos que recibieron tolvaptán en comparación con el placebo. Tras este estudio se recomienda controlar las enzimas hepáticas en pacientes que toman tolvaptán y no administrar en pacientes con enfermedad hepática. Otra limitación potencial es que pueda existir una corrección demasiado rápida de la hiponatremia, lo que podría conducir a una lesión neurológica irreversible. Por último, esta terapia suele tener un coste elevado.

- **Demeclociclina**

La demeclociclina es un derivado de tetraciclina que se ha utilizado en el tratamiento de SIAD. Actúa inhibiendo la respuesta del riñón a la hormona anti-diurética con el consiguiente aumento en el aclaramiento de agua libre (42). Produce un estado similar a una diabetes insípida nefrogénica. Las dosis utilizadas han sido de 600 a 1200 mg/d divididas en dos dosis.

Actualmente, este tratamiento apenas se usa por los efectos secundarios, ya que pueden llegar a ser graves (se han descrito casos de poliuria y por consiguiente una sobrecorrección), los efectos terapéuticos impredecibles que hacen difícil su utilización en la práctica clínica, así como la ausencia de evidencia científica. Además, puede provocar nefrotoxicidad, especialmente en pacientes cirróticos. Por todo ello, es un medicamento que está en desuso (30).

9.2.2. Manejo de la hiponatremia hipovolémica

- **Pérdidas**

En la hiponatremia hipovolémica, independientemente de la vía por la cual se produce la pérdida de líquido y de sodio (gastrointestinal, renal o tercer espacio), la base del tratamiento corresponde a soluciones de cristaloides. El objetivo es la restauración del déficit de volumen, pero, además, se debe tratar la causa subyacente (cesar diarreas o vómitos, suspender diuréticos...).

La hiponatremia hipovolémica rara vez es lo suficientemente aguda o grave para requerir una solución salina hipertónica para su corrección urgente. Típicamente, suele ser de carácter crónica, por lo que los límites aconsejados para la tasa de corrección de hiponatremia crónica deben ser observados.

Se debe añadir cloruro de potasio si se detecta hipopotasemia. El potasio administrado entra en las células para corregir el déficit y se intercambia por sodio intracelular, por lo que a través de esta suplementación aumenta la natremia, incluso sin ningún cambio en el equilibrio hídrico externo. Por tanto, la dosis de potasio debe tenerse en cuenta a la hora de predecir la velocidad de respuesta al tratamiento.

- **Insuficiencia suprarrenal primaria**

Si hay alguna sospecha de que la hiponatremia es la manifestación bioquímica de una insuficiencia suprarrenal primaria, debe iniciarse la sustitución de glucocorticoides. En el caso de crisis adrenal aguda, se trata de una emergencia médica y requiere la administración urgente de glucocorticoides a dosis de estrés (por ejemplo, 50-100 mg. de hidrocortisona parenteral cada 8 horas) asociados a la administración de solución salina intravenosa de forma rápida y agresiva (118).

- **Hipoaldosteronismo**

Respecto al hipoaldosteronismo, se trata con la suspensión siempre que sea posible, de toda medicación que interfiera en el SRAA o reduzca los niveles de aldosterona o los fármacos que interfieran en la acción mineralocorticoide. En el primer grupo, se encuentran los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los IECA, los ARA-II y la heparina. Los AINE, espironolactona, eplerenona, amilorida, trimetoprim/sulfametoxazol y pentamidina, forma parte del segundo grupo. Sólo algunos pacientes requerirán la administración del mineralocorticoide como la fluidocortisona.

- **Síndrome pierde sal**

La base del tratamiento es la solución salina isotónica en cantidades abundantes.

9.2.3. Manejo de la hiponatremia hipervolémica

En la hiponatremia hipervolémica, la terapia tiene como objetivo promover la excreción de agua libre para restaurar los niveles normales de sodio sérico. En este tipo de hiponatremias la restricción hídrica y los diuréticos de asa son los pilares del tratamiento, junto con el tratamiento que bloquea la alteración neurohormonal. No obstante, ningunas de estas estrategias terapéuticas son efectivas a largo plazo, porque se han demostrado que estimulan la liberación de ADH y la sed.

- **Insuficiencia cardiaca**

En el caso de desarrollarse hiponatremia en esta patología, como hemos comentado, la restricción hídrica junto con los diuréticos de asa son los tratamientos principales. Nuevamente, en este tipo de hiponatremia, se encuentra discrepancia entre los diferentes protocolos si la primera línea de tratamiento no es efectiva. Algunos autores enumeran a los vaptanes como una de las opciones farmacológicas si la restricción de líquidos y los diuréticos han fallado (27), en la línea de que la hiponatremia contribuye a un peor pronóstico en estos pacientes (66). En cambio, otros autores no recomiendan a los vaptanes en este tipo de hiponatremia (49). La razón para hacerlo fue la ausencia de evidencia de mejores resultados con la corrección de los niveles de sodio, así como un posible daño potencial de estos tratamientos (riesgo de sobrecorrección y una toxicidad hepática).

Los antagonistas de ADH han demostrado su efecto beneficioso incrementando las cifras de sodio y la diuresis en pacientes con insuficiencia cardiaca sin deteriorar la función renal, sin producir alteraciones hidroelectrolíticas y produciendo una menor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona en comparación con los diuréticos de asa (67) (68). No obstante, ningún estudio ha demostrado reducir la mortalidad por todas las causas o las tasas de reingreso. Además, sus resultados a largo plazo en los pacientes no están claros. Ejemplo de ello, fue el ensayo EVEREST (*Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptán*), que comparó la efectividad del Tolvaptán frente al placebo en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca descompensada (69).

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que la administración de solución salina hipertónica intravenosa en pacientes con insuficiencia cardiaca es segura y eficaz, especialmente si hay un componente de hiponatremia (70) (71). Esta estrategia terapéutica ha demostrado en estudios prospectivos mejorar la diuresis,

la función renal, la hiponatremia y los resultados clínicos cuando se administran concomitantemente con dosis altas de diuréticos. Por lo que esta opción terapéutica es una alternativa en los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada e hiponatremia.

Algunos autores han usado la urea oral en la insuficiencia cardiaca avanzada. Generalmente, en periodos cortos de tiempo. Esta decisión fundamentalmente está apoyada en estudios retrospectivos donde este tratamiento muestra seguridad y eficacia para corregir la hiponatremia, no causa perjuicios a nivel renal y produce un aumento de la diuresis, que pudiera tener indicación en el alivio de los síntomas de la insuficiencia.

- **Cirrosis**

Actualmente, no existe robusta evidencia sobre el nivel de sodio sérico a partir del cual debe iniciarse el tratamiento. Tampoco existen pautas consensuadas que aborden específicamente el tratamiento de la hiponatremia en pacientes con cirrosis. En la mayoría de protocolos, al igual que la insuficiencia cardiaca, la restricción hídrica y los diuréticos son la primera línea de tratamiento. En este tipo de pacientes la combinación de diuréticos más eficaz consiste en espironolactona junto con diuréticos de asa. Respecto a la RH, requiere una disminución de la ingesta por debajo del volumen de la orina más pérdidas insensibles (18). Esto generalmente significa una ingesta de líquidos menor de 750 ml (72). Por lo que la capacidad de aumentar el sodio sérico con esta estrategia terapéutica es limitada, ya que este grado severo de restricción diaria de líquidos se tolera muy mal. Además, la RH puede provocar sed que a su vez puede hacer estimular la ADH.

Una de las opciones específicas de esta patología para mejorar la hiponatremia es la infusión de albúmina. Este compuesto consigue aumentar el aclaramiento de agua libre urinaria al expandir el volumen intravascular, lo que lleva a un aumento del sodio sérico. Se aconseja indicar 1 g/kg/día de peso corporal (máximo 100 g/día). En un estudio multicéntrico retrospectivo que analizó a 1.126 pacientes con cirrosis e hiponatremicos al ingreso (sodio sérico <130 mEq/L), se observó que los sujetos que recibieron albúmina durante el ingreso experimentaron una concentración sérica de sodio mayor y una tasa más alta de resolución de la hiponatremia en comparación con los pacientes que no recibieron albúmina (69 versus 61%, p 0.009) (73).

También se ha descrito la utilización de solución salina hipertónica para elevar el sodio sérico en pacientes hiponatremicos, pero este tratamiento puede aumentar la sobrecarga de volumen con empeoramiento de la ascitis y los edemas. Por lo tanto, se limita a las hiponatremias severamente sintomáticas, definida por manifestaciones que pongan en peligro la vida como bajo nivel de consciencia, vómitos persistentes, distrés respiratorio o convulsiones (74). Igualmente, se ha usado en

sujetos que están a punto de someterse a un trasplante de hígado en un esfuerzo por alcanzar una cifra óptima de sodio y evitar un rápido aumento perioperatorio de la concentración sérica de sodio.

Respecto a los inhibidores de los receptores V2, la gran mayoría de los autores no aconsejan utilizar este tipo de fármaco. Las preocupaciones sobre la seguridad del tolvaptán en pacientes con enfermedad hepática surgió tras el ensayo multicéntrico TEMPO 3:4 (65). Sobre la base de este estudio, no se aconseja el uso de tolvaptán en pacientes con enfermedad hepática, ya que puede provocar un mayor daño hepático. Se puede hacer una excepción razonable a esta recomendación para pacientes hiponatémicos con enfermedad hepática en espera de un trasplante de hígado. La corrección de la hiponatremia es deseable en tales pacientes, para evitar un rápido aumento perioperatorio de la concentración sérica de sodio.

En estos sujetos no se aconseja usar la urea porque puede exacerbar la encefalopatía hepática. Igualmente, está contraindicada la demeclociclina debido a la alta incidencia de nefrotoxicidad en los pacientes cirróticos 183,

- **Enfermedad renal**

En pacientes con hiponatremia con función renal aguda o con filtrado marcadamente reducido, es necesaria la restricción de líquidos a cantidades inferiores a las pérdidas insensibles más la producción de orina para lograr un balance hídrico negativo. A veces es necesario el apoyo de diuréticos para corregir los niveles de sodio.

10. Síndrome de desmielinización osmótica

Este síndrome es una entidad neurológica poco común y grave caracterizada por la destrucción de las vainas de mielina, secundaria habitualmente a una corrección rápida de la hiponatremia (75). Anteriormente, era conocido como mielinólisis pontina, pero se ha comprobado que la desmielinización puede afectar a otras áreas diferentes a la protuberancia. No se entiende por completo cómo se produce el SDO. La hiponatremia crónica se asocia con la pérdida de osmolitos orgánicos osmóticamente activos (como mioinositol, glutamato y glutamina) de los astrocitos, que brindan protección contra el edema de las células cerebrales. Sin embargo, los osmolitos orgánicos no pueden reemplazarse tan rápidamente cuando el volumen cerebral comienza a reducirse en respuesta al tratamiento de la hiponatremia. Como resultado, el volumen cerebral puede caer desde un valor superior a uno por debajo de lo normal. Se piensa que este cambio de volumen provoca una lesión directa a los astrocitos y/u oligodendrocitos que son cruciales para la mielinización normal (76).

Como se ha comentado en apartados previos, no se aconseja una subida de los niveles de sodio sérico más allá de los 10-12 mmol/L en las primeras 24 horas, ni más de 18 mmol/L en las primeras 48 horas. Incluso, los límites pueden ser más estrictos (no más de 6-8 mmol/l en las primeras 24 h) en los individuos que presenten algunos de los factores de riesgo, ejemplo de ellos son el alcoholismo, la hipopotasemia, enfermedad hepática o desnutrición. Por tanto, se recomienda la monitorización de los niveles de sodio y el volumen urinario durante la fase de corrección activa. Si se detecta una sobrecorrección, se trataría de una urgencia médica. En esta situación se aconseja el uso líquido hipotónico o desmopresina o una combinación de los mismos para disminuir la concentración de sodio plasmático para evitar el síndrome de desmielinización osmótica (110).

La clínica de este síndrome suele comenzar a los 2-6 días (incluso hasta 15 días después) de la sobrecorrección. Los pacientes afectados pueden presentar disfagia, disartria, paraparesia, cuadriparesia, letargia, confusión, desorientación, coma y crisis cósmicas. También se han descrito formas más leves, con clínica de labilidad emocional, apatía, agitación, insomnio, paranoia, desinhibición, ataxia y alteración de la capacidad de concentración (77). El pilar del diagnóstico es la sospecha clínica junto con el examen neurológico y la ayuda de la resonancia magnética. Generalmente, el pronóstico es malo, muchos pacientes desarrollan un déficit neurológico persistente.

No existe un tratamiento específico para esta patología. La única medida que se puede aplicar es la prevención, intentando conseguir el descenso de la natremia lo más precoz y rápido posible en el caso de sobrecorrección. La pauta que recomiendan utilizar es suero glucosado (SG) al 5 % y desmopresina. La cantidad y el ritmo dependería de los valores de osmolaridad urinaria. Si este es menor de 500 mOsm/kg, se indica SG 5% una dosis de 3 mL/Kg (dosis habitual de 300 cc) en 2 horas, más 1 mcg desmopresina subcutánea y reevaluar en 6 horas. Si por lo contrario, la osmolalidad urinaria es mayor de 500 mOsm/kg, se aconseja SG 5% a dosis de 3mL/Kg (dosis habitual de 300 cc) en 2 horas y reevaluar en 6 horas (78).

IMPACTO DE LA HIPONATREMIA

11. Prevalencia

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en los pacientes hospitalizados (68). La bibliografía acerca de la prevalencia es variable, ya que la definición utilizada, así como el entorno clínico condiciona los datos. En algunas series ha llegado alcanzar una prevalencia por encima del 30% (68) (148). Esta alteración hidroelectrolítica puede estar presente al ingreso o adquirirse durante la estancia hospitalaria (12).

En cuanto a la hiponatremia a nivel comunitario, destacar un estudio llevado a cabo en la población estadounidense (cohorte NHANES 1999-2004), en el cual se estimó una prevalencia de este trastorno del 1,72% (79).

Especial mención a la hiponatremia en el grupo de personas de mayor edad. Es conocido que este trastorno aumenta significativamente con la edad, por lo que la gran mayoría de las hiponatremias se manifiestan en personas de edad avanzada (79) (11) (12) (13). En sujetos de este grupo de edad existen diversos factores que suelen estar implicados en el desarrollo de hiponatremia (1) (68) (148):

- Es característico que los pacientes ancianos presenten deterioro de la capacidad excretora de agua atribuida principalmente a la reducción de la tasa de filtración glomerular relacionada con el envejecimiento. Por consiguiente, pequeños aumentos de la retención de agua renal pueden ejercer efectos clínicos significativos (51).
- En las personas mayores los núcleos paraventriculares y supraópticos del hipotálamo, donde se libera la vasopresina, se encuentran hipertrofiados, lo cual explicaría la mayor sensibilidad a los estímulos osmóticos en esta población.
- Muchas enfermedades propias de esta etapa de la vida, pueden contribuir al desarrollo de esta alteración.
- Exposición frecuente a fármacos asociado con la aparición de hiponatremia (1).

12. Mortalidad

Es bien conocido desde hace tiempo que la hiponatremia se trata de un predictor de mortalidad en un amplio espectro de condiciones médicas. La insuficiencia cardíaca, la cirrosis hepática o enfermedades neoplásicas han sido las patologías más ampliamente estudiadas (80) (81). Esta asociación se ha comprobado en diferentes escenarios, tanto en pacientes hospitalizados (82) como ambulatorios (79) (83). Igualmente, este aumento de la mortalidad está descrita tanto en pacientes que llegan a urgencias con este trastorno como en sujetos que desarrollan la hiponatremia durante la hospitalización (79) (84) (79). El riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con este trastorno aumenta prácticamente en todos los subgrupos clínicos y persiste después del alta hospitalaria, independientemente de la enfermedad subyacente (84) (85). En la tabla 11 se recogen los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con esta alteración hidroelectrolítica. Destacar un trabajo retrospectivo sobre diagnósticos codificados en Medicina Interna, donde se demostró que los pacientes con el código de

hiponatremia, tuvieron una mayor mortalidad, pero también unas tasas de reingresos más elevados, estancias hospitalarias más largas, así como costes más cuantioso respecto a los sujetos que no tenían la codificación de hiponatremia (86).

Tabla 11. Principales estudios sobre mortalidad hospitalaria en pacientes con hiponatremia

	Definición hiponatremia (mmol/L)	n	Tasa de mortalidad (%)	Mortalidad hiponatremia vs normonatremia
<i>Lombardi et al.</i> (2019) (83)	< 135	46.634	3,9 %	3,11 [IC 95%: 2,53-3,8]
<i>Elmi et al.</i> (2014) (87)	<135	2.034	8,5 %	-
<i>Eckart et al.</i> (2018) (88)	<135	6962	8,3 %	2,31 [IC 95%: 1,81-2,94]
<i>Lu et al.</i> (2020) (89)	<138	6539	5,11 %	1.82 [1.43–2.33]
<i>Chawla et al.</i> (2011) (83)	<135	45.693	6.1 %	2,76 [IC 95%: 2,62-2,90]

Los resultados adversos de este trastorno se deben tanto a la enfermedad subyacente causante de esta alteración hidroelectrolítica como a la propia hiponatremia. *Hoorn et al.*(57) en su revisión sobre hiponatremia y mortalidad, describe los siguientes mecanismos:

- La hiponatremia es una causa directa de muerte a través del desarrollo de edema cerebral o de SDO.
- La enfermedad subyacente grave es la causa de la muerte y la hiponatremia es simplemente otra complicación más de la enfermedad de base. Clásicamente, este trastorno se ha considerado un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente en diversos contextos clínicos (50) (93) (147). Durante el estrés, el organismo activa el eje hipotálamo-pituitario-adrenal, lo que conduce a un aumento de la hormona antidiurética o vasopresina (ADH) y cortisol, entre otras hormonas. Estas hormonas son importante para mantener los fluidos intravasculares y, por tanto, la presión arterial (90). La reabsorción de agua por activación de la vasopresina potencialmente causa hiponatremia, que por tal razón también se considera un marcador de estrés y de gravedad. En este sentido, se ha demostrado que la copeptina (la porción C-terminal de la vasopresina) se produce en cantidades equimolares a ADH y refleja los niveles de ADH (91). La copeptina se ha demostrado que se correlaciona con el nivel de estrés individual (92). En estudios previos han relacionado unos niveles altos con peores resultados en diversas patologías (93) (94). *Eckart et al* detectó un aumento de los niveles de copeptina en los no supervivientes que acudieron a

urgencias de centro hospitalario con una asociación independiente con la mortalidad y otros resultados adversos. Esto sugiere que los mecanismos independientes del estrés y de la vasopresina son responsables del desarrollo de la hiponatremia.

- Por último, la hiponatremia puede contribuir a la disfunción orgánica y, por lo tanto, contribuir indirectamente a la mortalidad. Esta tercera posibilidad explicaría por qué esta alteración hidroelectrolítica se ha identificado como un predictor independiente de mortalidad en diversos estudios de distintas patologías tras ajustar por edad, sexo, comorbilidades y otros factores que pueden afectar a la mortalidad (95) (96). Esto sugiere un impacto negativo inherente asociado a un estado hipotónico crónico más allá del de la enfermedad subyacente. Por otra parte, la información emergente implica que la hiponatremia está relacionada con deterioro cognitivo (97), caídas (98), osteoporosis (99) y fracturas (100), lo que sugiere un efecto sobre el sistema nervioso y los huesos. Se sabe poco sobre los efectos de este trastorno en otros órganos, como el corazón, aunque en algunos estudios sobre animales, se ha demostrado que inhibe directamente los canales de calcio del miocito, pudiendo comprometer la contractilidad cardiaca (101). Además puede causar cardiomiopatía con fibrosis perivascular e intersticial (102) y empeorar la tolerancia a la isquemia miocárdica por el incremento del estrés oxidativo y apoptosis (103). Diversos estudios de casos y controles emparejados han mostrado que los pacientes hiponatremicos tenían más probabilidades de fallecer, por lo que estos estudios apoyan esta teoría. (81)

Ninguno de los tres mecanismos es excluyente y pueden implicarse más de un mecanismo.

Por otra parte, en diversos estudios se pone de manifiesto que el grado de hiponatremia y la mortalidad no presenta una relación lineal, sino una relación parabólica (83) (Figura 12). *Chawla et al* describe como la mortalidad aumenta a medida que los niveles de sodio bajan de 135 mmol/l, sin embargo, por debajo de 120 mEq / L esta tendencia se invierte. De modo que la tasa de mortalidad disminuye progresivamente a medida que baja más el sodio plasmático. Sobre la base de estas observaciones se han formulado diversas hipótesis. Los pacientes con hiponatremia mueren más por los dos últimos mecanismos, es decir, por la naturaleza de la enfermedad subyacente y/o el papel que puede jugar la hiponatremia en la disfunción del órgano. En cambio, los individuos con edema cerebral secundario a la hiponatremia severa, juega un papel menos importante a nivel de mortalidad. Estos pacientes con hiponatremia severa probablemente ingresan más por los síntomas relacionados con el edema cerebral y no tanto porque estuvieran tan enfermos.

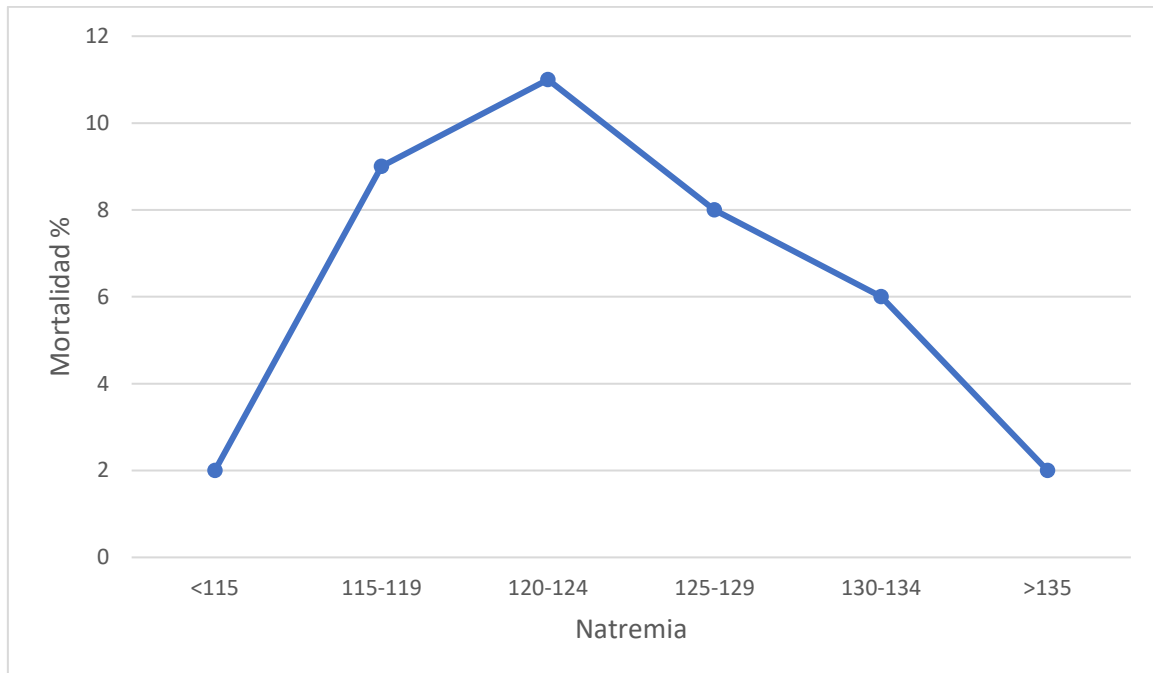


Figura 12. Asociación entre el nivel de natremia al ingreso y la mortalidad intrahospitalaria.

13. Estancia hospitalaria, reingresos y costes

Multitud de estudios han relacionado unos valores bajos de sodio con una mayor estancia hospitalaria, mayor tasa de reingresos y, por tanto, mayores costes frente a los pacientes con eunatremia independientemente de los diagnósticos y las variables clínicas (88) (104) (105).

En 2016 *Corona et al.*(105) publicó un metaanálisis donde se asociaba la hiponatremia con una estancia media más prolongada, un mayor riesgo de reingreso, así como unos costes de hospitalización más elevados en estos sujetos.

En la misma línea y más recientemente, *Kutz et al.*(104) a través de un estudio de cohorte emparejado, utilizando datos del mundo real entre pacientes hospitalizados, investigaron la asociación de la hiponatremia y los resultados adversos. Este trabajo reveló que la hiponatremia se asoció de forma independiente con más eventos de mortalidad hospitalaria, reingreso a los 30 días, así como la prolongación de la estancia hospitalaria (104).

14. Consecuencias de la hiponatremia crónica leve

Anteriormente se pensaba que la hiponatremia leve crónica era clínicamente insignificante. Sin embargo, la evidencia reciente muestra que la hiponatremia crónica leve "asintomática" no existe y ésta podría ser clínicamente significativa, particularmente en una población de mayor edad. En diferentes estudios llevado a cabo en la última década, se ha demostrado que puede contribuir al deterioro cognitivo (97), mayor riesgo de caídas (106) y fracturas (107).

14.1. Alteraciones cognitivas

Los pacientes con hiponatremia crónica leve pueden tener alteraciones neurológicas sutiles que pueden pasarse por alto fácilmente, como déficits de atención, alteración cognitiva y alteración del equilibrio. Estas manifestaciones pueden ser consecuencia de las adaptaciones del cerebro a un estado hipotónico. *Renneboog et al* observaron una mayor tasa de deterioro cognitivo en los pacientes con hiponatremia crónica leve frente a los eunatrémicos (98). Resultados similares se encontraron en un estudio realizado de una muestra comunitaria con natremia inferior a 135 mmol/L (98). Éstos presentaron peor puntuación en los test de valoración cognitiva frente a los controles apareados normonatrémicos(97). Por otra parte, en una población geriátrica encontraron que los sujetos con hiponatremia (118-131 mmol/l) presentaron al ingreso peor puntuación en las pruebas de la evaluación geriátrica frente a los controles apareados eunatrémicos. Entre las pruebas estaban incluidas las actividades básicas de la vida diaria, *Mini-mental test*, test de depresión geriátrica, la prueba de movilidad de Tinetti y la prueba *Timed Up & Go*.

Los ensayos SALT-1 y SALT-2 fueron dos estudios de intervención que evaluaron la eficacia del antagonista del receptor de vasopresina oral, tolvaptan, en comparación con placebo en pacientes con hiponatremia crónica. En estos se observaron que el tolvaptan, además de revertir la hiponatremia, también se correlacionó con mejoras en los resultados de los test de valoración cognitiva en individuos con una concentración sérica de sodio entre 120 y 129 mEq / L (108). En 2016, Verbalis et al (109) en un ensayo clínico piloto, con 57 sujetos, también obtuvo unos resultados similares.

14.2. Trastornos de la marcha, caídas, fracturas y osteoporosis

Cada vez hay mayor evidencia de que la hiponatremia crónica, está relacionada con un aumento de la incidencia de caídas, desmineralización ósea y fracturas (73) (106). Esta asociación se ha demostrado en sujetos con hiponatremia mantenida. A día de hoy, seguimos sin contar con grandes estudios intervencionistas que evalúen si la corrección de la hiponatremia mejoraría los resultados de los sujetos con esta alteración.

Respecto a las caídas, *Renneboog et al.*(98), fueron de los primeros en evaluar las caídas y la marcha en individuos con hiponatremias. Éstos encontraron que los sujetos con hiponatremia crónica moderada (sodio sérico 126 ± 5 mEq/L) se cayeron hasta 67 veces más que los controles normonatremicos tras ajustar otros factores de riesgo de caídas ($p < 0,001$). Además, esta investigación mostró que los pacientes con hiponatremia crónica revelaron mayor inestabilidad en la marcha en tándem (98) (Figura 13). En 2018 se publicó un metaanálisis de 15 estudios que incluyeron 2.329 pacientes hiponatremicos, en el cual se describió que la hiponatremia se asocia con un riesgo significativamente mayor de caídas en sujetos hospitalizados (OR = 2,44 [1,97; 3,02]). Además, el análisis mostró que el riesgo de caídas fue mayor en aquellos estudios que consideran la hiponatremia con un valor de corte más bajo de sodio (110).

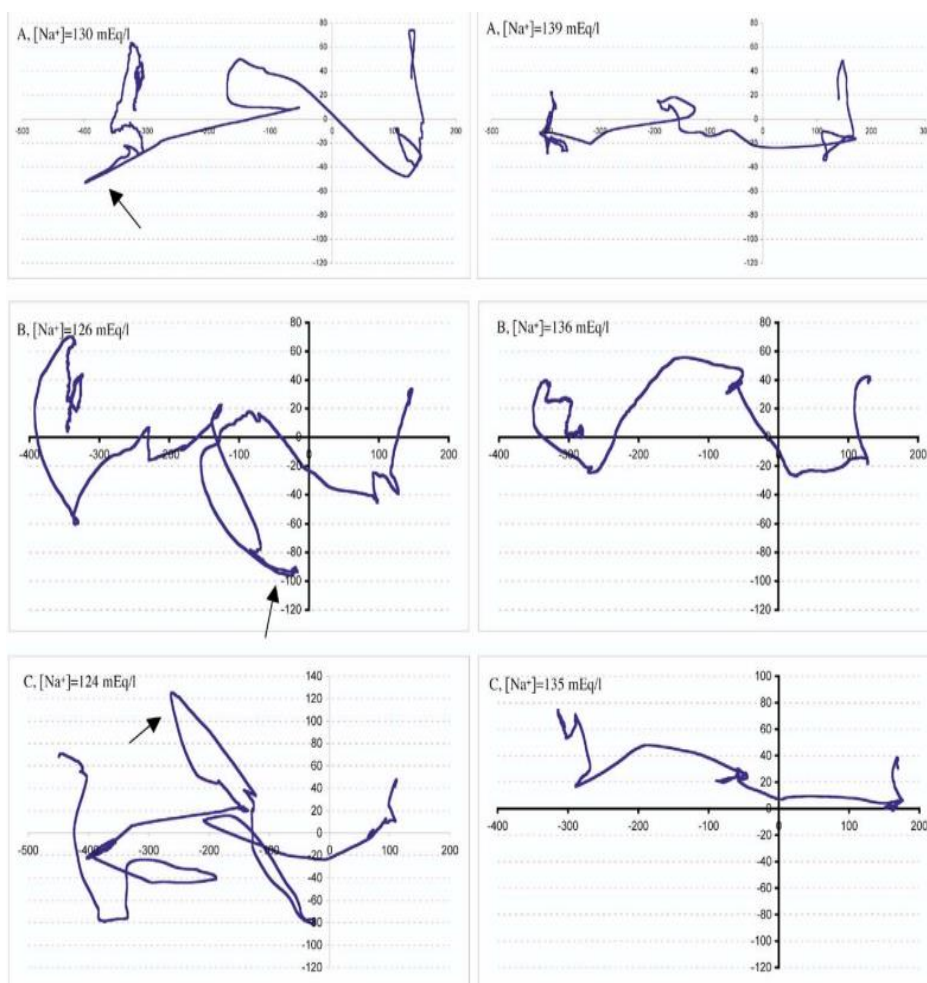


Figura 13. Evolución del recorrido en la prueba dinámica de caminar sobre una plataforma “en tándem” de 3 pacientes con hiponatremia leve asintomática y después de la corrección.

Adaptada de *Renneboog et al.* Am J Med. 2006 Jan;119(1):71.e1-8. (98)

El único ensayo clínico aleatorizado sobre hiponatremia y caídas, fue realizado por *Peyro et al.* En él se trató a una muestra pequeña de individuos con hiponatremia, potencialmente inducida por fármacos. En el grupo de intervención (ajuste de medicación) se observó no sólo la normalización de la natremia, sino también la reducción significativa de las caídas (75% [19% -99%] versus 0% [0% -52%]; $p = 0,048$).

En relación con la osteoporosis, la hiponatremia en sí misma puede tener un impacto negativo directo sobre el metabolismo y la integridad ósea. Se sabe que aproximadamente un tercio del sodio corporal se almacena en el hueso (111), lo que sugiere que el hueso puede servir como un reservorio de sodio potencialmente movilizable durante los períodos de estrés homeostático. En un estudio realizados en ratas, se informó de una reducción de la densidad mineral ósea en un 30% después de 3 meses de hiponatremia inducida. Asimismo, se observó una reducción significativa en el hueso trabecular y cortical y un aumento en el número de osteoclastos en el análisis histomorfométrico en comparación con los controles (figura 14) (112). Por lo que se ha planteado la hipótesis de que la hiponatremia favorece un aumento de la resorción ósea y un aumento de la actividad y el número de osteoclastos en un intento de preservar la homeostasis del sodio a expensas de la integridad estructural del hueso. Más tarde, Verbalis con el objetivo de extrapolar estas observaciones en humanos, evaluaron los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES)-III* en Estados Unidos (EEUU) e informaron un OR de 2,85 para la asociación de hiponatremia y osteoporosis en cadera después de un ajuste multivariables (99). Este análisis fue la primera demostración de que la hiponatremia crónica induce una reducción sustancial de la masa ósea en humanos.

Es sabido que la asociación entre hiponatremia y osteoporosis depende del valor de la natremia y del tiempo, es decir, una hiponatremia más severa y crónica conllevan más riesgo (113). Por otra parte, se ha planteado que la osteoporosis desarrollada por la presencia de hiponatremia mantenida, pudiera ser reversible, así se describe en un caso clínico de un varón joven con osteoporosis asociado a hiponatremia que se resolvió tras la corrección de hiponatremia al cabo de varios meses (114).

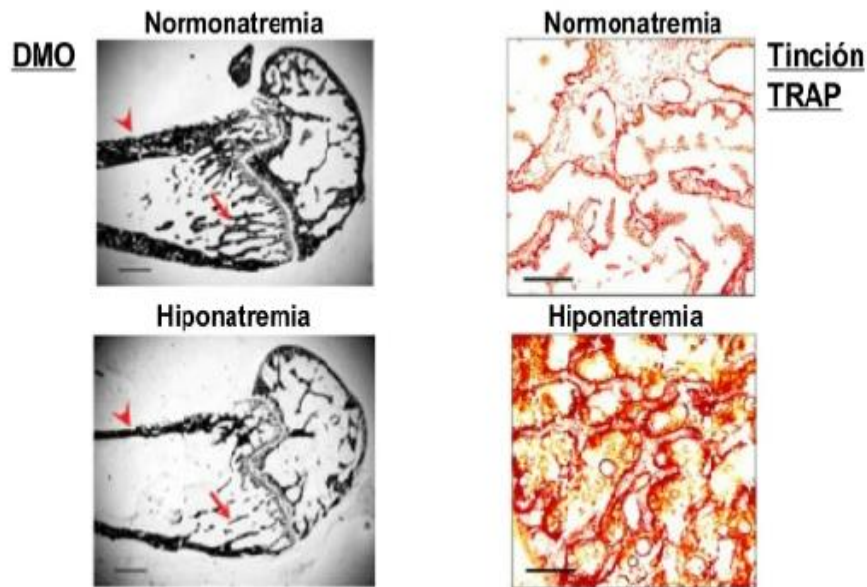


Figura 14. Análisis histológico de fémur de ratas con normatremia e hiponatremia.

Adaptada de *Verbalis et al. J Bone Miner Res. 2010;25(3):554-63 (99)*.

En cuanto a las fracturas, se ha observado un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con hiponatremia (100), probablemente debido a las alteraciones neurológicas asociadas con este trastorno, la inestabilidad de la marcha de estos pacientes (97), una mayor frecuencia de caídas (106), así como la osteoporosis inducida por la hiponatremia (99). En el estudio de Rotterdam, uno de los primeros estudios que puso de manifiesto esta asociación, se indica que esta alteración hidroelectrolítica se asocia con un aumento de 1,4 veces en las fracturas no vertebrales y a un aumento de 1,8 veces en las fracturas vertebrales durante los 7,4 años de seguimiento (100). En esta misma línea, en el metaanálisis llevado a cabo por *Corona et al* con 2.329 sujetos con hiponatremia de 15 estudios, la presencia de esta alteración se asoció con un mayor riesgo de fracturas, particularmente fracturas de cadera (OR = 2,00 [1,43; 2,81]) (110).

15. Hiponatremia en Medicina Interna y las patologías más habituales en esta especialidad

15.1 Hiponatremia en Medicina Interna

Respecto a la prevalencia en los servicios Medicina Interna de nuestro país, hasta donde sabemos, no se ha realizado ningún estudio de prevalencia ni estudio descriptivo prospectivo sobre esta alteración. Los datos de frecuencia de esta alteración se han analizado a través de trabajos retrospectivos. Ejemplo de ello, fue un estudio que analizó 2.134.363 ingresos en Medicina Interna del Sistema Nacional de Salud (SNS) español

entre 2007 y 2010, en este se identificó a 31.933 (1,5%) sujetos con el código diagnóstico de hiponatremia (18,3% como diagnóstico principal y 81,7% como diagnóstico secundario)(86). A nivel europeo, también se han publicado datos, pero también fundamentalmente a través de trabajos retrospectivos. A modo de ejemplo, encontramos el estudio de *Henri et al*, el cual publica una prevalencia del 24,7% utilizando datos retrospectivos de 6.539 pacientes procedente de un único hospital suizo (170). En Francia en un estudio multicéntrico se notificó una prevalencia del 12,1% (115).

Como ya se ha comentado en secciones previas, al igual que ocurre de forma general, la presencia de hiponatremia en las patologías más frecuente de Medicina Interna se asocia a peores resultados clínicos, estancias hospitalarias más prolongadas y mayores costes hospitalarios. Además, esta alteración hidroelectrolítica está relacionado con un aumento de mortalidad hospitalaria (86).

En un estudio de una muestra asiática, los diagnósticos más comunes asociados con hiponatremia en este servicio fueron las infecciones pulmonares, las neoplasias malignas, la enfermedad cardíaca, cirrosis hepática y las enfermedades neurológicas. Las etiologías subyacentes del SIAD más prevalentes fueron trastornos pulmonares, neoplasias y enfermedades neurológicas (116).

En cuanto a las patologías más comunes de Medicina Interna, los datos de un registro de hospitales públicos de Andalucía realizado durante el año 2013-2014 arrojaron gran diversidad. Aun así, los diagnósticos más frecuentes fueron, la insuficiencia cardíaca con un 14,2 % (n=116) e infecciones respiratorias con 9,3 % (n=76) de un total de 818. El infarto agudo de miocardio, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedades oncológicas fueron también diagnósticos habituales. En los siguientes apartados analizaremos este trastorno en estas enfermedades.

Tabla 12. Frecuencia de ingresos de patologías en Medicina Interna en Hospitales de Andalucía.

Diagnósticos Clínicos	Medicina Interna
Enfermedad Pulmonar obstructiva crónica	7 %
Infecciones urinarias/Sepsis	4,6 %
Deterioro de la función renal	2,8 %
Insuficiencia cardiaca	14,2 %
Accidente de cerebrovascular	6,2 %
Neumonía/infecciones respiratorias	9,3 %
Pancreatitis	2,2 %
Colelitiasis / colecistitis	2,4 %
Patologías oncológicas	7 %
Hemorragias digestivas	1,8 %
Infarto agudo de miocardio (IAM)	7,5 %
Otros	35 %

Tabla 13. Frecuencia de hiponatremia según estudios retrospectivos de las principales patologías en Medicina Interna.

Diagnósticos Clínicos	Frecuencia
Insuficiencia Cardiaca	20-30 %
Infecciones respiratorias	20-30 %
Patología oncológica	30-40 %
Hepatopatía	40-50 %
Infarto agudo de miocardio	10-20 %
Patologías neurológicas	20 %

15.2. Insuficiencia cardiaca

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común en los pacientes con insuficiencia cardíaca con una prevalencia de aproximadamente el 20% en pacientes hospitalizados (145) (42). Se asocia con peores resultados clínicos y a un aumento de la mortalidad, independientemente de otras comorbilidades (42) (43) (158). Por otra parte, se ha demostrado que la presencia de hiponatremia persistente al alta se relaciona con mayor mortalidad y reingresos a los 30 días (157), ejemplo de ello, fue el estudio de *Donzè et al.* (117) en el cual la hiponatremia se asoció con una mayor tasa de reingreso y mortalidad en ese periodo (OR 1,45; IC 95%: 1,27-1,67). Sin embargo, sigue sin quedar claro si la hiponatremia es un marcador de gravedad de la enfermedad o tiene un efecto causal.

Los estudios que evalúan el impacto pronóstico de corregir la hiponatremia durante el tratamiento descongestivo en la insuficiencia cardíaca aguda han arrojado resultados contradictorios (159) (160). Esto no debería sorprender, ya que los mecanismos fisiopatológicos subyacentes de la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca son diversos y complejos, lo que justifica un enfoque individualizado.

En esta patología, la hiponatremia puede ser el resultado de diferentes mecanismos. Por una parte, se produce por la activación de los sistemas neurohumorales (como el sistema renina-angiotensina-aldosterona) la estimulación del sistema nervioso simpático y la liberación de ADH no osmótica como respuesta a una perfusión tisular inadecuada tras una lesión cardíaca. El bajo gasto cardíaco disminuye la presión que perfunde los barorreceptores en el seno carotídeo y la arteriola aferente renal. Aunque inicialmente se activan para preservar la integridad hemodinámica, si el daño cardíaco es grave y mantenido, estas acciones neurohormonales conducen a una disfunción cardíaca progresiva y a la retención de sodio y agua, promoviendo la dilución del plasma que puede resultar en hiponatremia (155). Por otra parte, la hiponatremia puede ser inducida por el uso de diuréticos que se emplea en esta patología. Los diuréticos de asa son menos inductores de este trastorno en comparación con los diuréticos tiazídicos. Los primeros bloquean el cotransportador de sodio-potasio-cloruro en la extremidad ascendente gruesa del asa de Henle. Esta zona de la nefrona hace una contribución sustancial a la tonicidad del intersticio renal. Por lo que estos fármacos interfieren con la capacidad de concentración de los riñones, lo que conduce a una reducción de la reabsorción de agua libre que a su vez conduce a la producción de orina hipotónica. Sin embargo, si se produce un agotamiento profundo del volumen, finalmente se produce una activación neurohormonal, lo que puede conducir a una elevación de los niveles ADH, constituyendo a un escenario ideal para el desarrollo de hiponatremia (17). En cuanto a las tiazidas, pueden inducir este trastorno por diversos mecanismos. Este tratamiento interviene en la inhibición de la reabsorción de sodio bloqueando el cotransporte de sodio-cloro en el conducto contorneado distal, preservando el gradiente del intersticio medular. De esta forma, previene de la excreción de una orina diluida porque se promueve la reabsorción de agua libre por la actividad de ADH, por lo que se aumenta la tendencia a la hiponatremia (17). Por otra parte, la pérdida urinaria de potasio hace que el sodio extracelular se desplace hacia el interior de la célula. También se ha propuesto, una regulación al alza de la expresión de la acuaporina-2, de esta forma se explicaría porqué muchos pacientes con hiponatremias con este tratamiento están euvolémicos (118).

En cuanto a los tratamientos, los datos de un registro estadounidense muestran que las modalidades de tratamiento más utilizadas para la hiponatremia en la insuficiencia cardíaca son la restricción de líquidos y las estrategias de solución salina hipertónica o antagonistas de los receptores V2 (17).

15.3. Infecciones respiratorias

Los estudios han informado una prevalencia de hiponatremia al ingreso con neumonía adquirida en la comunidad que varía del 8 a 28% (163). Generalmente, no suelen presentarse con niveles bioquímicos severos. En diversos estudios, la presencia de este trastorno se asoció con un empeoramiento de los resultados clínicos, como la prolongación de la hospitalización, aumento de la mortalidad hospitalaria, así como mayor utilización de ventilación mecánica e ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). En consecuencia, la presencia de esta alteración analítica estaba relacionada con un mayor coste de atención de estos individuos (119) (120).

En general, cualquier patología que afecte al parénquima pulmonar (ejemplo, EPOC, neumonías, neoplasia de pulmón, etc.), pueden instaurar un SIAD y con ello provocar hiponatremia. Es conocido que el principal mecanismo responsable de esta alteración es la secreción inadecuada de ADH. Respecto a la causa de liberación de ADH no osmótica, a día de hoy sigue sin estar claro. Se ha propuesto que las citocinas inflamatorias, como la interleucina-6, y la hipoxia, tienen efectos hipotalámicos directos (56). En el registro de *Cuesta et al* (56), la hiponatremia hipovolémica era casi tan frecuente como el SIAD. Esta depleción de volumen puede ser explicada por las pérdidas de agua insensible de los pulmones y de la piel que aumentan debido a la hiperventilación y la pirexia, respectivamente. También la depleción de volumen se ve exacerbada por una mala hidratación oral, particularmente si el paciente es de edad avanzada y si además tiene también pérdidas gastrointestinales (vómitos o diarrea). Por último, también se describen hiponatremias hipervolémicas, las cuales suelen presentarse cuando hay asociado un componente de descompensación cardiaca en el contexto de la infección respiratoria.

Respecto al EPOC, un registro español, notificó un 10,8% de hiponatremias en pacientes ingresados por reagudización de esta patología. Igualmente, se asociaba con estancias más prolongada y mayor probabilidad de fallecer durante la hospitalización (166).

