



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **HERNÁNDEZ SEVILLANO, BEATRIZ**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**
DEPARTAMENTO DE: **MEDICINA Y ESPECIALIDADES MÉDICAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 28/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de GABRIEL DE ARRIBA DE LA FUENTE // JOSÉ RAMÓN RODRÍGUEZ PALOMARES.

Sobre el siguiente tema: *UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA MULTIFRECUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA*

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de **(no apto, aprobado, notable y sobresaliente)**: SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 28 de septiembre de 2017

EL PRESIDENTE


Fdo.: M. Pérez Arbo

EL SECRETARIO


Fdo.: M. Albaladejo

EL VOCAL

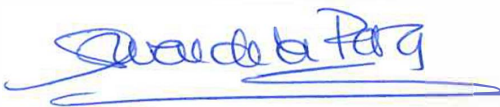

Fdo.: Alfredo
2017


Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



Fdo.: 
BEATRIZ HERNÁNDEZ SEVILLANO

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *HERNÁNDEZ SEVILLANO, BEATRIZ*, el día 28 de septiembre de 2017, titulada *UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA MULTIFRECUENCIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPONATREMIA*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017
EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

Copia por e-mail a:

Doctorando: HERNÁNDEZ SEVILLANO, BEATRIZ

Secretario del Tribunal: ALBERTO TEJEDOR JORGE.

Directores de Tesis: GABRIEL DE ARRIBA DE LA FUENTE // JOSÉ RAMÓN RODRÍGUEZ PALOMARES



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas

**UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA
MULTIFRECUENCIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA
HIPONATREMIA**

Tesis Doctoral presentada por

BEATRIZ HERNÁNDEZ SEVILLANO

2017



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina y Especialidades Médicas

**UTILIDAD DE LA BIOIMPEDANCIA
MULTIFRECUENCIA EN EL
DIAGNÓSTICO DE LA
HIPONATREMIA**

Tesis Doctoral presentada por

BEATRIZ HERNÁNDEZ SEVILLANO

Directores:

**DR. GABRIEL DE ARRIBA DE LA FUENTE
DR. JOSE RAMÓN RODRÍGUEZ PALOMARES**

Alcalá de Henares, 2017



**Melchor Álvarez de Mon Soto, Catedrático de Medicina y Director del
Departamento de Medicina y Especialidades Médicas**

INFORMA QUE:

En su opinión, el trabajo de investigación presentado por D^a. **Beatriz Hernández Sevillano** titulado "**Utilidad de la bioimpedancia multifrecuencia en el diagnóstico de la hiponatremia**", realizado bajo la dirección de los Dres. D. Gabriel de Arriba de la Fuente y D. José Ramón Rodríguez Palomares y, reúne los requisitos científicos, metodológicos, formales y de originalidad suficientes para ser defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal que legalmente proceda.

Y para que conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares, a dieciocho de abril de dos mil diecisiete.

D. Gabriel de Arriba de la Fuente, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá de Henares, como director,

CERTIFICA QUE:

Dña. Beatriz Hernández Sevillano, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo mi dirección la presente memoria de tesis "Utilidad de la bioimpedancia multifrecuencia en el diagnóstico de la hiponatremia".

Tras examinar y revisar dicho trabajo, considero que reúne los criterios de originalidad, rigor científico y calidad por lo que doy mi aprobación para su defensa y aceptación.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Alcalá a veinte de abril de 2017.



D. José Ramón Rodríguez Palomares, Doctor en Medicina y Profesor Asociado del Departamento de Medicina y Especialidades Médicas de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de la Universidad de Alcalá de Henares, como director,

CERTIFICA QUE:

Dña. Beatriz Hernández Sevillano, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad Complutense de Madrid, ha realizado bajo mi dirección la presente memoria de tesis “Utilidad de la bioimpedancia multifrecuencia en el diagnóstico de la hiponatremia”.

Tras examinar y revisar dicho trabajo, considero que reúne los criterios de originalidad, rigor científico y calidad por lo que doy mi aprobación para su defensa y aceptación.

Para que conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Alcalá a veintisiete de abril de 2017.



AGRADECIMIENTOS.

Mis agradecimientos han de comenzar por mis directores de tesis, Gabriel de Arriba de La Fuente y Jose Ramón Rodríguez Palomares, que me iniciaron y asesoraron en este proyecto. Recuerdo JR, las largas tardes en tu casa entre tablas y análisis estadísticos. Gracias a ellos, a su tiempo y a su ayuda he sido capaz de llevar a cabo este camino, en el que me han acompañado, y especialmente en las etapas finales, en donde entre otras cosas la perseverancia y colaboración de Gabriel en multitud de aspectos, me ha impulsado a finalizar este proyecto.

Agradecer al Servicio de Bioquímica del Hospital de Guadalajara, ya que sin su colaboración diaria durante tres años no hubiera sido posible realizar el trabajo. Asimismo he de destacar y dar las gracias a mis compañeros del Servicio de Nefrología, en primer lugar por el apoyo moral que me han facilitado en todo este tiempo, y en segundo lugar porque no ha faltado una ayuda siempre que ha sido necesaria.

Mencionar a Rafael Díez, porque ha sido capaz de arrojar luz en la senda oscura que para mi supone la estadística. Agradecer el tiempo que has empleado en ayudarme y las explicaciones que me has facilitado.

Gracias a mis amigas y compañeras de residencia del hospital, que me han escuchado, animado y ofrecido todo su apoyo en esta andadura.

Por supuesto no pueden faltar los principales pilares de mi vida y que han sido una parte clave en este recorrido. Gracias a mi marido Adrián, que ha estado a mi lado desde el principio, ha creído en mí, me ha ayudado en muchos aspectos, y ha tenido el gesto oportuno siempre en cada uno de los estados anímicos por los que he pasado en estos años. Gracias a mis padres y a mi hermana, que me han apoyado y animado en todas las etapas, nunca ha faltado por su parte una palabra de aliento cuando más lo he necesitado. Y gracias por la ayuda también en la última parte del camino, que ha sido imprescindible para que pudiera disponer de tiempo y acabar lo que años atrás había comenzado. A mi hijo Sergio, que pese a su corta edad, me ha permitido tener los ratos necesarios a lo largo del día para poder desempeñar todo esto, y a Paula, que aún en camino, ha compartido muchas noches de trabajo conmigo.

A mi tía Loli.

ÍNDICE

INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRONIMOS:	10
RESUMEN DE TESIS DOCTORAL	13
SUMMARY	16
I.- INTRODUCCIÓN.	19
I.1.- HIPONATREMIA	20
I.1.1.- REGULACIÓN DEL METABOLISMO HIDROSALINO.	20
I.1.1.1.- Mecanismo de la sed.....	21
I.1.1.2.- Excreción renal de agua libre.	21
I.1.2.- EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA.	23
I.1.3.- ETIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA.	25
I.1.3.1.- <i>Hiponatremia con osmolalidad urinaria descendida.</i>	26
I.1.3.2.- <i>Hiponatremia con osmolalidad urinaria aumentada.</i>	27
I.1.3.2.A.- Hiponatremia con hipovolemia.....	27
I.1.3.2.A.1. Pérdidas extrarrenales.	28
I.1.3.2.A.2. Pérdidas renales.....	28
I.1.3.2.A.3. Ejercicio físico.....	28
I.1.3.2.A.4. Síndrome cerebral pierde sal.	29
I.1.3.2.B.- Hiponatremia con hipervolemia.....	30
I.1.3.2.B.1. Insuficiencia cardíaca.	30
I.1.3.2.B.2.- Cirrosis hepática.....	31
I.1.3.2.B.3.- Insuficiencia renal.....	31
I.1.3.2.C.- Hiponatremia con volemia normal.	31
I.1.3.2.C.1.- SIADH.	31
I.1.3.2.C.2.- Hipotiroidismo.	34
I.1.3.2.C.3.- Insuficiencia suprarrenal.	34
I.1.4. FISIOPATOLOGÍA.	34
I.1.5. CLÍNICA.	35
I.1.5.1. DETERIORO NEUROLÓGICO.	35
I.1.5.2.- CAIDAS Y FRACTURAS OSEAS.	35
I.1.5.3.- OSTEOPOROSIS.....	36
I.1.6. DIAGNÓSTICO.	36
I.1.6.1.- ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.	36
I.1.6.1.A. ANAMESIS.....	36
I.1.6.1.B. EXPLORACIÓN FISICA.....	37
I.1.6.2.- ANALÍTICA.....	37
I.1.7.- TRATAMIENTO.	38
I.1.7.1.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASE.....	39
I.1.7.2.- RESTRICCIÓN DE LÍQUIDOS.....	39
I.1.7.3.- CLORURO SÓDICO.	39
I.1.7.4.- ANTAGONISTAS DE LA ADH.	39
I.1.7.5.- TASA DE CORRECCIÓN DE LA HIPONATREMIA.....	42
SÍNDROME DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA (SDO).....	43
I.2. BIOIMPEDANCIA.	46
I.2.1.- INTRODUCCIÓN	46
I.2.2.- FUNDAMENTOS FÍSICOS.	46
I.2.3.- METODOS DE BIOIMPEDANCIA.	55
I.2.3.1.- Bioimpedancia monofrecuencia (BIA-SF).	55
I.2.3.2.- Bioimpedancia multifrecuencia (BIA-MF).	55
I.2.3.3.- Bioimpedancia espectroscópica (BIS).....	55
I.2.3.4. Bioimpedancia segmentaria.	56
I.2.3.5.- Bioimpedancia vectorial (BIVA).....	57
I.2.4.- UTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOIMPEDANCIA.	58

I.2.4.1.- Enfermedad renal crónica.	59
I.2.4.2.- Diálisis.	59
I.2.4.2.1.- Hemodiálisis.	60
I.2.4.2.2.- Diálisis peritoneal.	60
I.2.4.3.- Otras aplicaciones.	61
I.2.4.4.- Alteraciones hidroelectrolíticas.	62
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	64
II.1.- HIPOTESIS.	64
II.2.- OBJETIVO PRINCIPAL.	64
II.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.	64
III. MATERIAL Y METODOS.	66
III.1. PACIENTES.	66
III.2. METODOS.	66
III.2.1.- DETECCIÓN DE PACIENTES CON HIPONATREMIA.	66
III.2.2.- ESTUDIOS REALIZADOS A LOS PACIENTES.	67
III.2.2.1.- Anamnesis y exploración física.	67
III.2.2.2.- Determinaciones analíticas.	67
III.2.2.3.- Bioimpedancia espectroscópica.	68
III.2.2.4.- Cuaderno de recogida de datos.	71
III.2.3.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	71
IV. RESULTADOS.	75
IV.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.	75
IV.1.1.- Características de los pacientes.	75
IV.1.2.- Datos de anamnesis y exploración física.	76
IV.1.3.- Etiología de la hiponatremia.	76
IV.1.4.- Sintomatología.	78
IV.2.- DIAGNÓSTICO.	79
IV.2.1.- Datos analíticos.....	79
IV.2.2.- Relación entre la severidad de la hiponatremia y la sintomatología.	81
IV.2.3.- Evaluación clínica de la volemia.	82
IV.2.4.- Resultados de la bioimpedancia en los pacientes.	82
IV.2.5.- Relación entre la evaluación clínica y los datos de la bioimpedancia.	86
IV.3.- EVOLUCION DE LOS PACIENTES.	87
V.- DISCUSIÓN	90
V.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.	90
V.2.- ETIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA.	90
V.3.- CLINICA.	92
V.4.- DIAGNÓSTICO.	94
V.5.- EVOLUCIÓN.	101
VI. CONCLUSIONES.	105
VII.- BIBLIOGRAFÍA.	107
VIII. ANEXOS.	125

*INDICE DE ABREVIATURAS Y
ACRÓNIMOS.*

INDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS:

- AEC: Agua extracelular.
- AIC: Agua intracelular.
- ADH: Hormona antidiurética.
- AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos.
- AMPc: AMP cíclico.
- BCM: Masa celular.
- BMI: Índice de masa corporal estimado.
- BNP: Péptido natriurético cerebral.
- AQP: Acuaporina.
- BIA: Bioimpedancia.
- BIA-MF: Bioimpedancia multifrecuencia.
- BIA-SF: Bioimpedancia monofrecuencia.
- BIS: Bioimpedancia espectroscópica.
- BIVA: Bioimpedancia vectorial.
- dDAVP: Hormona antidiurética sintética.
- ECW: Agua extracelular.
- FAT: Masa de tejido graso en kilogramos.
- FFM: Masa libre de grasa.
- FTI: Índice de tejido graso.
- ICW: Agua intracelular.
- IMC: Índice de masa corporal.
- IL-6: Interleuquina 6.
- LTI: Índice de tejido magro.
- LTM: Masa de tejido magro en kilogramos.
- OH: Desviación en litros respecto a la hidratación normal.
- Osm: Osmolalidad.
- Osm_o: Osmolalidad en orina.
- Osm_s: Osmolalidad sérica.
- OVLT: Organum vasculosum de la lamina terminalis
- PNA: Péptido natriurético auricular.
- PNB: Péptido natriurético cerebral.
- SDO: Síndrome de desmielinización osmótica.

- SF-BIA: Bioimpedancia monofrecuencia.
- SNC: Sistema nervioso central.
- SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona.
- V: Volumen de distribución de la urea.
- VEC: Volumen extracelular.
- VIC: Volumen intracelular.

*RESUMEN DE TESIS
DOCTORAL*

RESUMEN DE TESIS DOCTORAL

INTRODUCCIÓN.

La hiponatremia (concentración de sodio plasmático menor de 135 mEq/L) es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente tanto en el medio hospitalario como en el extrahospitalario. Se ha estimado que entre el 30-50% de los pacientes tienen sodio inferior a 136 mEq/L y entre el 3-6% tienen sodio menor a 126 mEq/L. Aparece con mayor frecuencia en ancianos y mujeres y entre los factores implicados en su génesis destacan el tratamiento con diuréticos y los sueros hipotónicos.

Desde el punto de vista clínico es trascendente porque se asocia a un aumento de la morbimortalidad y de la estancia hospitalaria. Así, los pacientes con hiponatremia al ingreso tienen un 55% de aumento de mortalidad, 70% de aumento de necesidad de ventilación mecánica y un 60% más de posibilidad de ingresar en Unidades de Cuidados Intensivos. Se cree que este hecho se debe tanto a un aumento de comorbilidad como a un efecto directo de la hiponatremia.

La sintomatología está relacionada con la severidad de la hiponatremia, la rapidez de instauración y otros factores individuales como edad, sexo o patología neurológica previa y los pacientes pueden estar asintomáticos o desarrollar sintomatología grave, sobre todo neurológica.

En el algoritmo diagnóstico de las hiponatremias suele emplearse la valoración del volumen extracelular para distinguir los pacientes con hiponatremia hipovolémica, normovolémica e hipervolémica. No obstante, la valoración clínica de la volemia mediante la historia clínica, exploración física e incluso utilización de pruebas analíticas tiene numerosas dificultades.

OBJETIVOS.