En cuanto a la reciente infección pulmonar por SARS-CoV2, en un estudio retrospectivo de 4.664 pacientes hospitalizados con COVID-19 (Registro HOPE), la hiponatremia al ingreso estuvo presente en el 20% de los pacientes. La presencia de esta alteración se relacionó con mayor mortalidad, terapia invasiva y sepsis (167)

Nuevamente, la clasificación correcta de la hiponatremia es esencial para una terapia adecuada. Habitualmente, en los casos de SIAD, la secreción inadecuada de ADH se resuelve a medida que se trata y se resuelve la infección respiratoria. En los casos que persiste, se debe sospechar y descartar una patología pulmonar subyacente, como

bronquiectasias, enfisema o neoplasia de pulmón. En estos casos, se suele recurrir a terapias como la restricción hídrica, tolvaptan o urea para tratar correctamente esta alteración. Aunque a día de hoy ninguna de las terapias disponibles para SIAD asociado con neumonía ha sido evaluada en estudios prospectivos.

15.4. Patologías oncológicas

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más común en oncología y puede llegar a estar presente hasta en el 44% de los pacientes con alguna neoplasia. Sin embargo, varía mucho la incidencia y la prevalencia según el tipo de cáncer, el espectro clínico y el punto de corte del sodio sérico.

En los pacientes con cáncer hospitalizados, la hiponatremia se asocia con un aumento de la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria y, por consiguiente, mayores costes (169). Por otra parte, se ha observado un empeoramiento de su calidad de vida y afecta negativamente a la respuesta al tratamiento específico contra el tumor, ya que suele requerir un retraso de los tratamientos quimioterápicos (121).

Respecto a la causa de la hiponatremia, la liberación ectópica de vasopresina representa la mayoría de los casos, por lo que el diagnóstico de SIAD se postula como el más probable, pero es fundamental controlar el dolor, las náuseas o el estrés que pueden contribuir a que suceda un ascenso fisiológico de la ADH. También puede explicarse por los fármacos anticancerosos o medicamentos coadyuvantes, como antidepresivos o anticomiciales, así como las comorbilidades concomitantes (168).

El SIAD se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón o con cáncer de cabeza y cuello, con una frecuencia del 11% al 15% y entorno al 3%, respectivamente. El SIAD también se ha identificado en pacientes con una amplia variedad de otros tumores sólidos y hematológicos, pero con unas tasas más bajas que las encontradas en las neoplasias mencionadas, como son tumores digestivos, ovarios, mama o próstata (122).

Tabla 14. Etiologías más frecuentes de SIAD en paciente con neoplasia.

Neoplasias	Fármacos	Otras situaciones
Pulmón. Cabeza y cuello. Hematológicas. Gastrointestinales. Ginecológicos. Próstata. Cerebrales. Otros.	<ul style="list-style-type: none"> • Quimioterapia: vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalan, metotrexato etc. • Fármacos coadyuvantes: ISRS, antidepresivos tricíclicos, antimiciales, IMAO, etc. 	Infecciones pulmonares. Nauseas. Dolor. Estrés.

Respecto al tratamiento, nuevamente es primordial realizar un correcto diagnóstico causal de la hiponatremia para instaurar el tratamiento más adecuado que nos permita corregir este desorden. Por lo que distinguir el SIAD de otras causas subyacentes de hiponatremia, en particular los estados hipovolémicos, es importante para seleccionar el tratamiento más apropiado. El tratamiento inicial y fundamental de este trastorno suele ser la causa subyacente, por lo que si está producida por un tumor secretor de ADH el tratamiento oncológico activo será un pilar fundamental para su corrección. Por otra parte, el tratamiento de la hiponatremia va a depender de la presencia o no de los síntomas, de su gravedad y tiempo de aparición y del estado del volumen extracelular del paciente.

No se han establecido pautas formales para el manejo de la hiponatremia en pacientes oncológicos. No obstante, desde la Sociedad Española de Oncología Médica con el objetivo de una corrección adecuada, permitir pautar el tratamiento antitumoral con la mayor seguridad, así como mejorar la calidad de vida de estos pacientes, se ha elaborado un algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria a SIAD específico para el paciente oncológico, tanto en pacientes candidatos a quimioterapia (figura 15) como en no candidatos a quimioterapia (figura 16). Este algoritmo a su vez se subdivide en función de su intensidad y sintomatología que produce.



Figura 15. Algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria a SIAD específico para pacientes oncológicos candidatos a quimioterapia.



Figura 16. Algoritmo de tratamiento para la hiponatremia secundaria a SIAD específico en el paciente oncológico no candidatos a quimioterapia.

15.5. Hepatopatía

La hiponatremia es común en pacientes con cirrosis avanzada. En un estudio prospectivo que incluyó a 997 pacientes con esta patología de 28 centros diferentes, la prevalencia de una concentración sérica de sodio inferior a 135, 130, 125 y 120 mEq/l fue del 50%, 22%, 6% y 1%, respectivamente (123).

En la hepatopatía esta alteración hidroelectrolítica es un predictor de mal pronóstico (44), se asocia a ascitis severa y refractaria, síndrome hepatorenal, encefalopatía hepática y peritonitis bacteriana espontánea (124) (123). También, se sabe que estos pacientes tienen mayor deterioro de la calidad de vida, más hospitalizaciones, mayor mortalidad, provocadas por una mayor incidencia de complicaciones ya comentadas previamente (44). Si esto refleja la gravedad de la enfermedad o tiene un efecto contributivo directo sigue sin estar claro (45).

La patogénesis de la hiponatremia en estos pacientes está directamente relacionada con los cambios hemodinámicos y las adaptaciones neurohumorales secundarias a la vasodilatación sistémica, que conduce a la activación de la hormona antidiurética. Ésta a su vez promueve la retención de agua que es responsable de la caída del sodio sérico. Otros dos factores que pueden contribuir, son el tratamiento diurético, ya que puede exacerbar aún más la reducción de la perfusión tisular lo que deteriora aún más la capacidad de excretar agua libre. Y, por otro lado, los bebedores de cervezas que toman un gran volumen de líquidos.

Los síntomas de hiponatremia pueden ser difíciles de separar de los síntomas que a menudo se manifiesta en pacientes con enfermedad hepática en etapa avanzada. Se incluye la astenia, confusión, cefalea, anorexia, mareos, náuseas, inestabilidad en la marcha y calambres musculares (18).

En cuanto al tratamiento, al igual que en pacientes hiponatremicos sin cirrosis, elevar el sodio sérico en estos pacientes puede mejorar los síntomas (125). No obstante, a día de hoy, seguimos sin tener evidencia de que el aumento de la concentración sérica de sodio en pacientes con cirrosis mejore la morbilidad o la mortalidad. Respecto a las diferentes opciones terapéuticas, estas fueron comentadas en el apartado 6, donde se recoge el manejo de hiponatremia hipotónica hipervolémica. Independientemente del método elegido para aumentar la concentración sérica de sodio, se debe evitar la corrección diaria en más de 4 a 6 mEq/L para minimizar el riesgo de lesiones desmielinizantes que podrían provocar alteraciones neurológicas de por vida.

15.6. Infarto agudo de miocardio

En diferentes estudios, fundamentalmente retrospectivos, la hiponatremia estaba presente entre el 10-20% de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) al ingreso (126).

En el contexto de un infarto agudo miocárdico, el descenso del sodio es un factor pronóstico importante de mortalidad, tanto a corto como a largo plazo (149) (150) (151). En estos individuos, la hiponatremia se asocia con una activación neurohormonal compleja, que implica la liberación no osmótica de vasopresina, la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La presencia de este trastorno puede ser explicado por la liberación no osmótica de vasopresina que puede precipitarse por el desarrollo de insuficiencia cardíaca descompensada, la respuesta al dolor, las náuseas o el estrés. La activación de estos mecanismos tiene un impacto potencialmente negativo en la supervivencia de estos pacientes. Por lo tanto, la hiponatremia en el IAM puede reflejar la gravedad de la enfermedad, incluida la disfunción ventricular izquierda, la alteración hemodinámica y el grado de activación neurohormonal (127).

15.7. Patologías del sistema nervioso central (SNS)

Se sabe que la hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en sujetos con enfermedades neurológicas. Ocurre en torno al 20 % de estos individuos (1) y se asocia con una tasa de mortalidad hospitalaria más alta que en los pacientes sin hiponatremia (105). Esta elevada prevalencia se explica en parte porque esta parte del cuerpo es la encargada de mantener el equilibrio osmótico, a través de la liberación de la ADH según la detección de la osmolaridad. Patologías neurológicas pueden comprometer esta función.

Numerosas enfermedades del sistema nervioso pueden ocasionar hiponatremia. La más prevalente es la hemorragia subaracnoidea (HSA) y sobre todo aquellas que están relacionadas con la rotura de aneurismas anteriores (128). También, se describen en accidentes cerebrovasculares (ACV), traumatismos craneoencefálicos, infecciones o tumores neurológicos. Asimismo, se encuentra a menudo en procedimientos neuroquirúrgicos o en terapias neurológicas, como fármacos antiepilépticos, antipsicóticos y antidepresivos.

En cuanto a los mecanismos responsables, generalmente, suele ser una hiponatremia euvolémica secundaria a una hiperproducción de ADH, producida por el propio daño neurológico o, más raramente, por una secreción ectópica de ADH desde un tumor u otras estructuras patológicas (129). No obstante, en estos sujetos se han descrito

cualquier tipo de hiponatremia, como en relación con la insuficiencia suprarrenal, la hiponatremia por insuficiencia cardíaca o por pérdidas digestivas (130).

La manifestación más común es la alteración del estado mental, conocido como encefalopatía hiponatrémica, que puede oscilar desde una confusión leve a un coma profundo. Esta clínica neurológica se debe al desarrollo de edema cerebral que, al progresar, puede llegar a producir una herniación transtentorial. Por tanto, en los pacientes con enfermedades neurológicas, la hiponatremia puede tener efectos fatales y paralelamente un aumento de la mortalidad (5). Por una parte, el edema cerebral aumenta la presión intracraneal y reduce la perfusión cerebral. Esta reducción de la perfusión vuelve al cerebro más vulnerable a los efectos de la isquemia. Por otro lado, en los casos de neoplasia, hemorragia o inflamación cerebral, en los cuales el espacio intracraneal está reducido, tienen un mayor riesgo de herniación (131). Además, esta alteración hidroelectrolítica reduce el umbral epileptógeno de los individuos con lesiones cerebrales agudas, sobre todo en presencia de hipoxia o acidosis (132).

La aparición de hiponatremia en sujetos con estas patologías, implica el clásico diagnóstico diferencial con el síndrome pierde sal cerebral (SPSC). Aunque es conocido que la prevalencia de esta patología es muy baja, ejemplo de ello, fue un estudio prospectivo de 100 pacientes con hiponatremia tras una hemorragia subaracnoidea, en el cual no se detectó ni un solo caso (130). La identificación entre ambas patologías es importante porque ambas entidades tienen un tratamiento completamente distinto. Concretamente en este síndrome la estrategia terapéutica se basa en la hidratación con sueroterapia (133). El síndrome SPSC se caracteriza por un exceso de pérdida renal de sodio con la consiguiente depleción de volumen. En cambio, el SIAD se expresa con un estado de volumen expandido debido a la secreción inadecuada de ADH. De manera que, el punto clave de diagnóstico diferencial entre ambas patologías es la valoración del volumen extracelular, que estaría disminuido en caso de SPSC y aumentado o normal en el SIDH. Los datos de depleción de volumen como pérdida de peso, balance negativo de líquidos, hipotensión ortostática y taquicardia, así como hallazgos de laboratorio que reflejan la hemoconcentración o niveles elevados de urea, son sugestivas de este síndrome (129).

Un manejo adecuado de la hiponatremia reduce la morbimortalidad de estos pacientes, pero este hecho puede ser especialmente significativo en pacientes con problemas neurológicos. Como se ha comentado, estos individuos tienen un mayor riesgo de herniación cerebral, así como de desarrollo de isquemia cerebral. Por lo que es de especial importancia la detección y el tratamiento de los sujetos con síntomas graves o niveles de sodio severamente bajos (131).

C) Justificación de la presente tesis doctoral

La hiponatremia es el trastorno más prevalente a nivel hospitalario y es conocido el alto impacto sociosanitario. Es una entidad que está infradiagnosticada, sobre la cual no hay un consenso en las directrices terapéuticas a seguir. Todo ello supone un reto importante, de ahí la necesidad de la realización de un trabajo que pretenda dilucidar la prevalencia, las características clínicas principales, evaluar las posibles etiologías, analizar el abordaje diagnóstico y terapéutico, la estancia hospitalaria y las complicaciones a largo plazo de los pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna con la presencia de esta alteración hidroelectrolítica.

Para ello, y teniendo en cuenta la escasez de trabajos prospectivos sobre este trastorno, se ha realizado este estudio con el fin de aportar conocimiento de la hiponatremia en Medicina Interna. Los objetivos y metodología se detallan a continuación.

OBJETIVOS

1. Objetivo general

- Evaluar el impacto de la hiponatremia en pacientes hospitalizados en áreas de Medicina Interna de hospitales andaluces.

2. Objetivos específicos

- Analizar la prevalencia de esta alteración hidroelectrolítica en servicios de Medicina Interna.
- Analizar las características clínicas principales de los pacientes hospitalizados con hiponatremia hipotónica al ingreso o desarrollada durante su hospitalización, en áreas de medicina interna.
- Evaluar las principales etiologías de la hiponatremia hipotónicas en los pacientes incluidos.
- Analizar el abordaje diagnóstico y terapéutico realizado por los equipos clínicos a cargo de los pacientes incluidos.
- Evaluar la estancia hospitalaria, así como la mortalidad intrahospitalaria de la hiponatremia
- Evaluar su concordancia con las directrices establecidas en las guías europeas de hiponatremia de *Spasovski et al* (49).
- Seguimiento ulterior de 12 meses, evaluando reingresos, mortalidad y persistencia de la hiponatremia.

METODOLOGÍA

1. Tipo de estudio

Se trató de un estudio prospectivo observacional multicéntrico con seguimiento a 12 meses, en el que se incluyeron a todos los pacientes con hiponatremia hospitalizados en las áreas de Medicina Interna de los centros participantes que además cumplieran con los criterios de inclusión y no tenían criterios de exclusión.

2. Población de estudio

Todos los pacientes hospitalizados en áreas de Medicina Interna de los diferentes hospitales públicos integrantes.

A la fecha de fin del trabajo, los centros participantes han sido los siguientes:

- Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla).
- Hospital Serranía de Ronda (Málaga).
- Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla).
- Hospital Infanta Elena (Huelva).
- Hospital Regional de Málaga.

2.1 Criterios de inclusión

Debe cumplir los cuatro criterios:

- Mayoría de edad legal.
- Presentar hiponatremia ($\text{Na} < 135 \text{ mEq/l}$) en alguna de las analíticas del episodio que motive el ingreso actual.
- Estar ingresado en planta de hospitalización de Medicina Interna.
- Firmar el consentimiento informado.

2.2. Criterios de exclusión

Se considera criterios de exclusión alguna de las siguientes situaciones:

- Ser menor de edad legal.
- Situación de agonía en el momento de ingreso (se prevé el fallecimiento en las próximas 24 horas).
- Negativa a firmar el consentimiento informado.

Tras comprobar que cumplía con criterios de inclusión y no cumplía con criterios de exclusión, se calculaba la osmolalidad sanguínea. Esta se podía obtener a través de cálculo de fórmula o directamente desde el laboratorio. Si este parámetro era menor de 280 mOsm/kg (**hiponatremia hipotónica**) se seguía recogiendo el resto de variables.

3. Fecha del estudio

La fecha de inclusión abarcó desde el 15 de marzo del 2015 al 11 de octubre de 2017.

4. Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado eligiendo siempre la opción más exigente y rigurosa. Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra para una proporción mediante la fórmula:

$$n=z^2pq/B^2$$

Se asumió una frecuencia esperada de hiponatremia del 40 % ($p=0,4$; $q=0,6$), un intervalo de confianza al 95% ($z= 1,96$), un error admitido del 5 % ($B= 0,05$) y contando con un porcentaje de pérdidas del 15%. Con todo ello, se estableció el tamaño de la muestra en 423 pacientes.

5. Reclutamiento

La cohorte se reclutó mediante la realización de cortes de prevalencia quincenales en los que se evaluaron sistemáticamente a todos los pacientes hospitalizados en las áreas comentadas, ofreciendo la incorporación al estudio a todos aquéllos que reunieron criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión.

6. Variables del estudio

Recogidas en el Cuaderno de Recogida de Datos (CRD), que se detalla en ANEXO 1.

6.1. Definición

- **Hiponatremia:** alteración hidroelectrolítica caracterizada por el descenso de la concentración plasmática de sodio. Por lo común, se acepta una cifra menor de 135 mmol/l para hacer referencia a este trastorno.
- **Hiponatremia hipotónica:** hiponatremia con osmolalidad por debajo de 275 mOsm/Kg.

El análisis de los datos se realizó de los sujetos con **hiponatremia hipotónica**.

6.2. Variables dependientes

Las variables dependientes principales fueron la mortalidad hospitalaria y a los 12 meses de seguimiento, así como la fecha de fallecimiento. En cuanto a la variable dependiente secundaria fue los días de ingreso hospitalario.

6.3. Variables independientes

Las variables independientes que se han estudiado son los diagnósticos hospitalarios, las comorbilidades, fármacos potencialmente inductores de hiponatremia, valores de natremia durante el año previo, los niveles de natremia durante el ingreso (al ingreso, primero, mínimo, máximo y alta/exitus, clasificaciones de la hiponatremia (síntomas, tipo, cronología), síntomas crónicos, etiología de hiponatremia, variables analíticas, manejo diagnóstico de la hiponatremia, tratamiento de la hiponatremia, su adecuación a guías de práctica clínica (cumplir al menos 3 criterios de los 7 propuestos) y seguimiento al año (exitus, reingresos y persistencia de hiponatremia).

7. Análisis estadístico

El análisis descriptivo de las variables cuantitativas se realizó mediante la determinación de los valores robustos centrales con medidas de dispersión (media y desviación estándar / mediana y rango intercuartílico en función de la distribución de cada una de ellas. Para la determinación de la distribución se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cualitativas se describieron mediante porcentajes y números totales.

Se realizó un análisis inferencial de las posibles diferencias demográficas, clínicas, asistenciales, del grado de cumplimiento de las guías de práctica clínica, así como de los factores asociados a la mortalidad del episodio y a los 12 meses de seguimiento mediante se valorará mediante los test de la Chi², T de Student y ANOVA (utilizando la U de Mann-Whitney y el test Kruskal-Wallis en el caso de distribución distinta a la normal). Posteriormente se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística paso a paso hacia atrás incorporando aquellas variables con significación estadística en el análisis bivalente, así como aquellas otras de importancia clínica evidente.

Todos los cálculos se realizaron mediante el paquete estadístico SPSS 26.0. El dintel de significación estadística se estableció para una $p < 0.05$.

8. Aspectos éticos

El estudio se realizó siguiendo los “Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos” recogidas en la última versión de la Declaración de Helsinki (Enmienda de Edimburgo, octubre de 2000) en la realización y monitorización de esta investigación clínica. Al firmar este protocolo, el investigador se compromete a respetar dichos requisitos. El estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con los procedimientos normalizados de trabajo que aseguren el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica, tal como se describe en las Normas Tripartitas Harmonizadas de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) para Buena Práctica Clínica 1996.

El estudio ha sido sometido a la revisión y autorización de los Comités Éticos correspondientes (Anexo 2).

Los pacientes incluidos en este estudio no fueron sometidos a la consideración experimental, pues se trató de un análisis sobre datos clínicos contenidos en su historia de salud única, y por ello no supondrá ningún riesgo adicional.

La recogida y procesamiento de los datos personales y de salud de los sujetos participantes en este estudio estuvieron limitados a los datos necesarios para el correcto desarrollo del presente estudio.

Todos los datos de los pacientes facilitados por los investigadores y obtenidos durante el estudio fueron tratados de acuerdo con la Ley Orgánica 3/2018, de 6 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 389/2021, de 1 junio, que la desarrolla y únicamente fueron utilizados con el propósito de satisfacer los objetivos de investigación.

-.

RESULTADOS

1. Pacientes incluidos y centros participantes

Fueron incluidos un total de **501** sujetos con **hiponatremia hipotónica**, reclutados en hasta 69 cortes de inclusión procedentes de áreas de hospitalización de Medicina Interna de 5 hospitales de Andalucía. La fecha de inclusión abarcó desde el 15 de marzo del 2015 al 11 de octubre de 2017. La gran mayoría de los pacientes se reclutaron del Hospital Universitario Virgen del Rocío con 351 sujetos (70.1 %). La frecuencia del resto de hospitales participantes se recoge en la tabla 15.

Tabla 15. Hospitales participantes en el proyecto y el número de pacientes incluidos en cada centro.

HOSPITALES	Pacientes incluidos (%)
Hospital Virgen Del Rocío de Sevilla	351 (70.1 %)
Hospital San Juan de Dios de Bormujos (Sevilla)	79 (15.8 %)
Hospital Infanta Elena (Huelva)	49 (9.8 %)
Hospital de la Serranía de Ronda (Málaga)	13 (2.6 %)
Hospital Regional de Málaga	9 (1.8 %)

2. Prevalencia

La prevalencia **global** de la **hiponatremia hipotónica** obtuvo una media de $8,32 \pm 7,20$ %. La prevalencia global máxima de este tipo de hiponatremia fue de 57,14 % y la mínima de 1.01 %. También se obtuvo la prevalencia de la **hiponatremia no hipotónica global** que fue de 6.37 ± 4.70 %.

En el **Hospital Universitario Virgen del Rocío**, centro que reclutó un mayor número de sujetos, se observó una prevalencia de hiponatremia hipotónica con una media de 8.69 ± 5.19 %. La máxima prevalencia registrada en este centro fue del 22.2 % y la mínima del 1.01 %. En este hospital la prevalencia de hiponatremia no hipotónica obtuvo una media de 8.88 ± 3.46 %. En este tipo de hiponatremia la máxima prevalencia notificada fue de 19.54 % y la mínima de 0.98 %. Respecto a otros centros, se dispone la información de la prevalencia del Hospital de **Serranía de Ronda** y del **Hospital de San Juan de Dios**. En el primero de ellos, en 8 cortes de inclusión, la prevalencia de hiponatremia hipotónica fue de 3.03 ± 2.73 % y de la hiponatremia no hipotónica fue de 1.26 ± 1.83 %. En cambio, en el segundo centro, en 31 cortes de prevalencia de hiponatremia hipotónica los resultados fueron de 4.83 ± 10.52 % y la no hipotónica de 2.11 ± 3.29 %.

3. Osmolalidad sanguínea

La osmolalidad sanguínea fue el primer dato que se analizaba y se llevó a cabo en todos los sujetos que cumplían con los criterios de inclusión y no cumplían con criterios de exclusión. Se obtenía o se calculaba con los parámetros del análisis de sangre donde se detectaba la hiponatremia. Este parámetro obtuvo una media de **todos los individuos** de $269,19 \pm 14,56$ mOsm/kg, siendo el valor mínimo de 198,00 y el máximo de 322,00 mOsm/Kg. A partir de este dato, se seguía analizando sólo aquellos pacientes con **hiponatremias hipotónicas** (< 275 osmol/kg). La media de este grupo fue $261,71 \pm 9,37$ mOsm/kg, siendo el valor mínimo registrado de 198,00 y el máximo de 274,75 mOsm/Kg.

En la gran mayoría de los casos este dato se obtuvo a través de la fórmula y menos habitual fueron las mediciones a través del laboratorio. Concretamente, en el 91,3 % de procedían de cálculos realizados por los investigadores y sólo en el 8,7 % se obtuvo directamente de los análisis sanguíneos.

La fórmula usada en este trabajo ha sido la siguiente:

$$\text{Osmolalidad plasmática} = \text{sodio} \times 2 + \text{Glucosa}/18 + \text{Urea}/2,8.$$

A continuación, se recogen las medias y desviación típica de la osmolalidad según el tipo de natremia teniendo en cuenta la volemia.

Tabla 16. Valores de la osmolalidad según volemia.

	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Osmolalidad en sangre (mOsm/kg)	$266,82 \pm 38,16$	$264,04 \pm 7,88$	$263,14 \pm 24,11$	NS	NS	0,00

HiperVol: hipervolemia (1); HipoVol: Hipovolemia (2); EuVol: euvolemia (3).

De aquí en adelante, los resultados obtenidos corresponden a la **hiponatremia hipotónica**.

4. Tipología de la hiponatremia

4.1. Según volemia

La principal clasificación de esta alteración hidroelectrolítica se basa en la volemia. Según los datos recogidos en las historias clínicas, los signos clínicos, así como los parámetros analíticos, los investigadores podían clasificar la hiponatremia en tres tipos: hipervolemia, hipovolemia y euvolemia. La distribución de la **muestra global** fue la siguiente: 180 casos de hipervolemia (35,92 %), 164 casos de hipovolemia (32,73 %) y 157 casos de normovolemia (31,33 %). Esta distribución está representada en la figura 17.

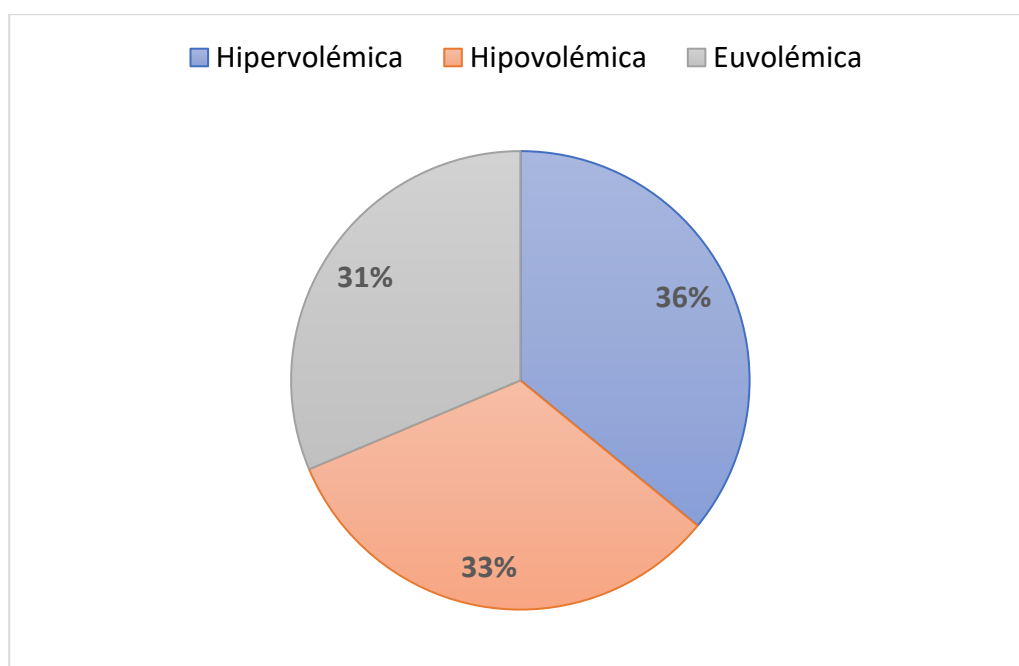


Figura 17. Distribución de la muestra global según clasificación basada en la volemia.

4.2. Según niveles bioquímicos

En el **total de pacientes** analizados se muestra que la hiponatremia leve (135-130 mmol/l) fue la más frecuente con 216 casos (43.3 %), seguido de la hiponatremia moderada (129 – 125 mmol/l) con 148 sujetos (29.4 %) y, por último, con 137 pacientes (27.3 %) con hiponatremia profunda (< 125 mmol/l). La distribución de la muestra está representada en la figura 18.

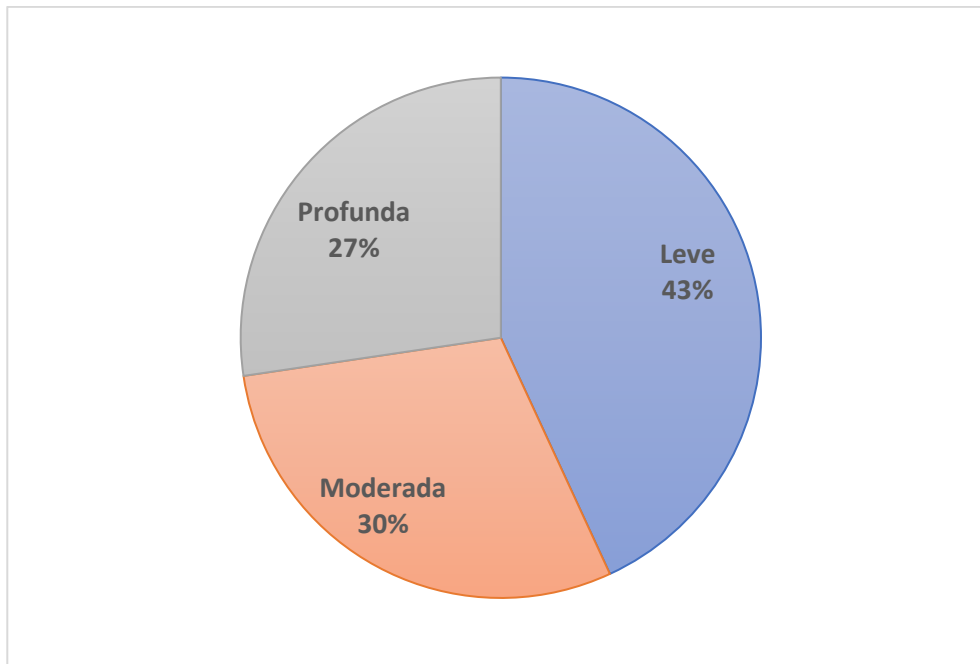


Figura 18. Distribución según niveles bioquímicos de sodio.

Según el grupo de hiponatremia teniendo en cuenta el estado volémico, la distribución según los niveles bioquímicos del sodio se muestra en la figura 19. Destacamos que en la categoría **hiponatremia euvolémica** los niveles bioquímicos profundos fueron más comunes.

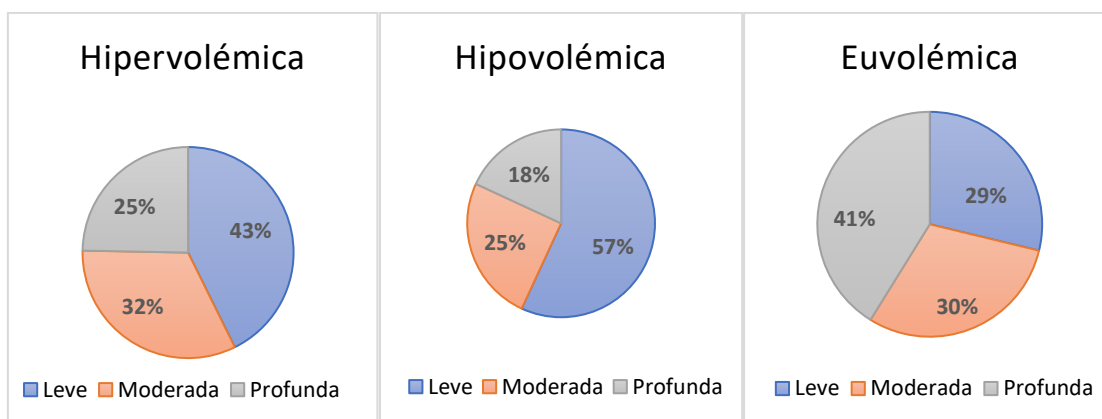


Figura 19. Tipo de hiponatremia según los niveles bioquímicos en los tres tipos de hiponatremia.

4.3. Según cronología

En consideración a la cronología de la hiponatremia, la gran mayoría de los casos de **todos los sujetos estudiados** fueron hiponatremia crónica (> 48 h o no es posible

conocerla) con 417 sujetos (84.2 %), el resto fueron hiponatremia aguda (78 individuos, 15.8 %). La distribución de esta variable se representa en la siguiente figura:

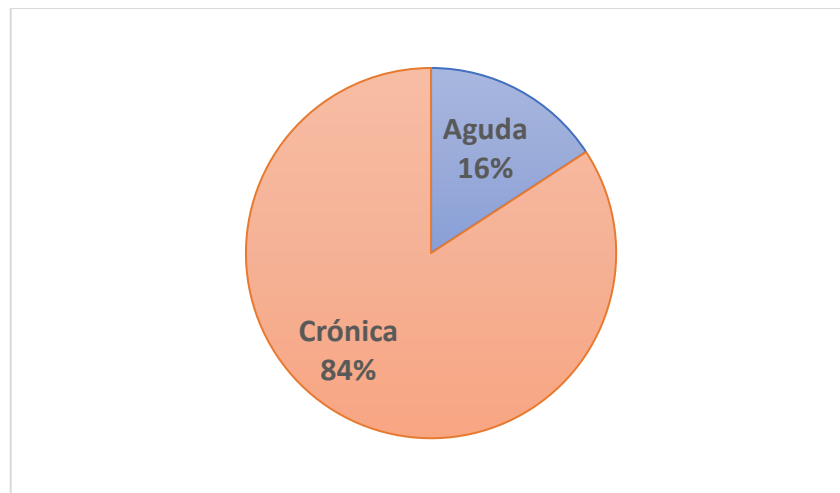


Figura 20. Distribución según cronología de desarrollo de la hiponatremia.

Según el grupo de hiponatremia teniendo en cuenta el estado volémico, la distribución según la cronología de desarrollo de la hiponatremia se muestra en la figura 21. En los tres tipos predominaba la cronología crónica.

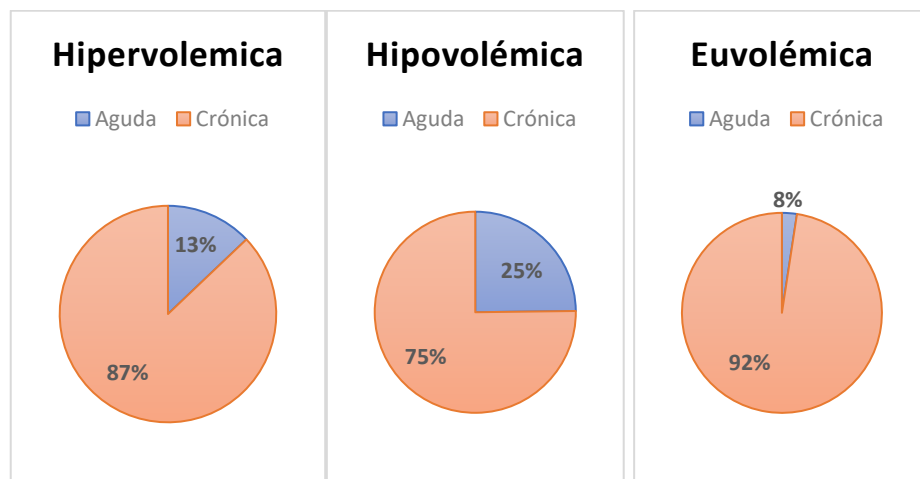


Figura 21. Tipo de hiponatremia según cronología en los tres tipos de hiponatremia.

4.4. Según sintomatología

En la **muestra global**, más del 50% de los pacientes presentó algún síntoma relacionado con la hiponatremia. Concretamente, en 265 sujetos (52,8 %) se detectaron algún síntoma o signo relacionado con esta alteración hidroelectrolítica, por el contrario, en 236 individuos (47,2 %) no se detectó sintomatología asociada. En cuanto al grado de

gravedad, 230 personas (45,9 %) manifestaron sintomatología de carácter moderadamente grave y 117 sujetos (23,4 %) fueron de carácter grave.

A continuación, se detallan los datos de sintomatología según el tipo de hiponatremia teniendo la volemia. En la **hiponatremia hipervolémica** de los 180 sujetos totales, 84 (47,2 %) tenían algún tipo de sintomatología relacionada con este trastorno. En relación con el grado de sintomatología, en 72 individuos (40,4 %) fueron moderadamente graves y en 24 (13,5 %) fueron de tipo grave. En la **hiponatremia hipovolémica** de 164 personas, 77 de ellas (47,2 %) tuvieron alguna sintomatología relacionada con este trastorno. En cuanto al grado de sintomatología, 66 sujetos (40,5 %) fueron moderadamente graves y 39 (23,9 %) fueron de carácter graves. Por último, en la **hiponatremia euvolémica**, de 157 individuos, 99 (64,7 %) manifestaron alguna sintomatología. Se detectaron 91 personas (59,5 %) con síntomas de tipo moderadamente grave y 54 (35,3 %) con síntomas graves. Todos estos datos se representan en la figura 22.

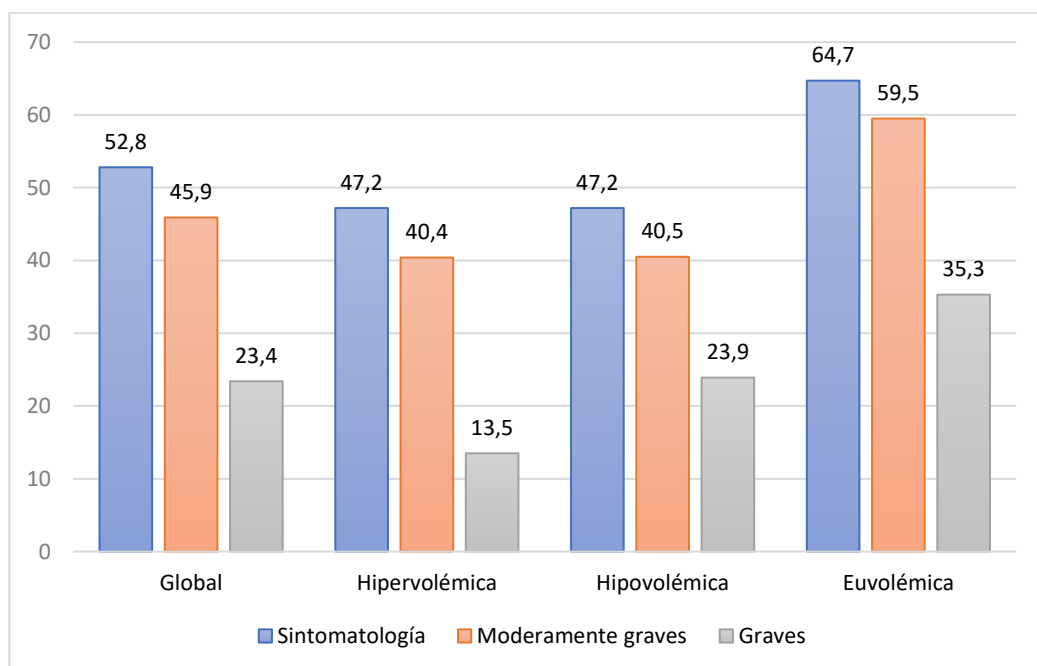


Figura 22. Porcentaje de pacientes con sintomatología de la muestra global y de los tres tipos de hiponatremia, así como la gravedad de los síntomas.

Respecto a los síntomas y signos concretos de carácter moderados hallados en la **muestra global**, las náuseas se detectaron en 160 sujetos (31,9 %), la confusión en 122 individuos (24,4 %) y la cefalea en 70 personas (14,0 %). En relación con sintomatología grave, los vómitos fueron hallados en 75 sujetos (15 %), el distrés respiratorio en 17 (3,2 %), la somnolencia en 65 (12,8 %), la convulsión en 5 (1 %) y un bajo nivel de consciencia profundo (escala de Glasgow por debajo de 8) en 4 individuos (0.6 %).

En la tabla 17 se recoge la frecuencia y el porcentaje de los signos y síntomas según volemia, así como el análisis inferencial.

Tabla 17. Síntomas y signos de la hiponatremia según volemia.

Tipo hiponatremia	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Frecuencia (%)			p (RR [IC 95%])		
Síntomas						
	84 (47,2%)	77 (47,2%)	99 (64,7%)	NS	0,001 (2,09 [1,33-3,28])	0.01 (2,23 [1.41-3.54])
Síntomas moderadamente graves						
	72 (40,4%)	66 (40,5%)	91 (59,5%)	NS	0,001 (2,16 [1,38-3,37])	0,000 (2,33 [1.4-3.6])
Náuseas	49 (27,5%)	52 (31,9%)	58 (37,9%)	NS	NS (0,051)	NS
Confusión	39 (21,9%)	27 (16,6%)	57 (37,3%)	NS	0,002 (2,18 [1,34-3,57])	0.000 (3,08 [1.79-5,31])
Cefalea	20 (11,2%)	17 (10,4%)	33 (21,6%)	NS	0,009 (2,24 [1,21-4,15])	0.004 (2,58 [1.33-5,01])
Síntomas graves						
	24 (13,5%)	39 (23,9%)	54 (35,3%)	0,009 (2,14 [1,21-3,89])	0.000 3,61 [2,06 – 6,34]	0,03 (1,68 [1,02-2,7])
Vómitos	12 (2,3%)	28 (5,5)	35 (6,9%)	0,002 (3,09 [1,48-6,47])	0,000 4,40 (2,14-9,06)	NS
Somnolencia	17 (3,4%)	16 (3,2%)	32 (6,3%)	NS	0,007 (2,04 [1,24-4,62])	0,008 (2,46 [1,24-4,88])
Distrés respiratorio	4 (0,8%)	2 (0,4%)	11 (2,2%)	NS	NS	0,004 (11,22[1,41-88,7])
Convulsión	0 (0%)	0 (0%)	5 (1%)	-	0,015 (0,45 [0,40-0,50])	0,021 (0,47 [0,42-0,53])
Coma (escala Glasgow ≤ 8)	1 (0,2%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	NS	NS	NS

4.4.1. Manifestaciones de la hiponatremia crónica

Las manifestaciones clínicas asociadas a la hiponatremia crónica surgieron en 110 individuos (22,3 %) de **todos los pacientes** analizados. La más habitual fue las alteraciones en la marcha con 75 sujetos (15 %), seguido de caídas con 59 casos (11,8 %), posteriormente deterioro cognitivo en 39 individuos (7,8 %) y, por último, déficit de concentración con 36 personas (7,2 %), fracturas con 33 pacientes (6,6 %) y la osteoporosis en 14 sujetos (4.3 %)

Respecto a las clases de hiponatremia según el estado volémico, en la **hiponatremia hipervolémica** se detectaron 35 personas de 180 (19,7 %). Las más

habituales fueron alteraciones de la marcha con 25 individuos (14 %), seguido de caídas con 22 sujetos (12,4 %), déficit de cognitivo con 13 (7,3 %) y 7 casos (3,9 %) tantas fracturas, déficit de concentración y osteoporosis. En la **hiponatremia hipovolémica** sólo 21 sujetos de 164 (12,9 %) se objetivaron manifestaciones crónicas de la hiponatremia. La más comunes fue las alteraciones de la marcha con 14 casos (8,6 %), seguido de déficit de concentración con 10 individuos (6,1%), 9 caídas (5,5 %) y con 4 casos de fracturas y osteoporosis (2,5 %). En la **hiponatremia euvolémica** las manifestaciones clínicas estuvieron presenta en 56 personas (36,6 %) de 157. La más frecuentes fueron alteraciones de la marcha (38, 24,8 %), caídas (28, 18,3 %), déficit de cognitivo (24, 15,7 %), déficit de concentración (22, 14,4 %), osteoporosis (14, 9,2 %) y, en último lugar, las fracturas con 13 casos (8,8 %).

Tabla 18. Manifestaciones crónicas de la hiponatremia según volemia,

Tipo hiponatremia	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Frecuencia (%)			p (RR [IC 95%])		
Manifestaciones crónicas						
	35 (19,7%)	21 (12,9%)	56 (36,6%)	NS	0,06 (2,18 [1,33-3,75])	0,00 (4,04 [2,25-7,29])
Tipo de manifestaciones						
Alteraciones Marcha	25 (14%)	14 (8,6%)	38 (24,8%)	NS	0,035 (1,81 [1,03-3,18])	0,000 (3,78 [1,88-7,59])
Fracturas	3 (3,9%)	4 (2,5%)	13 (8,8%)	0,09 (0,19 [0,54-0,66])	NS	0,026 (4,87 [1,36-17,48])
Caídas	22 (12,4%)	9 (5,5%)	28 (18,3%)	0,015 (0,31 [0,13-0,75])	NS	0,000 (4,87 [2,06-11,54])
Déficit cognitivo	13 (7,3%)	3 (1,8%)	24 (15,7%)	0,016 (0,16 [0,36-0,73])	0,015 (2,38 [2,38-4,86])	0,000 (14,64 [3,39-63,15])
Déficit de concentración	3 (3,9%)	10 (6,1%)	22 (14,4%)	0,06 (0,30 [0,14-0,71])	0,001 (3,92 [1,61-9,50])	0,006 (3,04 [1,28-7,02])
Osteoporosis	3 (3,9%)	4 (2,5%)	14 (9,2%)	NS	NS	0,0169 (5,24 [1,47-18,64])

5. Características clínicas diferenciales de la hiponatremia

5.1. Características sociodemográficas

De los 501 pacientes incluidos de la **muestra global**, 260 (51.9 %) eran mujeres y 241 (48.1 %) varones. La media de edad fue $71,31 \pm 14,24$ años. La edad máxima registrada fue 100 años y la mínima 28 años. Por edades destaca que la mayoría de pacientes

tenían una edad superior a 51 años, siendo los intervalos de entre 71-80 años y 81-90 con un 27,1 % y 27,3 % respectivamente, los de mayor representación. El resto de los grupos de edades se representan en la figura 23.

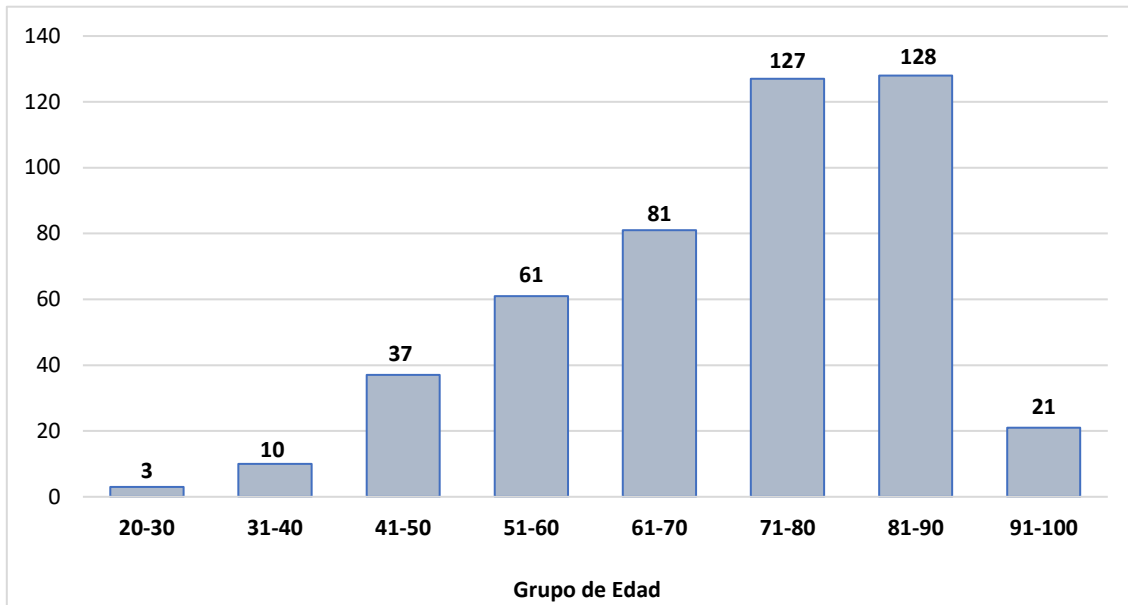


Figura 23. Representación de la frecuencia de hiponatremia hipotónica según grupo de edad.

En cuanto a la edad según sexo, encontramos una media de edad en las mujeres de $75,48 \pm 13,02$ años (edad máxima 100 años y mínima 30 años) frente a $67,4 \pm 13,21$ años (edad máxima 99 años y mínima de 28 años) en los hombres.

En la distribución por sexo y edad de la muestra se observó una mayor prevalencia en las mujeres a medida que iba aumentando la edad. Concretamente, en el grupo de edad por encima de 60 años el 55,8 % eran mujeres, por encima de 70 años el 62,9 % son mujeres, por encima de 80 años el porcentaje sube hasta el 70 % y, por último, por encima de 90 años es del 74,2 %. En cambio, por debajo de 50 años, predominaban los varones con el 64,3 %.

Los datos sociodemográficos de cada tipo de hiponatremia según volemia se recogen a continuación. Concretamente, en la **hiponatremia hipervolémica** la edad media fue de $72,37 \pm 14,30$ años. En este grupo eran más habituales las mujeres con 101 casos (56,2 %) frente a 79 varones (43,8 %). La media de edad de las mujeres en esta clase de hiponatremia fue de $75,91 \pm 14,27$ años y la media de los hombres fue de $67,74 \pm 13,05$ años. En la **hiponatremia hipovolémica** la edad media fue de $69,96 \pm 14,15$ años. En este tipo de hiponatremia, eran más frecuentes los hombres con 85 casos (52,1 %) frente a 78 mujeres (47,9 %). El grupo del sexo femenino tenía una media de $72,45 \pm 13,19$ años y los varones de $67,69 \pm 14,70$ años. Y en la **hiponatremia euvolémica**, la media de

edad fue de $71,34 \pm 13,94$ años. En este grupo fueron más comunes las mujeres con 81 casos (51,9%) frente a varones 74 (47,4 %). La edad media de las mujeres fue de $74,55 \pm 14,01$ años y los hombres de $68,20 \pm 13,13$ años.

5.2. Estancia hospitalaria

La media de días de ingreso de la **muestra global** fue de 14,72 días con una desviación estándar de 12,98 días. La máxima estancia fue de 98 días y la mínima de 1 día.

Por tipo de hiponatremia, no hubo grandes diferencias. La **hiponatremia hipervolémica** obtuvo una estancia media de $14,16 \pm 11,69$ días. La **hiponatremia hipovolémica** de $15,91 \pm 14,41$ días. Y, por último, la euvolémica con una estancia media $14,71 \pm 13,07$ días.

5.3. Principales comorbilidades

Respecto a las comorbilidades de la **muestra global** se observó que la gran mayoría de los pacientes tenían al menos alguna comorbilidad. Solo 14 pacientes (2,7 %) no presentaron comorbilidades, frente a 487 (97,3 %) que sí tenían. La media de comorbilidades de los pacientes fue de 4,50 con una desviación estándar de 2,41. Entorno al 85 % de los sujetos tenían entre 2 y 7 comorbilidades. El número de comorbilidades que se registró por paciente se refleja en el siguiente gráfico.

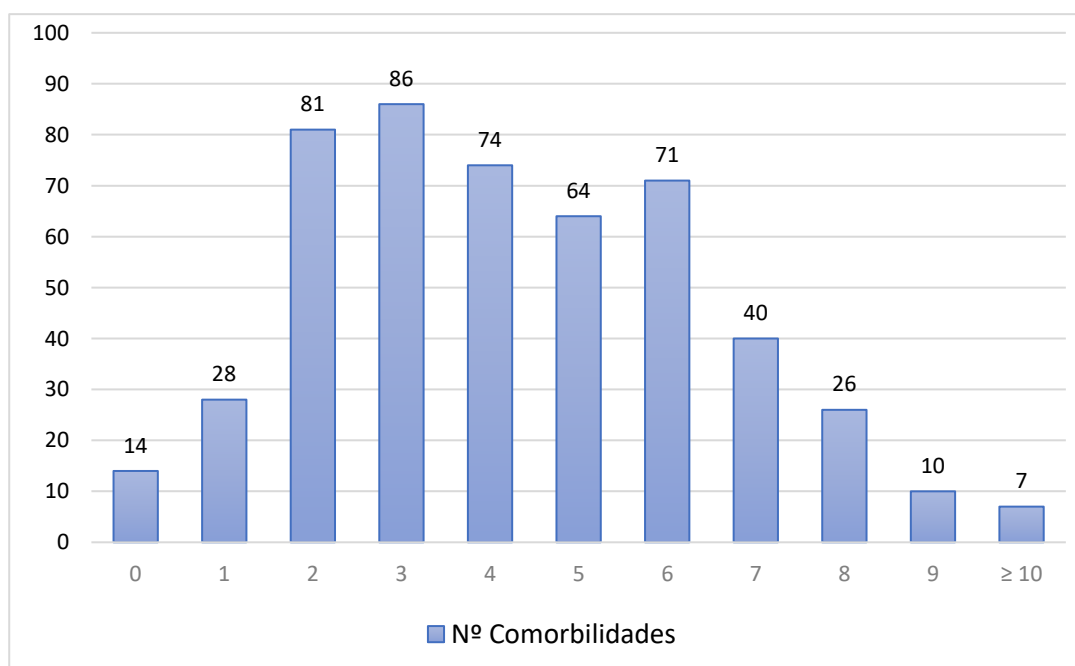


Figura 24. Número de comorbilidades en la muestra global.

Desglosando las enfermedades por categorías clínicas (figura 25) destacaron como más frecuentes las cardiovasculares (CV) con 397 personas (84,1 %), seguidas de las endocrino-metabólicas con 302 sujetos (60,4 %). Posteriormente, las neuro-psiquiátricas con 200 individuos (40 %), seguidas de las digestivas con 150 pacientes (30 %), las neumológicas con 111 casos (28,2 %) y las nefro-urológicas con 119 personas (23,9 %). Menos habituales fueron las comorbilidades del grupo de misceláneas y oncológicas con 105 (21,9 %) y 86 sujetos (17,2 %), respectivamente.

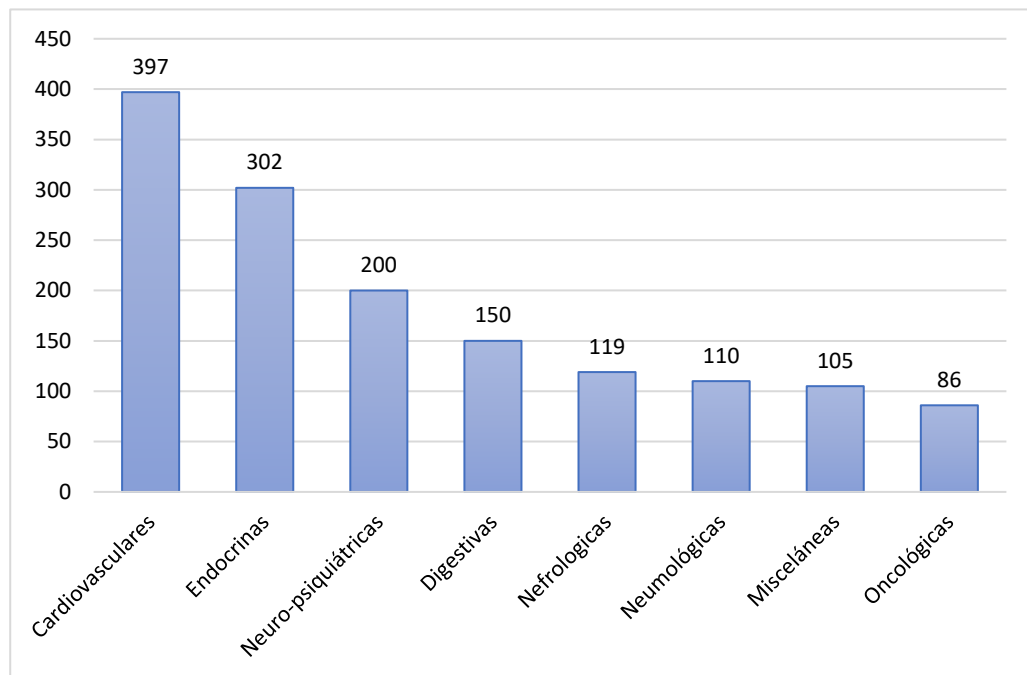


Figura 25. Frecuencia de comorbilidades por categorías clínicas.

Dentro de las comorbilidades cardiovasculares, la media fue del $1,63 \pm 1,36$. Destacó la hipertensión arterial con 328 casos (65,4 %), seguido de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con 165 individuos (32,9 %). Las otras 3 más prevalentes fueron la fibrilación auricular (FA) con 110 sujetos (22 %), seguida de la cardiopatía isquémica con 73 personas (14,6 %) y la hipertensión pulmonar con 31 pacientes (6,2 %). En las comorbilidades endocrino-metabólicas, la media de comorbilidades fue del $0,91 \pm 1,90$. 186 sujetos (37,2 %) manifestaban diabetes mellitus (DM), 150 (29,9 %) registraron dislipemias, 88 (11 %) tenían obesidad, 33 (6 %) hipotiroidismo y menos habituales, pero también presentes el hipertiroidismo y la insuficiencia suprarrenal.

En las comorbilidades digestivas la media fue del $0,38 \pm 0,64$. En ellas, destacó la hepatopatía con 57 personas (11,4 %), litiasis biliar con 35 casos (7 %), seguida de diverticulosis con 20 pacientes (4 %), el úlcus péptico se registró en 20 sujetos (4 %) y la enfermedad reflujo gastroesofágico en 12 (2,4 %).

Respecto a las comorbilidades neuro-psiquiátricas, la media fue $0,60 \pm 0,85$, en ella destacó el tabaquismo con 64 personas (12,8 %), ACV con 49 individuos (9,8 %),

el consumo de alcohol y el síndrome depresivo ambos con 46 sujetos (9,2 %) y el síndrome ansioso con 24 personas (4,8 %). Menos frecuente fueron la demencia, epilepsia o antecedentes de delirium.

En las nefro-urológicas la media de comorbilidades fue del $0,26 \pm 0,85$. En ellas destacó la enfermedad renal crónica (ERC) con 66 casos (13,2 %). Le sigue en frecuencia la hiperplasia benigna de próstata con 28 pacientes (5,6 %), la nefrolitiasis con 13 sujetos (2,6 %) y la infección del tracto urinario de repetición con 6 personas (1,2 %).

En las neumológicas encontramos una media de $0,39 \pm 0,72$. El EPOC fue la comorbilidad más habitual con 69 casos (13,8 %), seguida del síndrome apnea-hipopneas del sueño (SAHS) con 23 individuos (4,6 %) y 22 sujetos (4,4 %) manifestaban asma.

En cuanto a las enfermedades oncológicas, la media fue de $0,20 \pm 0,46$. De los 501 pacientes reclutados, 86 de ellos (17,3 %) tenían una neoplasia activa. Las localizaciones más habituales fueron: pulmón con 15 casos (17,3 %), seguida de colon con 12 personas (14,1 %), próstata y neoplasia hematológica con una misma frecuencia de 7 individuos (8,2 %) y riñón, ovario, hígado y vejiga con 6 sujetos (7,4 %). La mayoría de estos sujetos padecían una neoplasia en situación extendida (metástasis) con 50 casos (58,12 %).

Por último, el grupo de miscelánea tenía una media $0,24 \pm 0,48$, destacaban la osteoporosis con 37 casos (7,4 %), el síndrome anémico con 27 pacientes (5,4 %) y las enfermedades autoinmunes con 13 sujetos (2,6 %).

En la tabla 19 se recogen la media y la desviación estándar de la frecuencia de comorbilidades del total de los pacientes estudiados según tipo de hiponatremia y su significación estadística.

Tabla 19. Frecuencia de comorbilidades global y según tipo de hiponatremia.

Comorbilidades	Global	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Media + DE				p			
Total	4,50 ± 2.41	5,27 ± 2,53	4,00 ± 2.35	4,31 ± 2.14	0,000	0,000	NS
CV	1,63 ± 1,36	2,50 ± 1,50	1.10 ± 0,93	1,20 ± 1,02	0,000	0,000	NS
Endocrinas	0,91 ± 0,90	1,03 ± 0,99	0,81 ± 0,85	0,93 ± 0,84	0,04	NS	NS
Neumológicas	0,39 ± 0,72	0,41 ± 0,77	0,26 ± 0,61	0,53 ± 0,78	NS	NS	0,001
Digestivas	0,38 ± 0,64	0,40 ± 0,66	0,54 ± 0,74	0,20 ± 0,43	NS	0,001	0,001
Nefrológicas	0,26 ± 0,49	0,31 ± 0,51	0,33 ± 0,56	0,14 ± 0,36	NS	0,004	0,000
Neurológicas-psi- quiátricas	0,60 ± 0,85	0,53 ± 0,79	0,64 ± 0,84	0,72 ± 0,94	NS	NS	NS
Oncológicas	0,20 ± 0,46	0,07 ± 0,2-9	0,32 ± 0,60	0,22 ± 0,43	0,00	0,001	NS

En la **hiponatremia hipervolémica**, dentro de las comorbilidades CV, las tres comorbilidades más frecuentes fueron la ICC, la HTA y la FA con 122 (68,5 %), 119 (66,9 %) y 64 casos (36 %), respectivamente. En cuanto a las comorbilidades endocrinas, lo más común fue la diabetes mellitus con 75 pacientes (42,4 %), seguido de la dislipemia con 60 afectados (33,7 %) y la obesidad con 32 casos (18 %). Respecto a las comorbilidades respiratorias las más habituales fueron el EPOC, SAHS y el asma con 23 (12,9 %), 11 (6,2 %) y 9 (5,1 %), respectivamente. En cuanto a las comorbilidades digestivas, las más prevalentes fueron la hepatopatía con 31 sujetos (17,4 %), la litiasis biliar con 11 casos (6,2 %) y la diverticulosis con 9 individuos (5,1 %). En relación con las variables neuro-psiquiátricas, las más comunes fueron el tabaquismo con 19 personas (10,7 %), seguido de alcohol y ACV, ambos con 18 sujetos (10,1 %). Respecto a las comorbilidades nefro-urológicas, lo más frecuente fue la enfermedad renal crónica con 37 casos (20,8%), seguido de hipertrofia prostática benigna con 6 individuos (3,4 %). Respecto a las comorbilidades neoplásicas, en 10 sujetos (5,1 %) se registró una neoplasia activa. Las localizaciones más habituales fueron riñón (3 casos), pulmón y piel (2 casos en cada tumor). Por último, en el grupo de miscelánea lo más habitual fue la osteoporosis con 12 casos (6,7 %) y las enfermedades autoinmunes en 8 personas (4,5 %).

En la **hiponatremia hipovolémica**, en el grupo de las comorbilidades CV las tres comorbilidades más frecuentes fueron la HTA con 100 sujetos (62,5 %), seguido de la ICC y la FA con una misma frecuencia de 18 individuos (11,3 %). En cuanto a las comorbilidades endocrinas, lo más común fue la diabetes mellitus con 53 pacientes (33,1 %), seguido de la dislipemia con 36 casos (22,5 %) y la obesidad con 13 (8,1 %). Respecto a las comorbilidades respiratorias las más habituales fueron el EPOC, SAHS y tuberculosis (TBC) residual con 17 (10,4 %), 8 (4,9 %) y 3 casos (1,8 %), respectivamente. En cuanto a las comorbilidades digestivas, las más prevalentes fueron la litiasis biliar con 20 individuos (12,5 %), la hepatopatía con 15 sujetos (9,2 %) y el úlcus péptico con 10 personas (6,1 %). En relación con las variables neuro-psiquiátricas, la más común fue el tabaquismo con 20 personas (12,5 %), seguido de alcohol y ACV, ambos con 16 (10,0 %) sujetos. Respecto a las comorbilidades nefro-urológicas, lo más frecuente fue la enfermedad renal crónica con 23 casos (14,4 %), seguido de la hipertrofia prostática benigna con 12 sujetos (7,5 %). Respecto a las comorbilidades neoplásicas, en 40 sujetos (5,1 %) se registró un tumor activo. Las localizaciones más habituales fueron colón, pulmón y neoplasia hematológica con una frecuencia de 8 en la primera y 5 en las dos últimas localizaciones. Por último, en el grupo de miscelánea lo más habitual fue la osteoporosis con 11 casos (6,7 %) y la anemia con 4 sujetos (2,5 %).

En la **hiponatremia euvolémica**, dentro de las comorbilidades CV las tres comorbilidades más frecuentes nuevamente fueron la HTA con 107 casos (69,9 %), la FA con 25 sujetos (16,3 %) y la ICC con 22 personas (14,4%). En cuanto a las comorbilidades endocrinas, lo más común fue la DM con 56 pacientes (36,6 %), seguido de la dislipemia con 54 individuos (35,3 %) y con una frecuencia de 10 (6,5 %) coinciden la obesidad, la caquexia y el hipotiroidismo. Respecto a las comorbilidades respiratorias, las más habituales fueron el EPOC, el asma y TBC residual con 29 (19,9 %), 11 (7,2 %) y 6 (3,9 %), respectivamente. En cuanto a las comorbilidades digestivas, las más prevalentes fueron la hepatopatía y úlcus péptico con 8 sujetos ambas comorbilidades. En relación con las variables neuro-psiquiátricas, la más común fue el tabaquismo con 26 personas (17,0 %) y seguido de la depresión con 21 sujetos (13,7 %) y el ACV con 16 individuos (10,5 %). Respecto a las comorbilidades nefro-urológicas, las dos más frecuente fueron la enfermedad renal crónica y la hiperplasia benigna de próstata ambas con 7 casos (4,6 %). Respecto a las comorbilidades neoplásicas, en 36 sujetos (23,7 %) se registró una neoplasia activa. Las localizaciones más habituales fueron en pulmón con 7 personas (22,6 %), seguido del colon, neoplasia hematológica, hígado y páncreas con la misma frecuencia de 3 casos (9,7 %). Por último, en el grupo miscelánea la más habitual fue la osteoporosis con 13 sujetos (8,5 %) y el síndrome anémico con 5 individuos (3,3 %).

Las diez comorbilidades más frecuentes de la muestra global y según el tipo de hiponatremia se aprecian en la figura 26.

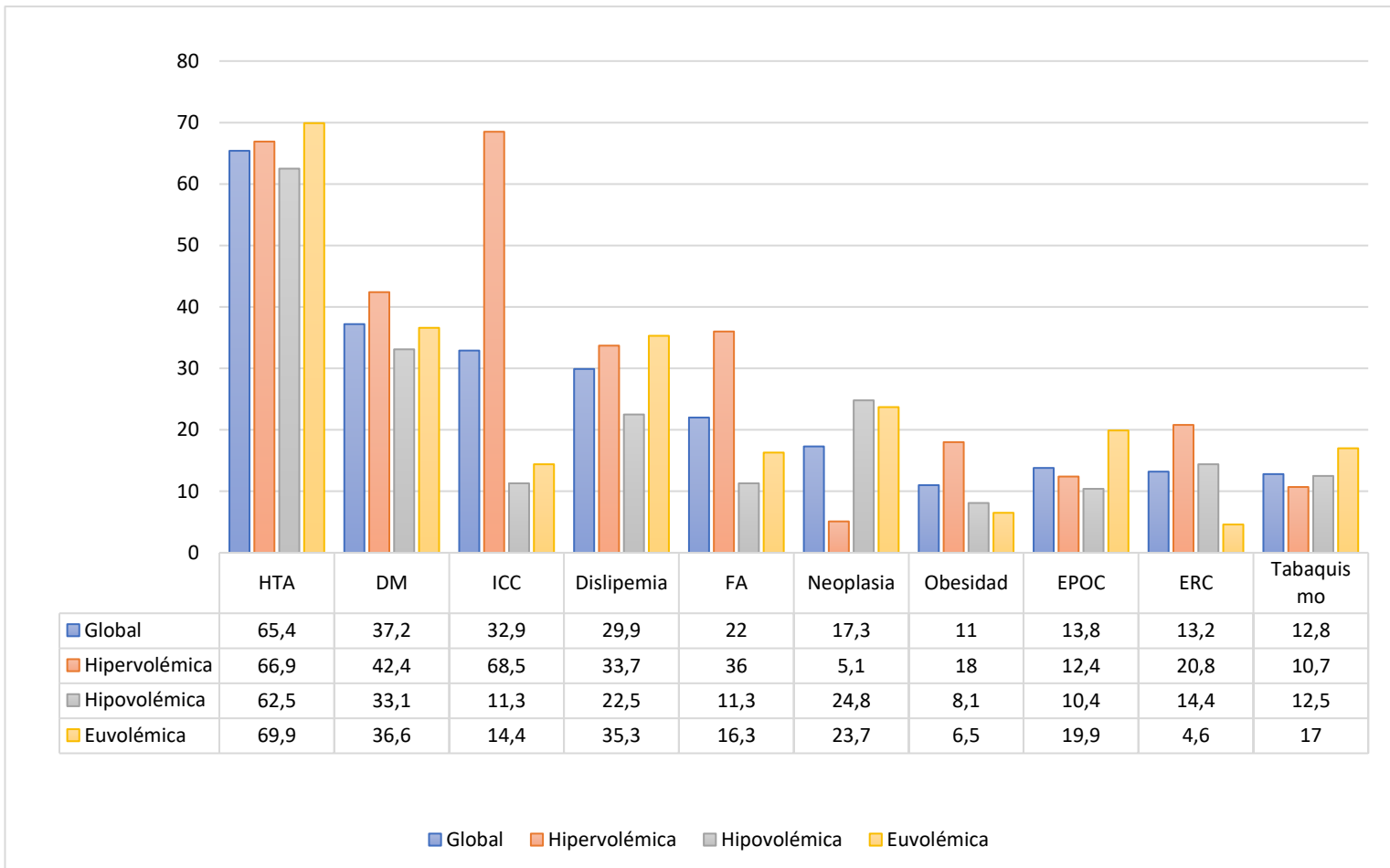


Figura 26. Las diez comorbilidades más frecuentes de la muestra global y según el tipo de hiponatremia expresado en porcentajes.

Tabla 20. Análisis inferencial de las comorbilidades más frecuentes en los tres tipos de hiponatremia según volemia.

	HiperVol vs Hipovol	HiperVol vs Euvol	HipoVol vs Euvol
	p (RR [IC 95%])		
HTA	NS	NS	NS
DM	NS	NS	NS
ICC	0,000 (5,41 [2,59-11,31])	0,000 (0,70 [0,21- 0,4])	NS
Dislipemia	0,007 (0,51 [0,31-0,83])	NS	0,018 (1,8 [1,10-3,09])
FA	0,000 (0,21 [0,11-0,38])	0,000 (0,33 [0,19-0,57])	NS
Neoplasia	0,000 (5,14 [2,59-11,31])	0,000 (4,89 [2,32-10,28])	NS
Obesidad	0,010 (0,41 [0,20-0,18])	0,002 (0,32 [0,15-0,67])	NS
EPOC	NS	NS	0,026 (2,84 [1,08-4,23])
ERC	NS	0,000 (0,16 [0,06-0,39])	0,002 (0,25 [0,99-0,64])
Tabaquismo	NS	NS	NS

5.4. Diagnósticos al ingreso

Los **diagnósticos clínicos principales** más frecuentes de la **muestra global** fueron insuficiencia cardiaca descompensada (ICD) con 115 sujetos (23 %), infecciones respiratorias con 65 personas (13.02 %), 42 casos (6.4 %) con patologías oncológicas y 40 (6 %) con el diagnóstico de hiponatremias. Le siguen en frecuencia las pérdidas digestivas con 35 sujetos, la pancreatitis aguda y la sepsis con una misma frecuencia de 22 individuos, la hepatopatía crónica con 18 personas y la cardiopatía isquémica con 14 pacientes. Otros diagnósticos menos frecuentes (< 10 casos) fueron el fracaso renal agudo, patología relacionada con la vía biliar, accidente cerebrovascular, fibrilación auricular, anemia y otras infecciones. Otros diagnósticos no codificados fueron 72 individuos (14 %). En el gráfico 27 se recoge los 10 principales diagnósticos en la muestra global, así como su frecuencia.

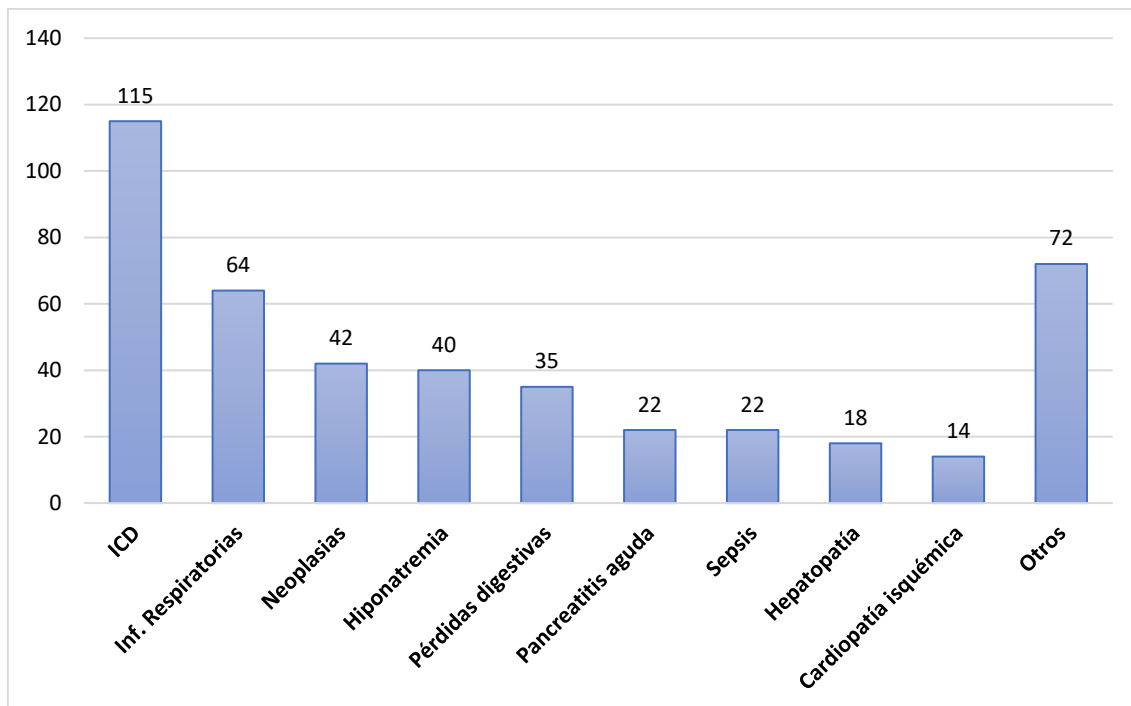


Figura 27. Los 10 diagnósticos principales más frecuentes.

En cuanto al **diagnóstico secundario** más frecuentes fueron otros diagnósticos no codificados con 82 sujetos (25.5 %), fracaso renal agudo con 53 individuos (16.5%), hiponatremia con 35 pacientes (10.9 %), infecciones respiratorias con 28 personas (8.7 %), con 22 sujetos (6.8 %) patologías oncológicas, insuficiencia cardiaca descompensada con 19 individuos (5.9 %), fibrilación auricular con 18 personas (5.6 %), anemia con 16 pacientes (5 %), pielonefritis en 18 (2.5 %) y con una frecuencia similar la hepatopatía y la cardiopatía isquémica con 7 casos (2.2 %).

Respecto al **tercer diagnóstico** más habitual, este dato sólo estuvo recogido en 118 de los 501 sujetos. Nuevamente fueron otros diagnósticos no codificados fue el diagnóstico más prevalente con 52 individuos (44.1 %), seguido del fracaso renal agudo con 17 personas (14.4 %), hiponatremia con 13 pacientes (11 %), 8 sujetos (6.8 %) con fibrilación auricular, seguido desnutrición calórica proteica con 7 individuos (5.9 %), insuficiencia cardiaca descompensada con 3 personas (2.5 %) y una misma frecuencia de 2 casos (1.8 %) tenían pielonefritis aguda, hemorragia digestiva y anemia.

Por último, un **cuarto diagnóstico** sólo estuvo codificado en 16. El más común fueron otros diagnósticos no codificados con 8 individuos (50 %), seguido del fracaso renal agudo con 3 personas (18.8 %), hiponatremia en 2 pacientes (12.5 %) y un diagnóstico (6.3 %) de las siguientes patologías: insuficiencia cardiaca descompensada, patologías relacionadas neoplasia y hemorragia digestiva.

Respecto a los diagnósticos más prevalentes según el tipo de hiponatremia según volemia, en la **hiponatremia hipervolémica** tenemos que la insuficiencia cardiaca descompensada es nuevamente el **diagnóstico principal** más frecuente con 111 casos (62,4 %), seguido de la hepatopatía con 18 sujetos (10,1 %), otros diagnósticos no codificados con 17 personas (9,6 %), cardiopatía isquémica con 11 pacientes (6,2 %) e infecciones respiratorias con 7 casos (3,9 %). En cuanto al **segundo diagnóstico** más común en estos pacientes, fue el deterioro de la función renal con 26 personas (14,6%), seguido de otros diagnósticos no codificados con 19 (10,7 %), infecciones respiratorias con 18 pacientes (10,1 %), fibrilación auricular con 14 sujetos (7,9 %), hiponatremia con 11 individuos (6,2 %). En cuanto al tercer diagnóstico, lo más común fueron otros diagnósticos no codificados con 25 casos (14 %) y fracaso renal agudo e hiponatremia, ambos con 9 casos (5,1 %)-

En cuanto a los diagnósticos más comunes de la **hiponatremia hipovolémica**, el **primer diagnóstico** más habitual fue las pérdidas digestivas (vómitos o diarreas) con 33 casos (20,2 %), seguido de otros diagnósticos no codificados con 25 (15,3 %), pancreatitis aguda con 21 individuos (12,9%), diagnósticos relacionados con neoplasias con 20 (12,3 %) sepsis con 17 personas (10,4 %) y la hemorragia digestiva con 15 pacientes (9,2 %). En relación con el **segundo diagnóstico** más habitual, fueron otros diagnósticos no codificados con 30 (18,4%), seguido de fracaso renal con 21 (12,9 %), hemorragia digestiva con 9 casos (4,5 %) y con 6 casos (3,7 %) tanto la pielonefritis como la desnutrición calórica-proteica. En cuanto al **tercer diagnóstico**, nuevamente otros diagnósticos no codificados fue lo frecuente con 12 sujetos (7,4 %) seguido del fracaso renal con 7 individuos (4,3 %).

En relación con la **hiponatremia euvolémica**, en el **primer diagnóstico** lo más habitual fueron las infecciones respiratorias con 50 individuos (32,7 %), seguido del diagnóstico de hiponatremia con 35 casos (22,9 %), posteriormente otros diagnósticos no codificados con 30 sujetos (19,6%) y patologías neoplásico/síndrome constitucional con 20 pacientes (13,1 %). Siendo menos común otros diagnósticos codificados como el fracaso renal (1), patologías de la vía biliar (4), pérdidas digestivas (1) o la insuficiencia cardiaca (1). En cuanto al **segundo diagnóstico**, los tres más común fueron otros diagnósticos no codificados con 31 casos (20,3 %), el diagnóstico de hiponatremia con 23 sujetos (15 %) y diagnósticos relacionados con neoplasia/síndrome constitucional con 7 pacientes (4,6%). Respecto al **tercero diagnóstico**, lo más frecuente fue otros diagnósticos no codificados con 15 (9,8 %) seguido de diagnóstico de hiponatremia con 3 (2 %).

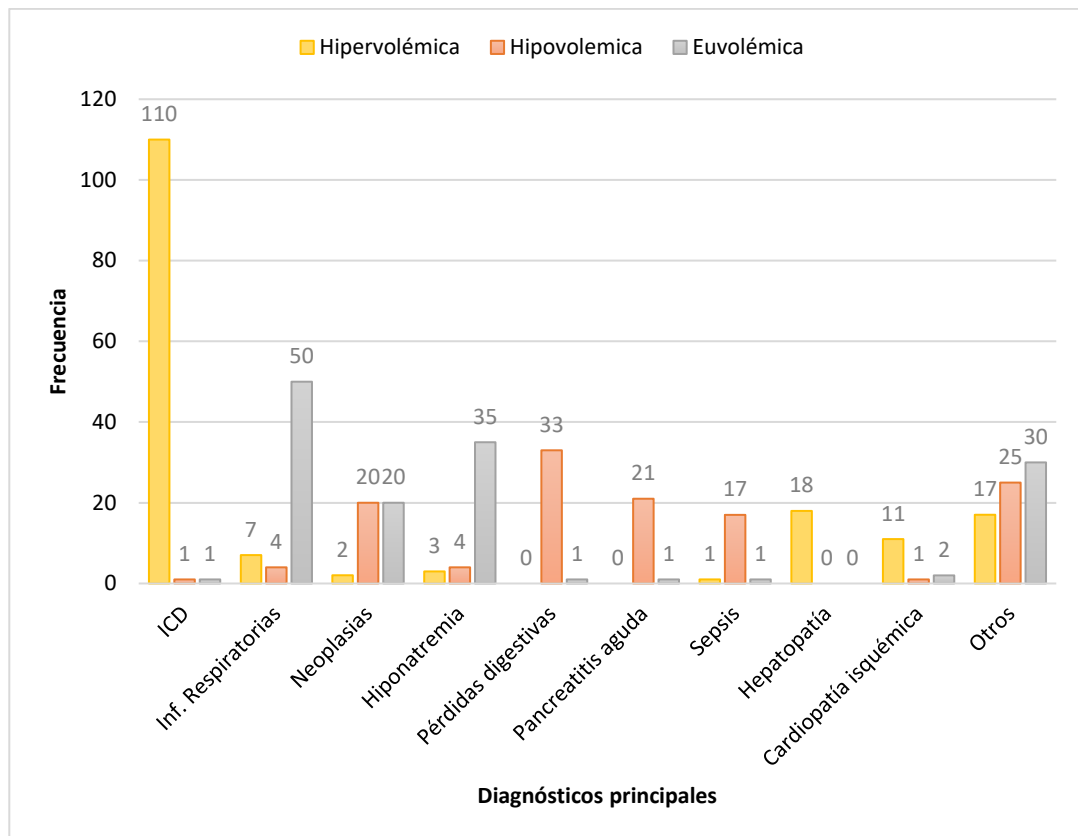


Figura 28. Distribución de los 10 diagnósticos principales más frecuentes según el tipo de hiponatremia.

5.5. Etiología de la hiponatremia

Como se comentó previamente, la distribución del tipo de hiponatremia según la volemia fue la siguiente: hipervolemia 180 (35,92 %) casos 164 (32,73 %) de hipovolemia y 157 de normovolemia (31,33 %). Esta distribución está representada en la figura 17.

Respecto a la causa de **hiponatremia hipervolémica**, la insuficiencia cardiaca fue la patología más prevalente con 141 individuos (79,4 %), seguido de la hepatopatía crónica con 31 casos (16,0 %), insuficiencia renal (disminución de excreción de agua) con 7 sujetos (4 %) y un caso de síndrome nefrótico (0,6 %).

En cuanto a la etiología de los pacientes con **hiponatremia hipovolémica**, lo más común fue las pérdidas digestivas (diarreas o vómitos) con 58 pacientes (36,9 %), seguido de sepsis/síndrome febril con 33 casos (20,5 %). Con 22 sujetos fue los diagnósticos de pancreatitis aguda (13,7 %), 16 casos coincidieron la hemorragia digestiva y la desnutrición calórica-proteica (9,3 %). Menos común fue la obstrucción

intestinal o uso de diuréticos con 8 pacientes (4,8 %) y la insuficiencia suprarrenal primaria con 3 individuos (1,8 %)

En relación con el origen de los casos de **hiponatremia euvolémica**, la gran mayoría fueron SIAD, se detectó 150 sujetos con esta patología (95,5 %). Seguido de 4 individuos con polidipsia primaria (2,54 %), insuficiencia suprarrenal secundaria con 2 casos (1,2 %) y un único de hipotiroidismo severo (0,6 %). En cuanto a la causa de SIAD, lo más frecuente fueron la patología pulmonar, fármacos y neoplasia con 52 (34,7 %), 30 (20 %) y 28 casos (18,7 %), respectivamente. Otras menos comunes fueron el dolor, idiopático, patología neurológica, infecciones o náuseas, con 15 (10 %), 12 (8 %), 5 (3,3 %) y 1 (0,7 %).

5.6. Fármacos inductores de hiponatremia

En la **muestra global** la gran mayoría de los pacientes analizados tenían prescritos fármacos que podían inducir esta alteración hidroelectrolítica: diuréticos, anti-depresivos, antihipertensivos (inhibidores del sistema renina-angiotensina), antipsicóticos, antiepilépticos o antineoplásicos. Concretamente, de los 501 sujetos 378 individuos (75.3 %) tenían prescrito al menos un fármaco de este grupo, en cambio 123 (24.7 %) no tenían prescrito ningún medicamento de estos grupos.

Respecto a los diuréticos, más de la mitad de los sujetos tenían recetado estos fármacos, concretamente 284 (57.8 %). Según el tipo de diurético, 186 pacientes (38.12 %) tomaban diuréticos de asa, seguido de los diuréticos tiazídicos con 87 sujetos (21.95 %) y, en tercer lugar, 64 individuos (12.77 %) diuréticos ahorradores de potasio. En cuanto al grupo de fármaco antihipertensivo (inhibidores del sistema renina-angiotensina), 185 pacientes (36.2 %) tenían prescrito este grupo de fármaco. Los antihipertensivos IECA estaban prescrito a 78 sujetos (15,56 %) y los ARA-II en 77 individuos (15.36 %). En el primer tipo lo más común fueron enalapril con 65 casos seguido de ramipril con 12. En cuanto a los ARA-II lo más frecuente fue losartán con 34 casos seguido de valsartán con 15. En relación con los fármacos antidepresivos estaba prescrito en 101 sujetos (20.3 %), el subgrupo más común fue los antidepresivos inhibidores selectivos receptadores de serotonina (ISRS) con 79 casos (11.9 %), seguido de los antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) e inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) con 7 sujetos (7.7 %), 5 (5.6 %) y 2 pacientes (2.2 %) respectivamente. Respecto al resto de grupos de fármacos, los antiepilépticos estuvieron pautaado en 63 individuos (12.6 %), siendo lo más habituales pregabalina (26 casos, 4,1 %) y carbamazepina (17 casos, 2,7 %), los antipsicóticos en 24 personas (3,7 %) siendo lo más habituales el haloperidol y risperidona, y, por último, los antineoplásico sólo se registraron en 6 pacientes (1.2 %).

En las **hiponatremias hipervolémicas** la prescripción de fármacos inductores de hiponatremia fue de 142 de los 178 (79,8%). Los diuréticos estaban prescritos en 141 sujetos (79,2 %). El grupo más habitual fueron diuréticos de asa en 108 personas (60,75 %), seguido de diuréticos tiazídicos en 25 (14 %) y menos frecuente fueron otros diuréticos. Los fármacos inhibidores del eje renina estaban prescrito en 83 individuos (46,6 %), dentro de ellos los más habituales fueron la enalapril (27 casos), losartán (13 casos) y valsartán e ibersartán (ambos con 7 casos). Los antidepresivos se registraron en 36 sujetos (20,2 %) el grupo de antidepresivo más común fue los ISRS con 29 casos (16,3 %). Los fármacos antiepilépticos estuvieron prescritos en 22 individuos (12,4 %), siendo el anticonvulsivante más frecuente prescrito la pregabalina (15 casos). Los antipsicóticos se registraron en 6 personas (3,5) y el más habitual fue el haloperidol (2 casos). Los fármacos antineoplásicos sólo estaban prescritos en un solo paciente (0,6 %).

En las **hiponatremias hipovolémicas** la prescripción de fármacos inductores de hiponatremia fue de 73 de los 106 (68,9 %). Los diuréticos estaban prescritos en 29 sujetos (45,3 %). Lo más habitual fueron diuréticos de asa en 29 personas (27,4 %), seguido de diuréticos tiazídicos en 18 (17 %), menos frecuente fueron otros diuréticos. Los fármacos inhibidores del eje renina estaban prescrito en 30 individuos (28,3 %), dentro de ellos los más habituales fueron la enalapril (15 casos), losartán (6 casos) y valsartán (4 casos). Los antidepresivos se registraron en 20 sujetos (18,9 %) el grupo de antidepresivo más común fue los ISRS con 13 casos (12,3 %). Los fármacos antiepilépticos estuvieron prescritos en 12 individuos (11,3 %), siendo el anticonvulsivante más frecuente prescrito la carbamazepina (6 casos). Los antipsicóticos se registraron en 6 personas (5,7 %) y el más habitual fue la risperidona con 3 casos. Los fármacos antineoplásicos estuvieron prescritos en 3 pacientes (2,8 %).

En las **hiponatremias euvolémicas** la prescripción de fármacos inductores de hiponatremia fue de 120 de los 153 (78,4 %). Los diuréticos estaban prescritos en 70 sujetos (45,8 %). Lo más habitual fueron diuréticos de asa en 36 personas (23,8 %), seguido de forma estrecha por los diuréticos tiazídicos en 32 (20,9%), menos frecuente fueron otros diuréticos. Los fármacos inhibidores del eje renina estaban prescrito en 46 individuos (30,1 %), dentro de ellos los más habituales fueron la enalapril (17 casos), losartán (14 casos) y valsartán e ramipril (ambos con 4 casos). Los antidepresivos se registraron en 28 sujetos (18,3 %) el grupo de antidepresivo más común fue los ISRS con 27 casos (16,3 %). Los fármacos antiepilépticos estuvieron prescritos en 24 individuos (15,7 %), siendo los anticonvulsivantes más frecuentes prescrito la pregabalina y carbamazepina, ambos con 8 casos. Los antipsicóticos se registraron en 9 personas (5,9 %) y los más habituales fue el haloperidol (3 casos) y risperidona (2 casos). Los fármacos antineoplásicos fueron prescritos en 2 solo paciente (0,6 %).

5.7. Natremia en los 12 meses previos

Referente a los niveles de sodio en los meses previos, del total de pacientes estudiados en 121 de sujetos (25.3 %) sí se detectaron hiponatremia en el mes previo. La natremia media en ese periodo de todos los sujetos que tenía ese dato fue de $135 \pm 5,65$ mmol/l. En 92 sujetos (19.2 %) se detectaron hiponatremia los seis meses previos con una media de $137,10 \pm 9,17$ mmol/l de aquellos sujetos que disponía de ese valor. Alrededor de los 12 meses se identificaron 65 individuos (13.7 %) con este trastorno con una media de sodio de $133,37 \pm 6,25$ mmol/l de aquellos que tenían determinado ese valor.

En la siguiente tabla se muestra esa información junto a los datos teniendo en cuenta la volemia y el análisis inferencial.

Tabla 21. Frecuencia y natremia media durante los 12 meses previos.

	Global	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Frecuencia % Media \pm DE (mmol/l)				p		
1 mes previo	25,3 % $133,33 \pm 6,18$	21,3 % $134,34 \pm 5,15$	24,1 % $134,20 \pm 6,11$	30,4 % $130,86 \pm 6,93$	NS	0,009	0,009
6 meses previos	19,2 % $135,44 \pm 5,17$	21,4 % $135,67 \pm 5,24$	14,9 % $136,59 \pm 5,75$	22,4 % $134,76 \pm 6,11$	NS	NS	0,049
1 año previo	13,7 % $137,03 \pm 9,25$	17,3 % $137,81 \pm 12,44$	10,6 % $137,11 \pm 5,80$	12,9 % $135,70 \pm 6,32$	NS	NS	NS

6. Parámetros analíticos

Se han analizados los siguientes parámetros bioquímicos. Este dato se recogió en el día del ingreso o en el momento más cercano a este. Esta información se recoge en la tabla 22. Parámetros más específicos que se usaron para evaluar la hiponatremia, como el sodio u osmolaridad en orina, se recoge en una tabla más adelante (tabla 25).

Tabla 22. Valores analíticos medidos.