Nuestro objetivo fue evaluar la utilidad de la Bioimpedancia Espectroscópica (BIS) en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con hiponatremia, comparando sus resultados con los obtenidos con la valoración clínica. Además comparamos las características clínicas y analíticas de los pacientes que se diagnostican al ingreso y durante el mismo.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se incluyeron 150 pacientes con sodio inferior a 130 mEq/L y se les realizó anamnesis, exploración física, analítica y BIS. El médico valoró la etiología de la hiponatremia y el estado de volemia de cada paciente.

RESULTADOS.

Analizamos 90 varones y 60 mujeres con edad media de $70,21 \pm 14,10$ años, que ingresaron fundamentalmente en servicios médicos. El 32% de los pacientes presentó una única causa de hiponatremia y el resto tuvo dos o más. La causa más frecuente fue la utilización de diuréticos y de sueros hipotónicos. Respecto a la sintomatología, un 49% estaban asintomáticos. Los pacientes con sintomatología más grave tuvieron niveles de sodio significativamente más bajos.

Los enfermos que ingresaron con hiponatremia tuvieron niveles de sodio inferiores a los que la desarrollaron durante el ingreso. Los que ingresaron con hiponatremia tuvieron con más frecuencia pérdidas digestivas y los que la desarrollaron durante el ingreso fueron tratados con mayor frecuencia con sueros hipotónicos.

Cuando comparamos la valoración clínica del médico con los resultados de la bioimpedancia espectroscópica multifrecuencia hubo acuerdo en 64 pacientes (42,6%). Existió gran desacuerdo entre ambos en 22 pacientes que se justificó por la patología asociada y la influencia de varios factores que pueden actuar de modo discordante sobre la natremia.

En la evolución de los pacientes se objetivó una mejoría del sodio plasmático en el 67% de los casos.

CONCLUSIONES.

La hiponatremia frecuentemente tuvo una etiología multifactorial. Las pérdidas digestivas fueron más frecuentes en pacientes que acudieron con hiponatremia y el empleo de sueros hipotónicos en los que la desarrollaron durante el ingreso.

La BIS es una técnica sencilla y útil en la valoración de la volemia en pacientes hiponatremicos y tiene especial utilidad en aquellos casos en los que la valoración por parte del clínico conlleva mayor dificultad (pacientes oncológicos, con hepatopatía crónica, tratamiento diurético y patología cardiorespiratoria asociada).

SUMMARY

SUMMARY.

INTRODUCTION.

Hyponatremia (sodium concentration below 135 mEq/L) is the most frequent hydroelectrolytic disorder in hospitalized patients and outpatients. If plasma sodium is lower than 136 mEq/l, the frequency is about 30-50% and if it is lower than 126 mEq/L the prevalence is 3-6%. Tiazide diuretics and hipotonic fluids are frequent factors that can produce it. The age and sex are conditions to be considered, because it is more frequent in old people and also in women.

There is an increase of morbidity and mortality and hospital stay in hyponatremia, especially in patients who develop it during hospitalization. People who present at hospital with the disorder have more risk to die on the next 24 hours (55%). They also need frequently mechanical ventilation (70%) and admission to an Intensive Care Unit (60%). Some possible explanations are a greater comorbidity or that hyponatremia may have secondary direct effects.

Hyponatremic symptoms are related to the rapidity of the onset of the disorder, the severity of the decline in plasma sodium, and individual factors as age, sex o previous neurological pathology.

In the aetiological approach of hyponatremia, diagnostic algorithms are used that use the evaluation of extracellular volume to distinguish hypovolemic, normovolemic and euvolemic. However, the clinical evaluation of volemia using medical history, physical examination and analytical test has many difficulties

OBJECTIVES.

Our objective was to evaluate the utility of BIS in the estimation of extracellular volume in true hyponatremic hospitalized patients. We also evaluate clinical and analytical characteristics of patients who are diagnosed at admission or during the hospitalization. We analyze the capacity of the physician to estimate volume status of the patients and finally we assess the possible relationship between volume status estimation by clinicians and Bioimpedance results.

METHODS.

We studied 150 patients with plasma sodium less than 130 mEq/l. We performed an anamnesis, physical examination, analytical test and BIS. The doctor evaluated the etiology of hyponatremia and the volume status in each patient.

RESULTS.

We analyzed 90 male and 60 female. Mean age was $70,21 \pm 14,10$ years. There is a greater frequency of patients admitted to medical specialities. Only 32% of the patients presented one cause of hyponatremia. The rest of the patients presented 2 or more possible factors. Thiazide diuretics and hypotonic fluids are the most frequent etiologies. Most of the patients were asymptomatic (49%) and those with more severe symptoms had significantly more severe hyponatremia. Those who developed hyponatremia during hospitalization had lower levels of sodium plasma than those who had it on admission. Patients with hyponatremia at hospital admission had frequent gastrointestinal losses. Hypotonic serum was the most frequent cause in patients who were diagnosed during hospitalization.

In the differential diagnosis of hyponatremia based on the assessment of the hydration status by the physician and through Bioimpedance, we found that there was an agreement in 64 patients (42,6%), presenting disparities in the diagnostic approach in 22 cases. We can explain this because of their comorbidity and by different factors that can influence in the hyponatremia in discordant ways.

Regarding the evolution of our patients, most of them (67%) had an increase of the level of plasma sodium.

CONCLUSIONS

Hyponatremia often had a multifactorial etiology. Gastrointestinal losses were more frequently associated to patients who were diagnosed at hospital admission. Hypotonic serum was the most frequent etiology in patients who were diagnosed during hospitalization.

Spectroscopy bioimpedance is an easy and useful technique to assess extracellular volume evaluation in hyponatremic patients. It was especially useful in patients who had difficulties in clinical assessment by doctors (oncologic disorders, chronic liver disease, diuretic treatment and cardiorespiratory pathology).

INTRODUCCIÓN

I.- INTRODUCCIÓN.

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente tanto en el medio hospitalario como extrahospitalario (1-3). Se define como la presencia de una concentración de sodio plasmático menor de 135 mEq/l (1-3). Nuestro interés en el estudio de los pacientes hiponatémicos está relacionado con el descubrimiento en los últimos años de varios hechos trascendentales. En primer lugar, se ha observado que la hiponatremia aumenta la morbimortalidad de los pacientes tanto a nivel ambulatorio como hospitalario (4-10). Varios estudios han demostrado que incluso cifras de sodio moderadamente descendidas se asocian a trastornos neurológicos, aumento de caídas y de fracturas sobre todo en ancianos, cuestionándose la denominación consagrada por el uso del término “hiponatremia asintomática” (11-12). Otro hecho relevante está relacionado con los procedimientos empleados en su diagnóstico. Clásicamente se han utilizado algoritmos en los que la valoración de la volemia ha constituido un elemento clave para distinguir los distintos tipos de hiponatremia; sin embargo, se ha puesto en duda la capacidad de los clínicos para valorar la volemia sobre todo en determinados grupos de pacientes, planteando serias dudas sobre la estructura diagnóstica establecida (13).

Por otro lado, también hay controversias sobre aspectos relacionados con el tratamiento (14-18). Un tema de candente interés es la tasa de corrección de la hiponatremia, especialmente en aquellas más severas y consideradas como crónicas, ya que se ha observado que una corrección demasiado rápida puede originar graves complicaciones neurológicas (14-18). Finalmente, la irrupción reciente de los nuevos fármacos inhibidores de la hormona antidiurética (ADH) ha puesto en manos de los clínicos un nuevo arsenal terapéutico que debe valorarse cuidadosamente a la hora de tratar los pacientes hiponatémicos (19-21).

Las razones anteriores unidas a la disponibilidad de una técnica como la Bioimpedancia espectroscópica (BIS) capaz de estimar la volemia y otros parámetros de nuestros pacientes, confluyeron a la hora de plantearnos este estudio de investigación.

I.1.- HIPONATREMIA

I.1.1.- REGULACIÓN DEL METABOLISMO HIDROSALINO.

La hiponatremia se origina cuando se produce un descenso de la concentración de sodio plasmático. Aunque teóricamente en su patogenia podría estar implicado un trastorno del sodio, en la mayoría de los casos la razón fundamental está relacionada con una alteración en el manejo del agua (1, 3).

Como es conocido, aproximadamente el 50-60% del peso corporal es agua (40% intracelular y 20% extracelular). La concentración de sodio plasmático refleja la proporción de sodio respecto al agua del líquido extracelular (22-24). Sin embargo, los mecanismos que ajustan el sodio plasmático y el agua tienen objetivos y sistemas de regulación diferentes :

- En la regulación del sodio el objetivo es mantener el volumen extracelular, que depende de la cantidad total de sodio y no de su concentración. A través de complejos sistemas regulatorios que detectan cambios en la volemia eficaz (esencialmente seno carotídeo, aurículas y arteriola aferente al glomérulo) se puede modificar la excreción renal de sodio.
- En la regulación del agua el objetivo es mantener la osmolalidad sérica (Osm_s) en un rango relativamente estrecho (entre 280-295 mOsm/kg), de forma que sutiles cambios en la misma son detectados en receptores hipotalámicos provocando modificaciones en la sensación de sed y en la eliminación de agua (23, 25).

El balance de agua en un sujeto está sometido a la influencia de varios sistemas neuroendocrinos que tratan de evitar variaciones importantes de la Osm_s . En este balance influyen (25):

- Entradas de agua, que están condicionadas por :
 - o Componente regulado, en función de la sensación de sed.
 - o Componente no regulado que depende de la ingesta de líquidos y agua durante las comidas y la producción de agua endógena.
- Salidas de agua, que a su vez dependen de :
 - o Componente regulado o excreción renal de agua libre.
 - o Componente no regulado que depende de la eliminación de agua urinaria obligada para la excreción de solutos, sudoración, evaporación con respiración y pérdidas digestivas.

Curiosamente, estos mecanismos, sobre todo los que están relacionados con los componentes regulados, no son absolutamente independientes, sino que tienen

elementos comunes a través de la intervención de sistemas hormonales, esencialmente la ADH (23, 25).

I.1.1.1.- Mecanismo de la sed.

El mecanismo de la sed se activa cuando se produce un aumento de la osmolalidad sérica del 1-2% (26). Además, también puede activarse cuando se produce una disminución de la volemia (inferior al 8-10% del volumen plasmático) y en respuesta a otros estímulos hormonales como la angiotensina II y la vitamina D (probablemente por su capacidad de inhibir la renina).

I.1.1.2.- Excreción renal de agua libre.

La generación de agua libre a nivel renal permite al organismo desembarazarse del exceso de agua (23, 25). La nefrona es una estructura que está formada en esencia por un glomérulo y un túbulo cuya función es ajustar la composición final de la orina partiendo del líquido filtrado en el glomérulo (23, 25). El túbulo sano se adapta a las necesidades de eliminar o retener agua, gracias a mecanismos de transporte de solutos y agua que están sometidos a una regulación neurohumoral muy diversa (23, 25). Así, la eliminación de una orina con exceso de agua implica una capacidad por parte del riñón de generar una orina hipotónica (o dicho de otro modo, con una osmolalidad inferior a la sérica) en algún segmento de la nefrona (23, 25). De un modo muy esquemático las claves de este mecanismo son :

- La rama descendente estrecha del asa de Henle es muy permeable al agua ya que tiene acuaporina 1 (AQP-1) constitutiva y el transportador de urea UT-A 2 tiene alta permeabilidad para la misma.
- La parte estrecha de la rama ascendente de Henle es muy poco permeable al agua ya que carece de acuaporinas.
- La parte ancha de la rama ascendente de Henle es impermeable al agua y además tiene el cotransportador Na-K-2 Cl (NKCC 2) en su membrana apical y la Na-K-ATPasa en la basolateral que provocan la salida de sodio de la luz tubular.
- El túbulo contorneado distal tiene el cotransportador sensible a tiazidas (Na-Cl NCC) y escasa permeabilidad al agua.
- El túbulo colector, sobre todo en su parte medular interna expresa el receptor V2 de vasopresina y acuaporina 2 (AQP-2). También tiene acuaporina 3 (AQP-3) y 4 (AQP-4) en la membrana basolateral de sus células principales. Finalmente, también tiene UT-A1 y UT-A3 que facilitan una gran permeabilidad a la urea.

- Los vasos rectos descendentes tienen AQP-1 y UT-B que contribuyen al mecanismo de contracorriente.

Gracias a esta regulación, la osmolalidad de la orina puede oscilar entre 50 y 1250 mOsm/kg. Esencialmente, una orina con elevada osmolalidad se consigue gracias a la generación por parte de la rama ascendente de Henle y los vasos rectos de un intersticio hipertónico y de que en el túbulo colector exista un aumento de la permeabilidad al agua mediado por la ADH. La génesis de una orina diluida implica la formación de una orina hipotónica en el túbulo contorneado distal y la disminución de la permeabilidad al agua del túbulo colector (25).

Para calcular la excreción de agua en la clínica se utiliza el aclaramiento de agua libre de electrolitos (ya que en la osmolalidad influye la urea que no contribuye al gradiente osmótico) que se define como (22):

$$CH_2O_e = V [1 - (Na_o + K_o/Na_p)]$$

Si :

- $Na_o + K_o > Na_p$ indica que se está reabsorbiendo agua a nivel renal.
- $Na_o + K_o < Na_p$ indica que se está perdiendo agua por el riñón.

Estos sencillos cálculos pueden ayudar a los clínicos tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los pacientes hiponatémicos.

La síntesis de vasopresina se produce en neuronas osmorreceptoras que son capaces de detectar cambios en la tonicidad (13, 22-23, 26). Estas neuronas están localizadas en varias áreas :

- Organum vasculosum de la lámina terminalis (OVLT) que carece de barrera hematoencefálica.
- Hipotálamo : En los núcleos supraóptico y paraventricular. Aunque los mecanismos íntimos del funcionamiento de estos núcleos no están completamente dilucidados, las neuronas del núcleo supraóptico tienen una relativa carencia de mecanismos reguladores del volumen y sufren cambios exagerados del volumen celular en respuesta a estímulos osmóticos.

La vasopresina se sintetiza como parte de un precursor proteico de aproximadamente 21000 Da que incorpora un péptido señal en su parte amino terminal y vasopresina, neurofisina y copeptina en su parte carboxi-terminal (25). El péptido señal se elimina en el retículo endoplásmico y posteriormente la prohormona es integrada en el aparato de Golgi y en los gránulos neurosecretorios que viajan a lo largo del axon. En estos gránulos se separan las tres hormonas y pueden liberarse a la circulación general.

La vasopresina tiene una vida media de aproximadamente 30 minutos y puede unirse a varios receptores acoplados a proteínas G (13, 25) :

- V1a : Presente sobre todo en territorio vascular y hepático.
- V1b : Sobre todo en hipófisis anterior.
- V2 : Presente en túbulo colector renal.

Tras la unión a su receptor se activa la adenil-ciclase unida a proteínas G con aumento de AMPc y activación de la proteína-kinasa A que provoca fosforilación de proteínas incluyendo la AQP-2 (13).

I.1.2.- EPIDEMIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA.

Ya en 1968 Owen y Campbell (27) observaron que los pacientes ingresados tenían una concentración de sodio sérica 5-6 mEq/l inferior a la de los sujetos sanos. Posteriormente, Anderson y cols (28) estimaron que la incidencia diaria de hiponatremia en enfermos ingresados estaba entre el 1 y el 2.5% de los casos. En nuestro medio (29) en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid se ha calculado que se produce en un 9% de las determinaciones analíticas (17,5% en pacientes hospitalizados y 5,4% en pacientes ambulatorios).