	Global	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
	Media ± DE				P		
Glucosa (mg/dL)	117,66 ± 40,11	117,45 ± 40,25	114,59 ± 33,50	121,30 ± 42,32	NS	NS	NS
Creatinina (mg/dL)	1,50 ± 5,84	2,25 ± 9,64	1,29 ± 1,18	0,84 ± 0,52	NS	NS	0,00
Urea (mg/d)	59,44 ± 44,16	75,26 ± 51,82	58,18 ± 38,11	40,68 ± 29,47	0,005	0,000	0,000
NT-Probnp (pg/ml)	8200,04 ± 15990,85	12000,25 ± 18590,35	852,69 ± 923,38	804,35 ± 1340,88	0,000	0,000	NS
CT (mg/dL)	156,47 ± 71,72	153,64 ± 64,35	154,4 ± 87,45	161,91 ± 65,48	NS	NS	NS
TG (mg/dl)	127,90 ± 95,47	122,64 ± 112,9	131,58 ± 65,73	130,56 ± 97,0	NS	NS	NS
K (mEq/L)	4,44 ± 0,82	4,53 ± 0,77	4,44 ± 0,87	4,31 ± 0,80	NS	0,046	NS
BT (mg/dL)	1,37 ± 3,10	1,65 ± 3,55	1,51 ± 3,23	0,91 ± 2,37	NS	NS	NS
GPT (UI/L)	41,09 ± 73,84	30,33 ± 46,14	51,01 ± 93,29	42,43 ± 73,81	NS	NS	NS
GOT (UI/L)	37,10 ± 47,55	37,21 ± 42,42	33,69 ± 42,04	39,72 ± 57,62	NS	NS	NS
PT (mg/dl)	6,31 ± 1,01	6,4 ± 0,89	6,18 ± 0,98	6,35 ± 1,10	NS	NS	NS
TSH (mUI/l)	2,69 ± 6,56	2,49 ± 3,06	4,04 ± 11,84	1,91 ± 2,02	NS	NS	NS
T4 (ng/dl)	2,10 ± 3,30	2,71 ± 4,43	2,09 ± 3,21	1,32 ± 0,38	NS	NS	NS
Albumina (g/dl)	3,07 ± 0,82	3,09 ± 0,56	2,91 ± 0,74	3,25 ± 1,12	NS	NS	NS

Tabla 22. Valores analíticos medidos.

CT: Colesterol Total; TG: triglicéridos; BT: Bilirrubina total; PT: proteínas totales

6.1. Valores de la natremia durante la hospitalización

Los valores medio del sodio durante diferentes momentos de la hospitalización se recoge en la tabla 23. A continuación, en la siguiente figura se representa gráficamente la evolución de la natremia desde el ingreso hasta el alta o exitus, teniendo en cuenta además el tipo de hiponatremia (figura 29).

Tabla 23. Valor medio de la natremia en diferentes momentos de la hospitalización.

Momento de la hospitalización	Natremia	HiperVol vs HipoVol	HiperVol vs EuVol	HipoVol vs EuVol
Sodio al ingreso (mmol/L)	129,22 ± 6.76	0,001	0,001	0,000
Primera hiponatremia (mmol/L)	128,21 ± 5.81.	0,003	0,001	0,00
Sodio mínimo (mmol/L)	126.63 ± 5.86	0,004	0,001	0,00
Sodio máximo (mmol/L)	136.07 ± 4.80	NS	NS	NS
Sodio al alta (mmol/L)	134.88 ± 5.28	NS	NS	NS

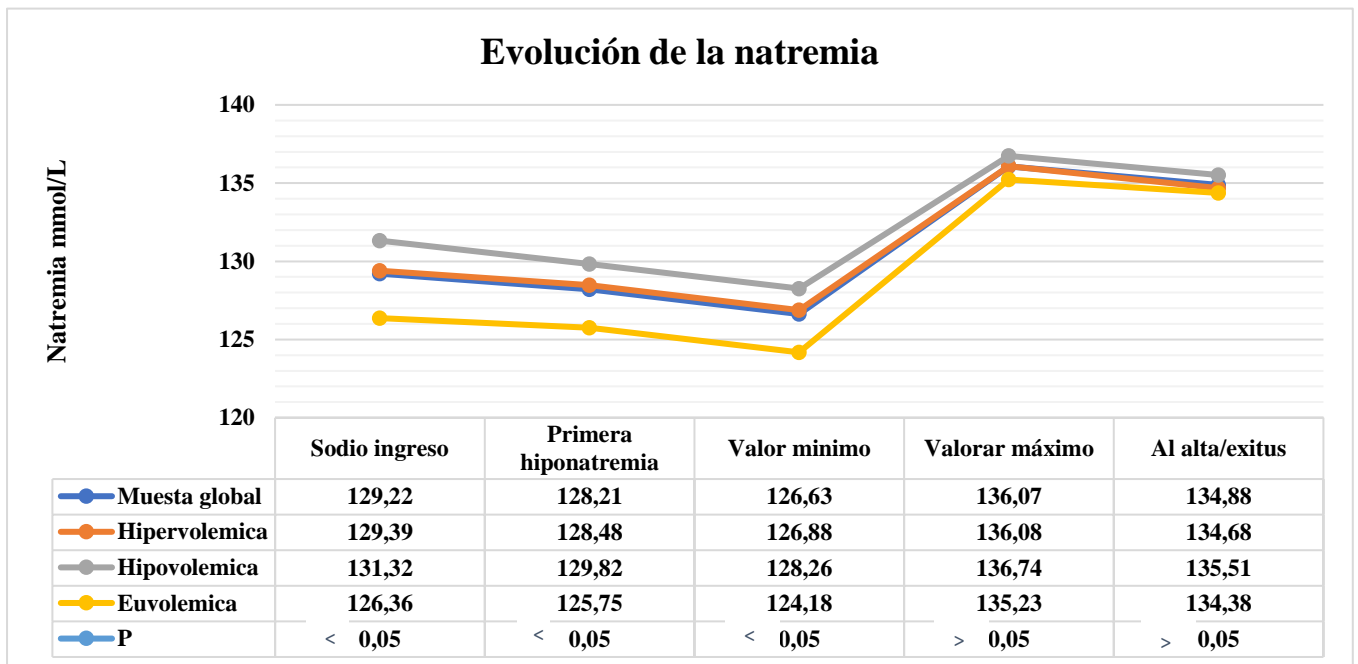


Figura 29. Evolución cronológica de la natremia durante el ingreso.

7. Manejo de la hiponatremia

A continuación, analizaremos el manejo de la hiponatremia de forma global, así como en cada una de sus clasificaciones.

7. 1. Manejo diagnóstico

7.1.1. Consideración de la hiponatremia

La entidad de la hiponatremia sólo se tuvo en cuenta tras revisar las historias clínicas de los pacientes participantes en el 18.8 % (106 sujetos) del **total de las personas estudiadas**.

Según tipo de hiponatremia según volemia, la **hiponatremia hipervolemia** se notificó este trastorno en 36 casos (20,2 %), en la **hiponatremia hipovolémica** en 16 sujetos (9,8 %) y en la **hiponatremia euvolémica** fue el tipo con mayor notificación con de 72 individuos (47,1 %).

En relación al tipo de hiponatremia según gravedad bioquímica, en el caso de la **leve** sólo mencionó en 17 sujetos (7,9 %), en la **hiponatremia moderada** se notificó en 25 personas (17,1 %). Y en la **hiponatremia profunda** se mencionó en 79 individuos (58,5 %).

Respecto a la clasificación, según cronología, en la **hiponatremia aguda** se citó en 4 casos (5,1%) y en la **hiponatremia crónica** en 117 sujetos (27,9 %).

En cuanto a clasificación según sintomatología, de las 236 personas que **no tuvieron síntomas** sólo en 26 de ellos se hizo referencia a esta alteración hidroelectrolítica (9,6 %). En los sujetos con **síntomas moderados-severos** se mencionó a este trastorno en 98 individuos de los 231 (37,7 %). En los individuos con **síntomas graves** la hiponatremia se mencionó en la historia clínica en 58 personas, esto corresponde a casi el 50 % de ese grupo (49,6 %).

7.1.2. Pruebas complementarias

Respecto a las pruebas complementarias (PPCC) solicitadas por parte de los clínicos en la **muestra global**, destaca que la gran mayoría de los sujetos no se pidieron exámenes para evaluar este trastorno, concretamente en 438 personas (87,42 %) frente a 63 (12,53 %) individuos que sí se pidieron estudios. Las pruebas complementarias que más habituales se solicitaron se refleja en la tabla 24(*).

En cuanto a la clasificación según la volemia, en la **hiponatremia hipervolémica** no se solicitaron pruebas en la gran mayoría de los sujetos, concretamente en 160 (89,9 %) frente a 18 (11,1 %) que sí se pidieron. En la **hiponatremia hipovolémica** no se pidieron en 163 (92 %) frente a 13 (7 %) que sí se pidieron. En las **hiponatremias euvolémicas** no se solicitaron pruebas en 103 (67,3 %) frente a 37 (32,7 %) que sí se solicitaron. Las pruebas que se pidieron según tipo de hiponatremia también se reflejan en la tabla 24.

Tabla 24. Pruebas complementarias solicitadas en la muestra global y según el tipo volemia.

Pruebas complementarias	Frecuencia			
	Global n = 501	Hipervolémica n = 180	Hipovolémica n = 164	Euvolémica n = 157
% No PPCC	87,47 %	89.9 %	92 %	67.3 %
Total PPCC	150	22	15	113
Osmolalidad sangre	52 (34.6 %)	7 (31.8 %)	6 (40 %)	39 (34.5 %)
Gasometría venosa	31 (20.6 %)	5 (22.7 %)	4 (26.6 %)	22 (19.4 %)
Laboratorio	21 (14.0 %)	2 (9 %)	2 (13.3 %)	17 (15.0 %)
Osmolalidad en orina	18 (12 %)	1 (4.5 %)	1 (6.6%)	16 (14.1 %)
Sodio en orina	57 (38 %)	14 (63.6 %)	6 (40%)	37 (32.7 %)
Cortisol	17 (11.3 %)	0 (0%)	2 (13.3 %)	15 (13.2 %)
Otros	6 (4 %)	0 (0%)	0 (0%)	6 (5.3 %)

(*) %: Pruebas complementarias teniendo en cuenta el total de pruebas totales.

A continuación, se muestra una tabla con los valores medios junto con su DE de estos parámetros solicitados por los clínicos para evaluar la hiponatremia.

Tabla 25. Valores de laboratorios solicitados para evaluar la hiponatremia.

	Global	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 2	2 vs 3
	Media ± DE				p		
NaU (mmol/l)	117,66 ± 40,11	52,25 ± 31,20	30,44 ± 21,76	71,23 ± 42,56	NS	NS	0,003
OsmU (mOsm/Kg)	293,28 ± 133,14	242,60 ± 124,83	336,50 ± 180,37	303,35 ± 128,39	NS	NS	NS
Cortisol (ug/dl)	130,61 ± 267,73	146,33 ± 334,38	95,07 ± 312,31	174,05 ± 280,00	NS	NS	0,010
ACTH (pg/mL)	49,98 ± 96,35	30,17 ± 16,78	36,72 ± 46,98	34,30 ± 30,77	NS	NS	NS

En relación con la clasificación según niveles bioquímicos, en la gran mayoría de los individuos con **hiponatremia leve** no se solicitaron pruebas para evaluar este trastorno, concretamente fueron 201 de los 216 (93,1 %). El total de pruebas que se solicitaron en este grupo fueron de 7 y su frecuencia se describe a continuación: sodio en orina en 3 sujetos, cortisol en 2 individuos y osmolalidad en sangre y en orina con un único caso ambos estudios. En la **hiponatremia moderada**, igualmente, la gran mayoría no se solicitaron PPCC para analizar este trastorno, específicamente en 126 personas (86,3 %) no se llevaron a cabo. El total de pruebas que se solicitaron fueron de 22 y tenían la siguiente distribución: osmolalidad sanguínea fueron 10, sodio en orina 8, osmolalidad en orina 3 y cortisol en 1. En cuanto a la **hiponatremia profunda**, hubo mayor cantidad de pruebas complementarias solicitadas, pero sigue habiendo más del 50% de esta submuestra que no se cursaron estudios para analizar esta alteración hidroelectrolítica. Concretamente, en 89 personas (65,9 %) de los 173 no se registraron PPCC. El total de pruebas cursadas fueron de 94 y las más frecuentes fueron la osmolalidad en sangre en 40 sujetos, el sodio en orina en 30, osmolalidad en orina en 13 personas y cortisol en 11 casos.

Respecto a la categorización por cronología, en la **hiponatremia aguda** en casi la totalidad de estos pacientes no se realizaron PPCC, sólo se pidieron en 9 sujetos (11,5 %). Las pruebas más comunes fueron el sodio de orina y la osmolalidad en sangre, ambas en 4 ocasiones, y cortisol en 1. Al igual que en la hiponatremia aguda, en la **hiponatremia crónica** apenas se cursaron pocas pruebas complementarias para aclarar la naturaleza de esta alteración. Se llevaron a cabo en sólo 69 individuos (16,4%). La frecuencia de la PPCC se describe a continuación: osmolalidad en sangre en 49, sodio en orina en 38, osmolalidad en orina en 17 y cortisol-ACTH en 13.

En cuanto a la clasificación por síntomas, en las personas que **no tuvieron síntomas** apenas se solicitaron PPCC, concretamente con 221 no se registraron (95,3%). El total de estudios cursados fueron 12 y su frecuencia se describe a continuación: sodio orina en 6 ocasiones, osmolalidad en sangre en 4 y osmolalidad en orina en 2. En los sujetos con **síntomas moderados** hubo 199 individuos que no se solicitaron estudios, específicamente fueron en 199 (76,2%). Las pruebas totales que se cursaron fueron 111. Su distribución fue la siguiente: osmolalidad en sangre en 47 ocasiones, sodio en orina en 35, osmolalidad en orina en 15 y cortisol-ACTH en 14. Por último, en los individuos con **síntomas graves**, hubo 78 personas (66,7 %) que no se llevaron a cabo ninguna prueba diagnóstica para aclarar la etiología de las hiponatremias. El total de pruebas en este subgrupo fue de 80. Los estudios más habituales fueron la osmolalidad en sangre en 34 ocasiones, el sodio en orina en 20, cortisol en 8 y osmolalidad en orina en 2.

El resumen de todos estos datos se recoge en la siguiente tabla (*).

Tabla 26. Pruebas complementarias solicitadas según niveles bioquímicos, cronología y sintomatología.

Tipos de hiponatremia	No PPCC %	Total PPCC	OsmP	OsmU	NaU	Cortisol
Bioquímica						
Leve (n = 216)	93,1 %	7	1 (14.2%)	1 (14.2%)	3 (42.8 %)	2 (28.5 %)
Moderada (n = 146)	86,3 %	22	10 (45.4 %)	3 (13.6 %)	8 (36.3 %)	1 (4.54 %)
Profunda (n = 135)	65,9 %	94	40 (42.5 %)	13 (13.8 %)	30 (31.9 %)	11 (11.7 %)
Cronología						
Aguda (n = 78)	88,5 %	9	4 (44.4 %)	0 (0 %)	4 (44.4%)	1 (11.1 %)
Crónica (n = 419)	16,4 %	117	49 (41.8 %)	17 (14.5 %)	38 (32.4 %)	13 (11.1%)
Sintomatología						
No síntomas (n= 239)	95,3 %	12	4 (13.3 %)	2 (16.6 %)	6 (50 %)	0 (0%)
Moderados (n = 261)	76,2 %	111	47 (42.3 %)	15 (13.5 %)	35 (31.5 %)	14 (12.6 %)
Severos (n = 117)	66,7 %	80	34 (42.5 %)	2 (2.5 %)	20 (25 %)	8 (10 %)

(*) %: Pruebas complementarias teniendo en cuenta el total de pruebas totales.

7.1.3. Manejo diagnóstico específico del SIAD

Mención especial a los 150 que se diagnosticaron de síndrome SIAD por los investigadores, ya para que su diagnóstico requiere cumplir una serie de criterios diagnósticos. Las pruebas y las veces que se solicitaron fueron las siguientes (*):

Tabla 27. Pruebas diagnósticas SIAD.

Pruebas complementarias	SIAD n = 150
Total de PPCC	139
Osmolalidad sangre	40 (28,7 %)
Gasometría venosa	24 (17,2 %)
Laboratorio	16 (11,5 %)
Osmolalidad en orina	16 (11,5 %)
Sodio en orina	28 (20,1 %)
Cortisol	11 (7,9 %)
TSH	64 (46,0 %)

(*) %: Pruebas complementarias teniendo en cuenta el total de pruebas totales.

7.2. Manejo terapéutico

La gran mayoría de los pacientes recibieron tratamiento para la corrección de la hiponatremia, concretamente fueron 350 (69,86 %) que sí lo recibieron frente a 151 (30,1 %) que no fueron tratados.

Respecto a los tratamientos y las veces que se usaron está reflejado en la siguiente (tabla 28). En relación al tipo de hiponatremia, en la **hiponatremia hipervolémica**, sólo 34 (19,1 %) de los 180 no recibieron tratamiento específico, el resto sí se prescribió. En la **hiponatremia hipovolémica** el número de sujetos sin tratar fue de 37 (22,7 %). Respecto a la **hiponatremia euvolémica** no recibieron tratamiento en 78 de los 157 (51 %). Los tratamientos que se usó en cada tipo de hiponatremia también se reflejan en la tabla 28 (*).

Tabla 28. Tratamientos pautados en la muestra global y según el tipo de hiponatremia para evaluar la hiponatremia.

Tratamientos	Frecuencia			
	Global n = 501	Hipervolémica n = 180	Hipovolémica n = 164	Euvolémica n = 157
No tratamiento	30.1 %	19.1 %	22.7 %	51 %
Total tratamientos prescritos	413	163	125	125
Suero fisiológico (SFF)	172 (41.6 %)	13 (7.9 %)	117 (93.6 %)	42 (33.6 %)
Suero hipertónico (SHT)	29 (7.0 %)	4 (2.4 %)	2 (1.6 %)	23 (18 %)
Restricción hídrica (RH)	46 (11.21 %)	14 (8.5 %)	1 (0.8 %)	31 (24.8 %)
Furosemida	143 (34.6 %)	126 (77.3 %)	5 (4 %)	12 (9.6 %)
Tolvaptan	12 (2.9 %)	3 (1.8 %)	0 (0 %)	9 (7.2 %)
Urea	8 (1.9 %)	1 (0.6 %)	0 (0 %)	7 (5.6 %)
Tabletas de cloruro sódico oral	3 (0.7%)	2 (1.2 %)	0 (0 %)	1 (0.8 %)

(*) %: Tratamiento teniendo en cuenta el total de tratamiento prescritos.

En relación con la clasificación según niveles bioquímicos, en la **hiponatremia leve** la gran mayoría recibieron tratamiento, aunque hubo 81 casos que no se pautaron ninguno (37,5 %). El total de los tratamientos prescritos en este tipo de hiponatremia fue de 137. La distribución de los fármacos más frecuentemente pautados fue: SFF con 71 casos, furosemida con 58, urea 3, RH en 2 y SHT en un caso. En cuanto a la **hiponatremia moderada**, nuevamente la mayoría sí se pautaron medicamentos para subir la natremia, aunque hubo 46 sujetos (31,5 %) que no lo recibieron. El total de tratamientos que recibieron estos pacientes fueron de 109. El SFF fue el tratamiento más común con 44 ocasiones prescrita, seguido de la furosemida con 42, restricción hídrica en 12, urea en 5, tolvaptan y el SHT en 3. En la **hiponatremia profunda** hubo 24 casos que no recibieron tratamiento específico (17,8 %). El total de tratamientos prescritos fue de 167. Los más frecuentes fueron el SFF con 55, furosemida en 42, la RH en 35, el SHT en 25, el tolvaptan en 9 y tabletas de cloruro sódico oral en 3.

Respecto a la categorización según cronología, en la **hiponatremia aguda** la gran mayoría recibieron algún tratamiento para subir los niveles de natremia, concretamente en 55 personas (70,1 %). Las medidas más habituales fueron SFF en 35 ocasiones, la furosemida 14 veces, urea y tabletas de cloruro sódico oral en 2 y en una ocasión tanto la RH, el SHT y el tolvaptan. En cuanto a la **hiponatremia crónica** hubo 128 sujetos (30,5 %) que no recibieron tratamiento específico frente a 289 individuos en los cuales sí fueron pautados (69,3 %). Las terapias más comunes fueron el SFF en 136 ocasiones, seguido de la furosemida en 128, la RH en 46, el SHT en 27, el tolvaptan en 12 y 1 vez tableta de cloruro sódico.

En cuanto a la clasificación por síntomas, en las personas que **no manifestaron síntomas** relacionados con la hiponatremia, en más del 50 % recibieron tratamiento para alzar los niveles de sodio, concretamente fueron en 145 sujetos (61,44 %). Las medidas más frecuentes fueron el SFF y la furosemida, ambos en 69 ocasiones, la RH en 3 y el SHT y el tolvaptan, ambos con 1. En los sujetos con **síntomas moderados** la gran mayoría sí recibieron tratamientos para subir la natremia, sólo en 61 personas (23,4 %) no lo hicieron. Los tratamientos más comunes fueron el suero fisiológico en 104 ocasiones, seguido de furosemida en 73, RH en 23, el SHT en 26, el tolvaptan en 10, urea en 5 y tabletas de cloruro sódico en 3 individuos. En los casos de hiponatremia con **síntomas graves** la gran mayoría sí recibió tratamiento, 93 (82,9 %) frente a 20 (17,1 %). Las medidas más habituales fueron el SFF en 62, furosemida 31, SHT en 21, tolvaptan en 6 y urea en 2.

El resumen de todos estos datos se recoge en la siguiente tabla (*).

Tabla 29. Tratamientos según niveles bioquímicos, cronología y sintomatología.

Tipos de hiponatremia	% no tratados	Total Ttos	SFF	Furo	RH	SHT	Tolvaptan	Urea	Cloruro Sódico
Bioquímica									
Leve (n = 216)	37,5 %	135	71 (52.5%)	58 (42.9 %)	2 (1.4 %)	1 (0.7 %)	0 (0 %)	3 (2.2 %)	0 (0%)
Moderada (n = 146)	31,5 %	109	44 (40.3 %)	42 (38.5 %)	12 (11%)	3 (2.75 %)	3 (2.75 %)	5 (4.5 %)	0 (0%)
Profunda (n = 135)	17,8 %	169	55 (40.7 %)	42 (24.8 %)	35 (20.7%)	25 (14.7%)	9 (5.3 %)	0 (0 %)	3 (1.7 %)
Cronología									
Aguda (n = 78)	29,9 %	56	35 (62.5 %)	14 (25%)	1 (1.7 %)	1 (1.7 %)	1 (1.7 %)	2 (3.5 %)	2 (3.5 %)
Crónica (n = 419)	30,54 %	354	135 (38.1 %)	128 (36.1 %)	46 (12.9 %)	27 (7.6 %)	11 (3.1 %)	6 (1.6 %)	1 (0.2 %)
Sintomatología									
No síntomas (n = 239)	38,6 %	143	69 (48.2%)	69 (48.2 %)	3 (2 %)	1 (0.6 %)	1 (0.6 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Moderados (n = 261)	23,4 %	244	104 (42.6 %)	73 (29.9 %)	23 (9.4%)	26 (10.6 %)	10 (4.0 %)	5 (2.0%)	3 (1.2 %)
Severos (n = 117)	17,1 %	149	62 (41.6%)	31 (20.8 %)	26 (17.4%)	21 (14.0%)	6 (4.0%)	3 (2.0 %)	0 (0 %)

(*): Tratamiento teniendo en cuenta el total de tratamiento prescritos.

En nuestra muestra no se recogieron ningún caso de síndrome de desmielinización osmótica.

8. Seguimiento de las guías de práctica clínica

Las hiponatremias con síntomas severos o con sodio por debajo de 125 mEq/l fueron de 128 casos. A estos pacientes se evaluaron el cumplimiento de las directrices de la guía de práctica clínica europea de la hiponatremia. Sólo 19 pacientes (14,9 %) cumplieron 3 de los 7 criterios propuestos para considerar adecuado el manejo de la hiponatremia según las guías europeas de hiponatremia. La determinación de osmolalidad plasmática (osmP) y de sodio urinario (NaU) en estos pacientes fueron de 31 (22,4 %) y 46 sujetos (33,3 %), respectivamente. La infusión de suero hipertónico fue de 17 individuos (12,3 %). La repetición de este tratamiento hasta conseguir mejoría neurológica sólo se observó en 2 sujetos. La comprobación de la elevación de al menos 5 mmol/l en las primeras horas fue 11 personas (7,9 %). En 111 de los 128 sujetos se alcanzó la cifra de natremia de 130 mmol/l (79,7 %). No hubo sobrecorrección (SB) en 83 individuos (60,21 %) en las primeras 48 horas (más de 10 mEq/l en las primeras 24 h o más de 18 mmol/l en las primeras 48 h).

En la **hiponatremia hipervolémica** los pacientes que cumplieron con los criterios para analizar el seguimiento las directrices de las guías fueron 35 individuos. De todos ellos, sólo 4 (11,42 %) cumplieron al menos 3 de los 7 criterios propuestos para considerar adecuado el manejo de la hiponatremia según directrices europeas. La osmolalidad plasmática se solicitó en 4 personas (11,4 %) y el sodio urinario se registró en 12 sujetos (34,2 %). El suero hipertónico se administró en 2 casos (5,7 %). La confirmación de la elevación de al menos 5 mmol/l en las primeras horas se alcanzó en 2 pacientes (5,7 %). En 34 sujetos se logró más o igual de 130 mmol/l (97,14 %). En 34 pacientes no se registró unos niveles de natremia compatible con sobrecorrección (75,5 %).

En la **hiponatremia hipovolémica** los pacientes que cumplieron con los criterios para analizar el seguimiento de las guías fueron 29. De todos individuos, únicamente 3 (10,32 %) cumplieron al menos 3 de los 7 criterios propuestos para considerar adecuado el manejo de la hiponatremia según directrices europeas. La solicitud de osmolalidad plasmática fue sólo en 3 pacientes (10,34 %) y el sodio urinario se midió en 5 sujetos (17,24%). La infusión de suero hipertónico en estos pacientes fue de una persona (3,44%). En este paciente no comprobó la subida de al menos 5 mmol/l (0%). En 25 sujetos alcanzaron los 130 mmol/l (86,20%). En 19 no se notificaron niveles de sobrecorrección (65,5 %).

En la **hiponatremia euvolémica** hubo 64 sujetos que cumplieron los criterios de seguimiento de las guías. De todos ellos, solamente 12 (18,75 %) cumplieron al menos 3 de los 7 criterios propuestos para considerar adecuado el manejo de la hiponatremia según directrices europeas. La osmolalidad sanguínea se solicitó en 24 pacientes (37,5 %) y el sodio en orina de 29 individuos (45,2 %). La administración de suero hipertónico fue en 14 casos (21,8 %) y se repitió para conseguir un aumento de al menos de 5 mmol/l en 2 personas. La comprobación de alcanzar al menos 5 mmol en las primeras horas fue

de 9 sujetos (14,0 %). Se logró al menos de 130 mmol/l de natremia durante el episodio en 52 sujetos (81,2 %). Y una subida de los niveles de natremia no compatible con sobrecorrección se notificó en 30 casos (46,8 %).

Todos estos datos se recogen en la siguiente tabla.

Tabla 30. Cumplimiento criterios de guías de práctica clínica de hiponatremia.

	Global n = 128	HiperVol (1) n = 35	HipoVol (2) n = 29	EuVol (3) n = 64	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Cumplen criterios	14,84 %	11,42 %	10,32 %	18,75 %	NS	NS	0,000
OsmoP	31 (22,4 %)	4 (11,4 %)	3 (10,3 %)	24 (37,5 %)	NS	0,000	0,000
NaU	46 (33,3 %)	12 (34,2 %)	5 (17,24 %)	29 (45,2 %)	NS	NS	0,000
SHT	17 (12,3 %)	2 (5,7 %)	1 (3,4 %)	14 (21,8 %)	NS	0,013	0,000
Repetición SHT	2 (1,4%)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (3,1 %)	NS	NS	NS
Alcanzar 5 mmol/l	11 (7,9 %)	2 (5,7 %)	0 (0 %)	9 (14 %)	NS	NS	0,004
> 130 mmol/l	111 (79,7%)	34 (97,1 %)	25 (86,20 %)	52 (81,2 %)	NS	NS	NS
No SB	83 (60,2 %)	34 (75,5 %)	19 (65,5 %)	30 (46,8 %)	NS	NS	0,004

8.1. Pacientes con sobrecorrección

De estos sujetos con síntomas de gravedad o sodio de menos 125 mmol/l, se registraron 46 sujetos con sobrecorrección (35,9 %). A continuación, se detallan las características de estos pacientes y se compara con los sujetos que no tuvieron sobrecorrección. No se registró ningún caso de síndrome de desmielinización osmótica.

Tabla 31. Características de los pacientes con sobrecorrección frente a los sin sobre corrección.

	Pacientes sin sobrecorrección n = 82 (64,1 %)	Pacientes con sobrecorrección n = 46 (35,9%)	p (RR [IC 95%])
Sexo	58,8 % mujeres	73,9 % mujeres	NS
Edad	71,31 ± 14,24	72,15 ± 16,09	NS
Diagnósticos principales	1. ICC 2. Infección respiratoria 3. Patologías oncológicas	1. Hiponatremia. 2. Infección respiratoria 3. ICC / Pérdidas digestivas	-
Días de estancias	14,75 ± 12,92	15,03 ± 12,09	NS
Según volemia			0,11 (0,28 [0,10-0,76])
Hipervolémica	42,5%	17,4 %	
Hipovolémica	26.8 %	20 %	NS
Euvolémica	32,5 %	63,0 %	0,005 (3,54 [1,45-8.64])
Cronología			NS
Crónica	87,8 %	97,8 %	
Mención a la hiponatremia	42,0 %	71,4 %	0,008 (3,48 [1.35-8.70])
PPCC	12,58 %	43,6 %	-
Tratamientos	69,9 %	80,0 %	-
Exitus	6,5 %	26,8 %	0,010 (0,19 [0,50-0,74])

9. Mortalidad

El porcentaje de exitus de la **muestra global** del episodio de reclutamiento fue del 15,16 % (76 sujetos).

Según el tipo de natremia, en la **hiponatremia hipervolemia** fallecieron 31 personas de los 180 (14,4 %), en la **hiponatremia hipovolémica** fueron 29 sujetos de 164 (17,8 %) y la **hiponatremia euvolémica** fueron 14 individuos de los 157 (9,2%).

Respecto a la causa de exitus, tanto en la muestra global como en los tres tipos de hiponatremias, el motivo de ingreso fue la causa más común, frente a complicaciones desarrolladas durante la propia hospitalización. Concretamente, en la muestra global fue de 71,1 % y en los tipos de hiponatremia según volemia, la hiponatremia hipervolémica el porcentaje fue del 66,7 %, en la hipovolémica de 64,7 % y en la euvolémica de 88,9 %.

9.1. Factores asociados a la mortalidad. Análisis bivariante

A continuación, se muestra los datos de los análisis bivariantes tanto de las variables cualitativas como cuantitativas. En primer lugar, se analiza las comorbilidades más relevantes y frecuentes y, en segundo lugar, se evaluaron otras variables cualitativas asociadas a la propia hiponatremia (tabla 32 y 33).

Tablas 32. Comorbilidades asociadas a mortalidad.

Variables (principales comorbilidades)	Fallecimientos n (%)		p RR (IC 95%)
	Si	No	
Sexo (varón)	39 (16.3 %)	35 (13,5 %)	NS
Insuficiencia cardiaca crónica	34 (20.7 %)	40 (12,1 %)	0.019 (1,80 [1,09-2,59])
Cardiopatía isquémica	13 (17.8 %)	61 (14.5 %)	NS
EPOC	11 (16.2 %)	63 (14.7 %)	NS
Hepatopatía crónica	12 (21.4 %)	62 (14.1 %)	NS 0.080 (1.81 [0.92 – 3.5])
Demencia	3 (18.8 %)	15 (22.7 %)	NS
Enfermedad renal crónica	15 (23.1 %)	59 (13,7 %)	NS 0.061 (1.80 [0.95 – 3.4])
ACV	6 (12.2 %)	68 (15.2 %)	NS
Diabetes Mellitus	31 (16.8 %)	43 (13.9 %)	NS
Obesidad	7 (12.7 %)	53 (13,5 %)	NS
Neoplasia activa	22 (25.6 %)	51 (12.5 %)	0.003 (2.3 [1.3 – 4])
Diuréticos	51 (17,8 %)	23 (11.1 %)	0,022 (1,83 [1,084-3,10])

Tabla 33. Factores cualitativos asociados a mortalidad.

Factores asociados a la hiponatremia	Fallecimientos n (%)		p (RR [IC 95%])
	Si	No	
Hiponatremia al ingreso	53 (12,6 %)	21 (27.6 %)	0.001 (0.38 [0.22 – 0.675])
Hiponatremia aguda	16 (20.5 %)	58 (13.9 %)	NS
Hiponatremia bioquímicamente profunda	26 (19,3 %)	99 (23,6 %)	NS
Síntomas de hiponatremia	42 (16.1 %)	32 (13.7 %)	NS
Síntomas moderadamente graves	37 (16.1 %)	37 (14.1 %)	NS
Síntomas graves	23 (19.7 %)	51 (13.6 %)	NS
Síntomas de hiponatremia crónica	14 (12.7 %)	60 (15.7 %)	NS
Hiponatremia hipervolémica	31 (17.6 %)	42 (13.4 %)	NS
Hiponatremia hipovolémica	29 (18.2 %)	45 (14.1 %)	NS
Hiponatremia euvolémica	14 (9.2 %)	59 (18.1 %)	0.09 (0.44 [0.24 – 0.82])
Seguimiento de las directrices de guías de práctica clínica	8 (10.8 %)	66 (16.4 %)	0.004 (0.22 [0.75 – 0.64])

Seguidamente, el análisis de las variables cuantitativas (tabla 34).

Tabla 34. Factores cuantitativos asociados a la mortalidad.

Factores cuantitativos	Exitus		p
	Si	No	
Edad (años)	72,64 ± 13,43	71,08 ± 14,38	NS
Días de estancia media	18,90 ± 16,73	14,01 ± 12,09	0,004
Sodio al ingreso (mmol/l)	130.09 ± 6.64	129.068 ± 6.64	NS
Sodio mínimo (mmol/l)	125.62 ± 5.77	126.81 ± 5.87	0.043
Sodio al alta/exitus (mmol/l)	132,44 ± 12.097,81	135.28 ± 4.56	0.002
Creatinina (mg/dl)	1,52 ± 0,85	1,49 ± 6,3	0.000
Urea (mg/dl)	80,90 ± 53,11	55,28 ± 41,15	0,000
Potasio (mmol/l)	4,56 ± 0,87	4,40 ± 0,81	NS
Osmolalidad orina mOsm/l	351,00 ± 126,38	286,36 ± 134,70	NS
Sodio en orina (mmol/l)	57,46 ± 37,27	63,36 ± 40,83	NS
TSH (mUI/l)	5,67 ± 16.42	2,22 ± 2,70	NS
Cortisol (mcg/dl)	346,70 ± 584,82	117,90 ± 243,58	NS
Proteínas totales (mg/dl)	6,00 ± 1,19	6,36 ± 0,95	0,013
Colesterol total (mg/dl)	141,29 ± 96,53	158,88 ± 66,92	0,006
Bilirrubina total (mg/dl)	2,21 ± 4,75	1,27 ± 2,77	0,005

9.2. Factores asociados a la mortalidad. Análisis multivariante

En la siguiente tabla, se muestra los resultados del análisis multivariante.

Tabla 35. Factores asociados a mortalidad tras análisis multivariante.

Factores	Exitus		p
	RR	IC 95 %	
Insuficiencia cardiaca	2,17	1,17 ± 4,02	0,013
Hepatopatía crónica	2,07	0,97 ± 4,43	NS 0,059
Neoplasia activa	2,94	1,49 ± 5,80	0,002
Dislipemia	0,35	0,17 ± 0,73	0,006
Sodio mínimo	0,95	0.90 ± 1.01	NS 0,054
Vómitos	2.15	1,07 ± 4,45	NS
Hiponatremia al ingreso	0,396	0.198 ± 0.79	0,009

10. Resultado al año de seguimiento

Al año se analizaron los pacientes que no habían fallecidos durante la hospitalización (n=426) y se recogieron si habían sido exitus durante ese periodo, el número de reingresos durante este tiempo y si persistía la hiponatremia, así como el valor de este.

10.1. Exitus

En la **muestra general**, de los 410 sujetos que se pueden analizar la mortalidad, habían sido exitus 132 que corresponde al 30,98 % de todos aquellos sujetos que no habían sido exitus durante el ingreso índice.

Según tipo de hiponatremia teniendo en cuenta la volemia, en la **hiponatremia hipervolémica** 55 sujetos de 147 (37,41 %) habían fallecido al año. En la **hipovolémica** muerto 39 de 134 individuos (29,10 %) y en la **euvolémica** habían fallecido 41 de 139 (29,49 %).

10.2. Persistencia de la hiponatremia

En cuanto a la persistencia de la hiponatremia en ese periodo, este dato pudo ser obtenido de 313 personas, de las cuales en 124 persistía este trastorno, corresponde al 29,10 % de aquellos que no habían fallecidos durante el ingreso índice. El valor medio

de natremia al año de los 313 sujetos era de $135,75 \pm 6,33$ mmol/l y el valor medio de aquellos que sí mantenían la hiponatremia era de $129,81 \pm 4,90$.

En cuanto a la persistencia de la hiponatremia según tipo de hiponatremia, persistían unos niveles por debajo de 135 mmol/l en 45 (30,61 %) en los pacientes con **hipervolemia** con un valor medio $135,56 \pm 6,88$. En la **hipovolemia** fueron 39 (29,10 %) con un valorar de la natremia media de $136,48 \pm 6,51$ mmol/l. Y, por último, la **euvo-lémica** con 51 casos (36,3 %) y valor medio de $134,92 \pm 5,43$ mmol/l.

10.3. Reingresos

Este dato está recogido en 406 sujetos, de los cuales en 214 individuos (52,7 %) se registró al menos un reingreso.

Respecto al tipo de hiponatremia, en la **hipervolémica** este dato fue obtenido en 135 sujetos de los cuales en 75 (51,55 %) tuvieron al menos un reingreso. En la **hipo-natremia hipovolémica** fue de 71 (52,9 %) sujetos. Por último, en la **hiponatremia eu-volémica** fue de 84 personas (60,43 %) se registró al menos un reingreso.

Tanto en la muestra global como en los tres tipos de hiponatremia, la media de reingreso fue de $1,73 \pm 1,11$.

Tabla 36. Resultados al años según tipo de volemia.

	HiperVol (1)	HipoVol (2)	EuVol (3)	1 vs 2	1 vs 3	2 vs 3
Exitus	37,4 %	29,10 %	29,49 %	NS	NS	NS
Reingresos	51,55 %	52,9 %	60,4 %	NS	NS	NS
Hiponatremia al año	30,61 %	29,10 %	36,3 %	NS	NS	NS
Natremia media	$135,56 \pm 6,88$	$136,48 \pm 6,51$	$134,92 \pm 5,43$	NS	NS	NS

11. Comparaciones específicas adicionales por grupos de pacientes

En la siguiente tabla se describe las características entre los individuos que tenían hiponatremia al ingreso frente a los que desarrollaban este trastorno durante el ingreso.

Tabla 37. Características de los pacientes con hiponatremia al ingreso frente a hiponatremia durante el ingreso.

	Hiponatremia al Ingreso n = 422 (84,2%)	Hiponatremia durante ingreso n = 77 (15,36 %)	p (RR [IC 95%])
Sodio al ingreso	127,62 ± 6,07	139,02 ± 5,02	0,000
Sexo (mujeres)	53,1 %	44,2 %	NS
Edad	71,34 ± 14,26	69,76 ± 13,87	NS
Diagnósticos principales	1. ICC. 2. Infecciones respiratorias 3. Patologías oncológicas/pérdidas digestivas	1. ICC. 2. Patología oncológica. 3. Infecciones respiratorias	-
Comorbilidades	4,44 ± 2,42	4,51 ± 2,20	NS
Días de estancias	13,31 ± 11,64	22,75 ± 16,69	0,000
Volemia			
Hipervolémica	35,9 %	33,8 %	NS
Hipovolémica	29,9 %	48,1 %	0,001 (0,41 [0,25-0,68])
Euvolémica	33,5 %	15,6 %	0,001 (2,85 [1,49-5,46])
Bioquímica			
Leve	41,0 %	55,8 %	NS
Moderada	29,4%	28,6 %	NS
Profunda	29,4%	14,3 %	NS
Cronología			
Crónica	92,7 %	35,1 %	0,00 (24,35 [13,3-44,6])
Síntomas			
Moderados	54,1 %	43,7 %	NS
Graves	47,6 %	39,1 %	NS
	24,5%	18,4 %	NS
Natremia			
Mínimo	126,20 ± 6,07	129,14 ± 3,83	0,000
Alta/exitus	134,97 ± 5,19	134,68 ± 5,68	NS
Consideración hiponatremia	27,9 %	5,4 %	0,000 (6,34 [2,24-17,92])
PPCC	19,4%	1,1 %	-
Tratamientos	70, 4 %	64,4 %	-
Exitus	13.0 %	27,3 %	0,001 (0,39 [0,22-0,70])

A continuación, se compara los pacientes que han recibido algún tratamiento para la hiponatremia de aquellos que no lo recibieron.

Tabla 38. Características de los pacientes no tratados frente a los tratados.

	Hiponatremia no tratada n = 152 (30,33 %)	Hiponatremia tratada n = 344 (68,66 %)	p (RR [IC 95%])
Sexo (mujeres)	48,7 %	53,8 %	NS
Edad	67,52 ± 14,76	72,81 ± 13,59	NS
Diagnósticos principales	1. Infecciones respiratorias 2. Patologías oncológicas/pérdidas digestivas. 3. ICC	1. ICC. 2. Pérdidas digestivas 3. Infecciones respiratorias	-
Comorbilidades	3,75 ± 1,98	4,56 ± 2,36	0,000
Días de estancias	12,92 ± 11,32	14,65 ± 12,85	NS
Volemia			0,00
Hipervolémica	22,2 %	41,9 %	(2,44 [1,5-3,77])
Hipovolémica	24,2 %	36,3 %	0,010 (1,76 [1,14-2,71])
Euvolémica	51,0 %	21,5 %	0,000 (0,24 [0,16-0,37])
Bioquímica			
Leve	52,9 %	38,9 %	NS
Moderada	30,1 %	28,7 %	NS
Profunda	15,7 %	32,5 %	NS
Cronología			
Crónica	83,8 %	84,8 %	NS
Síntomas			0,000
Moderados	40,1 %	57,8 %	(2,04 [1,38-3,02])
Graves	34,0 %	51,5 %	0,000 (2,05 [1,4-3,05])
	13,1%	28,2 %	0,00 (2,61 [1,54-4,41])
Natremia			
Al ingreso	130,20 ± 5,49	128,40 ± 7,12	0,000
Alta/exitus	134,96 ± 4,08	134,86 ± 5,49	NS
Consideración hiponatremia			0,00
	14,4 %	28,8 %	(2,48 [1,48-4,16])
PPCC	5,9 %	20,1 %	-
Exitus	16,9 %	11,8 %	NS
Al año			
Exitus	32,8 %	32,3 %	NS
Reingresos	61,4 %	61,6 %	NS
Persiste hiponatremia	34,7 %	31,3 %	NS

Por último, se analizan aquellos sujetos vivos con hiponatremia al alta frente aquellos con normonatremia.

Tabla 39. Características de los pacientes con hiponatremia al alta frente a los normonatremicos.

	Hiponatremia al alta n = 166 (33,13 %)	No hiponatremia al alta n = 249 (76,17%)	p (RR [IC 95%])
Sexo (mujeres)	57,8 %	49,9 %	NS
Edad	71,95 ± 14,26	70,42 ± 13,87	NS
Diagnósticos principales	1. ICC. 2. Infecciones respiratorias 3. Hiponatremia	1. ICC. 2. Infecciones respiratorias 3. Pérdidas digestivas	-
Comorbilidades	5,18 ± 2,32	3,97 ± 2,30	0,000
Días de estancias	14,09 ± 11,73	14,03 ± 12,01	NS
Volemia			
Hipervolémica	34,3 %	35,4 %	NS
Hipovolémica	25,9 %	35,4 %	0,022 (0,61 [0,40-0,93])
Euvolémica	41,0 %	29,6 %	0,001 (1,89 [1,32-2,94])
Bioquímica			
Leve	28,16 %	51,37 %	NS
Moderada	36,14%	25,6 %	NS
Profunda	35,54%	22,9 %	NS
Cronología			
Crónica	89,2 %	82,7 %	0,037 (1,81 [1,02 - 384])
Síntomas			
Moderados	58,4 %	48,9 %	0,046 (1,46 [1,00 - 2,14])
Graves	54,2 %	40,1 %	0,010 (1,63 [1,21 - 2,3])
	20,5 %	22,7 %	NS
Natremia			
Ingreso	127,62 ± 6,07	129,02 ± 6,9	0,049
Alta/exitus	130,81 ± 5,19	138,26 ± 2,68	0,00
Consideración hiponatremia	28,9 %	23,3 %	NS
PPCC	6,9 %	15,2 %	-
Tratamiento	67,5 %	68,7 %	-
Al año			
Exitus	38,0 %	27 %	0,014 (1,69 [1,11-2,58])
Reingresos	67,5 %	67,8 %	NS
Persiste hiponatremia	46,4 %	20,1 %	0,00 (1,79 [1,12-2,88])

DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado para dilucidar la prevalencia de la hiponatremia, conocer las características de estos sujetos, así como analizar el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes hospitalizados con este trastorno en los servicios de Medicina Interna.

La hiponatremia, entendida como un valor de sodio plasmático menor de 135 mEq/L, es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en los pacientes hospitalizados (134). A pesar de los diversos trabajos que relacionan este trastorno con peores resultados clínicos, así como a mayores costes económicos (84) (114) (82), los resultados de este estudio demuestran que los médicos internistas actualmente no están convencidos de la importancia de esta alteración. Ejemplo de ello, es el bajo número de pruebas diagnósticas que se solicitaron para aclarar el origen. Sólo el 12.6 % pidieron al menos un test diagnóstico y un 30 % aproximadamente de sujetos se quedaron sin recibir tratamientos para subir la natremia. Además, más del 40% de los pacientes fueron dados de alta todavía hiponatrémicos.

La hiponatremia se ha estudiado fundamentalmente en pacientes con patologías concretas, como insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, hepatopatía crónica, patologías respiratorias o neoplasias (17) (123) (122). Sin embargo, existen pocos datos sobre la prevalencia, el manejo de esta alteración y el impacto pronóstico de la hiponatremia en poblaciones más amplias y heterogéneas, como sucede en pacientes ingresados en servicios de Medicina Interna. Un reciente documento de la UEMS (Unión Europea de Médicos Especialistas) define a esta especialidad como “disciplina medica básica responsable del cuidado del adulto con enfermedades complejas, tanto en el hospital como en la comunidad, con una visión centrada en el paciente, basada en la evidencia científica, y comprometida con los principios éticos y holísticos de la práctica médica”. Por tanto, la Medicina Interna es una especialidad que aborda y trata a enfermedades de diferentes indoles, donde uno de sus principales campos de acción son los pacientes pluripatológicos, complejos y con multimorbilidad (135) (136), donde la hiponatremia es común encontrarla como parte de presentación y signos de gravedad de dichas patologías. Según el estudio CRONICOM, el 65 % de las personas que ingresaron en los servicios de Medicina Interna de los hospitales españoles presentan un perfil clínico de paciente crónico complejo (137). Por otra parte, en muchos hospitales, como ocurre en nuestro centro, la hiponatremia es una patología que no pertenece a ninguna especialidad concreta, por lo que estos pacientes suelen acabar ingresados habitualmente en servicios generalistas como Medicina Interna. Demostración de ello, fue en un registro europeo y americano de hiponatremia (n = 3087 sujetos, 225 centros), se objetivó que el 60 % de la muestra estaban ingresadas en servicios generalistas (138). Por todo ello, junto con la polivalencia de los internistas y el perfil senil y polimedicado común de los pacientes con

hiponatremia (139), estas unidades de hospitalización suponen un escenario idóneo para analizar este trastorno.

En España no se ha realizado estudios observacionales prospectivos en servicios de Medicina Interna que hayan analizado globalmente esta alteración hidroelectrolítica, por lo que estamos ante el primer trabajo de este tipo. Generalmente, los estudios publicados se han centrado en patologías concretas, las más habituales han sido insuficiencia cardiaca (140), hepatopatía crónica (141) y neoplasia (122); descripción de una estrategia terapéutica concreta para este trastorno (142), consecuencias de la propia hiponatremia (143) o descripción de casos clínicos como forma de presentación de una patología o un efecto secundario de un medicamento (144).

La muestra de este estudio, multicéntrico de ámbito autonómico, incluye un total de 501 pacientes con hiponatremia (o al ingreso o durante el mismo) de servicios de Medicina Interna de Andalucía durante un periodo de casi dos años y medio. Los pacientes se recogieron a través de cortes de prevalencia quincenales, salvo en fechas festivas. Los pacientes proceden de 5 hospitales, pero la gran mayoría pertenecía al centro que lideró el proyecto que fue el Hospital Virgen del Rocío. Concretamente este hospital reclutó entorno al 70 % de la muestra.

En los siguientes epígrafes discutiremos detalladamente por partes, y siguiendo el orden de los resultados, los principales hallazgos, fortalezas y limitaciones del estudio.

1. Características de la muestra

1.1. Datos sociodemográficos

La población de la muestra se caracterizó por ser de una edad avanzada estando la media en casi 72 años donde ligeramente predominó el género femenino. Más del 50% de la muestra correspondía a pacientes cuya edad estaba comprendida entre los 71-90 años. En dicho intervalo se observó mayor edad en las mujeres frente a los hombres, de hecho, sólo predominó este sexo en la franja de edad menor a 50 años. Estos datos coinciden con otro estudio realizado en servicios de Medicina Interna en España (Estudio RECALMIN), donde se obtuvo una edad promedio de 74 años y se observó un aumento proporcional de mujeres cuando se compararon los datos con años previos (135). También en la misma línea, en el registro europeo y norteamericano de hiponatremia, el rango de edad que predominó fue la edad mayor o igual a 75 años con un 35 % de la muestra (138). En otro trabajo como fue el Estudio de Rotterdam basado en una muestra poblacional, se demostró que la prevalencia de hiponatremia fue mayor en sujetos ≥ 75 años (11,6%) (100). Por tanto, podemos concluir, que la hiponatremia es más común en los sujetos de edad avanzada.

En la literatura es frecuente relacionar la hiponatremia con las personas mayores (145) (146). En estos individuos es habitual que existan diversos factores relacionados con cambios inevitables en la fisiología del envejecimiento que predisponen a este trastorno (139). Entre ellos se encuentran el deterioro de la capacidad excretora de agua atribuida principalmente a la reducción de la tasa de filtración glomerular, alteraciones en la producción de hormonas claves como la vasopresina, la aldosterona o el péptido natriurético auricular. Sin embargo, la hiponatremia no se explica sólo por el envejecimiento, ya que, es poco común en personas mayores sanas y su presencia sugiere la presencia de enfermedad/es u otros factores externos que altere los mecanismos homeostáticos (147). Es sabido, que este tipo de pacientes son con más frecuencia, pluri-patológicos y polimedicados, condiciones a su vez relacionada con este trastorno (136).

Por otro lado, en las últimas décadas estamos observando un cambio paradigmático en el perfil de pacientes que ingresan en el hospital. Los avances sanitarios de las últimas décadas en la prevención, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades, han reducido significativamente la morbimortalidad relacionada sobre todo con enfermedades cardiovasculares y las neoplasias. Además, es éticamente aceptable aplicar en estos pacientes técnicas invasivas que mejoren la morbimortalidad con un riesgo asumible, como la angioplastia coronaria o la aplicación de un tratamiento quimioterápico (148). La consecuencia es una constante y elevada proporción de personas cada vez de mayor edad. De hecho, ya no es excepcional tener pacientes ingresados nonagenarios. En el año 2021 supuso una proporción del 1.21 % de la población general según los datos del Instituto Nacional de Estadística, lo que supone el doble que 20 años atrás, el cual fue del 0.53% (149).

Por tanto, teniendo en cuenta el envejecimiento de la población, la mayor susceptibilidad de los ancianos a desarrollar trastornos electrolíticos y la comorbilidad asociada a estos sujetos, es esperable que este trastorno tenga una importancia creciente en los próximos años.

1.2. Prevalencia

En este estudio descriptivo, la prevalencia de hiponatremia hipotónica en servicios de medicina interna fue del $8,32 \pm 7,20$ %, subiendo a $8,69 \pm 5,19$ % en el Hospital Virgen del Rocío, siendo el centro que más pacientes reclutó para este trabajo. Este dato se encuentra por debajo de los publicados (115), aunque la prevalencia informada en los diferentes estudios es muy variada porque dependiente del tipo de estudio, la población estudiada, así como el dintel bioquímico de sodio usado para definir la hiponatremia. En la siguiente tabla se recoge diferentes estudios donde se analizaron la prevalencia de esta alteración hidroelectrolítica, demostrando unos datos muy heterogéneos.

Tabla 40. Principales estudios de prevalencia de la hiponatremia.

Estudios	Prevalencia	Nivel de sodio	n	Muestra	Tipo estudio
<i>Hawkins et al.</i> (145)	28.2 %	< 136 mmol/l	120.137	Hospitalaria, Unicéntrico (Malasia)	Retrospectivo
<i>Lu et al.</i> (150)	32.5 %	< 135 mmol/l	6.539	M. Interna Unicéntrico (Suiza)	Retrospectivo
<i>Rudnay et al.</i> (115)	6.9 %	< 130 mmol/l	1.230	M. Interna Unicéntrico (República Checa)	Retrospectivo
<i>Pottier et al.</i> (115)	12.1 %	< 136 mmol/l	-	M. Interna Multicéntrico (Francia).	Transversal
<i>Rivas-Rubio et al.</i> (139)	23.7 %	< 135 mmol/l	260	Unidad geriatría de agudos (España)	Prospectivo
<i>Potasso et al.</i> (151)	7.2 %	< 135 mmol/l	1.995	Ictus Multicéntrico (Suiza)	Retrospectivo
<i>Atilia et al.</i> (152)	28.1 %	< 135 mmol/l	172	Infección SARS-CoV2 Unicéntrico (Italia)	Casos y controles

Probablemente, la razón de la baja prevalencia de nuestro estudio se pueda explicar por varios factores. En primer lugar y seguramente el principal, la osmolalidad sanguínea fue uno de los primeros datos que se recogió tras comprobar que los individuos cumplían con los criterios de inclusión y no con los criterios de exclusión. La osmolalidad sanguínea se obtuvo a través de fórmulas (calculada manualmente por los investigadores o automáticas por los laboratorios) que tenía incluida los niveles de urea. La osmolalidad es la concentración de osmoles por kilo de agua plasmática. En cambio, la tonicidad, denota sólo la concentración de osmoles efectivos (glucosa y sodio), que son los que provoca el movimiento de agua. La urea es un osmol no efectivo porque tiene una elevada permeabilidad y se caracteriza por provocar un aumento de la osmolalidad, pero no de la tonicidad (153). Este fenómeno también ocurre con los alcoholes. Por lo que un paciente con hiponatremia junto con uremia o intoxicación grave por etanol puede tener una osmolalidad sérica normal-alta, pero realmente tener una tonicidad baja y no detectarse (154). En consecuencia, este método usado a través de esta fórmula que tienen en cuenta los valores de urea, seguramente ha podido impedir detectar a un número considerable de hiponatremias hipotónicas con fracaso renal agudo o insuficiencia renal crónica.

Por otra parte, el carácter prospectivo de este trabajo, ha permitido que los investigadores analicen de forma minuciosa la historia clínica de los sujetos candidatos. En estos individuos, además de valorar la osmolalidad, se valoraban los niveles de proteínas totales o hiperlipemia, así como otras sustancias osmóticamente activas diferentes a la glucemia, como puede ser el manitol o las inmunoglobulinas. Elevaciones de estas moléculas dan lugar a una hiponatremia no hipotónica que no son detectadas al analizar la osmolalidad por fórmulas, ya sean manuales o automáticas realizadas por los propios laboratorios. En estos casos los investigadores clasificaban la hiponatremia como no hipotónica. En la gran mayoría de los estudios retrospectivos no describen los valores de la osmolalidad y cuando se recogen no informan si esta se trata de la osmolalidad sérica u osmolalidad efectiva (150) (145). El carácter retrospectivo no permite identificar muchos casos de hiponatremia no hipotónica, por lo que probablemente en esos trabajos todas las hiponatremias detectadas fueron clasificadas y analizadas como hiponatremias hipotónicas. Por consiguiente, consideramos que la prevalencia de estos estudios retrospectivos probablemente esté sobredimensionada.

Otro factor que ha podido contribuir a una menor prevalencia a la notificada en otros estudios, es la paralización de la fase de recogida de datos durante los meses de verano. El reclutamiento finalizaba a finales de junio y se retomaba a principios de septiembre. Sin embargo, existen varios trabajos que relacionan una mayor incidencia de la hiponatremia y un mayor riesgo de hospitalización por hiponatremia durante los meses de verano relacionada con una mayor temperatura exterior (155) (156). Las razones de la mayor prevalencia de hiponatremia durante estos meses se atribuyen a varios factores predisponentes, como un mayor consumo de líquidos hipotónicos, sudoración, un mayor riesgo de situaciones hipovolémicas o incluso se ha planteado como hipótesis de que el aumento de la temperatura exterior es un estímulo para la vasopresina (155).

Por último, otra variable que ha podido contribuir es la ausencia de corrección del sodio según el nivel de proteínas totales. Existen dos métodos para valorar la natre-mia, uno es el método directo y el otro es el método indirecto (157). Generalmente, en los laboratorios de los hospitales se mide a través del método indirecto, y así se lleva a cabo en los centros participantes del presente estudio. El método directo se usa habitualmente en gasometrías y mide directamente los iones. Durante la última década, varios estudios han informado discrepancias entre los métodos indirecto y directo (157) (158), ya que el primer método va a depender de la fracción sólida del suero, que a su vez va a depender fundamentalmente de los niveles de proteínas totales y triglicéridos. En pacientes con hipoproteinemia el método indirecto sobreestima el valor real de la natremia, en cambio, en los pacientes con hiperproteinemia se produce una pseudohiponatremia. En un estudio realizado a 190 pacientes críticos, *Chow et al* (159), se encontró una frecuencia de hipoproteinemia de un 85 % (proteínas totales < 6 g/dl) y una diferencia de sodio sérico entre ambos métodos de 3,5 mmol/L, a expensas de una elevación de sodio sérico determinada por el método indirecto. La prevalencia de

hiponatremia fue menor con el método indirecto al clasificar erróneamente un 27 % de la muestra. La hipoproteinemia es habitual en los pacientes de medicina Interna (edad avanzada, enfermedad aguda grave, desnutrición, hepatopatía...) (136), por lo que es posible que en nuestro trabajo en cierta medida ha existido un infradiagnóstico de hiponatremias hipotónicas por este motivo. De hecho, los niveles medio de proteínas totales en el análisis fueron relativamente bajos, $6,31 \pm 1,01$ mg/dl.

Por todas estas razones, consideramos que en nuestro estudio se ha detectado una prevalencia menor a la esperable. Pero, por otra parte, los datos de prevalencia procedentes de estudios retrospectivos o trasversales probablemente tengan en cierto modo sobredimensionada este indicador por no tener en cuenta las hiponatremias no hipotónicas. En futuros estudios estas condiciones deberían ser consideradas.

1.3. Hiponatremia no hipotónica

Este tipo de hiponatremia no fueron objeto de este estudio, por lo que sus datos no fueron analizados más allá de su prevalencia, la cual en la muestra global fue de $6,7 \pm 4,70$ %. Como se ha explicado en la sección de prevalencia, creemos que esta cifra probablemente esté sobredimensionada por la fórmula de la osmolalidad usada en este estudio. En general, no hay estudios sobre este tipo de hiponatremias que a su vez puede ser explicado por diferentes mecanismos. Además, este tipo de hiponatremia resulta menos importante en la clínica porque no tiene riesgo de edema cerebral (154).

Esta clase de hiponatremia se caracteriza por tener un nivel de sodio bajo, pero una osmolalidad efectiva elevada o normal. A veces, el suero contiene osmoles adicionales que aumentan la osmolalidad y reducen la concentración sérica de sodio al atraer agua del compartimento intracelular. Ejemplos de tales osmoles incluyen glucosa, manitol y glicina (absorción de fluidos de irrigación durante cirugía urológica o ginecológica) (49). Generalmente, la principal causa de este tipo de hiponatremia en la práctica clínica es debido a la hiperglucemia, esta sustancia transloca agua desde las células al espacio extracelular y provoca hiponatremia por hipertonicidad. Habitualmente, cada 100 mg/dl en el nivel de glucosa, el sodio sérico disminuye aproximadamente 1.6 mmol/l, aunque a medida que el nivel de glucosa sérica aumenta a más de 400 mg/dl, la disminución de sodio puede aproximarse a 2.4 mmol/l (49). En nuestra muestra se observa que los niveles medio de glucemias son $117,66 \pm 40,11$ mg/dl, lo que indica que la clasificación entre hiponatremia hipotónica y no hipotónica teniendo en cuenta los niveles de glucemias estuvo bien establecida.

1.4. Estancia hospitalaria

La estancia hospitalaria de nuestro trabajo obtuvo una media de 14 días, sin diferencias relevantes según el tipo de hiponatremia considerando el estado volémico. Si comparamos estos datos con la estancia hospitalaria de los servicios de medicina interna

a nivel nacional, hemos obtenido una estancia hospitalaria más prolongada. Concretamente, en el estudio RECALMIN en el año 2017 la estancia media de los servicios de medicina interna de toda España fue de unos 8 días (160). Según datos del Hospital Virgen del Rocío, la estancia hospitalaria media del servicio de medicina interna de este centro se encuentra en torno a 7 días en los últimos años (161). De manera que el resultado obtenido implica casi el doble de días de hospitalización.

Esta estancia hospitalaria más elevada podría ser explicado por dos motivos. El primero, está en relación con la muestra analizada, ya que se trata de sujetos con hiponatremias, ya sea presentes al ingreso o desarrolladas durante el mismo. En multitud de estudios se demuestra que los pacientes con hiponatremia tienen una estancia hospitalaria más prolongada cuando se compara con controles normonatremicos. Ejemplo de ello, fue el estudio de *Lu et al.* (150), donde los pacientes con hiponatremia tuvieron una estancia media de 13.4 ± 0.2 días frente a 10.7 ± 0.2 días en los normonatremicos, $p < 0.001$ o el estudio de *Tzoulis et al.* (162) con una estancia media de los pacientes con hiponatremia de 17 días, por lo que incluso más duradera que la obtenida en este trabajo. En el registro de hiponatremia europeo y norteamericano de pacientes hospitalizados con hiponatremia, obtuvieron una estancia hospitalaria media de 10 días, y este tampoco varió según clasificación de la hiponatremia, según niveles de natremia, diagnóstico ni tratamiento empleado (20).

El segundo de ello, viene en relación con la fecha de ingreso que se definió en el diseño de este estudio. En nuestro trabajo la fecha de ingreso que se acordó fue la fecha que el paciente llegaba al servicio de urgencias. Los pacientes pueden permanecer en estas unidades desde unas horas hasta 72 horas hasta estabilización clínica o en espera de cama en planta de hospitalización. Por lo que, nuestro estudio, además de contabilizar la estancia del propio servicio de medicina Interna, se tuvo en cuenta la permanencia en la unidad de urgencias.

Por último, respecto a este indicador, comentar que la hiponatremia adquirida durante el ingreso obtuvo una estancia hospitalaria mayor frente a la detectada al ingreso, 22,75 días frente a 13,31 días, $p = 0.000$. Este hallazgo puede ser explicado a que esta alteración surja en el contexto de una patología crónica avanzada subyacente que no mejora con las medidas iniciales prescritas o una complicación desarrollada durante el ingreso, por ejemplo, cuadros digestivos como vómitos o diarreas. De hecho, en este grupo fueron más frecuente las hiponatremias hipovolémicas de forma significativa. Ambas situaciones impiden un alta hospitalaria precoz.

1.5. Comorbilidades

En nuestro análisis se demuestra que los pacientes con hiponatremia son sujetos con un elevado número de comorbilidades. La media de comorbilidades fue de 4.5, sólo el 2.7 % no presentaron ninguna comorbilidad y alrededor 85 %

de los sujetos tenían entre 2 y 7 comorbilidades. Si lo comparamos con el promedio de comorbilidades a nivel nacional de medicina interna, $3,3 \pm 1,9$ (160), este grupo de pacientes con hiponatremias tienen mayor número de comorbilidades, similar al paciente crónico complejo, $4,3 \pm 2,2$ (163). Estos hallazgos revelan una asociación de hiponatremia con una mayor carga de enfermedad y alta complejidad (79). Específicamente, las comorbilidades más frecuentes fueron las cardiovasculares con 84.1 % de los pacientes, dentro de estas la hipertensión con un 50.2 %, seguida de la insuficiencia cardiaca con un 32.9 %. Le siguieron las comorbilidades más habituales fueron las endocrino-metabólicas con 60.4 %, destacó la diabetes mellitus con un 37,2%, y la dislipemia con 29,9 %, y en tercer lugar las neuro-psiquiátricas con 40 % de los sujetos. Esto es similar a lo descrito en otros estudios (136).

Los pacientes con edad avanzada y con comorbilidad asociada se han convertido en los últimos años en un fenómeno creciente en el ámbito hospitalario, pero fundamentalmente en los servicios como Medicina Interna (136) (160). Según el estudio RECALMIN el promedio de comorbilidades en estos servicios ha sufrido una elevación de dicho promedio en los últimos años (160). A su vez este perfil de pacientes ha demostrado en la literatura una mayor posibilidad de desarrollar hiponatremia (150). Por ejemplo, en el trabajo de *Mohan et al.* (79) los sujetos comunitarios con más comorbilidades fueron más propensos a tener este trastorno en comparación con aquellos sin comorbilidades (2,26 % frente a 1.04 %, $p < 0.001$).

1.6. Diagnósticos al ingreso

Los diagnósticos clínicos principales más frecuentes de la muestra global fueron insuficiencia cardiaca descompensada con 115 sujetos (23 %), infecciones respiratorias con 65 personas (13.02 %), 42 casos (6.4 %) con patologías oncológicas y 40 (6 %) con el diagnóstico de hiponatremias. Estos datos coinciden con otros estudios realizados en Medicina Interna en España donde la patología cardiaca y la patología pulmonar son los procesos más prevalentes atendidos por los servicios de Medicina Interna (160). En el estudio de *Lu et al.*(150) que analizó pacientes con hiponatremia en Medicina Interna, los diagnósticos más habituales fueron las infecciones respiratorias, la insuficiencia cardiaca y la patología oncológica.

Cuanto se analizó los diagnósticos principales determinados por los clínicos responsables de los pacientes, se observó que estos diagnósticos coinciden con el tipo de hiponatremia definida por los investigadores. En el caso de las hiponatremias euvolémicas, catalogadas como tal por los investigadores, los tres primeros diagnósticos más habituales fueron las infecciones respiratorias, seguido del propio diagnóstico de hiponatremia, y las patologías oncológicas, 32.7 %, 19.6 % y 13.1 %, respectivamente. La etiología de la hiponatremia a su vez puede ser por diversas circunstancias. Según el registro de hiponatremia, de los sujetos ingresados con este trastorno, las principales causas de SIAD fueron las neoplasias malignas, los medicamentos y las infecciones

respiratorias (164). Teniendo en cuenta que la gran mayoría de los casos de hiponatremia euvolémica en la vida real son SIAD (20), estos datos nos apoya que hubo correlación entre los datos recogidos por los clínicos y los investigadores. Respecto a la hiponatremia hipervolémica, los diagnósticos más comunes fueron la insuficiencia cardiaca descompensada (62.4 %) y la hepatopatía crónica (10.1 %), por lo que estos datos también nos indican del paralelismo entre los diagnósticos de los clínicos y el tipo de hiponatremia según volemia registrado por los investigadores. Y en el caso de hiponatremia hipovolémica, las patologías más habituales fueron los cuadros de pérdidas digestivas y la pancreatitis aguda, 20.2 % y 12.9 % respectivamente. Ambas situaciones se caracterizan por una situación hipovolémica.

En relación con los otros diagnósticos (segundo, tercero y cuarto), destacamos que el diagnóstico de la hiponatremia, la cual fue más habitual, nuevamente, en el grupo de individuos con hiponatremia euvolémica frente a los pacientes con hiponatremia hipervolémica e hipovolémica. Posiblemente, en el primer grupo la propia hiponatremia sea más común como motivo de ingreso. En cambio, en los otros dos tipos, es más probable que sea una consecuencia o un reflejo de la gravedad de otra enfermedad que ha implicado el ingreso.

1.7. Natremia en los 12 meses previos

En nuestro análisis se documenta que el 25.3 % de los pacientes se detectaron hiponatremia en el mes previo. En el 19.2 % se detectaron hiponatremia los seis meses previos y el 13.7 % se identificaron hiponatremia alrededor del año previo. Cuando se analizó según el estado volémico, la hiponatremia en el mes previo había ocurrido significativamente más a menudo en pacientes con hiponatremia euvolémica (30,4 %) frente a la hipervolémica (25,3 %) e hipovolémica (24,1 %). A los 6 meses, también fue más significativo en las hiponatremias euvolémicas (22,4 %) frente a la hipovolémica (14,9 %). No siendo significativa la diferencia al año previo. Estos datos refuerzan que en nuestra muestra era más frecuente la hiponatremia crónica en los sujetos euvolémicos. En el registro europeo y americano de hiponatremia, la presencia de hiponatremia previa (aunque no se definió un periodo) ocurrió en el 29 % de todos los participantes, semejante al obtenido en nuestro trabajo, aunque este fue más probable en pacientes con hepatopatía crónica y menos probable en aquellos con SIAD (138).

2. Clasificación de la hiponatremia

2.1. Clasificación etiológica según estado volémico

El tipo más común de hiponatremia documentado en este estudio ha sido la hiponatremia hipervolémica (35.9 %), seguida de cerca tanto de la hiponatremia hipovolémica y la hiponatremia euvolémica (32.7% y 31.11%, respectivamente). Aunque estos

porcentajes no coinciden con otros estudios llevados a cabo con muestras hospitalarias, sí coinciden con otros análisis realizados en Medicina Interna (165). Asimismo, estos datos justifican que la insuficiencia cardiaca es el diagnóstico más prevalente en estos servicios (160). De hecho, según la memoria del Hospital Virgen del Rocío de los últimos años, centro que reclutó un mayor número de pacientes, esta enfermedad fue la causa más común de las altas hospitalarias (161). De modo que, la hiponatremia en los servicios de Medicina Interna es más probable que sea una consecuencia fisiopatológica de otra enfermedad, en vez de motivo único y exclusivo de ingreso, como sí suele ocurrir en las hiponatremias euvolémicas. Por otro lado, los resultados obtenidos también reflejan que estos servicios abordan y tratan a enfermedades de diferentes indoles.

Nuestros investigadores una vez calculado la osmolalidad sanguínea y tras descartar una hiponatremia no hipotónica, procedían a la evaluación global del paciente y a la clasificación según el estado volémico. Los determinantes para esta distinción fueron la historia clínica, la exploración física, los valores analíticos y en ocasiones la respuesta al tratamiento. En la primera de ella se analizaba los síntomas y los signos de la afección que motivó el ingreso, las comorbilidades, los medicamentos, se analizaba la ingesta y pérdida de líquidos o episodios previos de hiponatremia. El examen físico era fundamental para esta clasificación como la presencia de edemas en miembros inferiores, ingurgitación yugular, crepitantes a la auscultación pulmonar, cifras de tensión arterial sequedad de las mucosas oral... Sin embargo, la exploración suelen tener una baja sensibilidad (50-70 %) y especificidad (30-50 %) en el diagnóstico de la hiponatremia, sobre todo en el grupo de hiponatremia hipovolémica (134). Por tanto, en esta valoración se intentaba apoyar con parámetros analíticos, tanto sanguíneos como de orina, que ayudaba a diferenciar las diferentes categorías. Por ejemplo, un nivel de sodio en orina de más de 30 mEq/l en un paciente con hiponatremia hipovolémica sugiere pérdidas de origen renal, mientras que un nivel de sodio de orina menos de 30 mEq/l indica pérdidas de origen digestivo. En esta interpretación era necesario tener en cuenta el uso de diuréticos. Si bien, como veremos en apartados siguientes, el número de pruebas diagnósticas en este trabajo fueron limitados.

Por otra parte, la hiponatremia suele tener un origen multifactorial (166). Por ejemplo, en un cuadro de insuficiencia cardiaca descompensada, además de la reducción de volumen arterial efectivo por el fallo de bomba y la pérdida de líquido al espacio extravascular, esta patología suele acompañarse de fracaso renal agudo que su vez contribuyen a una disminución del filtrado glomerular. Por otra parte, pueden tener prescrito diuréticos como las tiazidas, fármaco que con frecuencia induce esta alteración hidroelectrolítica. Si además la hiponatremia es severa puede manifestarse con vómitos que al mismo tiempo contribuyen al desarrollo de una hiponatremia hipovolémica o euvolémica por elevación fisiológica de ADH. Otro caso sería el paciente con hiponatremia euvolémica por una neumonía. Esta patología a su vez puede descompensar una insuficiencia cardiaca de base y, además, pueden tener prescrito diuréticos. Así pues, en este

trabajo se intentó definir el tipo de hiponatremia según el estado volémico y la etiología predominante.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de hiponatremia que han llevado a cabo esta clasificación, incluido nuestro trabajo, hay que interpretarlo con cautela, porque generalmente, había una pobre determinación de pruebas de laboratorios esenciales para el diagnóstico de cada entidad, además muchos de estudios son de carácter retrospectivo que ha impedido una valoración correcta (138) (116).

2.1.1. Hipervolemia

Según nuestro análisis, la insuficiencia cardiaca fue la etiología más común de los pacientes con hiponatremia hipervolémica (79,4 %), seguido de la hepatopatía crónica (16 %). En estos individuos tienen volúmenes plasmáticos y de líquido extracelular aumentados, pero el organismo percibe una depleción de volumen con la consiguiente elevación de ADH (17) (159).

- **Insuficiencia cardiaca**

La prevalencia de hiponatremia e insuficiencia cardiaca oscila entre 10-30 % de estos pacientes, aunque se ha llegado a registrar hasta el 47.2 % de estos sujetos (167). Diversos estudios han relacionado la presencia de hiponatremia con mayor gravedad y peor pronóstico (168). De hecho, en nuestro trabajo los pacientes con hiponatremia hipervolémica mostraron un mayor número de comorbilidades respecto a las hiponatremias hipovolémicas y las euvolémicas ($5,27 \pm 2,5$ vs $4,00 \pm 2.35$ vs $4,31 \pm 2.05$, $p = 0,000$, respectivamente), así una media de edad más elevada, por lo que probablemente estos sujetos han tenido una mayor carga de enfermedad. En el estudio *Caraba et al.* (167) individuos con hiponatremia e insuficiencia cardiaca, observaron un aumento de la severidad de NYHA de clase funcional, una fracción de eyección (FE) más deteriorada, y unos niveles más elevados de NT-PROBNP. En otro trabajo de *Sato et al.* (169) se demuestra que los pacientes hospitalizados hiponatremicos con insuficiencia cardiaca se encuentran en estado más crítico, requieren más cuidados intensivos y tienen un peor pronóstico en términos de mortalidad. Por tanto, una reducción de la concentración sérica de sodio es paralela a la gravedad de esta patología. A día de hoy aún no se ha determinado si la hiponatremia podría inducir una disfunción miocárdica o si es simplemente supone un cambio fisiopatológico de esta enfermedad (170). En un metaanálisis se demostró que la mejora de la hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardiaca durante la hospitalización se asoció con un menor riesgo de mortalidad por todas causas (RR = 0.65; IC95% [0.53-0.80], $p < 0.01$). Sin embargo, en el ensayo clínico que utilizaron como estrategia terapéutica tolvaptan no demostró que este fármaco concreto redujera la mortalidad. Teniendo en cuenta

toda esta información, a día de hoy se necesitan estudios para determinar los mecanismos exactos que subyacen a la hiponatremia en esta patología y trabajos donde analicen el beneficio de la mejora de la hiponatremia en individuos con insuficiencia cardiaca (170).

- **Hepatopatía crónica**

Respecto a la hepatopatía crónica, aunque fue el segundo diagnóstico más habitual entre las hiponatremias hipervolémicas y ser una alteración hidroelectrolítica común en estos sujetos(123), no fue usual en nuestro registro. Sólo se registró como etiología en 31 (16 %) de los 501 pacientes de la muestra. Esto va en consonancia con los estudios realizados en servicios de Medicina Interna en España, donde la hepatopatía crónica no estuvo entre los diagnósticos más frecuentes (135).

En estos sujetos existe una variedad de factores que pueden contribuir al desarrollo de la hiponatremia. El determinante más importante es la vasodilatación sistémica, que produce una marcada reducción de la resistencia vascular sistémica con la consiguiente reducción de la presión arterial media que su vez conduce a la activación de la ADH. Por otra parte, también puede influir la disminución de la presión oncótica. (18).

Como hemos comentado, la hiponatremia es prevalente en individuos con cirrosis. En un estudio prospectivo multicéntrico que involucró a 997 pacientes en 28 unidades hepáticas, la prevalencia de una concentración sérica de sodio inferior a 135, 130, 125 y 120 mEq/L en pacientes con cirrosis y ascitis fue del 50, 22, 6 y 1 % respectivamente (123) . Se ha relacionado los niveles de ADH con la severidad de la cirrosis, y, por tanto, el grado bioquímico de la hiponatremia es paralelo a la severidad de la enfermedad hepática. En consecuencias, la hiponatremia es un marcador pronóstico en estos individuos (171). De hecho, tras diversos estudios que demostraron que este trastorno es un predictor independiente de mortalidad (171), el sodio se ha incluido en la herramienta MELD, conociéndose a esta nueva versión el MELD-Na (171). El MELD es un índice pronóstico utilizado para valorar la gravedad de la cirrosis hepática que se correlaciona con la mortalidad a tres meses. Desde el año 2002 se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera de trasplante hepático, ya que su determinación no está influida por valoraciones subjetivas. En la era previa al MELD-Na, los sujetos con hiponatremia se asociación con mayor riesgo de mortalidad en la lista de espera y a una menor probabilidad de trasplante. Con la introducción del MELD-Na, los resultados de los pacientes con hiponatremia han mejorado a través de tasas de mortalidad más bajas en la lista de espera y tasas de trasplante más elevadas (172) (173).

- **Enfermedad renal crónica**

En nuestro trabajo su frecuencia fue muy baja (sólo 7 individuos), a pesar de ser una entidad relevante en los servicios de Medicina (135). Posiblemente, la fórmula usada para calcular la osmolalidad plasmática impidió que se reclutara un mayor número de sujetos. Los pacientes con ERC tienden a desarrollar hiponatremia debido al deterioro de la capacidad de excreción de agua libre. Estos sujetos se caracterizan por tener una osmolalidad de la orina suele estar cerca a la osmolalidad del suero.

Los estudios epidemiológicos han relacionada la hiponatremia con una mayor mortalidad por todas las causas en individuos con ERC (174). En el estudio de *Waikar et al.* (174) por cada aumento de 4 mmol/l en el nivel de sodio inicial se asoció con un riesgo 19-28 % menor de mortalidad por todas las causas en pacientes con hemodiálisis. En otro estudio retrospectivo con adultos con enfermedad renal crónica avanzada, se observó que la hiponatremia por debajo de 130 meq/l en el trimestre anterior a la transición a terapia renal sustitutiva, se asoció a mayor riesgo de mortalidad, 54% más frecuente (HR 1.54; IC95% [1.34 - 1.76], $p < 0.005$) tras el inicio de la terapia renal sustitutiva, a pesar de la corrección de la hiponatremia con el inicio de la diálisis (175). El mecanismo exacto de la hiponatremia en el riesgo de mortalidad en pacientes con ERC sigue sin quedar claro. Nuevamente, se desconoce si es un reflejo de la gravedad o la hiponatremia juega un papel en la mortalidad. Por otra parte, apenas hay estudios que evalúen si la corrección de la natremia en estos individuos podría mejorar los resultados.

2.1.2. Hipovolemia

La hiponatremia hipovolémica fue el segundo tipo de hiponatremia más común en este trabajo. En este grupo de pacientes, la etiología más habitual fueron las pérdidas digestivas (36.9 %) seguido del síndrome febril o sepsis (20.5%) y la pancreatitis aguda (13.7 %). Es común ingresar en los servicios de Medicina Interna pacientes con sintomatología digestiva aguda, como síndromes diarreicos o vómitos de corta evolución, que ocasionan deterioro del estado general y/o deterioro de la función renal (135). En estos individuos se produce una depleción tanto de agua como de sodio corporal que conlleva a la secreción de vasopresina. En este grupo fueron causas pocas comunes, la hemorragia digestiva, desnutrición calórica-proteica, diuréticos o la insuficiencia suprarrenal primaria. Probablemente, porque en estos pacientes tuvieran un diagnóstico principal u otra etiología que justificara en mayor medida la hiponatremia.

Respecto a la desnutrición, hay trabajos donde se ha observado que en los individuos con desnutrición, la hiponatremia es una alteración

hidroelectrolítica frecuente (176) (166) e, incluso, ha demostrado ser un predictor pronóstico independiente en estos sujetos (177).

En cuanto a la insuficiencia suprarrenal primaria, también conocida como enfermedad de Addison, consiste en una incapacidad de las glándulas suprarrenales para producir cortisol y se trata de una patología infrecuente (178). El diagnóstico es difícil ya que los signos clínicos son inespecíficos y aparecen de forma progresiva e insidiosa con el tiempo y puede ser aún más difícil de diagnosticar en los pacientes ancianos (179) (182). El signo clínico más frecuente y dominante es la astenia, en cambio, la hiponatremia es el signo bioquímico más constante. Este trastorno se debe a la pérdida de sodio ligada al déficit de aldosterona y a la hemodilución secundaria a la elevación de ADH inducido por el déficit de cortisol (180). Por lo tanto, debido a la forma de presentación con signos y síntomas inespecíficos, la edad avanzada de nuestros individuos junto con la necesidad de disponer de unos niveles de cortisol plasmático bajos (menos de 3 mcg/dl a primera hora de la mañana), estos factores han podido implicar que esta entidad haya pasado desapercibida para los clínicos e investigadores. De ahí la baja frecuencia de patología endocrina en este trabajo (sólo 3 sujetos).

En nuestro trabajo no se consideró el hipoaldosteronismo, causa de hiponatremia hipovolémica. Es una entidad que puede pasar desapercibida y, de hecho, no se consideró a la hora del diseño de este estudio. Esta entidad puede detectarse en hasta un 3,8 % de los pacientes hospitalizados, la mayoría de ellos de edad avanzada. Es característico que los pacientes presenten tan solo hiperpotasemia, pero cuando hay una hipovolemia, la elevación de la ADH puede inducir una hiponatremia. Para su diagnóstico es necesario descartar la insuficiencia suprarrenal primaria y obtener un gradiente de potasio transtubular (GKTT) disminuido (menos de 7 mmol/l) (51).

2.1.3. Euvolémica

La hiponatremia euvolémica fue el tercer tipo de hiponatremia más frecuente en este estudio con un 31,33 % de la muestra. La gran mayoría de estos pacientes fueron SIAD (95,5 %), al igual que sucede en otros estudios (20). Sin embargo, nuestros resultados deben interpretarse con cautela ya que no se disponían de todos los datos necesarios para diagnosticar estrictamente de SIAD (26). Además, muchos autores no engloban la hiponatremia euvolémica por vómitos o dolor en este síndrome, sino que los consideran una elevación fisiológica de ADH. En nuestro trabajo estos pacientes se incluyeron dentro del SIAD. Por otra parte, sólo se notificaron 4 casos de polidipsia primaria, dos casos insuficiencia suprarrenal secundaria y un único caso de hipotiroidismo severo

- **Hipotiroidismo**

Su prevalencia es rarísima, se estima que para producir una hiponatremia significativa la TSH debe subir por encima de > 50 mU/l y generalmente con síntomas o signos de mixedema (181). La gran mayoría de nuestros pacientes tenían solicitado TSH y el valor medio fue $2,10 \pm 6,56$ mUi/l, por lo que indica que la mayoría de los sujetos incluidos en este análisis presentaba este parámetro en rango de la normalidad. Por otro lado, la asociación entre hipotiroidismo y la hiponatremia es bastante débil. Muchos autores han cuestionado esta correlación y sugieren que, en el caso de hiponatremia en individuos con hipotiroidismo, otras entidades que afecten a la homeostasis del agua deban ser descartadas (vómitos, fármacos...)(181).

- **Polidipsia primaria**

El diagnóstico de polidipsia está basada en una ingesta excesiva de agua que excede la capacidad del riñón para excretar agua y a una osmolalidad urinaria por debajo de 100 mmol/kg (153). En una revisión reciente con 590 sujetos con esta patología, se notificó una gran prevalencia de morbilidad psiquiátrica, principalmente trastornos del espectro de la esquizofrenia. Las razones del consumo excesivo fueron debido a la polidipsia psicógena, la mediana de la ingesta de agua fue de 8.0 L/día y el sodio sérico promedio fue de 118 mmol/L (182). En nuestro trabajo, esta entidad ha sido inusual. Este resultado puede ser explicado por la propia baja incidencia de esta entidad (182). Igualmente, una baja tasa de diagnóstico por parte de los clínicos ha podido contribuir, teniendo en cuenta que sólo 17 sujetos se solicitaron la osmolalidad en orina, parámetro fundamental para el diagnóstico de esta entidad. Además, como hemos comentado, esta entidad suele ocurrir en pacientes con antecedentes enfermedades psiquiátricas, teniendo en cuenta que en todos los centros participantes disponen de una planta de hospitalización de esta especialidad, era esperable que estos individuos ingresaran en estas unidades.

- **Insuficiencia suprarrenal secundaria**

En la insuficiencia suprarrenal debido déficit ACTH o panhipopituitarismo, se produce un déficit de cortisol que en condiciones normales inhibe la liberación de ADH. Al igual que la enfermedad de Addison, se trata de una patología infra-diagnosticada y en muchas ocasiones pasa desapercibida para los clínicos, sobre todo en las fases iniciales, ya que su presentación inicial suele ser inespecífica. De hecho, en una cohorte grande, prospectiva y bien definida de hiponatremia euvolémica en un centro terciario, la insuficiencia suprarrenal secundaria no diagnosticada se presentó en el $3,8$ % de los casos diagnosticados inicialmente como SIAD (78). En nuestro trabajo el número de determinaciones de cortisol

que se solicitaron fue muy bajo, concretamente fueron 14 determinaciones en total, por lo que es posible que en algún paciente este diagnóstico haya pasado inadvertido por los clínicos. Por otra parte, aunque su incidencia es algo mayor que la insuficiencia adrenal primaria, sigue siendo baja (183). Se debe sospecharse particularmente en pacientes que desarrollan hiponatremia después de condiciones neuroquirúrgicas o la interrupción del tratamiento con glucocorticoides a largo plazo (184).

- **SIAD**

La secreción de vasopresina en el SIAD es inapropiada porque se produce independientemente de la osmolalidad sanguínea o del volumen circulante efectivo (184). Este síndrome puede aparecer en multitud de patologías y circunstancias. En nuestro registro fueron las siguientes y en el siguiente orden: patología pulmonar, los medicamentos, las neoplasias, el dolor, idiopático, patología neurológica, infecciones y náuseas. Estos datos fueron similares a otros estudios anteriores donde se analizaron las etiologías más comunes de esta entidad en un ámbito hospitalario (164). No fue sorprendente que la patología respiratoria fue la causa más frecuente, cuando es conocido que las infecciones respiratorias supone la segunda causa de alta hospitalaria en servicios de Medicina Interna (135). En la literatura es ampliamente conocida la asociación de SIAD con patologías respiratorias (119), se ha demostrado su asociación con infecciones respiratorias víricas, bacterianas, tuberculosas o la reciente infección por SARS-CoV2 (119) (185) (186).

Respecto a los fármacos, aunque nuestro trabajo no analizó por grupo de fármacos, los investigadores tuvieron en consideración esta etiología cuando la hiponatremia se desarrollaba tras una prescripción reciente (menos de 4 semanas) y sobre todo si procedía de algún fármaco clásico inductor de hiponatremia. En diferentes estudios se ha revelado que los grupos de medicamentos más habituales asociados a este síndrome son las terapias antidepresivas, antiepilépticas, antipsicóticas, los diuréticos, fundamentalmente tiazidas, y agentes anti-neoplásicos (30). Es conocido que la hiponatremia inducida por fármacos suele ocurrir en las primeras semanas, especialmente en la primera semana, después de la primera dosis o en el contexto de cambio de dosis (187). Por tanto, se debe alertar a los médicos a controlar el nivel de sodio sérico, especialmente unos días después de la prescripción de fármacos inductores de hiponatremia.

Analizando los fármacos inductores de hiponatremia de nuestro trabajo, en el análisis descriptivo se observó que en el grupo de hiponatremias euvolémicas, a pesar de no ser el grupo con mayor comorbilidad, se objetivó una mayor prescripción de dichos medicamentos (78,4 %). Concretamente, los diuréticos tiazídicos estuvieron prescrito en el 20,9 % en este grupo. Los antidepresivos

estaban prescritos en el 18,3%, siendo el grupo de antidepresivo más común los ISRS. Los fármacos antiepilépticos estuvieron prescritos 15,7 %, siendo la carbamazepina una de las más habituales. Y los antipsicóticos se registraron 5,9 %, y el más habitual fue el haloperidol. Por lo que estos datos corroboran que estos pacientes presentaron con mayor frecuencia hiponatremias euvolémicas secundaria a estos fármacos.