La prevalencia de la hiponatremia depende lógicamente del punto de corte en la cifra de sodio plasmático considerado y este hecho condiciona de un modo definitivo la disparidad de datos en los distintos estudios. Así, Hawkins y cols. (30) mostraron que la incidencia en pacientes ingresados fue del 42,6% cuando consideraron valores de sodio inferiores a 136, del 6,2% cuando se consideró 126 y del 1,2% cuando fue de 116 mEq/l. Hoorn y cols. (31) estimaron una frecuencia del 30% para valores inferiores a 136 y del 2,6 para valores inferiores a 126 mEq/l.

Numerosos estudios han mostrado una relación entre la edad y la hiponatremia, siendo esta más prevalente en ancianos (30). También se ha observado que es más frecuente en mujeres aunque se ha cuestionado si el tamaño corporal podría ser un factor de confusión (32).

Se sabe que la hiponatremia está presente en un porcentaje de pacientes en el momento de su ingreso. En el estudio de Hawkins y cols. (30) la prevalencia fue de un 28,2% de casos frente al 14,4% que la adquirieron en el hospital. Hoorn y cols. (31) estiman que el 16% de los pacientes la desarrollaron en el hospital y que el 46% de los que la presentaban al ingreso tuvieron un agravamiento de la misma a lo largo del ingreso. Los factores que han sido implicados con mayor frecuencia en el desarrollo o agravamiento de la hiponatremia son los diuréticos tiazídicos y la utilización de sueros hipotónicos (31).

Aunque numerosos estudios han mostrado relación entre la hiponatremia y mortalidad, ésta depende de la definición de hiponatremia utilizada en cada uno de ellos. Un estudio prospectivo realizado en Dublín (9) mostró que la mortalidad en ingresados seguía un patrón de curva en U, siendo mayor en pacientes con sodio plasmático inferior a 125 mEq/l o superior a 140 mEq/l. Un amplio estudio retrospectivo multicéntrico que analizó el pronóstico en una cohorte de 198.281 altas mostró que los pacientes con un sodio plasmático inferior a 135 mEq/l en las primeras 24 horas del ingreso tuvieron un aumento del 55% de mortalidad, requirieron ventilación mecánica en un 70% más de los casos, así como necesidad de ingreso en UCI en un 60% y aumentó su estancia media en 0,8 días. Finalmente, se estimó que también el coste del ingreso de estos pacientes aumentó significativamente (33). También se ha demostrado que la hiponatremia se asoció a un aumento de los costes médicos directos en un 41% a los 6 meses y en un 46% a los 12 meses de seguimiento tras el alta (22, 34). En una cohorte de 98.000 pacientes estudiados de forma prospectiva durante 5 años tras el alta se mostró que cualquier grado de hiponatremia a partir de 135 mEq/l es un factor predictivo independiente de mortalidad (8).

Otros estudios han evidenciado que la mortalidad de los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante el ingreso fue del 20-27% a diferencia de un 7-9% de los que no la tuvieron (35-36). Estas diferencias de mortalidad se mantienen al año de seguimiento tras el ingreso (razón de riesgos de 1,38) y a los 5 años (razón de riesgos de 1,25), incluso en pacientes con hiponatremias moderadas. Se ha sugerido que este aumento de mortalidad está relacionado con la existencia de una mayor comorbilidad en los sujetos hiponatremicos, ya que el índice de Charlson fue superior (8, 33). No obstante, también la hiponatremia per se debe tener influencia, ya que algunos estudios han mostrado que tras ajustar por comorbilidad, los pacientes hiponatremicos mantienen un riesgo relativo de mortalidad entre 1,5 y 2 veces superior (9, 37). Otro dato interesante es que la mortalidad fue mayor en aquéllos que desarrollaron hiponatremia durante el ingreso (35).

I.1.3.- ETIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA.

Las causas de la hiponatremia se exponen de modo esquemático en la Figura 1.

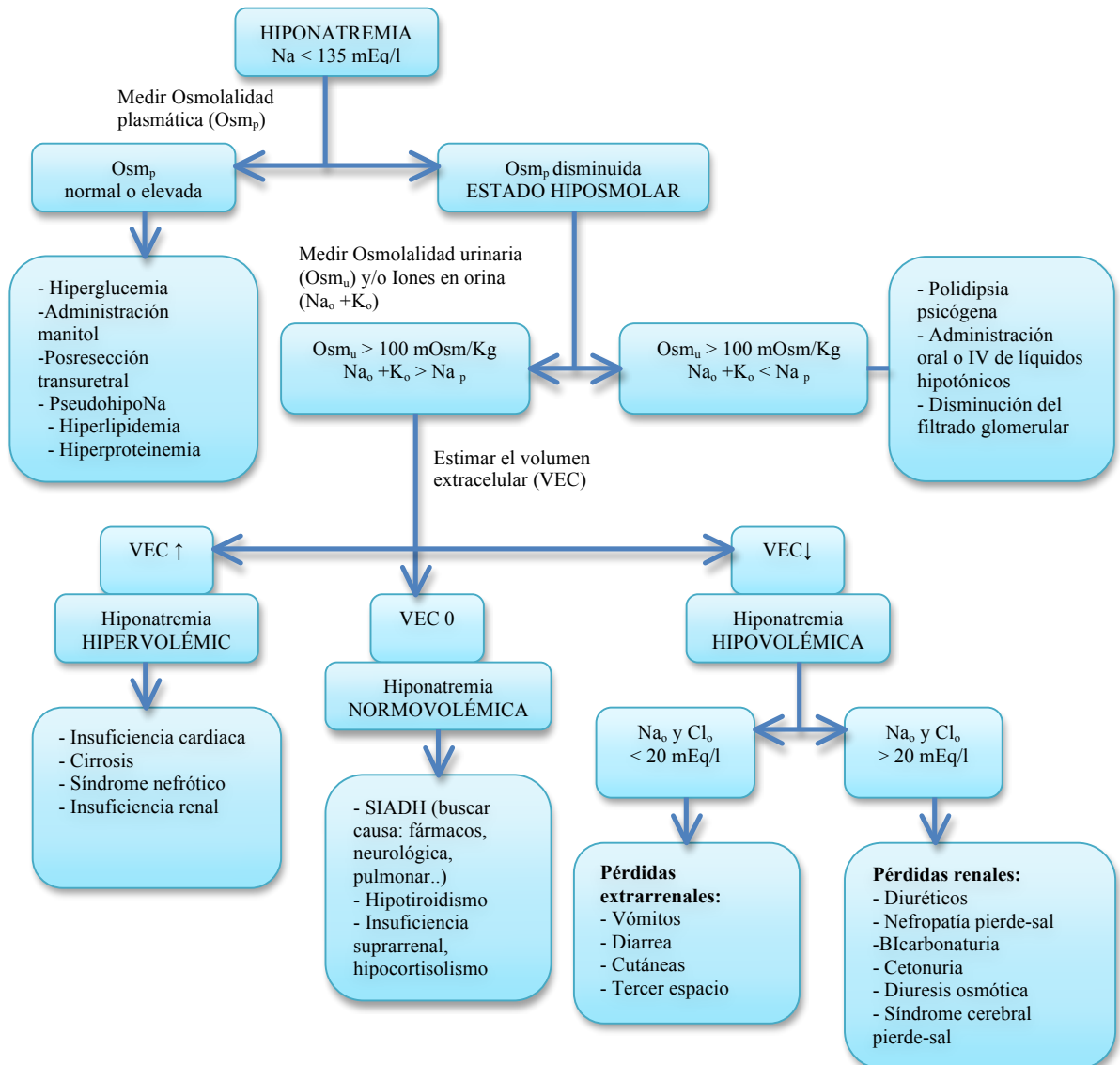


FIGURA 1. ETIOLOGÍA Y ALGORITMO DIAGNOSTICO DE LAS HIPONATREMIAS. (Modificado de Alcazar et al en Nefrologia Sup Ext 2011;2(6):3-12)

La primera aproximación en el estudio de las hiponatremias es descartar las situaciones que cursan con osmolalidad sérica elevada (38-39). En estas situaciones, la presencia de solutos extracelulares no permeables provoca la salida de agua desde el interior celular, originando un aumento de la osmolalidad sérica y un descenso del sodio. Las causas más frecuentes son:

- Hiperglucemia: Inicialmente se estimó que la concentración de sodio baja 1,6 mmol/l por cada 100 mg/dl de aumento de glucosa por encima de su valor normal (40). No obstante, se ha observado que los sujetos con función renal normal, la diuresis osmótica provocada por la hiperglucemia, origina un mayor descenso del sodio plasmático, de forma que se ha estimado que el sodio desciende 1 mEq por cada 60 mg/dl de aumento de glucosa hasta 400 mg/dl y a partir de esta cifra 1 mEq por cada 25 mg/dl (41).
- Solutos exógenos como manitol (utilizado en el tratamiento del edema cerebral), maltosa o sucrosa (presentes en las soluciones de inmunoglobulinas) o soluciones de irrigación para intervenciones urológicas o ginecológicas (que pueden contener sorbitol, glucosa o glicina) (42).

También se debe excluir la pseudohiponatremia, que está relacionada con la medición de sodio plasmático con instrumentos (autoanalizadores químicos) que utilizan electrodos ion-específicos indirectos. Estos dispositivos diluyen la muestra plasmática sobre la base de que el plasma contiene un 93% de agua y un 7% de proteínas y lípidos. En situaciones de hiperproteinemia o hiperlipemia, el contenido de agua es lógicamente menor al 93% y la determinación de sodio es más baja por este artefacto. Los instrumentos que utilizan electrodos ión-específicos para determinar el sodio no están sujetos a este artefacto (43-44).

En una segunda fase se aconseja medir la osmolalidad en orina (Osm_o) y la concentración de iones en orina que nos ayudara a diferenciar situaciones con Osm_o baja de las que la tienen elevada.

I.1.3.1.- Hiponatremia con osmolalidad urinaria descendida.

En estos casos, existe una supresión apropiada en la síntesis de ADH. Sin embargo, se produce hiponatremia porque se sobrepasa la capacidad del riñón para eliminar agua en unos casos, y en otros porque el riñón enfermo es incapaz de eliminar agua de modo satisfactorio (1, 22, 45-46).

Las causas principales son:

- Polidipsia psicógena (47).

En general, es un cuadro que aparece en pacientes con enfermedades psiquiátricas (47-48). Aunque sus causas íntimas no han sido bien definidas, se han planteado varias hipótesis sobre su patogenia:

- Defecto central en los mecanismos de regulación de la sed de forma que el umbral para la sensación de sed puede ser inferior al de la liberación de ADH.
- Tratamientos o condiciones que aumenten la sensación de sequedad bucal.
- Aumento de la liberación de ADH o de su respuesta renal.

El diagnóstico se basa en la respuesta de los pacientes a la prueba de restricción de agua.

- Administración oral o parenteral de líquidos hipotónicos.

Aunque el riñón normal es capaz de excretar grandes cantidades de agua libre, este mecanismo puede verse sobrepasado en algunas situaciones como en sujetos que ingieren grandes cantidades de cerveza, en especial si se asocia a malnutrición (49). La administración parenteral de líquidos hipotónicos es un factor contribuyente esencial en muchas hiponatremias en pacientes ingresados, la mayoría de las veces en asociación a otros factores patogénicos.

- Disminución del filtrado glomerular.

Tanto en las situaciones de fracaso renal agudo como en la enfermedad renal crónica se produce una afectación renal de la capacidad de eliminar agua (tanto por disminución del filtrado como por lesión tubular). En muchas ocasiones se añade además un aumento en la eliminación urinaria de sodio (50). La hiponatremia suele ser leve o moderada, salvo que existan factores coadyuvantes como pérdidas extrarrenales, diuréticos...etc.

I.1.3.2.- Hiponatremia con osmolalidad urinaria aumentada.

El algoritmo diagnóstico clásico propone en este punto estimar el volumen extracelular de los pacientes para diferenciar las tres situaciones posibles de hiponatremia (hipo, normo o hipervolémica) como se observa en la Figura número 1 (1, 22, 46).

I.1.3.2.A.- Hiponatremia con hipovolemia.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se genera la hiponatremia son complejos pero esencialmente se basan en el estímulo de diversos barorreceptores en respuesta a la disminución de perfusión tisular (51-52):

- Los barorreceptores del seno carotídeo y el arco aórtico originan una activación del sistema nervioso simpático y también una estimulación por mecanismos no osmóticos de la síntesis de ADH (a pesar del descenso de la Osm_s).

- Se estimulan los receptores de presión a nivel de la arteriola aferente originando la activación del SRAA local.
- Finalmente, también se estimulan los barorreceptores situados en aurículas y ventrículos aumentando la síntesis de péptidos natriuréticos.

Las causas principales son:

- Pérdidas extrarrenales y renales.
- Ejercicio físico.
- Síndrome cerebral pierde sal.

I.1.3.2.A.1. Pérdidas extrarrenales.

Las causas principales son las pérdidas digestivas (vómitos, diarrea, drenajes biliares o pancreáticos...etc), cutáneas y acúmulo de fluidos en el denominado tercer espacio (pancreatitis aguda, traumatismos musculares...etc).

I.1.3.2.A.2. Pérdidas renales.

Las etiologías principales son:

- Diuréticos.

Suele producirse con más frecuencia tras la utilización de diuréticos tiazídicos (53). La hiponatremia es menos frecuente con los diuréticos de asa, ya que estos interfieren con el mecanismo de contracorriente, limitando el efecto de la ADH para promover la retención de agua. Puede aparecer hasta en el 30% de los pacientes que toman tiazidas (54-56) y la mayoría de las veces tiene lugar en las dos primeras semanas tras el inicio del tratamiento. En su génesis pueden influir factores asociados como situaciones de depleción de volumen, aumento de la liberación de ADH (por náuseas o problemas neurológicos) o descenso del filtrado glomerular.

Es más frecuente su aparición en ancianos (57), sujetos con peso bajo, alcoholismo (sobre todo en bebedores de cerveza) y en pacientes con polidipsia psicógena (13, 56). Aunque es más frecuente en mujeres, es posible que este hecho esté influenciado porque tengan menos masa corporal que los varones (53).

- Bicarbonaturia.
- Cetonuria.
- Diuresis osmótica.
- Nefropatías pierde sal.

I.1.3.2.A.3. Ejercicio físico.

Se define como aquella hiponatremia que aparece a lo largo de las primeras 24 horas tras ejercicio físico prolongado (58). Desde los primeros casos descritos por Noakes en 1985 (59), se han realizado múltiples estudios en corredores de maratón,

ultramaratón, triatlón y otras pruebas similares (60). Se ha estimado una prevalencia del 13-22% (61-62) pudiendo aparecer síntomas hasta en el 11% de los casos (63).

En un estudio prospectivo realizado en el maratón de Boston se observó una incidencia del 13% de sujetos con sodio inferior a 135 mEq/l y del 0,6% con sodio inferior a 120 mEq/l (61). Otros estudios posteriores han revelado una incidencia variable entre el 3-6% (64-65).