En relación con los antidepresivos, los dos antidepresivos con mayor notificación de SIAD son el citalopram y duloxetina (164) (188). Los experimentos con animales mostraron que tanto la serotonina como la noradrenalina estimulan la secreción de ADH (189) . Los antidepresivos asociados con menos frecuencia son los tricíclicos, bupropion, mirtazapina, y trazodona (188) (187). En cuanto a los antiepilépticos, en la literatura se ha publicado repetitivamente que los fármacos oxcarbazepina y carbamazepina son los más habituales asociados con este síndrome (164) (187). El grupo con la asociación más débil son los antipsicóticos (187), siendo los antipsicóticos clásicos el subgrupo con mayor número de notificaciones de este trastorno (190) (164). Respecto a los diuréticos, aunque clásicamente pertenecen al tipo de hiponatremia hipovolémica, la hiponatremia por tiazida puede manifestarse a través de un estado depleción de volumen o un estado euvolémico, siendo esta última la más frecuente (191). Especial mención a esta clase de diuréticos, porque la hiponatremia inducida por estos fármacos es una de las principales causas de hiponatremia inducida por medicamentos que requieren ingreso hospitalario (67). Se ha propuesto hiponatremia inducida por tiazidas como una entidad diferente a SIAD (192). Es más común en mujeres, ancianos y personas de bajo peso corporal, aunque se sugiere una predisposición genética (191). En nuestro trabajo esta distinción no se tuvo en cuenta, pero en el caso de que un paciente tuviera signos clínicos y de laboratorio de euvolemia con inicio reciente de tiazida, se clasificó como una hiponatremia euvolémica por SIAD por fármacos. En cuanto a los diuréticos de asas, existe una creencia por parte de los clínicos de correlacionar estos fármacos con la hiponatremia, no obstante, diversos estudios han demostrado su efecto protector (193). Más bien es más probable que la condición subyacente que motiva la prescripción la que lo favorece, efecto similar ocurre con los inhibidores de la aldosterona (193). Este mecanismo protector se explica porque los diuréticos de asa ejercen su efecto bloqueando el cotransportador Na-K-Cl en el asa de Henle ascendente, reduciendo así la reabsorción de estos electrolitos. Esto conduce a una mayor excreción renal de sodio, pero también agota el gradiente osmótico medular, lo que reduce la capacidad de reabsorción de agua en el sistema de conductos colectores (193).

La hiponatremia es una anomalía electrolítica común en la práctica oncológica. En nuestro trabajo en el 23.7 % de los individuos con hiponatremia

euvolémica tenían una neoplasia activa, siendo el tumor más habitual el de pulmón. En nuestro estudio se catalogó de hiponatremia euvolémica por SIAD de origen oncológico tras haber descartado una hiponatremia hipovolémica por pérdidas digestivas, comunes por el propio tumor o la terapia antineoplásica; o descartar una hiponatremia euvolémica por fármacos antineoplásico. Se trata de un factor pronóstico negativo de esta patología (122). La hiponatremia en el paciente con cáncer generalmente está causada por una alteración en la excreción de agua en el contexto de una producción ectópica de ADH por el propio tumor o por los efectos de los medicamentos anticancerosos (122). La neoplasia de pulmón de células pequeña es el tumor más frecuentemente relacionado con el SIAD seguido por las neoplasias de cabeza y cuello (31).

2.2. Clasificación según sintomatología

2.2.1. Manifestaciones durante el ingreso

Las manifestaciones de la hiponatremia dependen de la rapidez de desarrollo, la cronología y la gravedad bioquímica de este trastorno. Los síntomas van desde leves e inespecíficos hasta graves y potencialmente mortales. En nuestro análisis más del 50 % de los pacientes presentó algún síntoma durante el ingreso relacionado con la hiponatremia. Concretamente, en 265 sujetos (52,8 %) se detectaron algún síntoma o signo relacionado con esta alteración hidroelectrolítica. No obstante, la mayoría de los expertos de hiponatremia cuestionan la ausencia de sintomatología en presencia de esta alteración hidroelectrolítica (51). En sujetos con hiponatremia mantenida, incluso leve, se ha demostrado una mayor frecuencia de trastornos relacionados con la marcha (98), de la esfera mental (97) y un deterioro de la calidad ósea (114). No obstante, en este trabajo este tipo de signos y síntomas se ha catalogado en otro grupo de manifestaciones diferentes al cual describimos en otro apartado.

Los síntomas de la hiponatremia son muy inespecíficos y éstos también pueden ser inducidos por otras entidades. Cuanto menos pronunciado sea el grado bioquímico de hiponatremia, más precaución se debe tener al considerar que la hiponatremia es la responsable de los síntomas. Esta sintomatología poco específica puede condicionar el porcentaje de pacientes con síntomas en este trabajo y justificar el porcentaje variado en los diferentes estudios publicados (182) (116) (190).

En nuestro análisis obtuvimos que 230 personas (45,9 %) manifestaron sintomatología de carácter moderadamente graves y 117 sujetos (23,4 %) fueron de carácter grave. En un estudio retrospectivo realizado en una planta de hospitalización de Medicina Interna se registró que los síntomas más frecuentes fueron los síntomas digestivos, de los cuales incluyeron las náuseas, los vómitos y la pérdida de apetito; seguido de los síntomas neurológicos, en los que se incluyeron los mareos, la

desorientación, la cefalea y las convulsiones; y, por último, los síntomas musculares que incluye astenia y debilidad en miembros inferiores (235). En nuestro trabajo, las náuseas se detectaron en 160 sujetos (31,9 %), la confusión en 122 individuos (24,4 %) y la cefalea en 70 personas (14,0 %). Éstos fueron catalogados como hiponatremias moderadamente graves según sintomatología. Por otro lado, los vómitos fueron hallados en 75 sujetos (15 %), el distrés respiratorio en 17 (3,2 %), la somnolencia en 65 (12,8 %), la convulsión en 5 (1 %) y un bajo nivel de consciencia profundo en 4 individuos (0.6 %). Y estos últimos fueron definidos como hiponatremias graves. Teniendo en cuenta estos hallazgos, en nuestro estudio, también los síntomas digestivos fueron los más habituales y, en segundo lugar, los neurológicos.

Los síntomas que en este apartado se analizan, se deben en gran medida al edema celular a nivel cerebral. La hiponatremia produce un estado de hipotonicidad que conlleva un movimiento de agua desde el espacio extracelular hacia el interior de las células (49). A mayor grado de edema cerebral, los síntomas serán más severos, ejemplos de ello son los vómitos, el distrés respiratorio, un marcado bajo nivel de consciencia o las convulsiones. De hecho, este último signo ocurren comúnmente en pacientes con hiponatremia con niveles extremadamente bajos, habitualmente menos 110 mmol/l, así como antecedentes previos de convulsiones (134). Si el grado de edema cerebral es significativo, el aumento de presión intracraneal puede provocar enclavamiento cerebral y con ello la muerte del individuo. Por esta razón, ante cualquier paciente con síntomas severos es indicación de suero hipertónico urgente y de esta forma evitar esta complicación (49). A partir de las 48 horas se pone en marcha unos mecanismos de adaptación que implica la salida de agua de las células cerebrales, es por eso que a partir de ese periodo los pacientes pasan a estar “asintomáticos”. A partir de ese periodo, se desarrollan los síntomas de la hiponatremia crónica.

Según la guía europea, la sintomatología se clasifica en moderadamente graves y graves según el grado de edema cerebral (49). Los investigadores propulsores de este trabajo, utilizaron esta guía como referencia para las diferentes clasificaciones, entre ella la de sintomatología. Esta guía se publicó en el año 2014, año en el que desarrollo la propuesta de este trabajo. No obstante, existe multitud de trabajos que clasifican los síntomas de la hiponatremia en otras categorías diferentes al aquí aplicado. Ejemplo de ello, fue un grupo expertos de hiponatremia a nivel nacional compuesto por endocrinos, nefrólogos e internistas, que clasificaron los síntomas en leves, moderados y severos (52).

Cuando se analizó los datos teniendo en cuenta el estado volémico los síntomas fueron más frecuentes de forma significativa en las hiponatremias euvolémicas frente al resto de grupos. Este hallazgo se puede explicar por varios motivos. En primer lugar, por lo común, este tipo de hiponatremia va asociado a un nivel bioquímico

más bajo, de hecho, así se recoge en nuestro trabajo que el 41 % se presentó un nivel por debajo 125 mmol/l. Por tanto, fue el grupo con mayor número de sujetos con niveles bioquímicos por debajo de dicho dintel. Generalmente, cuando más bajo son los niveles bioquímicos, mayor grado de edema cerebral y, por consiguiente, mayor grado de sintomatología. En segundo lugar, las hiponatremias euvolémicas son con frecuencia la condición única de ingreso. De hecho, en este grupo, el segundo diagnóstico principal más común fue la propia hiponatremia. Al no presentar paralelamente otras condiciones, es más probable relacionar la sintomatología a la propia hiponatremia y no a otras patologías como puede suceder en las hiponatremias hipervolémicas o hipovolémica.

En la muestra global, como se ha recogido previamente, las náuseas fue el signo más habitual y también fue más frecuente en el grupo euvolémico, aunque este no fue significativo estadísticamente, no obstante, cercano a la significación entre el tipo euvolémico y la hipovolémica. Los vómitos fueron también más comunes en el grupo de euvolémico, siendo significado cuando se comparó con las hiponatremias hipervolémicas. Los síntomas neurológicos fueron todos más comunes en el grupo euvolémico y siendo todos significativamente estadístico, salvo el bajo nivel de consciencia severamente profundo, posiblemente por un número de individuos muy bajo.

2.2.2. Manifestaciones de la hiponatremia crónica

Cuando la hiponatremia hipotónica se mantiene en el tiempo, se produce en el cerebro pérdidas de osmolitos orgánicos (mioinositol, glutamato, taurina...) y agua de las células cerebrales. Esta respuesta es la responsable de las manifestaciones en estas circunstancias, en vez del edema cerebral. Durante mucho tiempo se ha considerado que la hiponatremia crónica es una afección benigna y, a menudo, no se investiga ni se trata adecuadamente (184). Pero, en las últimas dos décadas, se ha demostrado que un nivel bajo de sodio mantenidamente bajo juega un papel potencial en el deterioro neurocognitivo, motor y en la calidad ósea que en muchas ocasiones pueden pasarse por alto fácilmente (97) (114).

En nuestro trabajo estas manifestaciones se registraron en 110 individuos (21,9%) de todos los pacientes analizados. Sin embargo, estos datos hay que interpretarlo con cautela, ya que no se utilizó ningún cuestionario estandarizado para evaluar estas alteraciones. Además, muchos de estos signos y síntomas pueden ser explicados perfectamente por otros motivos. Por ejemplo, las alteraciones en la marcha o caídas por un problema osteoarticular.

Al igual que sucedió con los síntomas “agudos”, estos son más habituales de forma significativa en las hiponatremias euvolémicas. Esto puede ser explicado porque en este tipo de hiponatremia tuviera un porcentaje más elevado de pacientes

con hiponatremias crónicas, concretamente fueron 92 % frente a 75 % de la hipovolémicas y 87 % de las hipovolémicas. Además, por lo común, las hiponatremias hipervolémicas o hipovolémicas suelen ser una consecuencia de un proceso patológico subyacente y éste, generalmente, se resuelve en el tiempo, por ejemplo, un cuadro de insuficiencia cardiaca descompensada o un cuadro de diarreas agudo producido por una infección vírica.

- **Deterioro cognitivo**

En nuestro trabajo la detección de deterioro cognitivo y el déficit de concentración fue en general poco habitual, 7,8 % y 7,2 %, respectivamente. Posiblemente, por las razones ya comentadas, en el diseño de este trabajo no se contempló cuestionarios para evaluar estos síntomas. Estas manifestaciones fueron más frecuentes y de forma estadísticamente significativo en el grupo de hiponatremias euvolémicas. Como hemos comentado, en este tipo de hiponatremia es más común la hiponatremia crónica y, por consiguiente, mantenida en el tiempo.

Diferentes estudios han asociado la hiponatremia con el deterioro cognitivo (97) (194). Uno de los primeros se publicó en 2006 por *Renneboog et al.* (98) que evaluó la función neurocognitiva analizando el tiempo de respuesta a 8 estímulos visuales y auditivos. Este encontró que el tiempo medio de respuesta fue de 673 +/- 182 milisegundos (ms) en hiponatremia y de 615 +/- 184 ms en pacientes con sodio normal, $p < 0,001$. Más recientemente, *Brinkkoetter et al.* (194) han demostrado que un aumento del sodio plasmático de al menos 5 mmol/L en pacientes > 70 años conduce a mejoras en las puntuaciones cognitivas (*Mini Mental State Exam*), así como mejores puntuaciones en el índice de independencia (índice de Barthel) en comparación con controles eunatrémicos. El mayor efecto se observó en pacientes con hiponatremia euvolémica. Por otra parte, en los ensayos SALT-1 y SALT-2 que evaluaron la eficacia del tolvaptan frente placebo, se demostró una mejoría significativa en los cuestionarios que evaluaban la esfera mental (109). Incluso, hay autores que han relacionado la hiponatremia con el desarrollo de demencia (195). No obstante, a día de hoy se necesitan más estudios que demuestren esa asociación, así como la mejoría de la esfera mental tras la corrección de la natremia.

- **Alteraciones de la marcha y caídas**

En nuestro estudio nuevamente estas manifestaciones fueron poco comunes, 15 % de alteraciones de la marcha y 11,8 % de caídas, no obstante, fueron las más frecuentes en este grupo de sintomatología crónica. Posiblemente, que estos síntomas sean más fáciles de detectar por parte de pacientes y familiares, contribuyendo a este ligero aumento de notificación. Las hiponatremias euvolémicas fueron de nuevo el grupo que más se describieron estas alteraciones, siendo significativamente

frente a las hipervolémicas e hipovolémicas en el caso de las alteraciones de la marcha y sólo significativa frente a hipovolémicas en el caso de las caídas.

Cada vez hay mayor evidencia de que la hiponatremia crónica, está relacionada con un aumento de la incidencia de caídas (73) (106). *Renneboog et al.*(98) fueron de los primeros en evaluar las caídas y la marcha en individuos con hiponatremias. Éstos encontraron que los sujetos con hiponatremia crónica moderada (sodio sérico 126 +/- 5 mEq/L) se cayeron hasta 67 veces más que los controles normonatremicos tras ajustar otros factores de riesgo de caídas ($p < 0,001$). También mostró que los pacientes con hiponatremia mantenida revelaron mayor inestabilidad en la marcha en tándem (1336 +/-320 mm frente 1047+/-172 mm; $p = 0.03$) (98). En 2018 se publicó un metaanálisis de 15 estudios que incluyeron 2.329 pacientes hiponatremicos, en el cual se describió que esta alteración se asocia con un riesgo significativamente mayor de caídas en sujetos hospitalizados (OR = 2,44 [1,97 - 3,02]). Además, el análisis mostró que el riesgo de caídas fue mayor en aquellos estudios que consideraron la hiponatremia con un valor de corte más bajo de sodio (110). Estos datos, así como otros demuestran que la hiponatremia tiene un verdadero impacto en la función motora (194). Sin embargo, actualmente, seguimos sin contar con grandes estudios intervencionistas que evalúen si la corrección de la hiponatremia mejoraría los resultados de los sujetos con este trastorno. El único ensayo clínico aleatorizado sobre hiponatremia y caídas, fue realizado por *Peyro et al.*(196) con hiponatremias potencialmente inducida por fármacos, demostró que en el grupo de intervención (ajuste de medicación), además de la normalización de la natremia, también observó la reducción significativa de las caídas (75 % [19 -99 %] frente 0 % [0-52 %]; $p = 0,048$).

- **Osteoporosis y fracturas**

En nuestro análisis estas sintomatologías fueron las menos habituales de todas, sólo el 6,6 % de detectó fracturas óseas y 4.3 % osteoporosis. Esta última entidad se sabe que está infradiagnosticada (113) y además este diagnóstico con frecuencia no se recoge entre los antecedentes personales de las historias clínicas de los pacientes por parte de los clínicos, razones que han podido contribuir a la baja notificación de estas entidades. Nuevamente los antecedentes de fracturas y osteoporosis fueron más comunes en el grupo de hiponatremia euvolémica, aunque sólo salió significativo cuando se comparó con la hiponatremia hipovolémica.

También se ha demostrado que la hiponatremia en sí misma puede tener un impacto negativo sobre el metabolismo y la integridad ósea (197). Los estudios muestran que un nivel bajo de sodio favorece reabsorción ósea e inhibe la osteogénesis (134). Es conocido que el hueso sirve como almacén de sodio potencialmente movilizable durante los periodos prolongado de hiponatremia hipotónica. *Barsony et al* (112), en un estudio de ratones demostraron que los osteoclastos son las células diana en el hueso en el contexto de una hiponatremia mantenida. En este trabajo se

observó cambios en la expresión genética que respaldan el crecimiento y la diferenciación de osteoclastos estimulando la osteoclastogénesis y la reabsorción osteoclástica (112). Por lo que se ha planteado la hipótesis de que la hiponatremia favorece un aumento de la resorción ósea y un aumento de la actividad y el número de osteoclastos en un intento de preservar la homeostasis del sodio a expensas de la integridad estructural del hueso. Más tarde, *Verbalis* con el objetivo de extrapolar estas observaciones en humanos, evaluaron los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)-III en EEUU e informaron un OR de 2,85 para la asociación de hiponatremia y osteoporosis en cadera (99). Este análisis de 2010 fue la primera demostración de que la hiponatremia crónica induce una reducción sustancial de la masa ósea en humanos.

Por otra parte, es sabido que la asociación entre hiponatremia y osteoporosis depende del valor de la natremia y del tiempo, es decir, una hiponatremia más severa y crónica conllevan más riesgo (113). Asimismo, se ha planteado que la osteoporosis desarrollada por la presencia de hiponatremia mantenida, pudiera ser reversible. Así se describe en un caso clínico de un varón joven con osteoporosis asociado a hiponatremia que se resolvió tras la corrección de hiponatremia al cabo de varios meses (114).

En cuanto a las fracturas, se ha observado un mayor riesgo de fracturas en los pacientes con hiponatremia (100), probablemente debido a las alteraciones neurológicas asociadas con este trastorno (194), la inestabilidad de la marcha (97), una mayor frecuencia de caídas (106), así como la osteoporosis inducida por la propia hiponatremia (99). En el estudio de Rotterdam, uno de los primeros estudios que puso de manifiesto esta asociación, se indica que esta alteración hidroelectrolítica se relaciona con un aumento de 1,4 veces de fracturas no vertebrales y a un aumento de 1,8 veces de las fracturas vertebrales durante los 7,4 años de seguimiento (100). En esta misma línea, en el metaanálisis llevado a cabo por *Corona et al.* (110) con 2.329 sujetos con hiponatremia de 15 estudios, la presencia de esta alteración se asoció con un mayor riesgo de fracturas, particularmente fracturas de cadera (OR = 2,00; [1,43; 2,81]).

2.3. Hiponatremia según cronología

En nuestro estudio la mayoría de las hiponatremias se definieron como crónicas por parte de los investigadores (84,2 %). Según la guía europea, la hiponatremia aguda es aquella de menos de 48 horas de evolución. En cambio, la crónica se define a la hiponatremia de más de 48 horas de evolución o si la hiponatremia no se puede clasificar, salvo evidencia clínica o amnésica de lo contrario (49). Teniendo en cuenta esta última descripción, hubo una mayor tendencia a clasificar la hiponatremia como crónica, ya que la gran mayoría no se podía establecer la cronología. De hecho, en nuestro trabajo la gran mayoría de las hiponatremias agudas ocurrieron durante la hospitalización (74,9

%), puesto que en estas circunstancias se disponen los medios necesarios para una monitorización bioquímica estrecha. No obstante, atendiendo a los síntomas de gravedad, fundamentalmente los individuos con síntomas severos, estos sujetos deberían haber sido catalogados como hiponatremias agudas. Este tipo de síntomas suelen reflejar la presencia de edema cerebral, lo que indica que aún el cerebro no le ha dado tiempo a la adaptación rápida (a partir de las 48 horas). Sin embargo, en nuestro estudio, de los pacientes con síntomas severos sólo 11 (9,5 %) se definieron como aguda. Estos hallazgos nos indican que hubo una tendencia por parte de los investigadores a sobrediagnosticar la hiponatremia crónica, posiblemente motivado por la ausencia de controles analítico previo al ingreso.

2.4. Hiponatremia según niveles bioquímicos

En nuestro análisis la hiponatremia más frecuente fue la leve (43.3 %), seguida de la moderada (29.4 %) y, por último, la grave (27.7 %). Estos datos coinciden con otros trabajos observacionales realizados en sujetos con hiponatremia en Medicina Interna, donde se objetiva una proporción cada vez menor a medida que desciende la natremia en sangre (85). Estos datos nos indican los dos perfiles de pacientes que ingresan en Medicina Interna por hiponatremia. Por una parte, cuando la hiponatremia es la patología principal o una condición de similar importancia a otra entidad (como neoplasia o una neumonía), siendo en tales casos, generalmente, una hiponatremia bioquímicamente más profunda. Estos individuos suelen coincidir con las hiponatremias euvolémicas. Por otro lado, la hiponatremia como forma de presentación de otra enfermedad principal, siendo su vez menos relevante, ya que se presenta con unos niveles bioquímicos leves-moderados. En estos individuos son más probables las hiponatremias hipervolémicas e hipovolémicas.

3. Comparación por grupo de pacientes

3.1. Hiponatremia al ingreso frente a hiponatremia durante el ingreso

Los mecanismos subyacentes a la hiponatremia desarrollada durante la hospitalización y la hiponatremia al ingreso, así como sus características son probablemente diferentes. En nuestro estudio, la prevalencia de hiponatremia adquirida en el hospital fue del 15,36 %. Una cifra parecida registró el estudio de *Lu et al.* (150) que analizó 6.539 hospitalizaciones en planta de hospitalización de Medicina Interna observando un paciente de cada diez tenían hiponatremia adquirida en el hospital.

En este análisis la hiponatremia durante el ingreso fue más frecuente en varones. El grupo predominante fue la hipovolémica ($p < 0.005$). Además, la mayoría fueron bioquímicamente leves y de cronología aguda. Estos sujetos al estar en un régimen de hospitalización, se realiza una vigilancia bioquímica frecuente, por lo que era esperable que

en este grupo de pacientes el porcentaje de individuos con hiponatremias de cronología aguda fuera elevado. Se asociaron estadísticamente significativamente con un aumento de la estancia hospitalaria de 22,75 días frente 13,31 días; $p = 0,000$. Y fue llamativo un aumento de la probabilidad de fallecer en estos pacientes 23,3 % frente 13,0 %; $p = 0,001$. Estos hallazgos son similares a los publicados en otros estudios previamente donde se demuestran que este suceso está asociada a la prolongación del ingreso y un aumento de la mortalidad hospitalaria. (150).

Consideramos que la hiponatremia desarrollada durante el ingreso, puede ser un marcador de un evento transitorio o la consecuencia de un empeoramiento de una enfermedad crónica, que habitualmente es la que ha motivado el ingreso. Por ejemplo, un cuadro agudo de pérdidas digestivas, un empeoramiento de un cuadro de insuficiencia cardiaca o simplemente una situación de estrés que conlleva a un aumento de la liberación de ADH (cirugías, malas noticias...). También puede contribuir la prescripción de suero hipotónico. Aunque teniendo en cuenta que un gran porcentaje de estos pacientes fueron hipovolémicos, es probable que predominara el primer mecanismo.

3.2. Hiponatremia al alta frente a normonatremia al alta

La mayoría de los estudios anteriores se han centraron en conocer el impacto del sodio sérico al ingreso o durante el mismo. Pero las consecuencias de la hiponatremia al alta han sido limitadas. Fundamentalmente, la presencia de esta alteración hidroelectrolítica al alta hospitalaria se ha estudiado en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, donde se ha demostrado que la presencia de este trastorno se asocia a peores resultados clínicos (198) (169). En este trabajo se registró en el 33,13 % de la muestra global, cifra menor al observado en el registro de hiponatremias, en el cual más de las tres cuartas partes de los pacientes fueron dados de alta todavía hiponatrémicos (20).

Estos pacientes tenían unos valores medio en el momento de alta de 130,81 mmol/L. Destacaron por observarse una natremia más baja al ingreso 127,62 mmol/L frente 129,02 mmol/L de aquellos que se fueron con normonatremia ($p = 0,049$), así como un valor mínimo más descendido. Por lo que estos hallazgos nos indica que cuanto más bajo son los niveles de sodio al ingreso o durante el ingreso, mayor probabilidad de persistir la hiponatremia al alta hospitalaria. Eran con frecuencia euvolémicos, seguido de hipervolémicos. La presencia de trastorno al alta, por una parte, puede reflejar un manejo terapéutico inadecuado, como puede predominar en el primer grupo. Pero, por otra parte, puede indicar gravedad de una enfermedad subyacente, como suele suceder en el segundo tipo. Presentaban un número más elevado de comorbilidades con una media de 5,18 frente 3,97, ($p = 0,000$). Eran sujetos que se registraron más síntomas respecto a los pacientes sin hiponatremia al alta hospitalaria, por lo que podemos suponer que se trataron de individuos con unos niveles bioquímicos más profundos y de mayor gravedad sintomática.

Hay pocos estudios que hayan analizado la repercusión a largo plazo de la hiponatremia al alta de forma general como en este trabajo. En nuestro análisis se asoció de forma significativa a una mayor mortalidad al año (38 % frente 27 %, RR 1,69; IC 95 % [1,11-2,58], $p=0,014$). Recientemente, en el estudio de *Thongprayoon et al.*(199) tras ajustar los posibles factores de confusión, la mortalidad al año fue significativamente mayor en los pacientes con hiponatremia (HR 1,43; IC 95% [1,30-1,57]). Asimismo, en nuestro análisis estas personas tenían más probabilidad de persistir esta alteración al año. En cambio, no hubo diferencia en la tasa de reingresos, aunque hay trabajos que han demostrado que la presencia de alteración al alta se ha asociado con reingresos precoces a 30 días (150). Por tanto, sobre la base de estos hallazgos y de estudios anteriores, la corrección de la hiponatremia durante la hospitalización, incluso en pacientes con hiponatremia leve, es deseable para reducir la mortalidad a largo plazo.

4. Mortalidad

La hiponatremia se asociada sistemáticamente a un aumento de la mortalidad, incluso con valores bioquímicos leves (95) (11) (179). La mortalidad se ha estudiado fundamentalmente en pacientes con patología cardíaca, insuficiencia renal, hepatopatía crónica y cáncer (169) (200) (122). Pero, existen pocos datos sobre el impacto pronóstico de la hiponatremia en poblaciones más amplias y heterogéneas como sucede en los servicios de Medicina Interna. No obstante, en nuestro trabajo al no tener un grupo control no se pudo calcular el impacto real. El porcentaje de exitus de la muestra global durante el episodio de ingreso fue del 15,16 % (76 sujetos). Estos datos estuvieron por debajo de otros trabajos publicados como el de *Correia et al.*(201) en el cual la mortalidad fue del 27,0 % o el de *Sturdik et al.*(81) con un 22 %, en cambio, fue similar a un estudio que analizó el manejo de la hiponatremia en Reino Unido (162). Esta diferencia de las tasas de mortalidad puede depender a su vez de varios factores, como el tipo de estudio, de la población o del entorno estudiado (85).

A día de hoy las razones de esta asociación sigue sin estar bien identificada. No se sabe si los pacientes fallecen “con” en lugar “de” hiponatremia. Por un lado, se plantea que las patologías crónicas subyacentes sean las responsables del exceso de muerte, ya que éstas pueden modular los niveles séricos de sodio tras la activación de las vías neurohormonales, como la secreción de la ADH (202). Esta explicación está respaldada por diversos estudios que demuestran que la hiponatremia con valores bioquímicos leves-moderados tienen mayor mortalidad respecto a unos niveles profundos (150) (95). En 2011, *Chawla et al.*(96) utilizando datos de 45.693 pacientes ingresados fueron uno de los primeros que pusieron de manifiesto que la naturaleza de la enfermedad subyacente explicaba mejor la mortalidad, en vez de la gravedad bioquímica. Por otro lado, otros estudios han sugerido que la hiponatremia en sí misma también contribuye directamente a una mayor mortalidad. En estudios experimentales, se ha demostrado que la

hiponatremia tiene un efecto directo sobre la función de los miocitos (101). Asimismo, se ha planteado que las concentraciones de sodio pueden tener un papel importante en el mantenimiento de los gradientes eléctricos a través de las membranas celulares (98).

En la línea de lo expuesto previamente, en la literatura se ha publicado dos tipos de relación. Por una lado, fundamentalmente basado en datos históricos, se demuestra una asociación lineal con unas tasas de mortalidad más altas, de hasta el 50 %, en pacientes con hiponatremia profundas (203) y tasas de mortalidad del 80 % en pacientes con síntomas neurológicos que no recibieron un tratamiento activo (204). Pero en la última década, se ha cuestionado esta relación lineal. Varios estudios han encontrado que el riesgo de mortalidad aumenta a medida que el sodio sérico disminuye; pero por debajo de 120 mEq/L los pacientes tienen un riesgo de mortalidad más bajo (205) (96). La explicación de esta paradoja puede ser debida por varios motivos. En primer lugar, en muchas ocasiones parte de las hiponatremias profundas son inducidas por etiologías reversibles, por ejemplo, fármacos o patologías respiratorias, y éstas tienden a resolverse tras actuar sobre el origen. En segundo lugar, una natremia bioquímicamente más profunda los clínicos a menudo suelen considerarla con mayor frecuencia frente a hiponatremias con unos niveles más leves. Además, generalmente están asociados a síntomas más graves. Así se demostró en nuestro trabajo, ya que se objetivó que los pacientes con hiponatremias bioquímicamente profundas y con síntomas graves se consideraron con mayor frecuencia este trastorno, se solicitaron más pruebas complementarias y hubo un porcentaje más elevado de tratamiento. En tercer lugar y en el marco del segundo punto, creemos que cada vez hay más conciencia por parte de los clínicos sobre esta alteración, aunque aún lejos de un manejo óptimo. Sobre todo, ocurre con la indicación del uso de hipertónico para tratar la hiponatremia con síntomas graves. Por lo que consideramos que el impacto del tratamiento activo de este tipo de hiponatremia puede estar reduciendo la tasa de mortalidad secundaria a hiponatremias graves. De hecho, *Garrahy et al.* (206) en un hospital con clínicos con amplia experiencia de esta alteración hidroelectrolítica y tras un proceso de educación terapéutica, informaron una tasa de mortalidad del 15 % en una serie de 64 pacientes con sodio plasmático < 120 mmol/L (206), siendo este porcentaje menor respecto a las series históricas. Por último, nuevamente esta relación entre mortalidad e hiponatremia dependerá del tipo de estudio y de la población estudiada.

Asimismo en un metaanálisis de 2015 que incluyeron 13.816 pacientes informó, por primera vez, que la mejora del sodio plasmático en pacientes hiponatremicos se asociaba con una disminución de la tasa de mortalidad general (OR 0,57, $p = 0,002$), y persistió a los 12 meses (105). Si bien este informe proporcionó la primera evidencia de un posible beneficio en la mortalidad del tratamiento de la hiponatremia crónica, no se puede extrapolar una relación causa-efecto a partir de los datos de este análisis (184). Por consiguiente, y ante esta incertidumbre fisiopatológica sobre la mortalidad, se necesitan más estudios para analizar esta cuestión.

4.1. Mortalidad según volemia

Este enfoque de clasificación también tiene implicaciones pronósticas, ya que hay evidencia de datos recientes de que los resultados varían según el estado del volumen. En nuestro trabajo se ha demostrado que los pacientes con hiponatremia euvo-lémicos fallecen menos respecto a los otros dos grupos de forma significativa (RR 0.44; IC95% [0.24 – 0.82], $p = 0.09$). En este sentido, Cuesta *et al.* (207) demostraron tasas de mortalidad más altas para la hiponatremia hipervolémica e hipovolémica, en comparación con las euvo-lémicas por SIAD. Teniendo en cuenta estos hallazgos, se sugiere que las afecciones médicas subyacentes que han provocado la alteración de la homeostasis del agua están implicadas en mayor medida en la mortalidad de estos individuos.

4.2. Mortalidad según niveles bioquímicos

En nuestro trabajo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grados bioquímicos. Pero, como ya hemos comentados, algunos estudios sí han detectado diferentes tasas de mortalidad según el nivel bioquímico. Por ejemplo, en el trabajo de Lu *et al.* (150) demostraron una asociación entre la severidad de la hiponatremia y la mortalidad, obteniendo una mayor mortalidad en la hiponatremia leve (95). Otros, sin embargo, han registrado datos contradictorios o simplemente no han conseguido detectar diferencias estadísticamente significativa (208). Nuevamente, esta discrepancia creemos que depende de varios factores como el contexto donde se analice, la experiencia de los clínicos o la patología analizadas.

4.3. Mortalidad según sintomatología

En nuestro trabajo, la hiponatremia con síntomas graves no se demostró significación estadística respecto a la mortalidad. Como ya hemos mencionado, las hiponatremias más profundas y por consiguiente con síntomas más graves, no siempre está asociado a mortalidad (96). Además, es posible que la aplicación de medidas terapéuticas por parte de los clínicos en estos sujetos disminuyera el riesgo de mortalidad. De hecho, según el análisis descriptivo un 82,9 % de los sujetos con hiponatremia con síntomas graves recibieron algún tratamiento para intentar subir la natremia.

4.4. Mortalidad según cronología

Tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa entre la mortalidad de estos grupos. Aunque como ya comentados en apartados previos, resulta difícil extraer unas conclusiones firmes de este grupo. Ante la falta de analíticas recientes previas, hubo una mayor tendencia por parte de los investigadores a considerar la hiponatremia como crónica y, por tanto, hubo una tendencia al sobrediagnóstico de este grupo.

4.5. Otros factores asociados a mortalidad

- **Natremia**

En cuanto al momento de desarrollo de la hiponatremia, cuando ésta se desarrolla durante el ingreso estuvo asociado a un aumento de mortalidad de forma significativa. En apartados previos ya se ha analizado esta cuestión (150). Por otra parte, los niveles mínimos de sodio durante la hospitalización también se relacionaron con este resultado clínico adverso, mientras que el sodio sérico basal no tuvo un impacto pronóstico sobre la mortalidad, estos hallazgos fueron observados en otros estudios (151). Por otro lado, en este trabajo la presencia de hiponatremia al alta mostró ser un predictor independiente de mortalidad a largo plazo (al año), por lo que este dato refuerza los posibles beneficios a largo plazo de la corrección.

- **Comorbilidades**

Multitud de estudios han demostrado que la presencia de hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardiaca estaba asociado a mortalidad (169) (198). En nuestro trabajo se demuestra que la presencia de insuficiencia cardiaca crónica entre las comorbilidades estaba asociado a un aumento de la mortalidad de forma significativa. La hepatopatía crónica, aunque no fue estadísticamente significativa, estuvo cerca de la significación estadística. Sin embargo, diversos estudios publicado han relacionado esta patología con la mortalidad, incluso con otras complicaciones como son la encefalopatía hepática (124). Lo mismo ocurrió con la enfermedad renal crónica. Era esperable que la presencia de una neoplasia activa estuviera también asociado a un aumento de mortalidad significativa frente aquellos que no lo tenían. La hiponatremia en los pacientes con neoplasia se ha asociado con peores resultados clínicos y peor calidad de vida (121) (122).

Otro de los factores asociados a la mortalidad, fue el uso de diuréticos. No obstante, establecer la causalidad no es tan sencillo. Los diuréticos de asa como los inhibidores de la aldosterona, se utilizan para tratar enfermedades asociadas con la hiponatremia hipervolémica (insuficiencia cardíaca congestiva o hepatopatía crónica). Teniendo en cuenta que la presencia de insuficiencia cardiaca estaba asociada a mortalidad de forma significativa, no así la hepatopatía, pero muy cercano a la significación estadística, consideramos que probablemente la condición subyacente que motivaron la prescripción estos tratamientos fueron los reales causantes del aumento de buscarla mortalidad.

5. Manejo de la hiponatremia

5.1. Manejo diagnóstico de la hiponatremia

Tanto la elección de los estudios diagnósticos como la prescripción de los diferentes tratamientos, se dejaba en manos de los clínicos responsables de los pacientes, ya que uno de los objetivos de este trabajo fue evaluar como los médicos internistas manejaban esta alteración hidroelectrolítica.

En nuestro trabajo la mención de esta alteración hidroelectrolítica por parte de los clínicos en las historias clínicas de los pacientes fue 18.8 %. En este sentido, en un estudio que analizó a más de 2 millones de altas hospitalarias de Medicina Interna en España, el diagnóstico de hiponatremia sólo estuvo codificado el 1.5 %. Respecto a las pruebas complementarias, la gran mayoría de los sujetos no se pidieron exámenes por parte de los clínicos para evaluar este trastorno, concretamente en el 87,42 % no se pidieron ninguna prueba para aclarar el origen. Las dos determinaciones más frecuentes y más específicas de la evaluación de la natremia, fueron el sodio en orina y la osmolalidad en sangre, pero sólo hubo 57 y 52 peticiones, respectivamente. En cambio, las dos menos comunes fueron la osmolalidad en orina (17 solicitudes) y el cortisol en sangre (14 peticiones). Todos estos datos nos indican la escasa sensibilización de los médicos internistas hacia este trastorno

A pesar de que su detección es sencilla y de su impacto negativo, en general, el manejo subóptimo de la hiponatremia está muy extendido, así se constató en este estudio y también está registrado en otros trabajos previos similares (106). Ejemplo de ello, fueron los datos obtenidos en el registro de hiponatremia que evaluó el manejo diagnóstico y terapéutico de la hiponatremia euvolémica e hipervolémica en diversos entornos hospitalarios del mundo real. En este trabajo destacó que sólo el 27 % de los SIAD diagnosticados por el clínico se habían confirmado adecuadamente con todos los criterios diagnósticos (20). Otro ejemplo de ello, fue el estudio llevado a cabo en tres hospitales de la NHS (*National Health Service*) de Reino Unido, donde sólo el 23 % tenían mediciones de la osmolalidad en sangre, el sodio en orina se determinó en menos de un tercio de los casos o la etiología de la hiponatremia no se notificó en más de la mitad de los individuos incluidos

5.1.1. Según estado volémico

Atendiendo a la volemia, el grupo con más pruebas complementarias fueron los sujetos con hiponatremia euvolémica y la que menos la hipovolémica. Lo mismo ocurrió con la variable de consideración de la hiponatremia por parte de los clínicos, fue más habitual entre los individuos con hiponatremia euvolémica con casi el 50 % de todos ellos. Por lo contrario, la menos habitual fue la hiponatremia hipovolémica (9.8 %). Estos hallazgos pueden explicarse por varios factores, el primer grupo como hemos visto, en la euvolemia suele ser a menudo el motivo de ingreso, se manifiesta

con unos niveles bioquímicos más bajos y con síntomas más severos. En cambio, la hiponatremia hipervolémica e hipovolémica ocurre lo contrario, son hiponatremias que obedecen a otra patología principal, suele presentarse con un nivel bioquímico más elevado y con menos síntomas de gravedad y, por consiguiente, los clínicos suelen darle menos importancia.

En cuanto los valores analíticos, la mayoría de los resultados no fueron estadísticamente significativo, probablemente por el bajo número de sujetos analizados. Pero, destacamos el sodio en orina, puesto que el valor medio fue más bajo en la hiponatremia hipovolémica e hipervolémica frente a la euvolémica. Estos datos nos indican y refuerzan que los pacientes en su gran mayoría fueron bien clasificados por parte de los investigadores. Ya que ante una situación de bajo volumen efectivo como ocurre en la insuficiencia cardíaca o en las pérdidas digestivas, se activa el SRAA y se produce una reabsorción de sodio en orina. En cambio, cuando hay un exceso de agua en el espacio intravascular como sucede en el SIAD, el SRAA está inhibido. No obstante, en esta determinación es necesario tener en cuenta el uso de diuréticos u otras etiologías de pérdidas renales, ya que estos alteran la interpretación de los niveles de sodio en la orina al aumentar la excreción de sodio por la misma.

Especial mención al SIAD, el cual para su diagnóstico requiere cumplir con una serie de criterios diagnósticos (26). Es común que muchos pacientes diagnosticados de SIAD por los clínicos no se solicitan las pruebas esenciales para abordar este síndrome (138). Por ejemplo, en el trabajo de *Tzoulis et al.* (162) encontraron que, en la práctica clínica habitual, solo el 35 % de los pacientes con hiponatremia por todas las causas tenían mediciones basales de cortisol plasmático. En nuestro trabajo obtuvimos un porcentaje incluso aún más bajo, a pesar del diagnóstico diferencial clave con la deficiencia de ACTH, ya que se presenta con un cuadro bioquímico similar. El diagnóstico adecuado de este síndrome requiere la medición de la osmolalidad plasmática y urinaria, así como el sodio urinario, la concentración de cortisol y la hormona tiroidea en casos seleccionados (26). En la gran mayoría de nuestros pacientes diagnosticado por SIAD por los investigadores no tenían medido estos parámetros de laboratorios básicos, y, por tanto, estrictamente no cumplían con los criterios diagnósticos. Lo que indica que la falta de un diagnóstico preciso de este trastorno en Medicina Interna está muy extendida con las consecuencias que puede conllevar tras un diagnóstico incorrecto de esta entidad (30).

Otras pruebas diagnósticas como los niveles de ácido úrico en suero, la fracción de excreción de urea y ácido úrico o la respuesta a suero fisiológico, no fueron evaluados en este trabajo porque estas herramientas diagnósticas no estaban extendidas en la práctica habitual en los centros participantes.

5.1.2. Limitaciones para un manejo diagnóstico óptimo

En diversos estudios se ha demostrado que la falta de un diagnóstico correcto puede tener un impacto potencialmente negativo (184). A pesar de la importancia de evaluar la hiponatremia, ésta práctica es deficiente (49) (27), así se ha demostrado en nuestro estudio. Existen varias barreras que podrían explicar esta inadecuada praxis. En primer lugar, se trata de una alteración hidroelectrolítica compleja en el cual es necesario comprender la fisiopatología (134), conocer las múltiples etiologías que pueden ocasionarla, así como las diferentes clasificaciones, ya que cada entidad requiere un abordaje diferente. Esto, además, apoyado en herramientas diagnósticas poco sólidas y precisas.

Por otra parte, se critica que las dos guías internacionales difieren en algunas de sus recomendaciones básicas, por ejemplo, las directrices europeas no recomiendan tratar la hiponatremia leve sin síntomas significativos con el único objetivo de aumentar la concentración sérica de sodio. En cambio, la guía americana aconseja tratar todas las hiponatremias leves. De igual manera, consideramos que se precisa de una actualización de ambas guías, ya que la última versión de la guía americana fue de 2007 y la europea en 2014. En España no disponemos guías nacionales sobre este trastorno, aunque en 2012 se elaboró un algoritmo de manejo que, fue respaldado por tres sociedades científicas nacionales. No obstante, consideramos que falta difusión, así como ampliación y actualización del contenido. En nuestro trabajo también ha podido influir la ausencia de algoritmos diagnósticos y terapéuticos en los hospitales participantes. En el Hospital Virgen del Rocío a raíz de los datos de este trabajo, en 2019 se publicó un documento con un algoritmo de apoyo (78). Aunque aún sin tener analizado estos datos, consideramos que a partir de éste el manejo de la hiponatremia en este centro ha mejorado de forma notable.

Asimismo, sería práctico disponer de unos criterios diagnósticos más precisos de los diferentes grupos de hiponatremia según volemia y así como una actualización de los criterios del SIAD. Estos se publicaron en el año 1967 (26) y siguen vigente a día de hoy, a pesar de que muchos autores cuestionan algunos de sus criterios diagnósticos, como la determinación de TSH (42).

La ausencia de una especialidad que lidere el manejo de esta materia también contribuye a un manejo deficitario. Además, el bajo número de profesionales expertos en esta materia conlleva a su vez menos formación a otros profesionales. Los datos del estudio de *Garrahy et al.*(206) ilustran los beneficios clínicos del aporte estructurado de especialistas en hiponatremia: subida de los niveles de natremia al alta, una disminución de la estancia hospitalaria, así como una disminución en la mortalidad. Por tanto, sería conveniente un mayor número de profesionales sanitarios expertos en esta alteración hidroelectrolítica que lideren el manejo y la formación.

Otra cuestión que se debate es acerca de que parámetros se debe evaluar inicialmente, si determinaciones analíticas o datos físicos. Las guías clínicas recomiendan la valoración del estado volémico como primer paso en el diagnóstico de hiponatremia (49) (27), sin embargo, la evaluación de la volemia en ocasiones no es fácil, sobre todo entre los casos de hiponatremia hipovolémica y euvolémica. El examen físico suelen tener una baja sensibilidad (50-70 %) y especificidad (30-50%), sobre todo en la hipovolémica (134) (209). Esto puede conllevar errores al inicio del algoritmo. Por este motivo, otros expertos aconsejan iniciar por los parámetros analíticos (51) (78). Ningún estudio ha comparado los 2 enfoques, pero teniendo en cuenta lo expuesto es preferible empezar con las pruebas de laboratorios.

5.1.3. Herramientas diagnósticas novedosas

Como ya hemos comentado, la evaluación de la hiponatremia implica un enfoque global que incluye una cuidadosa anamnesis, valorar signos vitales, datos de laboratorio y un examen físico. Sin embargo, como ya hemos expuesto previamente, no siempre es fácil discernir el estado de líquidos de un paciente (209). Teniendo en cuenta estas limitaciones y la falta de herramientas más exactas para llevar a cabo el abordaje de este trastorno, se plantea otras pruebas no tan conocidas ni extendida en la práctica clínica.

En este contexto, se ha propuesto la ecografía clínica o ultrasonografía en el punto de atención (POCUS, por sus siglas en inglés) como un complemento valioso para la evaluación convencional de pacientes con trastornos complejos de líquidos y electrolitos (210). Recientemente, se ha descrito varios casos de hiponatremia donde se aplicó la ecografía clínica para evaluar la volemia y facilitó el manejo diagnóstico y un tratamiento adecuado de estos pacientes (210) (211). POCUS es un examen de ecografía realizado por el médico responsable del proceso asistencial realizado a pie de cama. Sirve como “prolongación” de los sentidos del médico mejorando la sensibilidad de su exploración física. En la última década, el interés por el uso de la ecografía se ha incrementado, llegando a convertirse en un elemento innovador y una herramienta diagnóstica indispensable que se utiliza de manera rutinaria en muchos ámbitos de la medicina y está constituyendo una mejora de la asistencia clínica (212). Aunque cada vez hay más estudios que avalan y apoyan el diagnóstico de la ecografía clínica en diferentes entidades, en el ámbito de la hiponatremia aún faltan estudios para establecer su utilidad y sobre todo se creen protocolos diagnósticos que ayuden a interpretarlo.