Los factores de riesgo principales son (58, 60, 65-67):

- Elevada ingesta hídrica, sobre todo si se hace a expensas de bebidas hipotónicas.
- Aumento de peso tras el ejercicio. Se ha estimado que un aumento de peso del 4% aumenta el riesgo de hiponatremia un 45%.
- Índice de masa corporal bajo.
- Sexo femenino.
- Duración de la prueba.
- Inexperiencia del atleta.
- Toma previa de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Aunque los mecanismos de génesis son complejos, se han involucrado en su patogenia los siguientes:

- Estímulo de la síntesis de ADH, que puede ser debido a múltiples factores como ejercicio intenso, hipoglucemia, dolor, estrés, náuseas y vómitos, aumento de sudoración y depleción de volumen. También se ha sugerido que el aumento de interleuquina 6 (IL-6) por lesión muscular provoca un estímulo hipotalámico que favorece la síntesis de ADH.
- Aumento inapropiado de osmolalidad en la orina que estaría relacionado con un descenso del flujo sanguíneo renal y filtrado glomerular (con el consiguiente aumento de la reabsorción proximal), descenso de capacidad de dilución renal y estímulo del SRAA y simpático por el ejercicio.

La sintomatología puede ser muy diversa. La mayoría de los sujetos están asintomáticos o presentan síntomas leves (cefalea, náuseas, vómitos...etc) aunque en algunos casos la sintomatología es muy grave con afectación neurológica severa (58, 60, 65-66).

1.1.3.2.A.4. Síndrome cerebral pierde sal.

Se considera en aquellas situaciones en las que determinadas lesiones del sistema nervioso central (SNC) provocan una excesiva natriuresis con hiponatremia subsiguiente (68-69). Como en el SIADH también existe un aumento de la natriuresis y éste se asocia con frecuencia a enfermedades del SNC, en ocasiones es muy difícil realizar un diagnóstico diferencial entre ambas, siendo la depleción de volumen

extracelular el hallazgo que diferencia esta situación (68-69). De hecho, muchos autores no aceptan esta entidad como independiente y creen que los pacientes deben ser diagnosticados de SIADH (70).

Sus causas principales son (68-69):

- Hemorragia subaracnoidea.
- Meningitis carcinomatosa o infecciosa.
- Encefalitis.
- Poliomiелitis.
- Tumores del SNC.
- Cirugías del SNC:

El diagnóstico se basa en las siguientes características (69):

- Presencia de sodio plasmático inferior a 135 mEq/l con Osm_o superior a 100 mOsm/kg (usualmente mayor de 300 mOsm/Kg) y concentración de sodio urinario superior a 40 mEq/l.
- Acido úrico sérico bajo que no mejora al corregirse el sodio plasmático con excreción fraccional de ácido úrico elevada.
- Excreción fraccional de fosfato elevada (superior al 20%).
- Actividad de renina plasmática y aldosterona sérica elevadas o no suprimidas.
- Péptido natriurético auricular (PNA) y péptido natriurético cerebral (BNP) bajos.
- Disminución de la volemia.

Como ya se ha comentado, el diagnóstico diferencial debe realizarse esencialmente con el SIADH, aunque también deben considerarse otras causas como utilización de diuréticos tiazídicos o insuficiencia adrenal.

I.1.3.2.B.- Hiponatremia con hipervolemia.

Las hiponatremias de este grupo cursan típicamente con sobrecarga de volumen y en muchas ocasiones con edema en varias formas (edema en extremidades, ascitis, derrame pleural o pericárdico...etc).

I.1.3.2.B.1. Insuficiencia cardíaca.

La hiponatremia en la insuficiencia cardíaca es muy prevalente y algunos estudios la han estimado en el 22% (71). Su gravedad es paralela a la severidad de la insuficiencia cardíaca y se asocia a un aumento de la tasa de reingresos hospitalarios (razón de riesgos de 1,52) y de mortalidad (razón de riesgos de 1,82). Los factores principales que intervienen en su patogenia son:

- Aumento de ADH mediada por estímulos no osmóticos (desencadenada por disminución de la volemia circulante eficaz y estímulo de barorreceptores).

- Aumento del estímulo de la sed (mediado por disminución del gasto cardíaco y el aumento de los niveles de angiotensina II).

Desde el punto de vista clínico su aparición no suele ser brusca y los pacientes suelen tener pocos síntomas salvo que el sodio plasmático sea inferior a 125 mEq/l.

I.1.3.2.B.2.- Cirrosis hepática.

La hiponatremia es muy frecuente pudiendo aparecer en el 30-35% de los casos (72) y se asocia a un aumento de la morbimortalidad (73). También se asocia a otros eventos clínicos como una mayor severidad de la ascitis, deterioro de la función renal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea o aparición de síndrome hepatorenal (73-75). Los mecanismos fisiopatológicos implicados en su génesis son (76):

- Vasodilatación sistémica mediada por aumento del óxido nítrico y prostaglandinas vasodilatadoras, que da lugar a un aumento de síntesis de hormonas vasoconstrictoras como SRAA, sistema simpático o ADH.

- Retención de agua esencialmente mediada por la vasoconstricción renal que se produce y el aumento de la ADH.

Los síntomas de los pacientes van a depender tanto de la intensidad de la hiponatremia como de la rapidez de instauración de la misma (77). En general, las formas agudas suelen verse en pacientes con cirrosis poco avanzadas y que han tenido como desencadenante el tratamiento con diuréticos. Por el contrario, las formas crónicas son más frecuentes en pacientes con cirrosis avanzada, ascitis refractaria y síndrome hepatorenal tipo 2 (77).

I.1.3.2.B.3.- Insuficiencia renal

La hiponatremia puede observarse tanto en el fracaso renal agudo como en la enfermedad renal crónica. En ambos casos se debe esencialmente a la incapacidad del riñón enfermo para excretar agua libre (22). La mayor parte de las veces es leve o moderada y no suele asociarse a sintomatología característica.

I.1.3.2.C.- Hiponatremia con volemia normal.

Aunque se admite que la volemia es normal, estudios recientes han revelado que en este grupo pueden existir variaciones de la volemia con pequeños aumentos o descensos de la misma dependiendo de cada causa concreta.

I.1.3.2.C.1.- SIADH.

En este síndrome existe una incapacidad para suprimir la secreción de ADH a pesar de la hiponatremia (78). Los criterios diagnósticos, que fueron establecidos por Bartter

y Schwartz en 1957 permanecen (79), aunque en la actualidad han sido ampliados para aumentar la precisión diagnóstica (78, 80) como se refleja en la Tabla número 1.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DEL SIADH

ESENCIALES

- Hiponatremia hipoosmolar: $\text{Na}_p < 135 \text{ mEq/l}$ y osmolalidad plasmática $< 280 \text{ mOsm/kg}$
- Normovolemia
- Osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada ($> 100 \text{ mOsm/kg}$)
- Na urinario inapropiadamente elevado. $\text{Na}_o > 40 \text{ mEq/l}$ si la ingesta de agua y sal es normal. Habitualmente $(\text{Na}_o + \text{K}_o) > \text{Na}_p$
- Exclusión de hipotiroidismo y déficit de glucocorticoides
- Ausencia de tratamiento reciente con diuréticos

SUPLEMENTARIOS

- Test de sobrecarga de agua: incapacidad de eliminar al menos el 90% de una carga de agua de 20 ml/kg administrada en 4 horas y/o incapacidad de disminuir la osmolalidad urinaria a $< 100 \text{ mOsm/kg}$
- Niveles de ADH plasmáticos inapropiadamente elevados a la osmolalidad plasmática.
- Ausencia de mejoría en la natremia con suero salino isotónico, pero sí con restricción de líquidos
- Uricemia $< 4 \text{ mg/dl}$, BUN $< 10 \text{ mg/dl}$, FENa $> 1\%$

TABLA 1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SIADH (Modificado de Alcazar et al *Nefrología Sup Ext 2011;2(6):75-83*).

Dependiendo del patrón de secreción de ADH, existen varios tipos de SIADH (80):

- A: Patrón errático o autónomo.
- B: Pérdida modesta y constante de ADH.
- C: Reajuste del osmostato.
- D: Miscelánea, en la que se pueden encontrar distintas posibilidades como activación permanente del receptor V2, producción de un componente antidiurético similar a la ADH o defectos posteriores al receptor (canales de acuaporina).

La etiología del SIADH es muy diversa (45, 78, 80) clasificándose las distintas causas en varios grupos etiológicos como se expone en la Tabla número 2:

- Tumores.
- Alteraciones del SNC.
- Fármacos.
- Enfermedades pulmonares.
- Miscelánea.

CAUSAS DE SIADH	
1. Tumores:	<ul style="list-style-type: none"> - Pulmonar/mediastínico - No torácico (cáncer de orofaringe, gastrointestinal : estómago, duodeno, colon, páncreas. Genitourinario : cáncer de próstata, vejiga, uréter, ovario, endometrio. Endocrinológico : timoma. Linfomas, sarcomas : sarcoma de Ewing, mesoteliomas, melanoma).
2. Alteraciones del sistema nervioso central:	<ul style="list-style-type: none"> - Lesiones de masa: tumores, abscesos, hematoma subdural - Enfermedades inflamatorias: encefalitis, meningitis, lupus, porfiria aguda intermitente, Fiebre de las montañas rocosas, SIDA - Patología vascular (trombosis, hemorragia subaracnoidea, ACVA) - Enfermedades degenerativas/desmielinizantes: síndrome de Guillain-Barré, lesiones medulares, esclerosis múltiple, Sd. Shy-Drager - Otros: traumatismos, psicosis, sarcoidosis, <i>delirium tremens</i>, hidrocefalia, etc.
3. Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> -Antiinflamatorios no esteroideos, bromocriptina, carbamacepina, ciprofloxacino, clorpropamida, cisplatino, clofibrato, clozapina, ciclofosfamida, desmopresina, éxtasis (3,4-metilendioximetanfetamina), fenotiazina, haloperidol, ifosfamida, -Inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, imatinib,interferón-alfa, -Inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, sertralina), -Inhibidores de monoaminoxidasa, -levamisol, lorcainida, metotrexato, melfalán, nicotina, oxitocina, oxcarbazepina, opiáceos, tricíclicos, vincristina, vinblastina - Análogos Arginina-Vasopresina : Desmopresina, Oxitocina, Vasopresina
4. Patología pulmonar:	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones: neumonía (viral, bacteriana) tuberculosis, Aspergilosis, Absceso pulmonar. - Mecánicas/ventilatorias: insuficiencia respiratoria aguda o neumotórax. - Fibrosis quística - Asma
5. Miscelánea	<p>linfección por VIH, idiopática, hereditaria (mutación receptor V2 de la Vasopresina), ejercicio transitorio, anestesia general, náuseas, dolor ,estrés...</p>

TABLA 2 ETIOLOGÍA DEL SIADH (Modificado de Alcazar et al. Nefrología Sup Ex 2011;2:75-83).

I.1.3.2.C.2.- Hipotiroidismo.

Se ha estimado que la prevalencia de hiponatremia en pacientes hipotiroideos es de aproximadamente el 10%, considerando una cifra de sodio plasmático menor a 135 mEq/l (66, 81-82). Aunque los mecanismos no están completamente aclarados, en su génesis parecen influir varios factores:

- Descenso del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular.
- Estímulo no osmótico de la secreción de ADH posiblemente influenciado por bajo gasto cardíaco.
- Disminución de la reabsorción tubular de sodio por disminución de la actividad Na-K-ATPasa.

I.1.3.2.C.3.- Insuficiencia suprarrenal.

Los trastornos hidroelectrolíticos del sodio asociados a las enfermedades de la suprarrenal son diferentes dependiendo de la capa afectada:

- En la insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison se produce un déficit de glucocorticoides y mineralcorticoides y el elemento fundamental es la pérdida renal de agua y, sobre todo, sodio.
- En la deficiencia de glucocorticoides el mecanismo es diferente ya que se produciría un aumento de ADH (el cortisol inhibe su secreción) y un estímulo no osmótico de su secreción secundario a bajo gasto cardíaco.

I.1.4. FISIOPATOLOGÍA.

Cuando se produce hiponatremia se inician una serie de mecanismos defensivos protectores en las primeras horas que continúan actuando a lo largo de varios días (1, 22, 83). Aunque todas las células pueden sufrir esta adaptación, es en el cerebro donde adquiere una mayor trascendencia (26, 84-85). En primer lugar, se produce edema cerebral que provoca un aumento de la presión intersticial con paso de líquidos y solutos al líquido cefalorraquídeo y a la circulación sistémica (26). En una segunda fase se produce la salida de iones intracelulares como sodio, potasio y cloro (26). Aunque el mecanismo no es bien conocido, se cree que están involucradas algunas quinasas como la WNK ("4 with no lysine"), SPAK ("STE20/SPS 1-related proline/alanine rich kinase") y OSR-1 ("oxidative stress-responsive kinase 1") (86). Posteriormente comienza a producirse una pérdida por parte de las células neuronales de osmolitos orgánicos que tiene lugar en 24 horas y continúa a lo largo de 2-3 días. Los principales osmolitos son aminoácidos (taurina, glutamato, glicina, alanina), polialcoholes (mioinositol, sorbitol), creatina o componentes de colina (87-90). Si se produce una corrección de la hiponatremia, estos solutos se recaptan aunque este

proceso es más lento y pueden generarse graves consecuencias para el funcionamiento celular (87-90).

I.1.5. CLÍNICA.

La sintomatología de la hiponatremia está relacionada sobre todo con la alteración neurológica secundaria al edema cerebral y a las respuestas adaptativas neuronales (1, 22, 69, 91). Además, influyen la rapidez de instauración, la magnitud de la hiponatremia y otros factores individuales como la edad, el sexo o la presencia de enfermedades neurológicas previas (69).

La hiponatremia aguda puede originar síntomas como náuseas y malestar cuando la cifra de sodio plasmático es superior a 125 mEq/l. Sin embargo, cifras inferiores pueden causar síntomas más graves como cefalea, letargia, estupor, mioclonias multifocales, convulsiones y parada respiratoria o coma (1, 69, 83).

La hiponatremia crónica puede dar lugar a un espectro muy amplio de síntomas. Muchos pacientes están asintomáticos y otros pueden tener síntomas inespecíficos como astenia, náuseas, mareo, confusión, pérdida de memoria, letargo o calambres musculares. No obstante, varios estudios recientes han cuestionado el término previo de “hiponatremia asintomática” (12) ya que se ha observado que los pacientes con hiponatremia crónica y no severa pueden tener un aumento de la morbimortalidad (1, 5, 10, 22, 43) relacionada sobre todo con diversos aspectos como deterioro neurológico, aumento de caídas y fracturas óseas y una mayor incidencia de osteoporosis (43).

I.1.5.1. DETERIORO NEUROLÓGICO.

En los últimos años se ha observado que pacientes con hiponatremia, incluso moderada, presentan trastornos neurológicos sutiles como fatiga, confusión, disartria, trastornos de la marcha, letargia y pérdida de memoria, que pueden diagnosticarse utilizando test neuropsicológicos que valoran el tiempo de reacción ante estímulos o los trastornos de la marcha (92). Además, se ha demostrado que las puntuaciones de los test mejoran cuando se corrige la hiponatremia en los estudios SALT-1 y SALT-2 (92).

I.1.5.2.- CAIDAS Y FRACTURAS ÓSEAS.

El estudio Rotterdam que siguió a 5208 pacientes durante un promedio de 6,4 años (93) ha demostrado que la hiponatremia está asociada a una mayor incidencia de caídas, probablemente relacionada con la presencia de déficits de atención y trastornos de la marcha.

En un estudio caso-control en pacientes mayores de 65 años que sufrieron fractura de cadera tras caída (94), la prevalencia de hiponatremia fue del 13,9% en los que tuvieron fracturas frente al 3,9% de los que no (93-94). La hiponatremia fue moderada ya que los pacientes tenían un sodio plasmático de 131 ± 3 mEq/l y en el 25% de los casos fueron dados de alta sin tener corregida la hiponatremia o sin tener realizado un control de la misma.

I.1.5.3.- OSTEOPOROSIS.

También se ha observado que la hiponatremia crónica se asocia a una mayor prevalencia de osteoporosis (1, 95-96). Así, se ha demostrado que se produce una disminución de la masa ósea en cadera (95-96) teniendo una mayor predisposición las mujeres postmenopáusicas. Aunque los mecanismos no son bien conocidos, la disminución de sodio plasmático puede afectar a la mineralización ósea (por mayor resorción ósea de sodio). En ratas a las que se induce hiponatremia, se ha demostrado que se produce una liberación de parte del sodio almacenado en el hueso (que representa aproximadamente un tercio del sodio corporal total) mediante un mecanismo que estimula la reabsorción ósea (22, 45).

En un estudio de 1408 mujeres con edad media de 61 años, la presencia de hiponatremia (sodio plasmático menor a 135 mEq/l) se asoció con un mayor riesgo de fracturas que fue significativo tras ajustar por edad, T-score, enfermedad renal crónica, presencia de factores de riesgo para osteoporosis y tratamiento de la osteoporosis (riesgo relativo de 2,25, IC 1,24-4,09, $p < 0,01$) (96).

I.1.6. DIAGNÓSTICO.

El diagnóstico diferencial de las hiponatremias es complejo ya que el clínico debe tener en cuenta tanto los datos de la anamnesis y la exploración física como los parámetros analíticos en sangre y orina (1, 22, 83, 97). Uno de los principales problemas diagnósticos deriva del hecho de que en muchos casos, aunque exista una causa predominante, la etiología de la hiponatremia es multifactorial (1, 22, 83).

I.1.6.1.- ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

I.1.6.1.A. ANAMNESIS.

Debe insistir en el conocimiento de los antecedentes personales y familiares, toma de medicamentos e historia clínica reciente, enfatizando la posible existencia de síntomas como vómitos, diarrea o sudoración excesiva.

I.1.6.1.B. EXPLORACIÓN FÍSICA.

Uno de los elementos esenciales de los algoritmos diagnósticos de la hiponatremia es la valoración de la volemia que permite clasificar las causas de hiponatremia con Osm_o mayor de 100 en hipo, hiper o normovolémicas (22) como se puede observar en la Figura 1. Sin embargo, cuando se ha estudiado a fondo la capacidad de los clínicos para valorar la volemia, se ha comprobado que ésta es muy limitada (98-99). Así, la exploración física solamente fue capaz de identificar el 47% de los pacientes hipovolémicos y el 48% de los normovolémicos (98). Estos datos han sido confirmados en una revisión sistemática (99). Esta es la razón aducida por algunos autores que postulan que aunque la volemia debe evaluarse en los pacientes hiponatremicos, no debería ser un factor esencial en los algoritmos diagnósticos de la hiponatremia (13).

I.1.6.2.- ANALÍTICA.

Según la ecuación de Edelman, la concentración de sodio plasmático depende de la siguiente fórmula (100-101):

Concentración de sodio plasmático \sim (Contenido de sodio + Contenido de potasio)/
Agua corporal total

A pesar de algunas limitaciones, a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de los pacientes hiponatremicos pueden ser de gran ayuda una serie de determinaciones analíticas como (22, 83, 100, 102):

- Osmolalidad sérica (Osm_s): Ayuda a diferenciar los estados hipoosmolares de aquellos que cursan con osmolalidad sérica o elevada (22).
- Osmolalidad urinaria (Osm_o): Su determinación permite distinguir las situaciones en las que se produce una alteración de la excreción renal de agua (Osm_o mayor de 100) de otras como la polidipsia primaria o el reajuste del osmostato.
- Concentración de sodio y cloro en orina: Ambas determinaciones son muy útiles ya que permiten identificar situaciones de depleción de volumen circulante eficaz (en las que el sodio en orina es inferior a 25 mEq/l). Los pacientes con vómitos importantes o alcalosis metabólica pueden tener depleción de volumen y sodio urinario mayor de 25 mEq/l pero en estos casos el cloro urinario será inferior a 25 mEq/l. Por el contrario, en los casos de hiponatremia eurolémica el sodio urinario es superior a 40 mEq/l. Finalmente, la monitorización seriada del sodio urinario ha demostrado mucha utilidad en la valoración del tratamiento.
- Cociente de electrolitos en orina y plasma: $(Na_o + K_o)/Na_p$

Esta sencilla determinación tiene utilidad diagnóstica y terapéutica. Si este cociente es superior a 1 indica que se está reabsorbiendo agua a nivel renal. Sin embargo, si este

cociente es inferior a 0,5 implica que la tonicidad urinaria es menor de la mitad del suero y que se está perdiendo agua libre por el riñón (22, 100, 102).

- Excreción fraccional de sodio, que representa el porcentaje de sodio eliminado en la orina sobre el filtrado. Tiene utilidad a la hora de diferenciar situaciones en las que el riñón está reabsorbiendo sodio.

- Urea sérica y excreción fraccional de urea.

Puede ayudar al diagnóstico diferencial de situaciones que cursan con hipervolemia, frente a otras que tienen depleción de volumen con estímulo de la reabsorción proximal de solutos. También se ha propuesto la excreción fraccional de urea como analítica complementaria para diferenciar pacientes que tienen hiponatremia con depleción de volumen versus SIADH, ya que estos últimos tendrían una excreción fraccional de sodio mayor del 0,15% y una excreción fraccional de urea superior al 45% (43).

- Ácido úrico y excreción fraccional de ácido úrico.

El ácido úrico se comporta de modo parecido a la urea y tiene una utilidad diagnóstica similar. La excreción fraccional de ácido úrico también estaría aumentada en pacientes con SIADH (mayor al 16%) a diferencia de otras situaciones de hiponatremia con depleción de volumen (43, 103). No obstante, pueden existir falsos negativos en pacientes con potomanía, utilización de diuréticos o nefropatías pierde sal.

- Balance ácido base y potasio plasmático.

Pueden ayudar a identificar algunas causas de hiponatremia como utilización de diuréticos, vómitos, diarrea..etc.

- Estudio de función tiroidea y adrenal, que son útiles en el diagnóstico diferencial de las hiponatremias con volemia normal. Como se ha comentado, entre los criterios diagnósticos del SIADH se debe excluir la presencia de hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal.

- ADH.

Aunque su determinación en plasma puede aportar información para el diagnóstico diferencial, no es una prueba que se haya generalizado en la clínica ya que en la mayoría de los casos de hiponatremia la ADH está aumentada bien de modo adecuado o inadecuado. Existen algunas situaciones en las que, no obstante, la ADH está suprimida como la polidipsia primaria, dietas muy bajas en sodio o enfermedad renal crónica avanzada (1, 22, 43, 52, 83).

I.1.7.- TRATAMIENTO.

El tratamiento de las hiponatremias es complejo ya que debe tener en cuenta muchos factores como la etiología, si es un proceso agudo o crónico, sintomatología que

presenta el paciente y considerar con detalle la tasa de corrección de la misma (1, 22, 43, 83, 104-105). En la actualidad el tratamiento se sustenta en varios pilares fundamentales:

- Tratamiento de la enfermedad de base.
- Restricción de líquidos.
- Administración de cloruro sódico.
- Antagonistas de la ADH.

I.1.7.1.- TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE BASE.

Uno de los aspectos fundamentales es el tratamiento de la enfermedad de base y por eso es trascendental haber realizado un diagnóstico diferencial apropiado (1, 22, 43, 83). Se deben tratar las situaciones de depleción o sobrecarga de volumen, insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo, causas del SIADH...etc, que han iniciado o mantenido la hiponatremia (1, 22, 43, 83, 106).

I.1.7.2.- RESTRICCIÓN DE LÍQUIDOS.

En la mayoría de las hiponatremias el componente fundamental es la retención renal de agua (1, 22, 43, 83), de forma que la restricción de la ingesta acuosa es esencial para su corrección. Se admite que una restricción moderada de aproximadamente 800 ml al día (50-60% de los requerimientos) es útil en la mayoría de los casos. Incluso en pacientes que tengan la orina muy concentrada (con Osm_o mayor de 500 mOsm/kg) la restricción de agua como tratamiento único permite corregir el problema en muchos casos (1, 22, 43, 83).

I.1.7.3.- CLORURO SÓDICO.

Su administración puede realizarse tanto por vía oral (en forma de sal común) o intravenosa (como suero salino isotónico o hipertónico). Su utilización está indicada en las situaciones de depleción de volumen verdadera ya que aumenta el sodio plasmático directamente y de modo indirecto al inhibir la secreción de ADH (1, 22, 43, 83). Sin embargo, debe tenerse mucha precaución y evitar la utilización de suero salino isotónico en el SIADH ya que puede agravarse la hiponatremia por pérdida de sodio en orina y aumento de la retención renal de agua (22, 43, 100, 107).

I.1.7.4.- ANTAGONISTAS DE LA ADH.

Los vaptanes son fármacos no peptídicos antagonistas competitivos de los receptores de la vasopresina que inducen eliminación renal de agua libre (80, 108-110). Los principales y sus características se exponen en la Tabla número 3

ANTAGONISTAS DE LA ADH						
Fármaco	Selectividad receptor	Índice selectividad receptor (K1V1a:K1V2)	Vía	Vida media (h)	Dosis	Excreción de sodio urinaria
Tolvaptán	V2	29:1	Oral	6-8	15-60 mg	No cambia
Conivaptán	V1a/V2	10:1	Oral/i.v	3,1-7,8	40-80 mg	No cambia
Lixivaptán	V2	100:1	Oral	7-10	50-100 mg	No cambia a dosis bajas Aumenta a dosis altas
Satavaptán	V2	112:1	Oral	14-17	5-25 mg	No cambia

TABLA 3. ANTAGONISTAS DE LA ADH (Modificado de Alcazar et al. Nefrología Sup Ext 2011;2(6):75-83).

Todos son inhibidores del citocromo P-450 por lo que pueden interaccionar con fármacos que actúan sobre este enzima (80, 108). Una revisión sistemática (111) que incluyó 15 estudios aleatorizados y 1619 pacientes tratados con vaptanes y un seguimiento medio de 287 días, mostró un incremento en la respuesta precoz (a los 3-7 días) y tardía (a partir del séptimo día) con aumento del sodio plasmático de 5-6 mEq/l o normalización del mismo. La tasa de respuesta fue mayor en sujetos con hiponatremia normovolémica.

El tolvaptán ha sido utilizado en los estudios multicéntricos y controlados con placebo SALT-1 y SALT 2 (92) en pacientes con hiponatremia normovolémica e hipervolémica con sodio plasmático menor de 135 mEq/l. El grupo tratado (n=225) aumentó de forma significativa la natremia respecto al placebo (n=223) tanto día 4 (4,33 versus 0,42 mEq/l, p<0,001) como al día 30 (6,2 versus 1,84 mEq/l, p<0,001). También ha demostrado su eficacia cuando se estudiaron exclusivamente los pacientes diagnosticados de SIADH (n=110) (112).

En el estudio SALTWATER (113), extensión de los anteriores, se mantuvo el tratamiento durante una media de 701 días a 111 pacientes (52,5% con SIADH), que tuvieron el sodio plasmático dentro del rango de la normalidad durante todo el seguimiento aunque en los pacientes cirróticos se observó una tasa inferior de respuesta (113).

El estudio EVEREST (114) analizó la utilidad de tolvaptán en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca. Aunque solamente un 10% presentaban hiponatremia, se demostró la seguridad del fármaco y se acortó la estancia media en 2 días.

El lixivaptan ha sido estudiado en los ensayos clínicos HARMONY Y LIBRA. El primero es un estudio en pacientes ambulatorios (n = 206) controlado con placebo durante 24 semanas aunque la mayoría suspendieron el tratamiento precozmente. Se demostró una mejoría discreta en la cifra de sodio aunque una mayor tasa de pacientes en los que se corrigió en exceso la hiponatremia y una mayor mortalidad. El estudio LIBRA se realizó en pacientes ingresados (n = 106) siendo el sodio mayor en los pacientes tratados frente a placebo y en este caso hubo una mayor mortalidad en el grupo placebo (115-116).

Los principales efectos secundarios asociados a la utilización de vaptanes fueron el aumento de la sed y del riesgo de corrección rápida de la hiponatremia (80, 92, 117). Por otra parte, no hay que olvidar que son fármacos que tienen un elevado coste y no se dispone de estudios definitivos que justifiquen beneficios claros para el paciente y el Sistema de Salud en el momento actual (118).

Además de estos tratamientos comunes para todas las hiponatremias, se deben tener en cuenta algunos tratamientos específicos dependiendo de la causa de la misma (1, 22, 100). De un modo general podemos decir:

- En las hiponatremias hipovolémicas el tratamiento fundamental se basa en la reposición de sodio y agua.
- En las hiponatremias hipervolémicas con mucha frecuencia se necesita la utilización de diuréticos (predominantemente de asa) con el fin de mejorar la situación clínica del paciente y provocar un aumento de la eliminación renal de sodio y agua.
- En el SIADH se han utilizado otros tratamientos concomitantes entre los que destacan:
 - . Urea, que induce diuresis osmótica y aumenta la eliminación de agua. Se debe utilizar a una dosis diaria de 30-60 gramos y por su sabor y olor desagradables plantea problemas de tolerancia (119-125).
 - . Demeclociclina, que es capaz de inducir diabetes insípida en el 60% de los pacientes. Se utiliza a una dosis de 0,6-1,2 gramos al día y puede ser nefrotóxica, sobre todo en pacientes con hepatopatía crónica (126).
 - . Litio, que puede originar diabetes insípida en el 30% de los casos por disminución de la expresión de acuaporinas. Su utilización es escasa porque puede originar nefrotoxicidad (127).

En la Tabla número 4 se resumen las principales ventajas e inconvenientes de los tratamientos empleados en la hiponatremia

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS TRATAMIENTOS DE LA HIPONATREMIA		
TRATAMIENTO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Restricción líquidos	Generalmente efectiva; Barata	Incumplimiento
Demeclociclina	Consistentemente efectiva	Elevación reversible de productos nitrogenados y nefrotoxicidad. Poliuria
Diuréticos de Asa e incremento de ingesta de sal	Efectiva en algunos pacientes	No adecuado balance entre ingesta sal y diuréticos: depleción o sobrecarga de volumen
Litio	Efectiva en algunos	Eficacia inconsistente. Efectos adversos significativos
Suero salino hipertónico con/sin coadministración de diuréticos de Asa	Corrige concentración sérica de sodio	Grado de corrección es variable y difícil de controlar. Rápida corrección asociada con mielinolisis.