Otra herramienta útil, aunque ya conocida (213), pero no mencionada en la mayoría de las guías ni protocolos de hiponatremia, son los niveles en sangre de la creatinina y urea. *Ruiz-Sánchez et al.*(214) en un trabajo reciente, indican que la detección de pequeños cambios en la concentración de creatinina, aunque permanezca dentro de los límites normales, puede ser útil para la determinación del estado

volémico, fundamentalmente para distinguir la hipovolemia de la euvolemia. Nuestros análisis han obtenido unos resultados en esta línea, se observa que la creatinina y la urea del grupo de hiponatremia hipovolémica e hipervolémica fueron significativamente más altos frente a los pacientes con hiponatremia euvolémica. No obstante, el valor de la urea no ha sido validada en otros trabajos (214). Estos hallazgos se explican porque la hipervolemia y la hipovolémica se caracterizan por un VAE reducido, mientras que la hiponatremia euvolémica se caracteriza por un aumento VAE. Estos últimos pacientes presentan generalmente una reducción de las concentraciones de urea, creatinina, así como de ácido úrico en suero a medida que el sodio disminuye, debido principalmente a un alto aclaramiento y cierto grado de dilución (51). Además, hay que tener en cuenta que las mediciones de creatinina y urea son fácilmente disponibles y los médicos la interpretan fácilmente, por lo que podría ser una herramienta a protocolizar.

Un instrumento pendiente de explorar, podría ser la bioimpedancia eléctrica (BIA) (215), el cual te informa sobre la composición corporal y proporciona un medio validado para determinar el agua corporal total. En 2014 se publicó un estudio, aunque con una muestra muy pequeña, que demostró un nivel de concordancia moderada entre BIA y un grupo de expertos de hiponatremia (más 65 años) (216). Ese instrumento podría ser una opción para optimizar la valoración de la volemia. Además, estas herramientas son cada vez son más portátiles, de bajo coste y de fácil manejo.

Por último, una molécula novedosa en los últimos años es la copeptina, procedente de la escisión enzimática de la vasopresina. A diferencia de la vasopresina esta molécula es más estable, y, por tanto, es más fácil de analizar. Fenske *et al.* (29) encontraron que los niveles plasmáticos de copeptina eran más altos en pacientes con hiponatremia hipovolémica o hipervolémica a diferencia de pacientes con SIAD (104). Esto probablemente refleja una "ganancia de osmorreceptores", fenómeno en el que la angiotensina II amplifica la liberación de vasopresina en el contexto de un volumen sanguíneo arterial bajo efectivo (8) (7). Sin embargo, actualmente, de esta medida no está muy extendida en la práctica clínica y se necesitan más validaciones en otros estudios.

5.2. Manejo terapéutico de la hiponatremia

A pesar de la evidencia de múltiples estudios que muestran las repercusiones negativas a corto y a largo plazo de la hiponatremia (105) (110) (125), los resultados de este trabajo muestra que un porcentaje importante de médicos internistas sigue sin considerar relevante el tratamiento de este trastorno. El 33,1 % de los pacientes que han participado en este análisis fueron dados de alta todavía hiponatremicos. Si bien, hay estudios con peores resultados, como los datos del registro de hiponatremia que

mostraron un 75 % de los individuos con SIAD fueron dados de alta con el sodio por debajo de 135 mmol/l (22). Otro ejemplo, fue el estudio de hiponatremia de la NHS donde el 63,1 % de los sujetos persistían con esta alteración en el momento del alta hospitalaria (162).

En nuestro trabajo el 30,1 % de todos los pacientes con hiponatremia no se optó por ninguna terapia activa frente a este trastorno. Aunque consideramos que el verdadero valor supera esta cifra. Para este análisis se consideró la furosemida como terapia específica para tratar la hiponatremia, por consiguiente, cualquier paciente con insuficiencia cardiaca ha sido considerado como tratado. Lo mismo sucedió con la sueroterapia con suero fisiológico usada en el contexto de un cuadro clínico de pérdidas digestivas de corta duración. Generalmente, no se prescribía para tratar la hiponatremia sino para tratar las consecuencias de las manifestaciones digestivas. Cuando se analizó estos datos, pero sin considerar la furosemida como tratamiento específico, este porcentaje subió a 54,9 %. Cuando además se descartó el suero fisiológico como terapia específica, el porcentaje se elevó hasta 85,7 %. De hecho, el tipo de hiponatremia con menos prescripción de tratamiento fue la hiponatremia euvolémica. Este hallazgo puede ser explicado por dos razones, por una parte, en este grupo de hiponatremia se prescribieron en menor medida los diuréticos y el suero fisiológico, tratamientos que más frecuentemente se registraron en la muestra global. El segundo motivo, como veremos a continuación, en ocasiones la hiponatremia de estos sujetos procede de una causa reversible con mejoría de los valores de la natremia simplemente al tratar el origen que la ocasionó.

En nuestro análisis destacó que el grupo de sujetos no tratados tenían menor comorbilidades de forma significativa. Fueron más habituales las hiponatremias euvolémicas y el diagnóstico más frecuente fueron las infecciones respiratorias. De modo que un porcentaje considerable de estos individuos seguramente se tratasen de SIAD transitorios en el contexto de neumonías. Por otro lado, este grupo de pacientes que no recibieron tratamiento destacaron por haberse registrado menos síntomas y, además, tenían un valor de sodio al ingreso más elevado respecto al grupo que sí recibió tratamiento, 130 frente a 128 mmol/l, respectivamente ($p = 0.000$). Por lo que podemos deducir que a mayor grado de síntomas y más bajo sea la natremia en suero al ingreso, más probabilidad de recibir tratamiento activo. No mostraron diferencia significativa en la estancia hospitalaria, mortalidad ni los datos recogidos al año (mortalidad, persistencia de hiponatremia y reingresos).

5.2.1. Modalidades terapéuticas

- **Suero hipertónico**

El SHT revierte los signos clínicos provocado por el edema cerebral, reduciendo la presión intracerebral y, con ello, el riesgo de hernia cerebral (184). Paralelamente logra un rápido aumento de sodio plasmático durante las primeras horas iniciales. Esta estrategia terapéutica se usó con mayor frecuencia en el grupo de hiponatremia con niveles bioquímicos profundos, en hiponatremias crónicas (sólo se prescribió a una persona de todas las hiponatremias agudas) e hiponatremias con síntomas graves, pero el porcentaje fue bastante bajo respecto al esperado, concretamente fue 18,51 %, 6,4 % y 17,9 %, respectivamente. La evidencia disponible en la literatura sobre el tratamiento de la hiponatremia es limitada, pero en las guías publicadas y en la gran mayoría de los protocolos terapéuticos, indican el uso de hipertónico en el caso de hiponatremia con síntomas graves e hiponatremia aguda con niveles moderadamente bajos (49) (52) (27). A pesar de ello, el porcentaje obtenido en este trabajo fue muy bajo.

En nuestro trabajo no analizó la forma ni la cantidad administrada del suero hipertónico, sino que se recogió únicamente las veces que se prescribió dicha terapia. Las guías y los protocolos coinciden que la mejor forma de administrar este medicamento es a través de bolos, aunque difieren en la cantidad y en el tiempo en el que se debe de administrar (49) (27) (52). Las guías europeas recomiendan la administración de 150 ml de solución salina hipertónica durante un período de 20 minutos, esto puede repetirse dos veces o hasta lograr un aumento del sodio de 5 mmol/L. Si la hiponatremia se presenta con síntomas moderados, se puede administrar un bolo único de 150 ml de solución salina hipertónica (49). En cambio, las directrices americanas, difieren ligeramente. En las hiponatremias graves sintomáticas recomiendan 100 ml en bolo de solución salina hipertónica durante 10 minutos para repetir hasta dos veces más según la respuesta clínica. En pacientes con síntomas moderados, recomiendan una infusión lenta continua de solución salina normal al 3 % a razón de 0,5-2 ml/kg por hora (27). Por otro lado, el protocolo español recomienda terapia de bolos de SHT a razón de 0.5 ml/kg/h si los síntomas son moderados y 1-2 ml/kg/h en el caso de síntomas severos (52). El único ensayo aleatorizado y controlado hasta la fecha publicado que compara la estrategia de hipertónico en bolos frente a una administración continua, demostró que ambas estrategias fueron seguras y eficaces. Sin embargo, la administración en bolos consigue una elevación de los niveles de sodio más rápida, sin asociarse con tasas más altas de sobrecorrección. Además, tuvo una menor tasa de medicamento reductores, como el uso de suero glucosado o desmopresina (53).

- **Otras modalidades terapéuticas: suero fisiológico, RH, urea y tolvaptan**

El suero fisiológico fue la terapia más usada en nuestra muestra, seguida de la furosemida, independientemente del tipo de hiponatremia. Analizando terapias más específicas, la restricción hídrica, fue la medida terapéutica que más veces se

empleó. Respecto a esta última, es poco probable que ésta terapia resulte efectiva si la diuresis es menor a 1.5 l/día, si la osmolalidad de la orina es alta (>500 mOsm/kg H_2O), o si la relación entre las concentraciones de electrolitos en la orina y el plasma es >1 (Formula Furst) (27,52,217), sin embargo, estos parámetros rara vez fueron evaluados en los sujetos participantes. El tolvaptan y la urea fueron tratamientos pocos aplicados en nuestra muestra, 12 y 9, respectivamente. Las razones de esta baja notificación se explican en apartados consecutivos

Los pacientes con hiponatremia crónica tienen menos probabilidades de desarrollar síntomas neurológicos, ya que la adaptación cerebral protege contra el desarrollo de presión intracraneal elevada (184). En cambio, estos individuos tienen un mayor riesgo de otros síntomas, como son el deterioro cognitivo (98), alteración de la marcha (98), caídas (110), osteoporosis (113) y fracturas (114). Debido a estas manifestaciones, cada vez más autores, aunque sin una evidencia sólida, se inclinan a corregir la hiponatremia, incluso en su forma más leve y aparentemente asintomática, debido a su efecto sobre los resultados de salud ya comentados (134). A diferencia de los sujetos con síntomas neurológicos secundarios al edema cerebral, en estos individuos se opta por un aumento más lento de la concentración plasmática de sodio (184).

5.2.2. Según volemia

- **Hiponatremia euvolemia**

Cuando analizamos los tratamientos según estado de volemia, en el grupo de la hiponatremia euvolémica el suero fisiológico fue la terapia que más veces se usó, a pesar de los conocimientos acerca de que esta estrategia se considera ineficaz o contraproducente para el tratamiento del SIAD (51). La segunda terapia más habitual fue la restricción hídrica. Aunque las guías y los protocolos recomiendan la RH como tratamiento de primera línea para el SIAD (49) (27), durante años no hubo datos sobre seguridad y eficacia. En el año 2020 se publicó un ensayo prospectivo aleatorizado realizado en pacientes con SIAD crónico bien definido, que demostró que la RH a 1 L/día fue estadísticamente mejor que "ningún tratamiento", aunque el aumento de la concentración plasmática de sodio fue modesto. Se objetivó un aumento medio en el sodio plasmático de 3 mmol/L durante 3 días y sólo uno de cada cinco pacientes tratados con esta opción terapéutica tuvo un aumento de sodio plasmático de ≥ 5 mmol/L después de 3 días de tratamiento. Además, la proporción de pacientes que lograron un aumento del sodio plasmático ≥ 130 mmol/L después de 3 y 30 días de tratamiento fue del 61 % y el 71 %, respectivamente (218). Los resultados de este ensayo son similares a los observados en el registro de hiponatremia, que mostró un aumento medio diario del sodio plasmático de 1 mmol/L en comparación con 0,4 mmol/L en pacientes que estaban sin tratamiento. El registro también

mostró que el 44 % de los pacientes con RH no lograron corregir el sodio plasmático en ≥ 5 mmol/l después de 3 días (138).

Si bien las mejoras modestas del sodio plasmático y el perfil de seguridad favorable justifican la posición de RH como terapia de primera línea, pero como hemos visto los estudios cuestionan la efectividad de este tratamiento en una proporción significativa de pacientes. Además, a veces es necesario una RH estricta de 500 ml al día, siendo este objetivo extremadamente difícil de cumplir a medio y a largo plazo. Además, la RH no siempre es posible; por ejemplo, en el contexto clínico de un paciente con una desnutrición calórica-proteica de base.

Cuando la RH, no es viable, es necesario acudir a los tratamientos de segunda línea para el SIAD crónico (184). Las guías y la mayoría de los protocolos indican el uso del tolvaptan o la urea como terapia de segunda o tercera línea (49) (27) (52), sin embargo, en este trabajo se muestra que estas terapias se infrutilizan. En un estudio publicado en 2012 que comparó tolvaptan y urea en pacientes con hiponatremia moderada crónica relacionada con SIAD concluyeron que tenían una eficacia similar, tanto en seguridad como tolerancia (62).

En nuestro trabajo sólo 7 sujetos con euvolemia fueron tratado con urea, este número bajísimo de individuos no permitió extraer unas conclusiones firmes. Este fármaco es un agente osmóticamente activo que aumenta la excreción urinaria de agua libre (58). Habitualmente 30 g de esta molécula (500 mOsm/L) se asociada con una excreción de agua de 1 L (134). En 1981 *Decaux et al.*(58) demostraron por primera vez la utilidad de este fármaco para subir la natremia. En un estudio reciente retrospectivo no controlado comparó los resultados en pacientes tratados con urea frente aquellos tratados por otros medios. El tratamiento con urea produjo un aumento estadísticamente significativo del sodio plasmático después de 24 horas (2,5 mmol/l frente a 0,5 mmol/l en el grupo sin urea; $p < 0,05$) (61) (184). En otro estudio reciente, se ha demostrado la utilidad de estos fármacos en pacientes con SIAD de origen oncológico alcanzado al mes la eunatremia en el casi 80 % de los pacientes (219). La casos de sobrecorrección registrados con este tratamiento es muy baja (219) (220) y no hay casos descritos de SDO.

El tolvaptan puede revertir de manera eficiente el efecto antidiurético de la ADH al unirse competitivamente a los receptores de vasopresina V2, lo que aumenta el aclaramiento de agua libre (108). En nuestro trabajo las hiponatremias euvolémica sólo recibieron este tratamiento en 9 sujetos, cifra muy baja a lo esperable. A pesar de que en los grandes ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, SALT1 y SALT2, se demostró que tolvaptán produce un aumento efectivo de la concentración plasmática de sodio a los días 4 y 30 en pacientes con hiponatremia euvolémica e hipervolémica, en comparación con los pacientes del grupo placebo (108). A los 30 días se demostraron la normalización de los niveles de

sodio en el 66.6 % de los pacientes que recibieron tolvaptan frente al 26.8 % de los pacientes que no lo recibieron ($p < 0.05$).

Las directrices europeas desaconsejaban específicamente el uso de tolvaptán, debido a la preocupación por la sobrecorrección de la hiponatremia (49). Sin embargo, los autores optaron por no analizar específicamente tolvaptan, si no que analizaron conjuntamente todos los vaptanes. En el estudio SALT se notificó una sobrecorrección en el 1,8 % de los pacientes tratados con tolvaptán y ningún paciente presentó síntomas de desmielinización osmótica (108). Sin embargo, estudios posteriores de vida real informaron tasas mucho más altas de sobrecorrección, entre 3 y 25 % pacientes (221). Esta sobrecorrección es más probable con niveles bioquímicos más profundo (184). A pesar del riesgo de sobrecorrección, ante la mejoría clínica esperable con la subida de la natremia, consideramos beneficioso la prescripción de estos tratamientos específicos. Asimismo, estos medicamentos han demostrado reducir la estancia hospitalaria y con ello, los costes económicos (64). A pesar de todo ello, así como las recomendaciones del empleo de dichas moléculas en las directrices internacionales y nacionales (49) (27) (51), en nuestros hospitales estos tratamientos apenas de usan.

Otras opciones terapéuticas recogidas en los protocolos, son la ingesta de cloruro sódico combinados con furosemida (20-40 mg/día), ambos promueven la excreción de agua. Sin embargo, en un ensayo clínico aleatorizado abierto publicado recientemente con 92 pacientes, mostró que la adición de furosemida +/- cloruro sódico a la RH no benefició a la corrección del sodio ($p = 0.70$) (59). En nuestro análisis nuevamente el número de prescripciones de estas terapias fueron muy bajas, en los sujetos con euvolémicos se registraron 12 prescripciones de furosemida y 1 cloruro sódico.

- **Hiponatremia hipovolémica**

El reemplazo de volumen con solución salina isotónica y el manejo específico de la causa subyacente forman el enfoque para el manejo de la hiponatremia hipovolémica (27) (49). En nuestra muestra más del 90 % de estos individuos recibieron suero fisiológico. En ocasiones, la corrección de la hipovolemia elimina el estímulo para la secreción de ADH, lo que da como resultado una acuaresis rápida que puede conducir potencialmente a una corrección excesiva y, por lo tanto, se requiere una monitorización cuidadosa en este perfil de sujetos.

La comida puede ser una alternativa viable a los medicamentos, especialmente en casos de manejo ambulatorio e hiponatremia hipovolémica. Además, los alimentos suponen una alternativa más económica y sabrosa y, todo ello favorece la adherencia (222). En la tabla 41 se recogen los mE/l de sodio según el tipo de medicamento o alimento. No obstante, se necesitan más estudios para evaluar las

diferencias entre la administración intravenosa, la tableta oral de cloruro sódico y la suplementación dietética. En nuestro trabajo esta opción no se contempló, sólo se registró las tabletas de cloruro sódico orales. Además, el número de prescripciones de esta opción terapéutica fue muy bajo, exactamente sólo 3 Individuos lo recibieron en total, siendo más común en las hiponatremias hipervolémicas.

Tabla 41. Contenido de sodio de las diferentes opciones terapéuticas y alimentos.

Medicamento o alimento	mEq/l sodio
Suero fisiológico 1 L	154
Tableta de cloruro sódico	17
Caldo de pollo 1 L	160
Concentrado de pollo (10 g)	84

Datos obtenidos del departamento agricultura de EEUU.

- **Hiponatremia hipervolémica**

Una combinación de restricción de líquidos y diuréticos de asa, además de antagonismo neurohormonal, es el enfoque de primera línea recomendado para la hiponatremia en circunstancias de insuficiencia cardíaca y hepática descompensadas (49) (27). En nuestro trabajo se recogieron 126 prescripciones de diuréticos de asa y 14 RH, como ya hemos comentado, aunque supone un tratamiento seguro, presenta problemas de cumplimiento y de una eficacia moderada. Respecto al hipertónico, sólo se registraron 4 prescripciones. A pesar de que cada vez hay más experiencia sobre el uso de hipertónico en la insuficiencia cardiaca descompensada, especialmente en presencia de hiponatremia y en casos de resistencia a diuréticos (71). Probablemente, sigue habiendo cierto desconocimiento a esta indicación, inquietud a la sobrecarga hídrica por parte de los clínicos y falta de evidencia sólida que respalde su uso. Respecto al suero fisiológico, a pesar de ser una medida contraproducente en esta entidad, hasta 13 individuos lo recibieron. El tolvaptán fue muy poco usado en este contexto. Aunque es un tratamiento aprobado por la FDA (*Food and Drug Administration*) para la hiponatremia hipervolémica, en Europa no está aún aprobado. No obstante, diferentes ensayos clínicos, como SALT y EVEREST, demostraron que este medicamento implica un aumento significativo del sodio plasmático, disminución del peso, de los edemas y mejoría de la disnea en comparación con placebo (69) (108). Por lo que ofrecen una alternativa atractiva o un complemento a los diuréticos de asa. A día de hoy no se ha demostrado su beneficio en cuanto a la mortalidad (69). No se recomienda el uso rutinario de tolvaptán en pacientes con cirrosis, debido al daño hepático observado en el ensayo TEMPO (65).

En nuestro trabajo hubo un paciente que se trató con urea catalogado de hiponatremia hipervolémica por el equipo investigador. Consideramos que probable el clínico lo interpretara como una hiponatremia euvolémica. No obstante,

recientemente, se ha publicado el único trabajo que ha evaluado la eficacia y utilidad de la urea en la insuficiencia cardiaca. En este estudio demostró que esta molécula fue eficaz para normalizar el sodio en un promedio de 4 días. Además, demostró un aumento de la diuresis y una elevación de la osmolalidad plasmática. Nuevamente, en este trabajo, no hubo casos de sobrecorrección (223). Aunque faltan estudios que apoyen esta estrategia terapéutica, la urea podría ser una opción futura en la insuficiencia cardiaca.

5.2.3. Limitaciones en el manejo terapéutico

Los motivos por el cual los clínicos no llevan a cabo un adecuado tratamiento a estos pacientes pueden ser múltiple. En primer lugar, falta de evidencia para muchos aspectos terapéuticos, como el tratamiento más idóneo según el perfil del paciente. En segundo lugar, pocos clínicos cuestionarían que la hiponatremia con niveles bioquímicos profundos y con compromiso neurológico es una emergencia médica, para el cual el tratamiento con hipertónico es potencialmente necesario. Sin embargo, el escenario con hiponatremia leve crónica es menos evidente. Los estudios SALT mostraron una mejoría de la esfera mental en los pacientes tratados con tolvaptan en comparación con los pacientes que recibieron placebo, por lo que estos datos proporcionaron unos resultados beneficiosos sobre la calidad de vida después de la corrección de la hiponatremia (108). Pero a día de hoy, se sigue necesitando más trabajos que justifiquen que la reversión de la hiponatremia leve o moderada obtienen mejores resultados en salud, así como conocer el umbral exacto para conseguir ese beneficio clínico. En tercer lugar, debido a esta falta de evidencia sólida, el tratamiento se basa en gran medida en opiniones de expertos, de ahí se explica que las diferentes guías y protocolos difieran en algunas de sus recomendaciones terapéuticas más básicas. Esta diferencia implica una limitación de los clínicos para seguir unas directrices concretas. En cuarto lugar, el temor a la sobrecorrección, así como la inexperiencia de los clínicos con los tratamientos específicos, como el tolvaptan o urea, limitan su uso. Por último, para alcanzar con éxito la corrección de la hiponatremia son necesarias unas pruebas de laboratorios adecuadas, pero como ya hemos visto, por lo común estos individuos no suelen contar con un número de pruebas diagnósticas suficientes para abordar este trastorno con garantías. Por consiguiente, se necesitan más estudios adicionales que analicen los diferentes aspectos terapéuticos, pero sobre todo de la hiponatremia crónica y sin síntomas severos, y es necesario sensibilizar a los clínicos acerca de este problema médico.

5.2.4. Tratamientos novedosos

- **Inhibidores del cotransporte de sodio y glucosa 2 (iSGLT-2)**

Los inhibidores del cotransporte de sodio y glucosa 2 (iSGLT-2) son una clase bien establecida de medicamentos antidiabéticos. Actúan promoviendo la diuresis

osmótica a través de la excreción urinaria de glucosa y, por lo tanto, ofrecen una nueva opción de manejo prometedora para SIAD (224). Datos preliminares de *Re-fardt et al.* (225) demostró un aumento significativo de la excreción urinaria de agua en voluntarios sanos con SIAD inducido artificialmente dentro de las 6 horas posteriores a la recepción de una dosis de empagliflozina. Recientemente, el mismo grupo publicó un ensayo aleatorizado doble ciego controlado con placebo, en el que los pacientes hospitalizados con SIAD fueron aleatorizados al tratamiento estándar de 1 L/día de RH con o sin empagliflozina una vez al día durante 4 días. Los pacientes tratados con este fármaco tuvieron un mayor aumento del sodio plasmático en comparación con los tratados con RH sola, 10 frente a 7 mmol/l, ($p=0,04$) (224). Aunque no se dispone de datos de seguridad o eficacia a largo plazo en este sentido, el uso de este grupo de fármaco en pacientes con diabetes tipo 2, enfermedad renal o insuficiencia cardíaca, ha demostrado que tiene un perfil de seguridad favorable. (226). Por lo tanto, puede ser una excelente opción de tratamiento para pacientes comórbidos con hiponatremia (184).

- **Apelín**

En condiciones fisiológicas normales, apelín y la ADH se liberan en concentraciones proporcionales que dependen de la osmolalidad del plasma. Apelín es un péptido neuro-vasoactivo que actúa centralmente inhibiendo la liberación de ADH, por lo que promueve la excreción de agua. Una investigación reciente ha demostrado que un análogo metabólicamente estable, LIT01-196, restaura la homeostasis del agua en SIAD en modelos animales. LIT01-196 inhibe el efecto antidiurético de la ADH, aumenta la diuresis y reduce la osmolaridad urinaria, lo que a su vez con lleva a un aumento de la natremia. De manera que este estudio ilustra que los análogos de apelín metabólicamente podría tener un papel potencial en el tratamiento de la hiponatremia (184) (227).

5.3. Seguimiento de las guías de práctica clínica

En este trabajo el seguimiento de las guías de prácticas se analizó en aquellas hiponatremias son síntomas severos y/o bioquímicamente profundas. Se consideró adecuado cuando cumplía al menos 3 de los 7 criterios propuestos (anexo 1). En el análisis, nuevamente, se pone de manifiesto el manejo inapropiado por parte de los internistas sobre este trastorno. Sólo el 14,84 % de los sujetos se consideró un manejo adecuado, siendo este porcentaje ligeramente más alto en las hiponatremias euvolémicas (18,75 %). Además, los pacientes que no siguieron las directrices propuestas de las guías de práctica clínica, en nuestro análisis estaban asociado a una mayor mortalidad de forma significativa frente aquellos que sí lo siguieron (RR= 0.22; IC95 % [0.75 – 0.64]), $p=0.004$). Por lo que añadir un *check list* con los ítems recogidos en este trabajo en futuros protocolos de manejo de esta alteración, podrían mejorar los resultados de estos sujetos.

5.4. Sobrecorrección y síndrome de desmielinización osmótica

Las guías de manejo de la hiponatremia recomiendan que el aumento de sodio en la hiponatremia crónica no exceda de los 10 mmol/l en las primeras 24 horas o más de 18 mmol/L en las primeras 48 horas (49) (27). Los objetivos son más estrictos para los pacientes que tienen un mayor riesgo de síndrome de desmielinización osmótica, como aquellos con enfermedad hepática, abuso de alcohol, hipopotasemia, desnutrición o niveles de sodio bioquímicamente severos. En estos escenarios, los objetivos se revisan a la baja hasta una elevación máxima recomendada de 6-8 mmol/l en 24 horas (184).

En nuestro trabajo, sólo se analizó la sobrecorrección de los pacientes con hiponatremia bioquímicamente profundos y/o síntomas graves, siendo la tasa de 35,9 % de estos sujetos. Estos individuos con frecuencia fueron mujeres, hiponatremias euvolémicas (fueron el grupo con más síntomas graves y con niveles bioquímicos más profundo) y estaban asociados a una mayor mortalidad frente aquellos que no sufrieron sobrecorrección ($p < 0.005$). Esta cifra está muy por encima a la observada en el registro de hiponatremia que fue alrededor del 8 %. Pero los criterios seleccionados que se utilizaron para analizar este dato justifican el porcentaje elevado descrito. La sobrecorrección se puede corregir originando de nuevo la reducción del sodio plasmático. Este descenso se puede conseguir a través de la administración de líquidos hipotónicos (agua enteral o suero glucosado por vía intravenosa) o la administración de 2 a 4 mcg de desmopresina parenteral para frenar la diuresis. Sin embargo, el impacto clínico de esta reducción terapéutica no ha sido bien estudiada. Tampoco estos enfoques terapéuticos están validados en ensayos controlados aleatorios prospectivos.

La sobrecorrección ocurre con frecuencia en pacientes con SIAD transitorio junto con el inicio de terapias activas como hipertónico o tolvaptan en comparación con otros tratamientos (138), por lo que es necesario un control más frecuente del sodio en tales casos (30). Una sobrecorrección predispone a los pacientes al desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica, puesto que se excede la capacidad del cerebro para revertir los mecanismos compensatorios. La incapacidad para recuperar los solutos orgánicos, a medida que aumenta el sodio plasmático, da como resultado un gradiente osmótico inverso que conduce a la deshidratación de las células cerebrales y a la posible desmielinización de la materia blanca (184). Se caracteriza por una clínica neurológica limitante y variada, siendo con frecuencia irreversible (184).

Respecto al SDO, en nuestro estudio no se observaron ningún caso de este síndrome. Se trata de una enfermedad muy infrecuente. En la gran mayoría de los estudios observacionales de hiponatremia tampoco se notificaron individuos afectados por esta entidad. En un registro sueco demostró la bajísima incidencia de esta afectación, siendo ésta de 0,611 (IC 95 %, 0,490-0,754) por millón de años-persona. Por lo que, a pesar del riesgo de sobrecorrección, pero ante esta baja incidencia, la posibilidad de tratar la sobrecorrección, así como la mejoría clínica esperable tras corregir la natremia, el uso de terapias específicas, como el suero hipertónico, tolvaptan o la urea, deberían emplearse con mayor asiduidad.

6. Seguimiento al año

6.1. Mortalidad

La hiponatremia está asociado a mayor mortalidad a corto y largo plazo en comparación con la normonatremia (85). En nuestro trabajo, la mortalidad al año de estos pacientes fue del 30,98 %, siendo algo mayor al publicado en otros estudios (199). Este indicador fue más elevado en los pacientes con hiponatremias hipervolémica. No fue sorprendente este dato, sabiendo que la gran mayoría de estos sujetos fueron insuficiencias cardíacas avanzadas y tenían asociado un mayor número de comorbilidades. No obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En nuestro análisis destacamos que la persistencia de hiponatremia al alta hospitalaria fue un factor predictor asociado a mortalidad al año de forma significativa (RR 1,69; IC 95% [1,11-2,58], $p = 0.014$). La razón de esta asociación se podría explicar puesto que los sujetos con hiponatremias al alta tenían una mayor carga de comorbilidades respecto a los normonatremicos de forma significativa.

6.2. Persistencia de hiponatremia

De los sujetos que se pudo revisar los niveles de natremia alrededor del año, el 29,10 % se seguía observando hiponatremia. Este hallazgo fue más común en los sujetos con euvolemia en el episodio inicial, aunque este dato no fue estadísticamente significativo. Tampoco hubo diferencia significativa en esta variable entre los grupos de hiponatremias tratadas frente a los no tratados o la hiponatremia persistente al alta frente a los normonatremicos al alta.

6.3. Reingresos

La muestra obtuvo una tasa de reingreso alta de casi el 53 %, sin haber diferencia significativa entre los diferentes grupos según volemia. Este resultado puede ser explicado por ser una muestra de una edad avanzada y alta carga de comorbilidades. Igualmente, no hubo diferencia significativa entre los grupos de hiponatremias tratadas frente a los no tratados o la hiponatremia persistente al alta frente a los normonatremicos al alta.

7. Limitaciones

Este trabajo tiene una serie de limitaciones que deben ser consideradas a la hora de interpretar los resultados. En primer lugar, el diseño observacional junto a la falta de un grupo control, impide obtener unas conclusiones firmes con respecto casualidad de los hallazgos sugeridos.

Cabe destacar que la selección de pruebas diagnósticas y la prescripción de las diferentes opciones terapéuticas se dejó en manos de los clínicos responsables de los pacientes. Esto limitó la capacidad de confirmar con precisión los tipos de hiponatremia según estado volémico y fundamentalmente la validez de los diagnósticos SIAD, el cual

requiere cumplir con una serie de requisitos. Como se ha comentado, gran parte de los sujetos no disponían de las pruebas de laboratorio complementarias, por lo que la determinación del estado de volemia y su consiguiente clasificación pudo tener sus limitaciones en esas circunstancias. Sin embargo, debido a que la intención del estudio fue analizar el manejo de esta alteración en el “mundo real” en servicios de Medicina Interna, esta limitación no impidió observar cómo se diagnosticaba y cómo se trataba la hiponatremia por parte de los clínicos. De hecho, una de las principales conclusiones es que el rigor diagnóstico y el manejo terapéutico de la hiponatremia fue muy deficiente en estos servicios (138).

Por otra parte, la fórmula usada en nuestro estudio corresponde a la osmolalidad en sangre y no a la osmolalidad efectiva o tonicidad, ya que tuvo en cuenta la urea plasmática. Este parámetro aumenta la osmolalidad, pero no la tonicidad porque esta molécula tiene una elevada permeabilidad celular. Este fenómeno también ocurre con los alcoholes. Por lo que un paciente con hiponatremia junto con uremia o intoxicación grave por etanol puede tener una osmolalidad sanguínea normal-alta, pero una tonicidad baja (134). En consecuencia, esta fórmula aplicada ha impedido detectar un número más elevado de hiponatremias hipotónicas, sobre todo con fracaso renal agudo o insuficiencia renal crónica, y ha podido alterar la prevalencia recogida en este trabajo. Por ello, para futuros estudios se debería usar el cálculo de la osmolalidad efectiva (49).

Otra de las posibles limitaciones, ha sido la no corrección por proteínas totales (PT). Si éstas están bajas, se produce una elevación de los niveles de sodio. A menudo no se tiene en cuenta la importancia de introducir esta corrección, a pesar de que es común en los pacientes añosos y comórbidos. Este fenómeno ocurre con los métodos indirectos, sobre todo son los que se llevan a cabo en los laboratorios de análisis de los hospitales. Tales circunstancias pueden ocultar sustancialmente una hiponatremia o su gravedad bioquímica. En cambio, las determinaciones del sodio mediante métodos directos, como ocurre con las gasometrías, no se ven influidas por las PT (228). En nuestro estudio los valores de natremia procedían de los resultados de las analíticas de los laboratorios de los hospitales participantes, por lo que en cierta medida es posible que hayan pasado desapercibida algunos casos de hiponatremia y sujetos que se hayan infradiagnosticado su gravedad bioquímica.

Como ocurre en otros estudios de hiponatremia, los cambios numéricos del sodio plasmático se utilizaron como medida principal de resultado. A pesar de que los síntomas y otros resultados clínicos resultan unos ítems igual de relevantes en la evaluación de este trastorno. Para futuros análisis sobre esta alteración hidroelectrolítica, otros indicadores clínicos deberían ser considerados junto a los cambios bioquímicos.

En el diseño de este trabajo, se englobó a “otros estímulos no osmóticos de la liberación de vasopresina”, como las náuseas, el dolor o el estrés agudo dentro de las hiponatremias euvolémicas por SIAD. A pesar de muchos autores la definen como elevaciones fisiológicas de ADH y no las considera causas de SIAD. Algo similar sucedió con las tiazidas, en el cual cada vez más autores consideran que la hiponatremia euvolémica secundaria a esta molécula como una entidad independiente. Tampoco se hizo

distinción entre los diferentes grupos de diuréticos. Por lo que en este registro no podemos abordar la hiponatremia por estos fármacos, a pesar de su relevancia clínica. No obstante, los investigadores antes una hiponatremia de características euvolémicas con uso de tiazida, y sobre todo de prescripción reciente, se catalogó como SIAD de origen farmacológico.

Por otra parte, el diseño del estudio impidió analizar la respuesta a un tratamiento concreto o evaluar si el paciente recibió monoterapia o diversos tratamientos. En la práctica clínica es más habitual la segunda modalidad. Ejemplo de ello, fue la prescripción de hipertónico, seguido de restricción hídrica, junto con diuréticos o no, y si con esta estrategia no respondían, se añadía una terapia más específica como tolvaptan o urea.

Por último, el pequeño tamaño de la muestra debido al diseño observacional prospectivo y el hecho de que los hospitales participantes estén únicamente en Andalucía plantean la cuestión de si los resultados se pueden extrapolar a la práctica clínica de otras áreas de España o del mundo. No obstante, como ya hemos comentado, otros estudios que analizan el manejo de la hiponatremia muestran de igual manera las deficiencias en el manejo en diferentes ámbitos sanitarios.

Conclusiones

1. La hiponatremia fue común en los pacientes ingresados en los servicios de Medicina Interna con una prevalencia en el presente estudio del 8,32 %.
2. La muestra de la población se caracterizó por ser de edad avanzada y con una notable complejidad clínica. Las comorbilidades más frecuentes fueron las cardiovasculares. El diagnóstico al ingreso más común registrado fue la insuficiencia cardiaca descompensada.
3. Atendiendo el estado volémico de los pacientes, la hiponatremia hipervolémica fue la más común (35,92 %), seguida de la hipovolémica (32,73 %) y la euvolémica (31,33 %). La gran mayoría fueron de cronología crónica (84,2 %), respecto a los niveles bioquímicos, las hiponatremias leves fueron las más frecuentes (43,3 %). Más de la mitad de los pacientes presentó algún síntoma relacionado con la hiponatremia.
4. Los resultados del presente trabajo apoyan el uso de los niveles de urea y de creatinina para distinguir los tipos de hiponatremias según volemia, siendo más elevados en el grupo de hipervolemia e hipovolemia y más bajos en la hiponatremia euvolémica.
5. Se han observado deficiencias en el manejo de la hiponatremia. Hubo un porcentaje elevado de pacientes a los que no les solicitó pruebas para aclarar el origen este trastorno. Muchos pacientes no recibieron un tratamiento específico, y un tercio se fue de alta con hiponatremia.
6. El seguimiento de las guías de los pacientes con síntomas graves o con un nivel bioquímico profundo fue muy bajo (14,84 %), y la ausencia de seguimiento de dichas directrices estuvo asociado a mortalidad.
7. El suero fisiológico fue la terapia inicial más frecuente (41,6 %), a pesar de que se considera un tratamiento contraproducente tanto en las hiponatremias hipervolémicas como en las euvolémicas. Las terapias específicas, como urea o tolvaptan, fueron muy poco empleadas en este registro.
8. Los diagnósticos de insuficiencia cardiaca y neoplasia activa se asociaron de forma significativa a la mortalidad.
9. La hiponatremia euvolémica fue el grupo con mayor notificación de síntomas y con los niveles bioquímicos más bajos. Fue el tipo en el que más pruebas diagnósticas se solicitaron, pero con menos prescripción de tratamiento específico.
10. Teniendo en cuenta los hallazgos de nuestro trabajo y los resultados de otros estudios similares, se necesita sensibilizar y concienciar a los profesionales sobre

este problema para mejorar el manejo de este trastorno. Asimismo, se requiere a un mayor número de profesionales sanitarios expertos en esta alteración hidroelectrolítica que lideren su manejo y aseguren una correcta formación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics*. 1961; 28:169-81.
2. Rodríguez F; Nasjletti A, Cachofeiro V. Función del riñón en la regulación del agua, sodio, potasio y calcio corporal. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. *Fisiología humana*, 5e [Internet]. New York, NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 7 de diciembre de 2021] Disponible en: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2293/content.aspx?sectionid=252838963&bookid=2987&Resultclick=2#1179377447>
3. Braunwald E. Loscalzo J. Edema. En: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de Medicina Interna*. 20 ed. New York: McGraw Hill; 2018.
4. Pasantés-Morales H, Morales H, Lezama RA, Ramos-Mandujano G, Tuz KL. Mechanisms of Cell Volum Regulation in Hypo-osmolality. *Am J Med*. 2006.;119(7 Suppl 1):S4-11.
5. Bhavé G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2166-81.
6. Mount D. Trastornos hidroelectrolitos. En: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de Medicina Interna*. 20 ed. New York: McGraw Hill; 2018.
7. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol*. 1987;253(5 Pt 2):R671-678.
8. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*. 2006;119(7 Suppl 1):S36-42.
9. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17(4):471-503.
10. Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, Robertson GL. The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. *J Clin Invest*. 1973;52(12):3212-9.
11. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int*. 1979;16(6):729-35.
12. Goldsmith SR. Vasopressin as vasopressor. *Am J Med*. 1987;82(6):1213-9.
13. Nielsen S, Kwon TH, Christensen BM, Promeneur D, Frøkiaer J, Marples D. Physiology and pathophysiology of renal aquaporins. *J Am Soc Nephrol JASN*. 1999;10(3):647-63.
14. Strange K, Spring KR. Absence of significant cellular dilution during ADH-stimulated water reabsorption. *Science*. 1987;235(4792):1068-70.
15. Rodríguez F, Nasjletti A, Cachofeiro V. Función del riñón en la regulación del agua, sodio, potasio y calcio corporal. En: Fernández-Tresguerres JA, Cachofeiro V, Cardinali DP, Delpón E, Díaz-Rubio ER, Escriche EE, et al., editores. *Fisiología humana*, 5e [Internet]. New York,

- NY: McGraw-Hill Education; 2020 [citado 7 de diciembre de 2021]. Disponible en: access-medicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1189497646
16. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1465-9.
 17. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, Kashani KB, Riaz I, Rangaswami J, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. *Curr Cardiol Rev*. 2019(4):252-261.
 18. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. *Off J Am Coll Gastroenterol*. 2020;115(11):1175-1785.
 19. Mount D. Trastornos hidroelectrolitos y ácidobase. En: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J. *Harrison principios de Medicina Interna*. 20 ed. New York: McGraw Hill; 2018.
 20. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int*. 2015;88(1):167-77.
 21. Robinson AG. Hipófisis posterior (neurohipófisis). En: Gardner DG, Shoback D, editores. *Greenspan. Endocrinología básica y clínica*, 10 ed. [Internet. New York: McGraw-Hill Medical. [citado 3 de junio de 2021]. Disponible en: <https://ws003.sspa.juntadeandalucia.es:2293/content.aspx?bookid=2745§ionid=232228615#232228694>.
 22. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo J, Chiong JR et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int*. 2015;88(1):167-77.
 23. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2005;352(18):1884-90.
 24. Jaenike JR, Waterhouse C. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1961;21:231-42.
 25. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, Murase T, Baker EA, Knepper MA, et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest*. 1997;99(8):1852-63.
 26. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42(5):790-806.
 27. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
 28. Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, et al. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):2991-7.

29. Fenske WK, Christ-Crain M, Hörning A, Simet J, Szinnai G, Fassnacht M, et al. A copeptin-based classification of the osmoregulatory defects in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2014;25(10):2376-83.
30. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, et al. Diagnosing and Treating the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion. *Am J Med*. 2016;129(5):537.e9-537.e23.
31. Kanaji N, Watanabe N, Kita N, Bandoh S, Tadokoro A, Ishii T, et al. Paraneoplastic syndromes associated with lung cancer. *World J Clin Oncol*. 2014;5(3):197-223.
32. Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995;238(2):97-110.
33. Crowley R, Thompson CJ. Syndrome of inappropriate antidiuresis: Expert Rev Endocrinol Metab. 2006; 1,(4):537-547.
34. Fielman NR, Forsling ML, Quesne LP. The effect of vasopressin on solute and water excretion during and after surgical operations. *Ann Surg*. 1985;201 (3): 383-390.
35. Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 1998;50(6):352-60.
36. Aronson D, Dragu RE, Nakhoul F, Hir Jama, Miller A, Boulos M, et al. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 2002;40(5). 940-6.
37. Anderson RJ. Hospital-associated hyponatremia. 1986;29(6).1237-47.
38. Dunn AL, Powers JR, Ribeiro MJ, Rickles FR, Abshire TC. Adverse events during use of intranasal desmopressin acetate for haemophilia A and von Willebrand disease: a case report and review of 40 patients. *Haemoph*. 2000; 6(1):11-4.
39. Carpentier E, Greenbaum LA, Rochdi D, Ravinder A, Goddard WA, Bichet DG et al. Identification and characterization of an activating F229V substitution in the V2 vasopressin receptor in an infant with NSIAD. *J Am Soc Nephrol*; 2012; 23 (10):1635-1640.
40. Tian W, Fu Y, Garcia-Elias A, Fernández-Fernández JM, Vicente R, Kramer PL, et al. A loss-of-function nonsynonymous polymorphism in the osmoregulatory TRPV4 gene is associated with human hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(33):14034-9.
41. A Anapalahan. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(6):788-92.
42. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(9):991-1001.
43. Goldman Mb, Luchins D, Robertson GL. Mechanisms of altered water metabolism in psychotic patients with polydipsia and hyponatremia. *N Engl J Med*. 1988;318(7):397-403.

44. Thompson CJ, Edwards CR, Baylis PH. Osmotic and non-osmotic regulation of thirst and vasopressin secretion in patients with compulsive water drinking. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;35(3):221-8.
45. Thompson CJ, Bland J, Burd J, Baylis PH. The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in healthy man. *Clin Sci Lond Engl* 1979.1986;71(6):651-6.
46. Hariprasad Mk, Eisinger RP, Nadler M, Padmanabhan CS, Nidus BD. *Arch Intern Med*. 1980 ;140(12):1639-42.
47. Thaler S, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: Effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):1028-31.
48. Thaler S, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: Effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):1028-31.
49. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*.2014;170(3):G1-47.
50. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar español. *Nefrología [Internet]*. 1 de julio de 2014 [citado 29 de junio de 2021];34(4):439-50. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-tratamiento-hiponatremia-secundaria-al-sindrome-articulo-X0211699514054385>
51. Runkle, E Gomez-Hoyos, M Cuesta-Hernández, J Chafer-Vilaplana, P de Miguel. Hiponatremia en pacientes ancianos: un abordaje clínico y práctico. *J Clin Gerontol Geriatr*. 1-22.
52. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Algoritmo de Tratamiento de la Hiponatremia. 2012;8.
53. Tran B. Rapid Intermittent Bolus of Hypertonic Saline May Be a Better Way to Correct Symptomatic Hyponatremia. *Crit Care Alert*.2021;29(2):1-3.
54. Ball S, Barth J, Levy M, Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for endocrinology endocrine emergency guidance: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocr Connect*.2016;5(5):G4-6.
55. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*.1986;4(8):1191-8.
56. Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, et al. Hyponatraemia in patients with community-acquired pneumonia; prevalence and aetiology, and natural history of SIAD. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2019;90(5):744-52.
57. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2006;21(1):70-6.