TABLA 4. TRATAMIENTOS DE LA HIPONATREMIA (Modificado de Elhassan et al. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2011 Mar;20(2):161-8).

I.1.7.5.- TASA DE CORRECCIÓN DE LA HIPONATREMIA.

Respecto al tratamiento operativo de la hiponatremia, existen varios aspectos que son fundamentales a la hora de establecer el programa terapéutico. En primer lugar, es de vital importancia conocer si la hiponatremia es aguda (es decir, si se ha generado en menos de 48 horas) o crónica, ya que las hiponatremias agudas suelen ser más sintomáticas y existe menor riesgo si se corrige rápidamente. No obstante, en la práctica, en la mayoría de los casos es difícil establecer si una hiponatremia es aguda o crónica y el tratamiento suele estar guiado por la presencia de síntomas. Así, si el paciente está asintomático o presenta síntomas leves, puede responder al tratamiento con restricción de agua y sal oral. Si tiene síntomas moderados puede utilizarse suero salino (iso o hipertónico), restricción de líquidos y sal oral. Finalmente, si existen síntomas graves se debe utilizar suero salino hipertónico al 3% (100 cc en bolo, pudiéndose repetir hasta en 3 ocasiones cada 10 minutos).

Uno de los aspectos que ha generado más debate en los últimos años se refiere a la tasa ideal de corrección de la hiponatremia (13, 100). Hoy se acepta que en la mayoría

de los casos se debe aumentar el sodio plasmático entre 4 y 6 mEq/l cada 24 horas, sin superar los 9 mEq/l en 24 horas y los 18 en 48 horas. No obstante, en el caso de hiponatremias hiperagudas (como ocurren típicamente tras ejercicio, utilización de éxtasis o polidipsia psicógena), la tasa de corrección puede ser más rápida (22, 43, 60, 100, 126, 128).

SÍNDROME DE DESMIELINIZACIÓN OSMÓTICA (SDO).

Uno de los riesgos principales de la corrección rápida de las hiponatremias severas de más de 48 horas de evolución es la aparición del SDO. Aunque su patogenia no es bien conocida, se cree que la corrección excesivamente rápida puede provocar (43, 128-133):

- Acumulación de cationes intracelulares (Na^+ y K^+) que origina apoptosis de astrocitos y disrupción de oligodendrocitos productores de mielina, con la consiguiente liberación de citoquinas y activación de la microglia.
- Alteración de algunos transportadores de los oligodendrocitos como el SNAT-2.
- Disminución de tamaño de las células endoteliales con la consiguiente alteración de la barrera hematoencefálica y ulterior entrada de componentes plasmáticos citotóxicos y activación del complemento.

Todos estos procesos condicionarían la degeneración y pérdida de oligodendrocitos con preservación de axones.

Aunque clínicamente se ha postulado que la lesión afecta al puente del encéfalo (y por eso fue llamada mielinolisis central pontina), también pueden aparecer lesiones en otras zonas cerebrales como cerebelo, cuerpo geniculado lateral, tálamo, putamen y zonas de la corteza cerebral (26, 134-135).

El cuadro clínico típico del SDO se caracteriza porque los síntomas pueden retrasarse 2-6 días tras la corrección de la hiponatremia (22, 43, 100, 128, 130, 134, 136). Los pacientes pueden tener disartria, disfagia, paraparesia o cuadriparesia, trastornos del comportamiento, letargia, confusión, desorientación y coma (22, 43, 100, 128, 130, 137).

Los factores de riesgo principales para su aparición son (100):

- Hiponatremia crónica menor a 110 mEq/l.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia hepática.
- Trasplante ortotópico hepático.
- Depleción de potasio.
- Malnutrición.

- La prevención de la aparición del SDO se basa en evitar una corrección rápida de la hiponatremia, monitorización estrecha de la analítica y diuresis y, si se ha producido sobrecorrección, provocar una disminución del sodio plasmático con sueros hipotónicos o con hormona antidiurética sintética (dDAVP) (16, 138). Otros tratamientos que se han planteado con resultados dispares son:
 - Mioinositol exógeno.
 - Minociclina que produce una inhibición de la activación de la microglía y ha demostrado utilidad en ratas (139).
 - Prevención del deterioro de la barrera hematoencefálica con dexametasona o inhibición de la proteína-kinasa δ (delta) (26).
 - Plasmaféresis (140-141).

En la Figura 2 se expone una aproximación práctica al tratamiento de los pacientes hiponatémicos según su sintomatología.

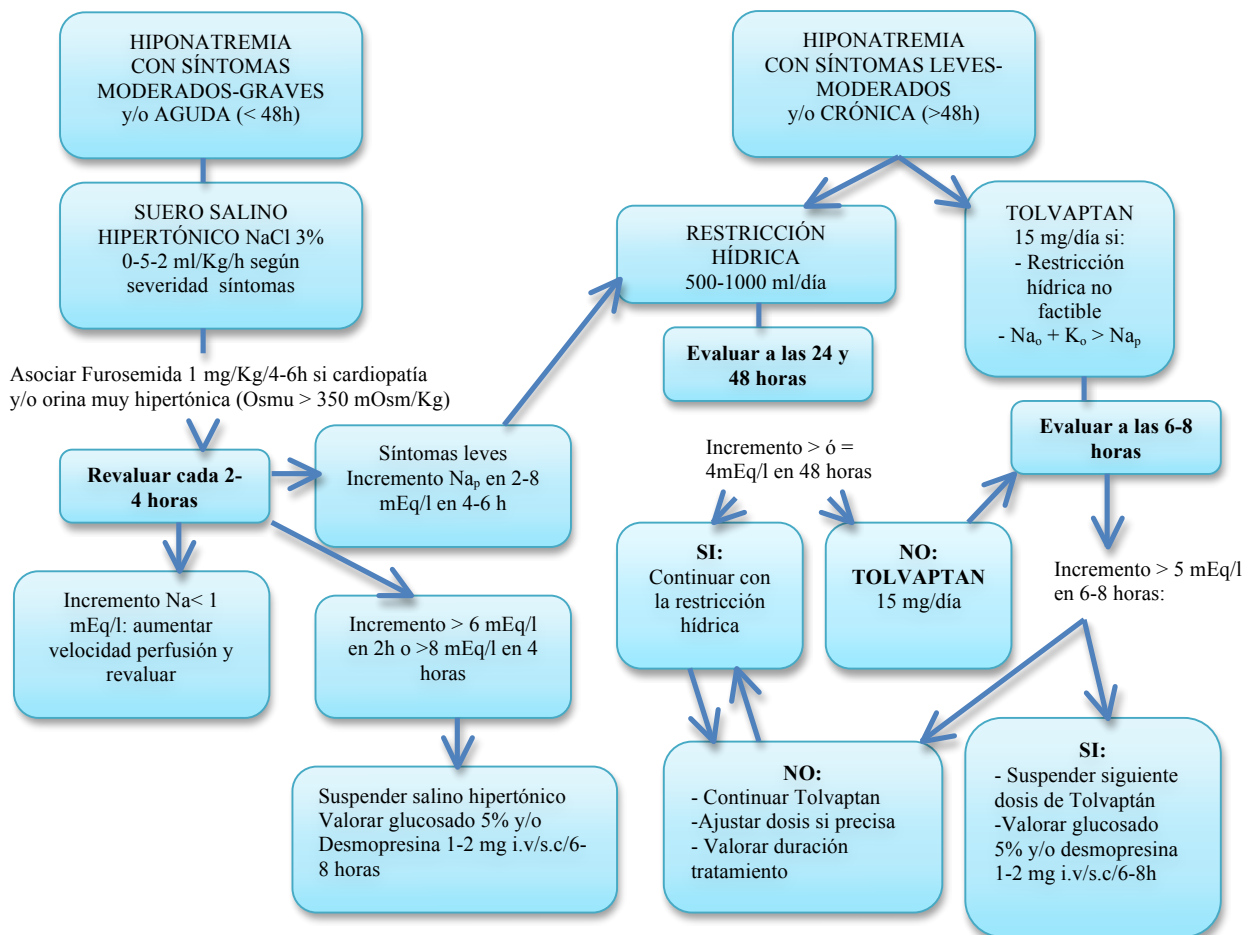


FIGURA 2 ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LAS HIPONATREMIAS (Modificado de Alcazar et al. Nefrología Sup Ext 2011;2(6):3-12)

En la Tabla número 5 se expone un resumen del tratamiento de los pacientes hiponatémicos dependiendo de su etiología

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA	
ETIOLOGIA HIPONATREMIA	OPCIONES TERAPEÚTICAS
Hiponatremia aguda y sintomática	Suero salino hipertónico (independientemente de la causa)
Hiponatremia inducida por tiazidas	Suero salino isotónico. Retirar diurético
Pérdidas de sodio extrarrenales (gastrointestinal, quemaduras)	Suero salino isotónico
Insuficiencia cardíaca congestiva	Restricción hídrica. Antagonistas receptor de Vasopresina
Cirrosis hepática	Restricción hídrica. Antagonistas receptor de Vasopresina
Insuficiencia adrenal	Suero Salino isotónico. Hidrocortisona
Hipotiroidismo	Tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas
Sd. Cerebral perdedor de sal	Suero salino isotónico
SIADH	Restricción hídrica, demeclociclina, urea, agonistas k-opioides, antagonistas receptor de Vasopresina
Síndrome de inapropiada antidiuresis nefrogénico	Igual que en SIADH. Especialmente tratamiento con urea parece efectivo
Alteración de osmorreceptor	No tratamiento
Baja ingesta de solutos	Incremento ingesta proteica y de electrolitos
Hiponatremia asociada al ejercicio	Si aguda: suero salino hipertónico
Polidipsia primaria	Si aguda: suero salino hipertónico. Prevención: Clozapina

TABLA 5. TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA SEGÚN ETIOLOGÍA (Modificado de Hoorn et al. Nephron Physiol. 2008;108(3):p46-59.

I.2. BIOIMPEDANCIA.

I.2.1.- INTRODUCCIÓN.

La bioimpedancia eléctrica es un método que fue descrito por primera vez en el año 1986 por Kushner (142). Sus aplicaciones en Medicina se han expandido con rapidez, como herramienta empleada en el estudio y análisis de la composición corporal y líquidos del organismo en sujetos sanos y en diversas patologías (143). Sus principales ventajas radican en ser no invasiva y segura, ofrece resultados reproducibles y de forma rápida y tiene un coste relativamente bajo. Ha sido validada frente a métodos considerados como patrón oro en la medición de composición corporal y de fluidos del organismo (144-145) Así, se ha testado frente a métodos de dilución de Na-Br (medición de agua extracelular), potasio corporal total (agua intracelular) y deuterio o tritio (agua corporal total). Con respecto a parámetros de composición corporal se ha validado frente al DEXA (absorciometría de energía dual de Rayos-X), densitometría y pletismografía. Concretamente, la bioimpedancia eléctrica espectroscópica, herramienta utilizada en nuestro estudio, ha sido validada en múltiples estudios en relación con los métodos considerados como patrón oro de medición de la composición corporal (146).

I.2.2.- FUNDAMENTOS FÍSICOS.

La bioimpedancia se basa en el análisis de la resistencia que ofrecen los tejidos al paso de una corriente eléctrica alterna a su través. Las propiedades eléctricas de los tejidos corporales fueron descritas en 1871, utilizando corrientes a distintas frecuencias sobre tejidos sanos, dañados e incluso en necropsias. Inicialmente se empleaban electrodos intradérmicos, hasta que surgieron los que se adhieren a la superficie cutánea, que son los utilizados en la actualidad (133).

Para explicar los principios en los que se basa la bioimpedancia, consideramos un modelo cilíndrico de conducción eléctrica (Figura 3), en el que la resistencia al paso de una corriente eléctrica sobre un material conductor homogéneo y de área transversa constante, es proporcional a su longitud e inversamente proporcional al área. En este modelo:

$$R = \rho L/A \text{ (multiplicando numerador y denominador por } L) = \rho L^2/AL \text{ (dado que } V= AL) \\ = \rho L^2/V; \text{ donde } V = \rho L^2/R \text{ ó bien } V=\rho L^2/Z$$

R: Resistencia/Impedancia (Z Ohm)

L: longitud del material conductor (m)

A: Área (m²)

V: volumen del material conductor, en donde $V=AL$

p: constante de resistividad, dependiente del material conductor. Representa la fuerza con la que un material se opone a una corriente eléctrica (Ohm)

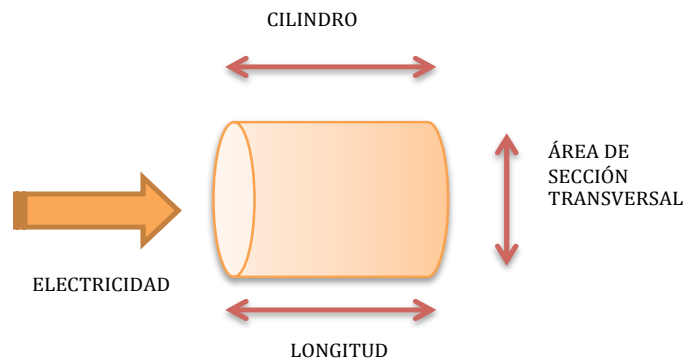


FIGURA 3. MODELO CILINDRICO DE RELACION ENTRE BIOIMPEDANCIA Y GEOMETRÍA. *La resistencia de un material conductor de área transversa constante es proporcional a su longitud (L) e inversamente proporcional al área (A).*

Por lo tanto, si se conocen estas variables, los cambios en la resistencia reflejarán el volumen contenido en el cilindro (144-145) De esta manera se establece una relación empírica entre la impedancia y el volumen de agua, que contiene electrolitos que conducen la energía eléctrica a lo largo del cuerpo. En el organismo se encuentra representado por la masa magra o masa libre de grasa, que contiene un 73% de agua (o bien por el agua corporal total).

A la hora de aplicar este modelo al cuerpo humano, debemos tener en cuenta que éste no es un cilindro uniforme, ni tiene una conductividad constante. Por este motivo, se considera al cuerpo como la suma de diversos cilindros conductores de forma que, conociendo la longitud de los mismos y su resistencia eléctrica, nos permite estimar su contenido en líquidos corporales (Figura 4). En la práctica clínica es más sencillo medir la altura del paciente que la longitud de los segmentos conductores, que habitualmente van desde la muñeca al tobillo. Se describe un cilindro equivalente, al que se aplicará el coeficiente correspondiente para igualarlo a la geometría humana, y que vendrá determinado por numerosos factores, entre los que se encuentra la anatomía de los distintos fragmentos.

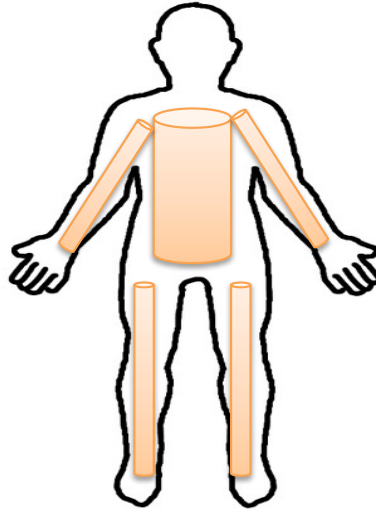


FIGURA 4. EL CUERPO HUMANO REPRESENTADO EN SUS DISTINTOS CILINDROS CONDUCTORES. *El cuerpo humano se puede considerar dividido en distintos cilindros de forma irregular, de una determinada longitud (L) y área de sección transversal (A). Estos segmentos están en serie unos con otros, de forma que los más gruesos y cortos tienen una menor contribución a la resistencia total.*

La técnica de bioimpedancia se basa en el análisis de la conducción de una corriente eléctrica alterna a través del organismo, y se define la impedancia a la oposición que ejercen los tejidos al paso de dicha corriente eléctrica (147). Los tejidos tienen diferentes propiedades eléctricas, que dependen del número y de la conformación de las células que los componen, la concentración de electrolitos, la cantidad de agua y la proporción de grasa. La sangre, el líquido cefalorraquídeo o el propio músculo, ricos en agua, conducirán mejor la corriente eléctrica. Por el contrario, el hueso, los espacios con aire o la grasa, tendrán una mayor resistencia al paso de la corriente.

El cuerpo humano ofrece dos tipos de resistencia al paso de la corriente eléctrica (144-145):

- Reactancia (X_c) que proviene de las membranas celulares.
- Resistencia propiamente dicha (R) originada en los líquidos intra y extracelulares.

La impedancia representa la relación entre las dos resistencias y se expresa como la función matemática que hay entre los dos componentes (Figura 5):

$$Z = \sqrt{R^2 + Xc^2}$$

Z: Impedancia

R: Resistencia

Xc: Reactancia

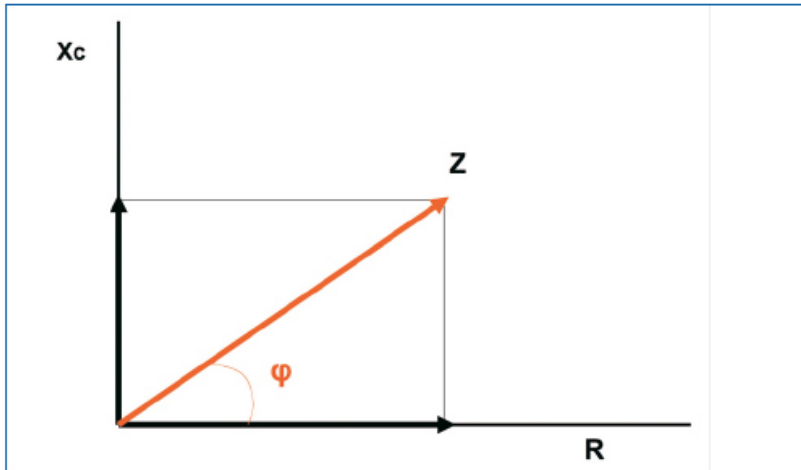


FIGURA 5. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LOS COMPONENTES DE LA BIOIMPEDANCIA. Si en el eje de abscisas se representa la resistencia (R) y en el eje de ordenadas la reactancia (Xc), la impedancia es el resultado de la interacción entre las dos resistencias. El ángulo de fase (φ) corresponde al arco tangente entre resistencia y reactancia. Habitualmente es inferior a 10° , pues el valor de resistencia suele ser mayor a la reactancia (la resistencia representa aproximadamente el 98% de la impedancia y la reactancia tan solo el 2%).

La resistencia proviene por tanto de los líquidos corporales. Como el agua es un excelente conductor de la electricidad, a mayor contenido de líquido conductor, menor será la resistencia y viceversa. La reactancia por el contrario refleja la capacidad que tienen las células para cambiar la polaridad de la membrana al paso de la corriente y almacenar energía eléctrica en su interior. Refleja la integridad de las membranas y en última instancia la masa magra y estado nutricional.

La resistencia y reactancia pueden ser medidas aplicando diferentes rangos de frecuencias. A baja frecuencia, la corriente eléctrica no atraviesa la membrana celular, que actuará como medio aislante y sólo pasará a través del espacio extracelular. Por el contrario, a muy altas frecuencias la corriente fluye tanto por el espacio extracelular

como por el intracelular ya que es capaz de atravesar las células tal y como se expone en la Figura 6 (144-145, 148).

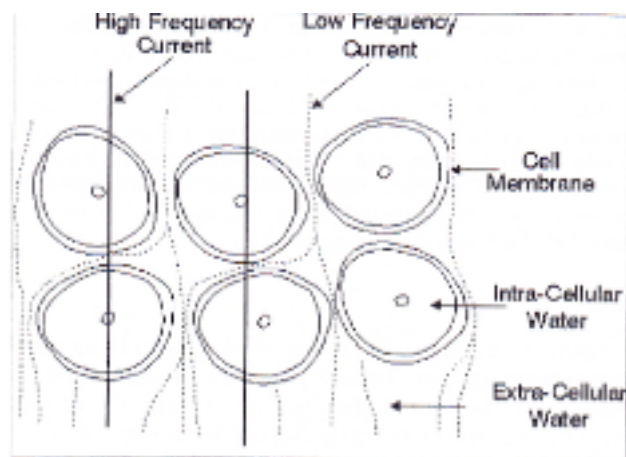


FIGURA 6. REPRESENTACION DE LA ENERGIA ELÉCTRICA A TRAVES UNA SUSPENSION CELULAR. *Diagrama que representa como la corriente de baja frecuencia fluye a través del espacio extracelular, por el contrario a alta frecuencia es capaz de atravesar las membranas celulares.*

Desde que surgió la técnica de la bioimpedancia, se han propuesto diferentes modelos eléctricos que representen el comportamiento de los tejidos biológicos en vivo. Uno de los más elaborados y recientes es el que se muestra en la Figura 7. En definitiva, la bioimpedancia se basa en el hecho de con corrientes eléctricas de baja frecuencia, la energía sólo fluye por el espacio extracelular, actuando las células como aislantes. Por el contrario, a elevadas frecuencias la resistencia corporal total proviene de la combinación del espacio extracelular e intracelular (149).

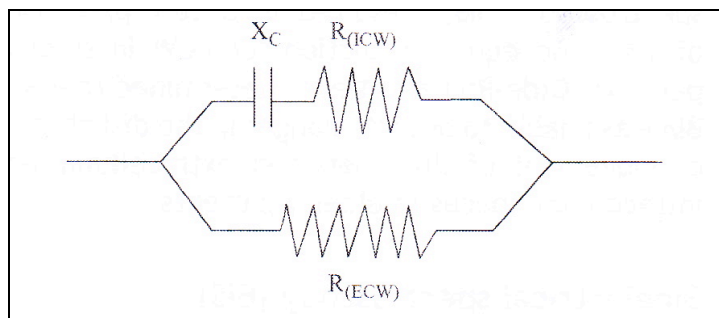


FIGURA 7. CIRCUITO ELECTRICO EQUIVALENTE DE TEJIDOS CON REPRESENTACION EN PARALELO DE RESISTENCIAS. *Se representa en paralelo las resistencias y en un mismo brazo, en serie, resistencia y capacitor, con la energía fluyendo por el espacio extracelular a baja frecuencia y a alta por el intracelular.*

Considerando este circuito eléctrico, en la práctica clínica se aplica un modelo matemático denominado de Cole-Cole, con el objetivo de predecir valores de resistencia a frecuencias eléctricas ideales. Este consiste en la representación gráfica de los dos elementos que constituyen la bioimpedancia (X_c ó reactancia y R o resistencia) en un determinado tejido; aplicando diferentes frecuencias (desde la más baja a la más alta), se obtienen una serie de valores que se representan en una gráfica. La curva semicircular que forman estos valores se denomina locus de bioimpedancia y su forma dependerá de las características eléctricas y estructurales del tejido. En definitiva, mediante el modelo de Cole-Cole se representa la relación semicircular existente entre resistencia y reactancia (148).

En este modelo R_0 (baja frecuencia) se refiere a la resistencia del fluido extracelular y R_∞ (alta frecuencia) refleja la resistencia extra como intracelular (agua corporal total). A bajas frecuencias, el semicírculo se aproxima al eje de abscisas, debido a que la reactancia es 0; a medida que aumenta la frecuencia la reactancia se va haciendo máxima, hasta un punto en que vuelve a ser inapreciable a muy altas frecuencias (R_∞). A 50 KHz, frecuencia que utilizan las bioimpedancias monofrecuencia, que se correspondería con el centro de la curva, la energía fluye sobre todo por el espacio extracelular y en menor medida por el intracelular, en proporción variable dependiendo del tipo de tejido, de modo que no atravesará al completo las membranas celulares, infraestimándose por tanto el volumen intracelular (VIC).

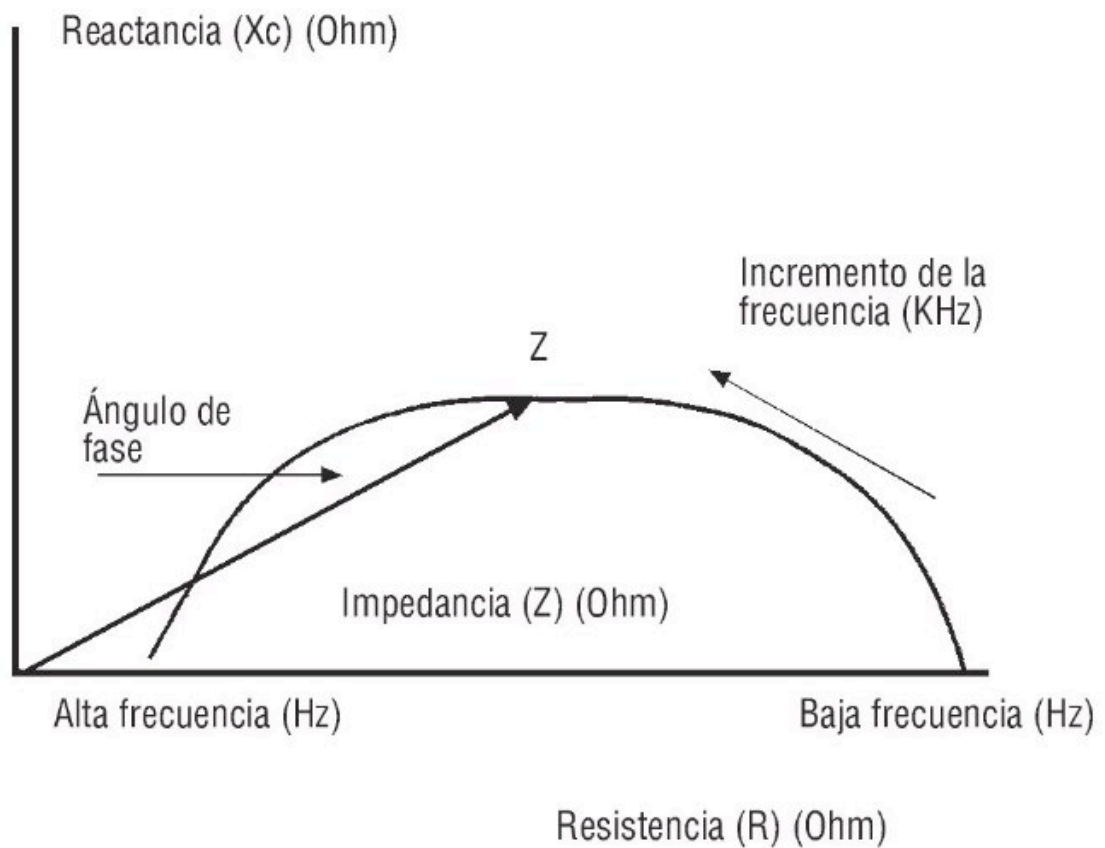


FIGURA 8. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA RELACIÓN ENTRE RESISTENCIA Y REACTANCIA MEDIANTE EL VECTOR DE BIOIMPEDANCIA Y SU VARIACIÓN A DIFERENTES FRECUENCIAS. *Cuando se representa el complejo que constituyen los dos elementos de la bioimpedancia (X_c y R) en un determinado tejido y analizando diferentes rangos de frecuencias, se obtienen una serie de valores representativos. La curva semicircular que forman estos valores se denomina locus de bioimpedancia y su forma dependerá de las características eléctricas y estructurales del tejido. Para integrar esta información se han utilizado modelos matemáticos y el más frecuentemente utilizado es el modelo de Cole en el que existe una relación semicircular entre resistencia y reactancia.*

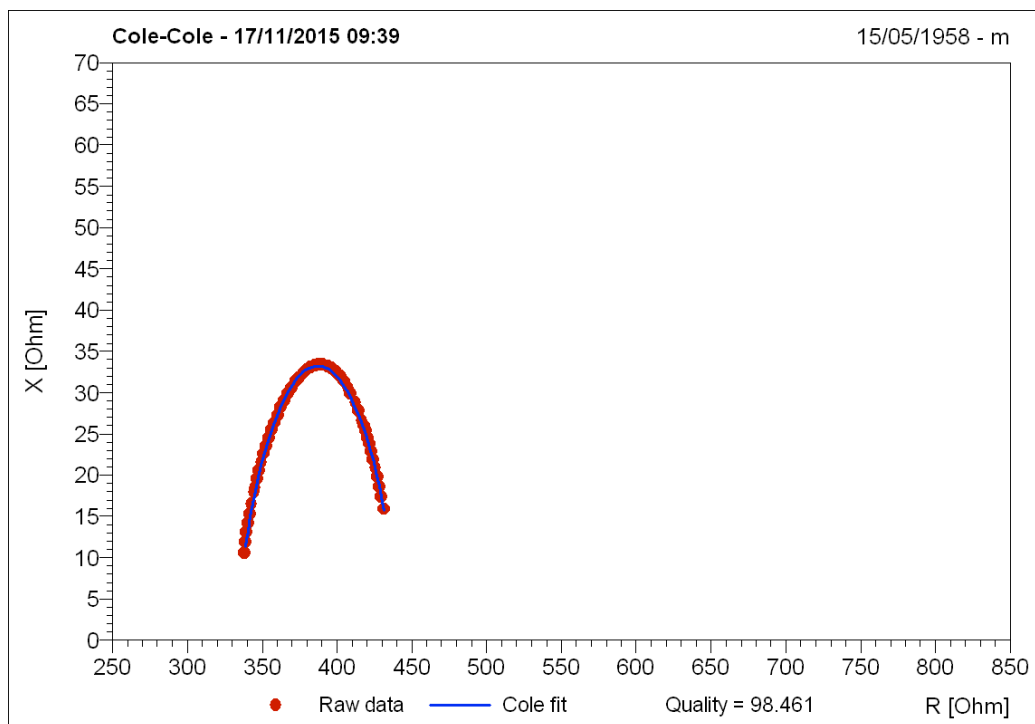


FIGURA 9. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL MODELO DE COLE-COLE. *Relación semicircular de la resistencia y reactancia a diferentes frecuencias.*

Otro elemento importante de la relación entre resistencia y reactancia es el ángulo de fase ϕ (arco tangente entre ambas), que está influenciado por la impedancia y la frecuencia de la corriente. El ángulo de fase representa el cambio de fase de la corriente eléctrica, y está relacionado con la masa celular corporal metabólicamente activa y con la distribución del agua en los espacios intra y extracelulares (144-145).