58. Decaux G, Brimiouille S, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by urea. *Am J Med.* 1980;69(1):99-106.
59. Krisanapan P, Vongsanim S, Pin-On P, Ruengorn C, Noppakun K. Efficacy of Furosemide, Oral Sodium Chloride, and Fluid Restriction for Treatment of Syndrome of Inappropriate Antidiuresis (SIAD): An Open-label Randomized Controlled Study (The EFFUSE-FLUID Trial). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2020;76(2):203-12.
60. Gankam Kengne F, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. *Kidney Int.* 2015;87(2):323-31.
61. Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, Ray EC, Bender FH, Kleyman TR, et al. Urea for the Treatment of Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(11):1627-32.
62. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2012;7(5):742-7.
63. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS, et al. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):725-32.
64. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2010;21(4):705-12.
65. Higashihara E, Torres VE, Chapman AB, Grantham JJ, Bae K, Watnick TJ, et al. Tolvaptan in autosomal dominant polycystic kidney disease: three years' experience. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011;6(10):2499-507.
66. Rusinaru D, Tribouilloy C, Berry C, Richards AM, Whalley GA, Earle N, et al. Relationship of serum sodium concentration to mortality in a wide spectrum of heart failure patients with preserved and with reduced ejection fraction: an individual patient data meta-analysis(†): Meta-Analysis Global Group in Chronic heart failure (MAGGIC). *Eur J Heart Fail.* 2012;14(10):1139-46.
67. Salterain-Gonzalez N, Esteban-Fernández A, García-López M, Lavilla-Royo FJ, Gavira-Gómez JJ. Eficacia de tolvaptán en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca e hiponatremia refractaria. Experiencia en la práctica clínica diaria. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(6):503-4.
68. Jujo K, Saito K, Ishida I, Furuki Y, Kim A, Suzuki Y, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail.* 2016;3(3):177-88.
69. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1319-31.

70. 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.
71. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail* 2020;8(3):199-208.
72. John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2015;21(11):3197-205.
73. Bajaj JS, Tandon P, O'Leary JG, Biggins SW, Wong F, Kamath PS, et al. The Impact of Albumin Use on Resolution of Hyponatremia in Hospitalized Patients With Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(9):1339.
74. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(2):406-60.
75. Martin RJ. Central pontine and extrapontine myelinolysis: the osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*2004;75 Suppl 3:iii22-28.
76. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest.*1991;88(1):303-9.
77. Donnelly H, Connor S, Quirk J. Central pontine myelinolysis secondary to hyperglycaemia. *Pract Neurol.* 2016;16(6):493-5.
78. Ternero-Vega JE, Bernabeu Wittel M, Rocha Castilla JL, Cabello Chaves V, Aldabon Pallàs T, Remón Díaz P et al. Protocolo de manejo de la hiponatremia en el hospital universitario virgen del rocío. *Hospital Universitario Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud;*2019.
79. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med.* 2013;126(12):1127-1137.e1.
80. Winzeler B, Jeanloz N, Nigro N, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, et al. Long-term outcome of profound hyponatremia: a prospective 12 months follow-up study. *Eur J Endocrinol.* 1 2016;175(6):499-507.
81. Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, Koller T, Zelinkova Z, Payer J. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med.* 2014;25(4):379-82.
82. Berardi R, Caramanti M, Castagnani M, Guglielmi S, Marcucci F, Savini A, et al. Hyponatremia is a predictor of hospital length and cost of stay and outcome in cancer patients. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.*2015;23(10):3095-101.
83. Lombardi G, Ferraro PM, Calvaruso L, Naticchia A, D'Alonzo S, Gambaro G. Sodium Fluctuations and Mortality in a General Hospitalized Population. *Kidney Blood Press Res.* 2019 [;44(4):604-14.

84. Akirov A, Diker-Cohen T, Steinmetz T, Amitai O, Shimon I. Sodium levels on admission are associated with mortality risk in hospitalized patients. *Eur J Intern Med.* 2017;46:25-9.
85. Holland-Bill L, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JO, Sørensen HT. Hyponatremia as a prognostic factor for 30-day and 1-year mortality in patients acutely admitted to departments of internal medicine. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2015;23(Suppl 1):A18.
86. Marco J, Barba R, Matía P, Plaza S, Méndez M, Canora J, et al. Low prevalence of hyponatremia codification in departments of internal medicine and its prognostic implications. *Curr Med Res Opin.* 2013;29(12):1757-62.
87. Elmi G, Zaccoroni S, Arienti V, Faustini-Prevalence and in-hospital mortality of hyponatremia: A cohort study. *Eur J Intern Med.* 2014. 25(4):e45-6.
88. Eckart A, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Bernard M, et al. Hyponatremia and activation of vasopressin secretion are both independently associated with 30-day mortality: results of a multicenter, observational study. *J Intern Med.* 2018;284(3):270-81.
89. Lu H, Vollenweider P, Kissling S, Marques-Vidal P. Prevalence and Description of Hyponatremia in a Swiss Tertiary Care Hospital: An Observational Retrospective Study. *Front Med.* 2020;7:512.
90. Volpi S, Rabadan-Diehl C, Aguilera G. Vasopressinergic regulation of the hypothalamic pituitary adrenal axis and stress adaptation. *Stress Amst Neth.* 2004;7(2):75-83.
91. Balanescu S, Kopp P, Gaskill MB, Morgenthaler NG, Schindler C, Rutishauser J. Correlation of plasma copeptin and vasopressin concentrations in hypo-, iso-, and hyperosmolar States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(4):1046-52.
92. Katan M, Morgenthaler N, Widmer I, Puder JJ, König C, Müller B, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008;29(3):341-6.
93. Morgenthaler NG, Müller B, Struck J, Bergmann A, Redl H, Christ-Crain M. Copeptin, a stable peptide of the arginine vasopressin precursor, is elevated in hemorrhagic and septic shock. *Shock Augusta Ga.* 2007;28(2):219-26.
94. Seligman R, Papassotiriou J, Morgenthaler NG, Meisner M, Teixeira PJZ. Copeptin, a novel prognostic biomarker in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(1):R11.
95. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after Hospitalization with Mild, Moderate, and Severe Hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122(9):857-65.
96. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* 2011;6(5):960-5.

97. Gunathilake R, Oldmeadow C, McEvoy M, Kelly B, Inder K, Schofield P, et al. Mild hyponatremia is associated with impaired cognition and falls in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc.*2013;61(10):1838-9.
98. 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(1):71.e1-8.
99. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res.*2010;25(3):554-63.
100. Hoorn EJ, Rivadeneira F, Van MJB, Ziere G, Stricker BHC, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: the Rotterdam study. *J Bone Miner Res.* 2011; 26(8):1822-8.
101. Movafagh S, Cleemann L, Morad M. Regulation of cardiac Ca(2+) channel by extracellular Na(+). *Cell Calcium.*2011;49(3):162-73.
102. Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q, Tam H, Verbalis JG. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age Dordr Neth.*2013;35(2):271-88.
103. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol.* 2013;9(1):37-50.
104. Kutz A, Ebrahimi F, Aghlmandi S, Wagner U, Bromley M, Illigens B, et al. Risk of Adverse Clinical Outcomes in Hyponatremic Adult Patients Hospitalized for Acute Medical Conditions: A Population-Based Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2020;105(11):3428-36.
105. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0124105.
106. Boyer S, Gayot C, Bimou C, Mergans T, Kajeu P, Castelli M, et al. Prevalence of mild hyponatremia and its association with falls in older adults admitted to an emergency geriatric medicine unit (the MUPA unit). *BMC Geriatr.* 2019;19(1):265.
107. Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, Cowen L, Shara NM, Barsony J, et al. Hyponatremia Is Associated With Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):3021-31.
108. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099-112.
109. Verbalis JG, Ellison H, Hobart M, Krasa H, Ouyang J, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan and Neurocognitive Function in Mild to Moderate Chronic Hyponatremia: A Randomized Trial (INSIGHT). *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* 2016;67(6):893-901.

110. Corona G, Norello D, Parenti G, Sforza A, Maggi M, Peri A. Hyponatremia, falls and bone fractures: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(4):505-13.
111. Harrison HE. The sodium content of bone and other calcified material. *J Biol Chem*. 1937;120(2):457-62.
112. 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.
113. Afshinnia F, Sundaram B, Ackermann RJ, Wong KK. Hyponatremia and osteoporosis: reappraisal of a novel association. *Osteoporos Int*. 2015;26(9):2291-8.
114. Patel M, Ayus JC, Moritz ML. Fragility fractures and reversible osteopaenia due to chronic hyponatraemia in an adolescent male. *BMJ Case Rep*. 2019;12(7):e229875.
115. Pottier P, Agard C, Trewick D, Planchon B, Barrier J. [Prevalence and description of hyponatremia in internal medicine departments of the France west area. A «one day» multicentric descriptive study]. *Rev Med Interne*. 2007;28(4):206-12.
116. Gang X, Zhang Y, Pan X, Guo W, Li Z, Wang Y, et al. Hyponatremia: Prevalence and characteristics in internal medicine patients in southeast of China. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(49).
117. Donzé JD, Beeler PE, Bates DW. Impact of Hyponatremia Correction on the Risk for 30-Day Readmission and Death in Patients with Congestive Heart Failure. *Am J Med*. 2016;129(8):836-42.
118. Glover M, Clayton J. Thiazide-Induced Hyponatraemia: Epidemiology and Clues to Pathogenesis. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(5):e219-26.
119. Karki L, Thapa B, Sah MK. Hyponatremia in Patients with Community Acquired Pneumonia. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2016;54(202):67-71.
120. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol*. 2007;27(2):184-90.
121. Berardi R, Santoni M, Rinaldi S, Nunzi E, Smerilli A, Caramanti M, et al. Risk of Hyponatraemia in Cancer Patients Treated with Targeted Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *PLoS ONE*. 2016;11(5):e0152079.
122. Castillo JJ, Vincent M, Justice E. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Cancer Patients. *The Oncologist* [Internet]. junio de 2012 [citado 24 de mayo de 2022];17(6):756-65. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3380874/>.
123. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006;44(6):1535-42.
124. Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2010;30(8):1137-42.

125. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, Wade JB, Thacker LR, Gavis E, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol.* enero de 2015;62(1):75-82.
126. Burkhardt K, Kirchberger I, Heier M, Zirngibl A, Kling E, von Scheidt W, et al. Hyponatraemia on admission to hospital is associated with increased long-term risk of mortality in survivors of myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22(11):1419-26.
127. Choi JS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, Ahn YK, Jeong MH, et al. Prognostic impact of hyponatremia occurring at various time points during hospitalization on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(23).
128. Hoffman H, Ziechmann R, Gould G, Chin LS. The Impact of Aneurysm Location on Incidence and Etiology of Hyponatremia Following Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;110:e621-6.
129. Kim DK, Joo KW. Hyponatremia in Patients with Neurologic Disorders. *Electrolytes Blood Press E BP.* 2009;7(2):51-7.
130. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MMC, 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.
131. Boulard G, Marguinaud E, Sesay M. [Osmotic cerebral oedema: the role of plasma osmolarity and blood brain barrier]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2003;22(3):215-9.
132. Berrut G, Cubillé M. Multimorbidity and epilepsy in the elderly. *Geriatr Psychol Neuro-psychiatr Vieil.* 2019;17(S1):13-9.
133. Corral Corral I, Quereda Rodríguez-Navarro C. Hiponatremia y sistema nervioso. *Nefrología* 2011 [citado 1 de junio de 2022];2(6):48-60.
134. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. Diagnosis and Management of Hyponatremia: A Review. *JAMA.* 2022;328(3):280-91.
135. Zapatero-Gaviria A, Barba-Martín R, Canora Lebrato J, Fernández-Pérez C, Gómez-Huelgas R, Bernal-Sobrino JL, et al. RECALMIN II. Ocho años de hospitalización en las Unidades de Medicina Interna (2007-2014). ¿Qué ha cambiado? *Rev Clínica Esp.* 2017;217(8):446-53.
136. Bernabeu-Wittel M, Moreno-Gaviño L, Ollero-Baturone M, Barón-Franco B, Díez-Manglano J, Rivas-Cobas C, et al. Validation of PROFUND prognostic index over a four-year follow-up period. *Eur J Intern Med.* 2016;36:20-4.
137. Díaz-Jiménez P, Villarino-Marzo M, Aquilino-Tarí A, Herranz-Martínez S, Rosich-Peris MDP, Navarro C, et al. EA-018. Características clínicas de los pacientes crónicos complejos no pluri-patológicos en una muestra multicéntrica en áreas de medicina interna de 17 hospitales de España. Proyecto CRONICOM. XXXXI Congreso Nacional de la SEMI. *Virutal. Rev Clin Esp.* 2020; 209:91. ISSN: 0014-2565. Comunicación Póster

138. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int.* 2015;88(1):167-77.
139. Rubio-Rivas M, Formiga F, Cuerpo S, Franco J, di Yacovo S, Martínez C, et al. [Hyponatremia in elderly patients admitted in an acute geriatric care unit. prevalence and prognosis]. *Med Clin (Barc)*. 2012;139(3):93-7.
140. Formiga F, Chivite D, Brasé A, Petit I, Moreno-Gonzalez R, Arévalo-Lorido JC, et al. Clinical characteristics and prognosis in patients with a first acute heart failure hospitalization according to admission hyponatremia. *Acta Clin Belg.* 2018;73(4):281-6.
141. Bossen L, Ginès P, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019;34(5):914-20.
142. Perelló-Camacho E, Pomares-Gómez FJ, López-Penabad L, Mirete-López RM, Pinedo-Esteban MR, Domínguez-Escribano JR. Clinical efficacy of urea treatment in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Sci Rep.* 2022;12(1):10266.
143. Aranda-Gallardo M, González-Lozano A, Oña-Gil JI, Morales-Asencio JM, Mora-Banderas A, Canca-Sanchez JC. Relation between hyponatraemia and falls by acute hospitalised patients: A case-control study. *J Clin Nurs.* 2022;31(7-8):958-66.
144. Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol.* 2017;40(4):177-9.
145. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2003;337(1-2):169-72.
146. Kuo SCH, Kuo PJ, Rau CS, Wu SC, Hsu SY, Hsieh CH. Hyponatremia Is Associated with Worse Outcomes from Fall Injuries in the Elderly. *Int J Environ Res Public Health.* 2017;14(5):460.
147. Soiza RL. Hyponatraemia in older people is usually multifactorial and commonly iatrogenic. *Age Ageing.* 2021;50(4):1071-2.
148. Chivite D, Formiga F. Nonagenarios en Medicina Interna: otra epidemia del siglo XXI. *Rev Clínica Esp.* 2018;218(2):70-1.
149. Proporción de personas mayores de cierta edad(1417) [Internet]. INE. [citado 15 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=1417>
150. Lu H, Vollenweider P, Kissling S, Marques-Vidal P. Prevalence and Description of Hyponatremia in a Swiss Tertiary Care Hospital: An Observational Retrospective Study. *Front Med* 2020;7.
151. Potasso L, Refardt J, De Marchis GM, Wiencierz A, Wright PR, Wagner B, et al. Impact of Sodium Levels on Functional Outcomes in Patients With Stroke - A Swiss Stroke Registry Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e672-80.

152. Atila C, Sailer CO, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Bingisser R, Siegemund M, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(3):409-18.
153. Seay NW, Lehrich RW, Greenberg A. Diagnosis and Management of Disorders of Body Tonicity—Hyponatremia and Hypernatremia: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis [Internet].* 2020;75(2):272-86.
154. Oster JR, Singer I. Hyponatremia, hyposmolality, and hypotonicity: tables and fables. *Arch Intern Med.* 1999;159(4):333-6.
155. Kutz A, Ebrahimi F, Sailer CO, Wagner U, Schuetz P, Mueller B, et al. Seasonality of Hypoosmolar Hyponatremia in Medical Inpatients - Data from a Nationwide Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(4):dgz320.
156. Sailer CO, Winzeler B, Nigro N, Bernasconi L, Mueller B, Christ-Crain M. Influence of Outdoor Temperature and Relative Humidity on Incidence and Etiology of Hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(4):1304-12.
157. Datta SK, Chopra P. Interference in Ion-Selective Electrodes Due to Proteins and Lipids. *J Appl Lab Med.* 2022;7(2):589-95.
158. Katrangi W, Baumann NA, Nett RC, Karon BS, Block DR. Prevalence of Clinically Significant Differences in Sodium Measurements Due to Abnormal Protein Concentrations Using an Indirect Ion-Selective Electrode Method. *J Appl Lab Med.* 2019;4(3):427-32.
159. Chow E, Fox N, Gama R. Effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci.* 2008;65(3):128-31.
160. Zapatero-Gaviria A, Gomez-Huelgas R, Diez-Manglano J, Barba-Martín R, Carretero-Gomez J, Maestre-Peiró A, et al. RECALMIN. Cuatro años de evolución de las Unidades de Medicina Interna del Sistema Nacional de Salud (2013-2016). *Rev Clínica Esp.* 2019 2022;219(4):171-6.
161. HUVRmemoria2020.pdf [Internet]. [citado 19 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.hospitaluvrocio.es/wp-content/uploads/2021/11/HUVRmemoria2020.pdf>
162. Tzoulis P, Evans R, Falinska A, Barnard M, Tan T, Woolman E, et al. Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatraemia in the UK. *Postgrad Med J.* 2014;90(1070):694-8.
163. Díaz-Jiménez P, Villarino-Marzo M, Aquilino-Tarí A, Herranz-Martínez S, Rosich-Peris MDP, Navarro C, et al. EA-018. Características clínicas de los pacientes crónicos complejos no pluriatológicos en una muestra multicéntrica en áreas de medicina interna de 17 hospitales de España. Proyecto CRONICOM. XXXXI Congreso Nacional de la SEMI. Virtual. *Rev Clin Esp.* 2020; 209:91. ISSN: 0014-2565. Comunicación Póster

164. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Milo G, Shochat T, et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Distribution and characterization according to etiologies. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):819-24.
165. Rudnay M, Lazúrová I. [Prevalence of hyponatremia in patients on department of internal medicine]. *Vnitr Lek.* 2013;59(10):876-9.
166. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ, Lechleitner M. Hyponatremia in geriatric in-hospital patients: effects on results of a comprehensive geriatric assessment. *Gerontology.* 2012;58(5):430-40.
167. Caraba A, Iurciuc S, Munteanu A, Iurciuc M. Hyponatremia and Renal Venous Congestion in Heart Failure Patients. *Dis Markers.* 2021;2021:6499346.
168. Saepudin S, Ball PA, Morrissey H. Patient and medication-related factors associated with hospital-acquired hyponatremia in patients hospitalized from heart failure. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(4):848-54.
169. Sato N, Gheorghide M, Kajimoto K, Munakata R, Minami Y, Mizuno M, et al. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). *Am J Cardiol.* 2013;111(7):1019-25.
170. Wang J, Zhou W, Yin X. Improvement of hyponatremia is associated with lower mortality risk in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of cohort studies. *Heart Fail Rev.* 2019;24(2):209-17.
171. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology.* 2005;41(1):32-9.
172. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, de Boer J, Vogelaar S, Alwayn IPJ, et al. Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2021;21(1):229-40.
173. Goudsmit BFJ, Putter H, Tushuizen ME, de Boer J, Vogelaar S, Alwayn IPJ, et al. Validation of the Model for End-stage Liver Disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg.* 2021;21(1):229-40.
174. Sun L, Hou Y, Xiao Q, Du Y. Association of serum sodium and risk of all-cause mortality in patients with chronic kidney disease: A meta-analysis and systematic review. *Sci Rep [Internet].* 2017;7:15949.
175. Marroquin MV, Sy J, Kleine CE, Oveyssi J, Hsiung JT, Park C, et al. Association of pre-ESKD hyponatremia with post-ESKD outcomes among incident ESKD patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2022;37(2):358-65.
176. Serrano Valles C, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Primo Martín D, Jiménez Sahagún R, García Calvo S, et al. [Hyponatremia among patients with total enteral tube feeding: prevalence and associated clinical factors]. *Nutr Hosp.* 2022;39(4):723-7.

177. Kashiji A, Tajiri M, Chikugo M, Nomura S, Yasui-Yamada S, Tani-Suzuki Y, et al. Hyponatremia is a Prognostic Factor in Patients Receiving Nutrition Support. *Am J Med Sci.* 2021;361(6):744-50.
178. Saverino S, Falorni A. Autoimmune Addison's disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020;34(1):101379.
179. Regan EA, Vaidya A, Margulies PL, Make BJ, Lowe KE, Crapo JD. Primary adrenal insufficiency in the United States: diagnostic error and patient satisfaction with treatment. *Diagn Berl Ger.* 2019;6(4):343-50.
180. Chanson P, Guignat L, Goichot B, Chabre O, Boustani DS, Reynaud R, et al. Group 2: Adrenal insufficiency: screening methods and confirmation of diagnosis. *Ann Endocrinol.* 2017;78(6):495-511.
181. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: Hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(1):R15-20.
182. Rangan GK, Dorani N, Zhang MM, Abu-Zarour L, Lau HC, Munt A, et al. Clinical characteristics and outcomes of hyponatraemia associated with oral water intake in adults: a systematic review. *BMJ Open.* 2021;11(12):e046539.
183. Husebye ES, Pearce SH, Krone NP, Kämpe O. Adrenal insufficiency. *Lancet Lond Engl.* 2021;397(10274):613-29.
184. Lawless SJ, Thompson C, Garrahy A. The management of acute and chronic hyponatraemia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2022; 13: 20420188221097343
185. Berni A, Malandrino D, Corona G, Maggi M, Parenti G, Fibbi B, et al. Serum sodium alterations in SARS CoV-2 (COVID-19) infection: impact on patient outcome. *Eur J Endocrinol.* 2021;185(1):137-44.
186. Hu W, Lv X, Li C, Xu Y, Qi Y, Zhang Z, et al. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Intern Emerg Med.* 2021;16(4):853-62.
187. Seifert J, Letmaier M, Greiner T, Schneider M, Deest M, Eberlein CK, et al. Psychotropic drug-induced hyponatremia: results from a drug surveillance program-an update. *J Neural Transm Vienna Austria.* 2021;128(8):1249-64.
188. Greenblatt HK, Greenblatt DJ. Antidepressant-Associated Hyponatremia in the Elderly. *J Clin Psychopharmacol.* 2016;36(6):545-9.
189. Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19 Suppl 1:S15-19.
190. Mochizucki D. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors in animal models of pain. *Hum Psychopharmacol.* 2004;19 Suppl 1:S15-19.

191. Ware JS, Wain LV, Channavajjhala SK, Jackson VE, Edwards E, Lu R, et al. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest.* 2017;127(9):3367-74.
192. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, et al. Thiazide-Associated Hyponatremia, Report of the Hyponatremia Registry: An Observational Multicenter International Study. *Am J Nephrol.* 2017 [;45(5):420-30.
193. Mannheimer B, Falhammar H, Calissendorff J, Lindh JD, Skov J. Non-thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatraemia: A population-based case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;95(3):520-6.
194. Brinkkoetter PT, Grundmann F, Ghassabeh PJ, Becker I, Johnsen M, Suárez V, et al. Impact of Resolution of Hyponatremia on Neurocognitive and Motor Performance in Geriatric Patients. *Sci Rep.*2019;9(1):12526.
195. Chung MC, Yu TM, Shu KH, Wu MJ, Chang CH, Muo CH, et al. Hyponatremia and increased risk of dementia: A population-based retrospective cohort study. *PloS One.* 2017;12(6):e0178977.
196. Peyro Saint Paul L, Martin J, Gaillard C, Mosquet B, Coquerel A, de la Gastine B. [Moderate potentially drug-induced hyponatremia in older adults: benefit in drug reduction]. *Therapie.*2013;68(6):341-6.
197. Jäckle K, Klockner F, Hoffmann DB, Roch PJ, Reinhold M, Lehmann W, et al. Influence of Hyponatremia on Spinal Bone Quality and Fractures Due to Low-Energy Trauma. *Med Kaunas Lith.* 2021;57(11):1224.
198. Vicent L, Alvarez-Garcia J, Gonzalez-Juanatey JR, Rivera M, Segovia J, Worner F, et al. Prognostic impact of hyponatraemia and hypernatraemia at admission and discharge in heart failure patients with preserved, mid-range and reduced ejection fraction. *Intern Med J.* 2021 ;51(6):930-8.
199. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Petnak T, Ghamrawi R, Thirunavukkarasu S, Chewcharat A, et al. The prognostic importance of serum sodium levels at hospital discharge and one-year mortality among hospitalized patients. *Int J Clin Pract.*2020;74(10):e13581.
200. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol.* 2020;11.
201. Correia L, Ferreira R, Correia I, Lebre A, Carda J, Monteiro R, et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014. 59(3):642-7.
202. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9.
203. 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 (Oxf).* 2006;65(2):246-9.

204. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med.* 1992;117(11):891-7.
205. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and Mortality: How Innocent is the Bystander? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(5):951-3.
206. Garrahy A, Cuesta M, Murphy B, O'Reilly MW, Tormey WP, Sherlock M, et al. Active management of severe hyponatraemia is associated with improved mortality. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(1):9-17.
207. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon AM, McGurren K, et al. Mortality rates are lower in SIAD, than in hypervolaemic or hypovolaemic hyponatraemia: Results of a prospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(4):400-6.
208. Krummel T, Prinz E, Metten MA, Borni-Duval C, Bazin-Kara D, Charlin E, et al. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol.* 2016;17(1):159.
209. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987;83(5):905-8.
210. Chatterjee T, Koratala A. Point of care cardiac ultrasound in the management of hyponatremia: an enhancement to physical examination. *CEN Case Rep [Internet].* 2021;11(1):6-10.
211. Samant S, Koratala A. Point-of-care Doppler ultrasound in the management of hyponatremia: Another string to nephrologists' Bow. *Clin Case Rep.* 2021;9(8):e04687.
212. Torres Macho J, García Sánchez FJ, Garmilla Ezquerro P, Beltrán Romero L, Canora Lebrato J, Casas Rojo JM, et al. Documento de posicionamiento sobre la incorporación de la ecografía clínica en los servicios de Medicina Interna. *Rev Clínica Esp.* 2018;218(4):192-8.
213. Decaux G, Musch W. Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008.;3(4):1175-84.
214. Ruiz-Sánchez JG, Cuesta M, Gómez-Hoyos E, Cárdenas-Salas J, Rubio-Herrera MÁ, Martínez-González E, et al. Changes in Serum Creatinine Levels Can Help Distinguish Hypovolemic from Euvolemic Hyponatremia. *Medicina (Mex).* 2022;58(7):851.
215. Yano M, Inoue A, Toda A, Takahashi M, Usami M, Hamada Y. Clinical characteristics of hyponatremia in patients receiving nutrition support : A cross-sectional study evaluated by bioelectrical impedance analysis. *J Med Investig JMI.* 2021;68(1.2):112-8.
216. Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL. Bioelectrical impedance analysis is more accurate than clinical examination in determining the volaemic status of elderly patients with fragility fracture and hyponatraemia. *J Nutr Health Aging.* 2014;18(8):744-50.
217. 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.

218. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, Dineen R, O’Kelly P, Tormey WP, et al. Fluid Restriction Therapy for Chronic SIAD; Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(12):e4360-9.
219. Nervo A, D’Angelo V, Rosso D, Castellana E, Cattel F, Arvat E, et al. Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(6):842-8.
220. Lockett J, Berkman KE, Dimeski G, Russell AW, Inder WJ. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):630-6.
221. Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Carr H, Khoo B, Cohen M, et al. Real-life experience of tolvaptan use in the treatment of severe hyponatraemia due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(4):620-6.
222. Kwong YD, Liu KD, Lo LJ. Outpatient Dietary Management of Electrolyte Disorders During COVID-19. *JAMA Intern Med.* 2021;181(5):581-2.
223. Martínez A, Rodríguez A, Corral M, Reyes E, Rodríguez S. Hyponatremia treatment with oral urea in heart failure. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2022;69(4).
224. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol JASN.* 2020;31(3):615-24.
225. Refardt J, Winzeler B, Meienberg F, Vogt DR, Christ-Crain M. Empagliflozin Increases Short-Term Urinary Volume Output in Artificially Induced Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:7815690.
226. Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:102.
227. Flahault A, Girault-Sotias PE, Keck M, Alvear-Perez R, De Mota N, Estéouille L, et al. A metabolically stable apelin-17 analog decreases AVP-induced antidiuresis and improves hyponatremia. *Nat Commun.* 2021;12(1):305.
228. Gómez-Hoyos E, Buigues AO, Pomar MDB, Casariego AV, Delgado YG, Bretón MJO, et al. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr.* 2019;38(6):2639-44.

ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos.

PROYECTO HIPONAT

ESTUDIO MULTICÉNTRICO PROSPECTIVO SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA HIPO- NATREMIA Y EL MANEJO EN ÁREAS DE MEDICINA INTERNA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

INTRODUCCION

Vd. está siendo atendido una ó más enfermedades que cursan con hiponatremia.

En la actualidad, estamos realizando un estudio (PROYECTO HIPONAT) encaminado a conocer la prevalencia y características de la hiponatremia en el Hospital Universitario Virgen del Rocío. Los resultados nos permitirán conocer mejor dicha enfermedad y poder mejorar el tratamiento y los cuidados que ustedes requieren.

Para realizar el PROYECTO HIPONAT, se necesita que pacientes como Vd. den autorización para que se les realice una entrevista que durará aproximadamente unos 15 minutos donde se le preguntarán por diferentes aspectos de sus enfermedades. Posteriormente se le extraerá una analítica sanguínea y urinaria todas ellas necesarias para el correcto diagnóstico y manejo terapéutico de la hiponatremia, por lo que su atención no se verá afectada de ninguna manera. Asimismo, no se le va a realizar ningún tipo de análisis experimental.

POSIBLES RIESGOS DE SU PARTICIPACIÓN

No existe ningún riesgo adicional por participar en el estudio, salvo las molestias que pueden relacionarse con la extracción sanguínea. El estudio es observacional de los datos de su historia de salud relacionados con sus enfermedades crónicas y su impacto en el bienestar y en la evolución futura de su estado de salud.

BENEFICIOS

Los resultados obtenidos junto con los de otros muchos pacientes incluidos en el estudio podrían contribuir en el futuro a diagnosticar y tratar de una forma más efectiva esta enfermedad.

Se trata de un estudio totalmente altruista, por lo que ni los investigadores ni los pacientes participantes en el mismo percibirán remuneración económica alguna.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La confidencialidad de los datos personales está asegurada, respetando en todo momento los principios éticos básicos de la investigación y establecido por la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de protección de datos, Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente y Ley 14/1986, General de Sanidad; Declaración de Helsinki y Declaración General de la UNESCO). Todos los datos clínicos que puedan revelar su identidad se procesarán en la más estricta confidencialidad.

No se realizarán cesión de datos a terceras personas sin previo consentimiento de la persona objeto del estudio. De la misma forma no se utilizarán los datos obtenidos para fines distintos a los objetivos de este estudio.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información será recogida y tratada de forma confidencial por el personal participante en el estudio. Únicamente el número de identificación permitirá a los investigadores responsables hacer corresponder los datos con las personas particulares

Le comunicamos que su decisión de participar o no en el estudio es totalmente voluntaria y no afectará en ningún momento a la atención médica recibida.

Tiene derecho a revocar este consentimiento, es decir, puede retirarse en el momento que lo desee sin tener que dar explicaciones por su decisión y comporta la destrucción de los datos obtenidos. Para ejercer este derecho puede solicitarlo al investigador principal del estudio.

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado. En caso que el paciente esté incapacitado temporalmente se puede realizar este consentimiento por medio de un representante del paciente. En el momento que el paciente esté capacitado se le pedirá su consentimiento para la realización de este estudio.

ANÁLISIS DE LA MUESTRA SANGUÍNEA

Si su nivel de sodio se sitúa por debajo de un dintel en las 48 horas previas de su incorporación al estudio, se le extraerá una muestra sanguínea de 20 ml y una muestra rutinaria de orina que se analizará en laboratorio del Hospital Universitario Virgen del Rocío. Se determinarán en ella la hormona antidiurética; no se estudiarán características ni datos genéticos. En todo momento se le garantizará la confidencialidad de la información, ya que sólo el equipo investigador tendrá acceso a los resultados del análisis.

INFORMACIÓN ADICIONAL

El investigador principal de este estudio en este centre es el Dr

Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con el Dr.....del Servicio de Medicina Interna del Hospital.

Durante el seguimiento de este estudio nos pondremos en contacto con usted y/o sus cuidadores para conocer su estado de salud. Para ello utilizaremos el teléfono, y eventualmente sus datos postales.

AUTORIZACIÓN

D/Dª, con D.N.I., manifiesto que me ha sido solicitada por el Dr. del Servicio.....del Hospital autorización para que se me incluya en el estudio HIPONAT para conocer mis datos clínicos mediante entrevista personal y se me realicen las pruebas comentadas.

Se me ha indicado que puedo retirar mi autorización en el momento en que lo considere oportuno, sin necesidad de dar explicaciones.

En, a de de 20 .

Fdo: El paciente/Representante autorizado (DNI.....):

Dr.....

1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión

Debe cumplir los cuatro criterios de inclusión. Todas las respuestas deben ser "SI".

	SI	NO
1. Mayor de edad legal (18 años cumplidos o más).		
2. Presentar Hiponatremia (Sodio plasmático por debajo de 135mEq/L) en alguna de las analíticas del episodio de ingreso actual		
3. Estar ingresado en el Hospital.		
4. Consentimiento informado para participar en el estudio.		

Criterios de exclusión

La presencia de cualquiera de ellos excluiría al paciente. Todas las respuestas deben ser "NO".

	SI	NO
5. Menor de edad (menores de 18 años).		
6. Situación clínica de agonía al ingreso hospitalario (se prevé el fallecimiento en las próximas 24 horas)		
7. No firma del consentimiento informado.		

2. VARIABLES FILIACIÓN

- | | |
|--|-----------------------|
| • Nombre del paciente en siglas: | NHC: |
| • Sexo (M: masculino o F: femenino): | Paciente N°: |
| • Fecha de nacimiento (dd/mm/aa): | |
| • Número de teléfono: | Número de teléfono 2: |
| • Residencia habitual (domicilio – institución – indigente – otros): | |
| • Fecha de inclusión (dd/mm/aa): | |
| • Fecha de ingreso hospitalario (dd/mm/aa): | |

3. DETERMINACIÓN HIPONATREMIA: (RODEE LO QUE PROCEDA)

Osmolaridad: $2 \times \text{Na (mmol/l)} + \text{glucemia mg/dl} + \text{urea mg/dl}$

18

5.4

OSMOLALIDAD: _____

1. Hiponatremia hipotónica (na<135meq/l y osm-plasma < 275 mosm/kg)

2. hiponatremia no hipotónica (na<135meq/l y osm-plasma >275 mosm/kg)

CAUSA DE LA HIPONATREMIA NO HIPOTÓNICA:

2.A: HIPERPROTEINEMIA

2.B: HIPERLIPEMIA

2.C: HIPERGLUCEMIA

2.D: OTRAS.

2.E: DESCONOCIDA.

SEGUIR RECOGIENDO RESTANTES DATOS SÓLO EN EL CASO DE HIPONATREMIA

HIPOTÓNICA.

VARIABLES CLÍNICAS:

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL DEL INGRESO HOSPITALARIO:

1. _____

2. _____

3. _____

4. _____

DATOS DE COMORBILIDAD ASOCIADA*Variables cardiovasculares:**Total:*

	SI	NO
Cardiopatía isquemia		
Insuficiencia cardiaca clase funcional >II		
Hipertensión arterial		
Fibrilación auricular crónica/recurrente		
Otras arritmias		
Portador de marcapasos		
Prótesis valvular		
Hipertensión pulmonar		
Enfermedad tromboembólica		
Otras (especificar cuál)		

*Variables neumológicas:**Total:*

	SI	NO
Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica		
Asma bronquial		
Bronquiectasias		
Síndrome de Apnea-hipopnea del sueño		
TBC residual		
Otras (especificar):		

*Variables nefrológicas y autoinmunes:**Total:*

	SI	NO
Hipertrofia benigna de próstata		
Nefrolitiasis		

ITUS de repetición		
Insuficiencia renal crónica		
Otras (especificar):		

Variables digestivas:

Total:

	SI	NO
Hepatopatía crónica		
Úlcus péptico		
Litiasis biliar		
Pancreatitis crónica		
Enfermedad de reflujo gastro-esofágico		
Diverticulosis		
Otras (especificar):		

Variables Neuro-psiquiátricas:

Total:

	SI	NO
Epilepsia		
ACV/AIT		
Depresión		
Trastorno de Ansiedad		
Psicosis		
Presencia actual de Delirium / Delirium en el último ingreso		
Enfermedad de Parkinson con Barthel > 60.		
Demencia con Pfeiffer < 5 errores.		
Alcoholismo		
Retraso mental		
Tabaquismo		
Otras toxicomanías		

Otras (especificar):		
----------------------	--	--

Variables endocrino-metabólicas:

Total:

	SI	NO
Diabetes Mellitus		
Hipertiroidismo		
Hipotiroidismo		
Obesidad (IMC mayor de 30)		
Caquexia (IMC menor de 20)		
Dislipemia		
Hipocortisolismo		
Otras (especificar):		

Variables misceláneas:

Total:

	SI	NO
Osteoporosis		
Trasplante órgano sólido		
VIH		
Amiloidosis		
Otras (especificar):		

Variables oncológicas:

Total:

	SI	NO
Neoplasia activa		
Detallar localización TUMOR PRIMARIO		
Detallar estirpe TUMOR PRIMARIO		
Enfermedad localizada		
Enfermedad metastásica		

FÁRMACOS POTENCIALMENTE INDUCTORES DE HIPONATREMIA

- **DIURÉTICOS** si/no .
 - Diurético 1: _____
 - Diurético 2: _____
 - Diurético 3: _____.
- **ANTIHIPERTENSIVOS IECA/ARA II:** si/no
 - IECA _____
 - ARA-II _____
- **ANTIDEPRESIVOS** si/no .
 - Antidepresivo 1: _____
 - Antidepresivo 2: _____
- **ANTIEPILÉPTICOS** si/no .
 - Antiepiléptico 1: _____
 - Antiepiléptico 2: _____
- **ANTIPSICÓTICOS** si/no .
 - Antipsicóticos 1: _____
 - Antipsicóticos 2: _____
- **ANTIARRÍTMICOS** si/no .
 - Antiarrítmicos 1: _____
 - Antiarrítmicos 2: _____
- **ANTINEOPLÁSICOS** si/no .
 - Antineoplásico 1: _____
 - Antineoplásico 2: _____
- **OTROS** si/no.
 - Oxitocina SI/NO __ vía _____
 - Análogos ADH: SÍ/NO. Vía _____
 - AINES SI/NO. Vía: _____ °

DATOS ESPECÍFICOS DE LA HIPONATREMIA

NATREMIA	INGRESO	PRIMERA HIPONATR	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO TRAS 1ª HIPONATR	VALOR AL ALTA/EXITUS
FECHA					
VALOR					

	1 MES PREVIO SI/NO	6 MESES PREVIOS SI/NO/	1 AÑO PREVIO SI/NO
FECHA (más bajo)			
VALOR (más bajo)			

SEVERIDAD DE LA HIPONATREMIA: LEVE // MODERADA // PROFUNDA

LEVE 130-134 / MODERADA: 125-129 / PROFUNDA <125

CRONOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA: AGUDA // CRÓNICA

. AGUDA: Si no estaba presente en las 48 horas previas

- CRÓNICA: Si estaba presenta más allá de las 48 horas previas o no es posible datarla cronológicamente (salvo que en la anamnesis y/o los síntomas sugieran que sea aguda)

SÍNTOMAS RELACIONADOS CON LA HIPONATREMIA:

Moderados-Severos	SI	NO	Severos	SI	NO
Nauseas sin vómitos			Vómitos		
Confusión			Distress cardiorespiratorio		
Cefalea			Somnolencia		
			Convulsión		
			Coma (Escala de Glasgow <8)		
Anormalidades asociadas a Hiponatremia crónica					
Alteración en la marcha					
Fractura ósea					
Caídas					
Déficit de concentración					
Déficit cognitivo					
Osteoporosis					

VARIABLES ANALÍTICAS: (analíticas más cercanas a la primera hiponatremia, rellene las disponibles).

Variables analíticas			
Glucosa		Bilirrubina total	
Urea		Bilirrubina indirecta	
Creatinina		GOT	
Potasio		GPT	
NT-ProBNP		Proteínas totales	
Triglicéridos		Albumina	
Colesterol total		T4	
Osmolaridad orina		TSH	
Sodio en orina		Cortisol	
		ACTH	

¿SE MENCIONA EN ALGÚN MOMENTO EL DIAGNÓSTICO DE HIPONATREMIA EN LA HISTORIA CLÍNICA? SI/NO

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS ADICIONALES REALIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA

- Prueba 1 _____
- Prueba 2 _____
- Prueba 3 _____
- Prueba 4 _____

DIAGNÓSTICO FINAL DE LA CAUSA DE LA HIPONATREMIA (INVESTIGADOR)

	SI	NO
HIPERVOLÉMICA-DILUCIONAL		
CAUSA(S) DE LA DILUCIONAL: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Enfermedad renal: disminución de extracción libre de agua. ❖ Insuficiencia cardiaca. ❖ Hepatopatía crónica. ❖ Síndrome nefrótico. 		
HIPOVOLÉMICA-PÉRDIDAS		
CAUSA(S) DE LA HIPOVOLÉMICA-PÉRDIDAS: <ul style="list-style-type: none"> ❖ Pérdidas gastrointestinales: diarreas, vómitos... ❖ Sudoración. ❖ Pérdidas renales de sodio: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diuréticos. ○ Insuficiencia suprarrenal primaria: hipoaldosteronismo ○ Síndrome pierde-sal cerebral (hemorragia subaracnoidea y meningoencefalitis) ○ Patología renal. ❖ Tercer espacio (Obst. Intestinal, pancreatitis, sepsis...) 		
NORMOVOLÉMICA		
<ul style="list-style-type: none"> ❖ Insuficiencia suprarrenal secundaria ❖ Hipotiroidismo ❖ Polidipsia primaria. ❖ SIADH: <ul style="list-style-type: none"> ○ Neoplásico ○ Enfermedad pulmonar: Infección pulmonar: neumonía, virus, TBC.. Asma... ○ Enfermedad SNC: : meningoencefalitis, hematomas u hemorragia, ACV... ○ Fármacos: Antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antineoplásico, análogos vasopresina... ○ Otros: dolor, estrés, náuseas... 		

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA: SI/NO

	SI	NO
Restricción hídrica		
Suero salino hipertónico 3%		
Suero salino fisiológico 0.9%		
Urea		
Tolvaptan		
Furosemida		
Ampollas de cloruro sódico		
Otros		

EXITUS: SI / NO FECHA EXITUS: _____/

FECHA DE ALTA _____/

CAUSA DEL ÉXITUS

MOTIVO DE INGRESO	SI /NO
COMPLICACIONES DURANTE EL INGRESO	SI/NO
Detallar complicación:	

SECUELAS SECUNDARIA AL INGRESO DEBIDO A HIPONATREMIA

	SI	NO
Detallar secuelas:		
Deterioro cognitivo		
Ulcera por presión		
Infección nosocomial		
Fracturas		
Enfermedad tromboembólica		
Desnutrición		
Mielinólisis central pontina		
otras:		

RELLENAR EL SIGUIENTE APARTADO SÓLO EN CASO DE HIPONATREMIA SINTOMÁTICA GRAVES (VER TABLA) Y/O $\text{Na}^+ < 125\text{mEq/L}$

- Diagnóstico de la Hiponatremia
 - a.1. Se ha descartado hiponatremia no hipotónica mediante osmolalidad plasmática: SI /NO
 - a.2. Se ha determinado Na urinario: SI/NO
- Tratamiento de la Hiponatremia
 - b.1 Primera hora de tratamiento:
 - Infusión de suero hipertónico al 3% en 20 minutos: SI/NO
 - Repetición cada 20 minutos hasta mejoría neurológica: SI/NO
 - b.2 Tras primeras horas se consigue elevación de 5 mmol/l: SI/NO
 - b.3 Se alcanza nivel de Sodio de 130 mmol/l: SI/NO
 - b.4 Se alcanzan los límites de seguridad (sobrecorrección): SI/NO

5. VARIABLES DE SEGUIMIENTO AL AÑO

5.1 EXITUS: SI /NO

5.2 NÚMERO DE INRESOS HOSPITALARIOS:

5.3 NÚMERO DE DÍAS DE HOSPITALIZACIÓN (TOTAL)

5.4 PERSISTE LA HIPONATREMIA AL AL AÑO: SI/NO

Anexo 2. Evaluación comité de Ética del Proyecto Hiponat.

JUNTA DE ANDALUCÍA	CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía
---------------------------	--

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Jose Salas Turrents como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO:	ANÁLISIS DE LA PREVALENCIA, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUTIVAS DE PACIENTES CON HIPONATREMIA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL: PROYECTO HIPONAT ,(PROYECTO HIPONAT)
Protocolo, Versión:	1.0
HIP, Versión:	1.0
CI, Versión:	1.0

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en SEVILLA a 13/02/2015