Los líquidos corporales contienen iones que interfieren en el paso de la corriente eléctrica a su través, al igual que las células, que a frecuencias bajas e intermedias se comportan como condensadores que no permiten el paso de la corriente eléctrica. Por tanto, la relación entre resistencia y volumen de agua corporal no es lineal, por lo que para calcular de manera más exacta el volumen corporal a partir de la impedancia, se ha de tener en cuenta la teoría mixta que contempla la mezcla de tejidos. Esta teoría considera que la resistencia de un fluido conductor aumenta a medida que lo hacen las partículas no conductoras suspendidas en el mismo, que en el caso del cuerpo humano están representadas por las células. Así, el efecto mixto es mayor a bajas frecuencias, debido a que el fluido conductor sólo representa el 25% del volumen corporal total (respecto al 75% que representa el no conductor). Sin embargo, a frecuencias altas, la concentración de material no conductor desciende hasta alrededor del 40% (148).

Teniendo en cuenta el efecto mixto de los tejidos, Hanai desarrolló una ecuación teórica que describe el efecto de la aparente conductividad de un material conductor que posee una determinada concentración de material no conductor en suspensión. Postuló que la teoría podría ser aplicada a tejidos que posean entre un 10-90% de material no conductor (148, 150). Esta premisa se comprobó en modelos in vitro, extrapolándose posteriormente a situaciones in vivo para determinar el volumen extracelular e intracelular y el agua corporal total, tal y como se realiza en la técnica de la bioimpedancia espectroscópica (BIS).

En definitiva, con las medidas de impedancia obtenidas a distintas frecuencias, los datos se someten a un ajuste de curvas no lineal basado en el modelo de Cole-Cole. Estos parámetros pueden ser aplicados a ecuaciones derivadas de la teoría mixta de Hanai para calcular el volumen extra, intracelular y el corporal total, a partir la siguiente fórmula (147-148).

$$Z_{obs} = \left(\frac{R_E}{R_E + R_I} \right) \left(R_I + \frac{R_E}{1 + (j\omega C_M (R_E + R_I))^{\alpha}} \right) (e^{-j\omega T_d})$$

Z_{obs} : complejo de bioimpedancia observado

R_E : resistencia a baja frecuencia (Equivale a R_0 en el modelo de Cole) (*Ohm*)

R_I : $1/R_{\infty} - 1/R_0$ (*Ohm*)

C_m : capacitancia de la membrana celular (*faradios*)

R_E , R_I y C_m son los componentes del circuito eléctrico equivalente del tejido biológico

ω : es la frecuencia (f) en radian/sg= $2\pi \times f$. Denominada también frecuencia angular

T_d : Retraso en el tiempo de la corriente eléctrica (*nanosegundos*)

$e^{-j\omega T_d}$: factor de corrección para eliminar los efectos de T_d sobre la ecuación. En donde:

e: número natural

J: $\sqrt{-1}$

El agua corporal total (ACT) se calcula mediante la fórmula:

ACT= VEC + VIC

VEC= volumen extracelular

VIC= volumen intracelular

1.2.3.- MÉTODOS DE BIOIMPEDANCIA.

Existen varias técnicas de bioimpedancia, que pueden clasificarse teniendo en cuenta la frecuencia de la corriente alterna aplicada, la posición de los electrodos de medida o el método de interpretación de los resultados.

1.2.3.1.- Bioimpedancia monofrecuencia (BIA-SF).

Utiliza una corriente eléctrica con una frecuencia de 50 KHz. Permite estimar el volumen corporal total mediante la suma ponderada de las resistencias del fluido intra y extracelular, además de la masa libre de grasa (FFM). Tiene el inconveniente de que a 50 KHz la penetración de la corriente en el espacio intracelular es incompleta. Para el análisis de los resultados, basado en las teorías de mezcla, utiliza ecuaciones empíricas que tienen en cuenta la talla y la resistencia medida, y que han sido validadas frente a métodos considerados como patrón oro en determinadas poblaciones. Su principal limitación es la pérdida de validez en aquellas situaciones en las que hay una alteración en la relación de los dos compartimentos que constituyen el agua corporal total (VEC y VIC) y en casos de retención hídrica.

1.2.3.2.- Bioimpedancia multifrecuencia (BIA-MF).

Utiliza distintas frecuencias (1-500 KHz) y como se ha comentado, se basa en el principio de que a bajas frecuencias (1-5 KHz) la corriente solo fluye a través del espacio extracelular, mientras que a elevadas frecuencias lo hace a través del extra e intracelular. La resistencia a baja frecuencia (1-5 KHz) se correspondería con el volumen extracelular, mientras que a alta frecuencia (100-500 KHz) sería la resistencia total, formada por la intra y extracelular y permitiría una estimación del agua corporal total. Utiliza modelos empíricos de regresión lineal para determinar agua corporal total y la masa libre de grasa, el volumen extracelular e intracelular.

1.2.3.3.- Bioimpedancia espectroscópica (BIS).

Realiza mediciones en un rango de 50 frecuencias (desde 5 a 1000 KHz). A diferencia de la BIA-MF emplea modelos matemáticos y ecuaciones derivadas de la teoría mixta para el cálculo del agua corporal total, volumen extracelular y volumen intracelular, así como parámetros de composición corporal como son la masa de tejido adiposo y la masa de tejido magro. En ella, se determinan los componentes de la impedancia (R , X_c , Angulo de fase) en el amplio rango de frecuencias, que son representados mediante el modelo de Cole-Cole. A baja frecuencia la corriente sólo fluye por el espacio extracelular, que si se extrapola al eje de abscisas, para una $X_c = 0$, se obtiene el valor R_0 ó Resistencia del volumen extracelular, equivalente al VEC. Por el contrario a altas frecuencias la energía fluye por ambos compartimentos (VEC y VIC), y si se

extrapola hasta cortar con eje de abscisas de nuevo, se obtiene el valor de la resistencia corporal total o R_{∞} , que es la suma de AEC y AIC. El valor de la resistencia del AIC se calcula una vez conocidos la R_0 y R_{∞} .

Asume la hidratación fisiológica que tiene la masa magra y la masa grasa, y por tanto establece el exceso de hidratación como la diferencia entre el agua corporal total y la presente en sendos tejidos.

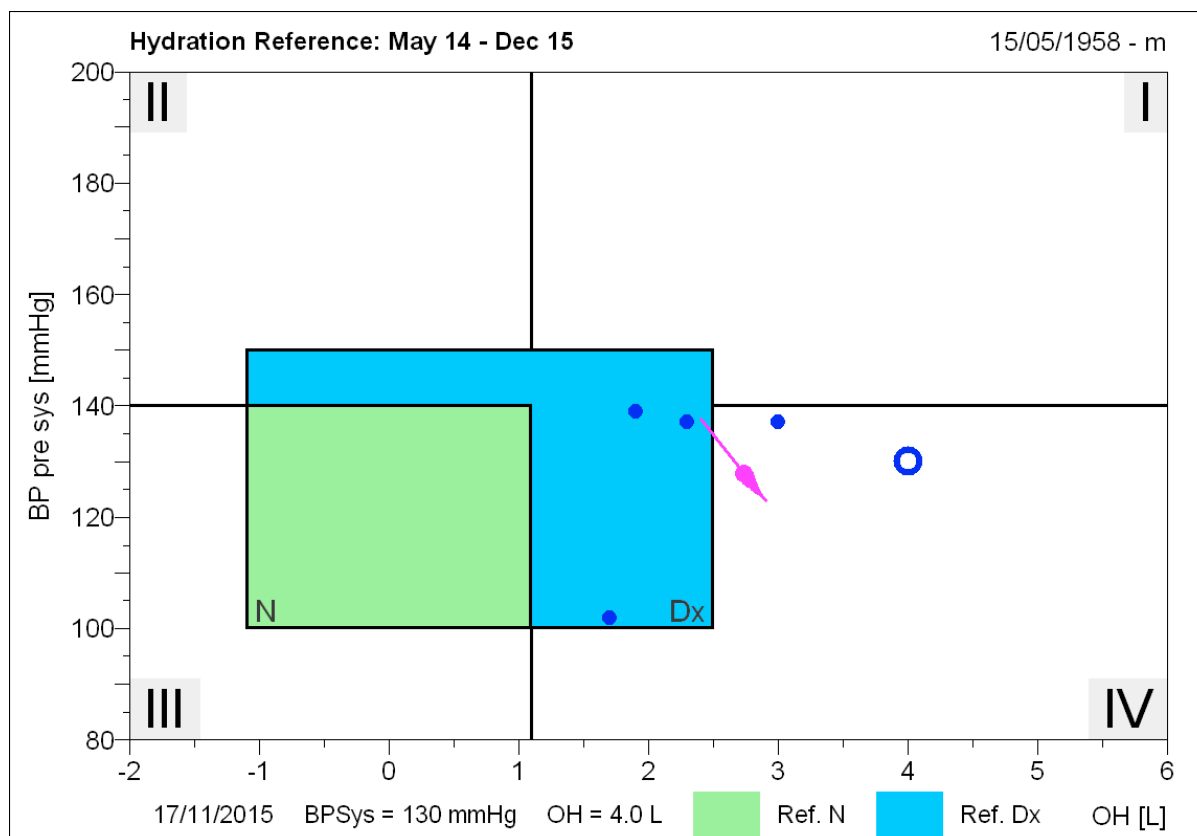


FIGURA 10. REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ANÁLISIS DE BIOMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA. *En el eje de ordenadas se representa la Tensión arterial y en el eje de abscisas el estado de hidratación. Se dividen los resultados en 4 cuadrantes, relacionando los parámetros en ambos ejes. Se muestra la referencia de la normalidad (Ref.N) con la desviación típica (Ref. Dx). Distintas mediciones del paciente se expresan a modo de puntos y se señala la tendencia de los mismos.*

1.2.3.4. Bioimpedancia segmentaria.

Aunque es una técnica todavía no estandarizada, se basa en la colocación de electrodos en los extremos de los miembros superiores, inferiores y tronco. Se ha empleado para determinar fluidos, y cambios en los mismos en distintas patologías, y podría ser útil para determinar sobrecarga hídrica en cavidades como abdomen ó

pleura. Teniendo en cuenta que cambios en la bioimpedancia están muy relacionados con cambios en la masa libre de grasa de los miembros, puede ser una técnica muy útil. Además, los cambios en la masa libre de grasa del tronco no están bien valorados en las técnicas de bioimpedancia corporal total, ya que el tronco contribuye en un 10% a la impedancia total a pesar de representar el 50% de la masa corporal total, y esta técnica permite estudiar con más detalle estos aspectos. Finalmente, la sobrecarga hídrica local en el abdomen es usualmente infravalorada con las técnicas de composición corporal total. Por todos estos motivos, la bioimpedancia segmentaria puede ser muy útil cuando se quiere valorar los diferentes comportamientos corporales.

I.2.3.5.- Bioimpedancia vectorial (BIVA).

Esta técnica no depende de modelos o ecuaciones, solamente de la medida del vector que relaciona la resistencia y reactancia y de su ángulo de fase, a una frecuencia de 50 KHz. Los valores de referencia vienen determinados por elipses correspondientes a los percentiles 50%, 75% y 95%, calculados en una población sana del mismo sexo. Se calcula por tanto los valores de resistencia y reactancia ajustados por altura y se representan en la gráfica (Figura 13). La longitud del vector de impedancia que resulta de estos puntos, estará relacionada con el estado de hidratación; así, a menor longitud más agua y menos resistencia. El ángulo de fase se relaciona con el estado nutricional, de forma que un ángulo mayor refleja un mejor estado de nutrición. Esta técnica permite analizar el estado de hidratación de un paciente (en relación a su posición en la elipse) aunque no permite comparar grupos de pacientes entre sí.

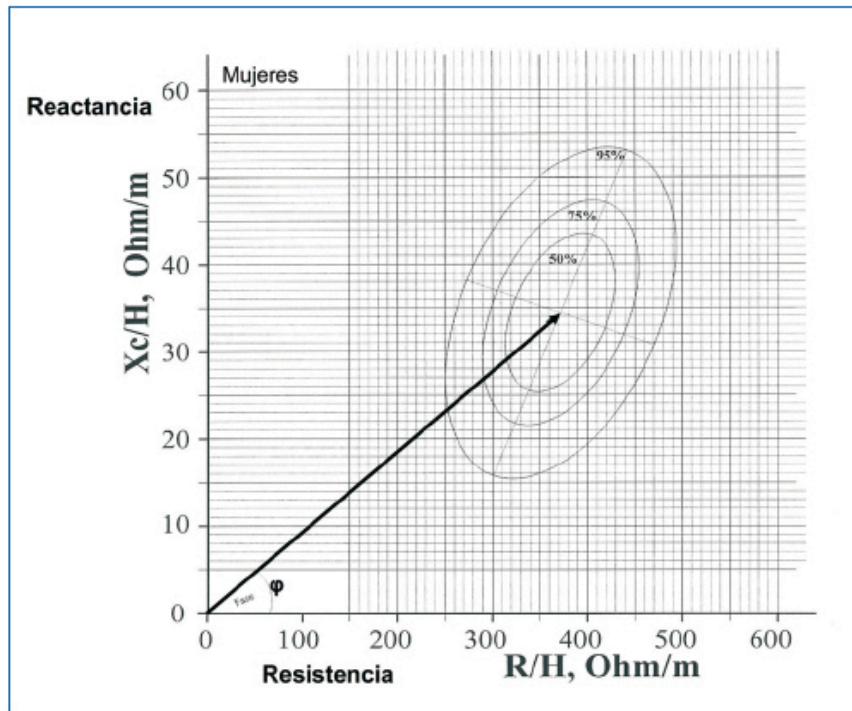


FIGURA 11 REPRESENTACIÓN GRÁFICA DEL ANÁLISIS DE BIOIMPEDANCIA VECTORIAL.

1.2.4.- UTILIDAD CLÍNICA DE LA BIOIMPEDANCIA.

Desde el punto de vista clínico es importante en muchas situaciones estimar la volemia de los pacientes. Los hallazgos de la exploración física pueden ayudar al clínico pero tienen limitaciones y por ello se han utilizado diferentes técnicas como la valoración de la radiografía de tórax, análisis mediante ecografía del diámetro de la vena cava inferior y su colapsabilidad, ultrasonidos en el intersticio pulmonar o evaluación del llenado capilar. También se han utilizado estudios analíticos que intentan estimar el grado de dilatación auricular como la determinación de péptido natriurético atrial (PNA), péptido natriurético cerebral (BNP) o péptido natriurético N-terminal pro B (NT-pro-BNP).

La bioimpedancia en sus distintas modalidades ofrece algunas ventajas, ya que es una técnica no invasiva que permite estimar tanto el estado de hidratación como la composición corporal en diferentes situaciones entre las que se encuentran (151):

- Enfermedad renal crónica.
- Diálisis (diálisis peritoneal y hemodiálisis).
- Patologías cardíacas (insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorenal).
- Pacientes críticos en UCI.
- Obesidad.

I.2.4.1.- Enfermedad renal crónica.

Los pacientes con enfermedad renal crónica son propensos a la retención de sodio y agua, con el consiguiente aumento del volumen extracelular e hipertensión arterial, que en muchas ocasiones es refractaria. Grupos especialmente susceptibles a presentarla, serían los diabéticos y los que tienen mayor grado de albuminuria. La bioimpedancia espectroscópica tendría gran utilidad en la identificación de pacientes con aumento de volumen extracelular en los que se puede plantear un tratamiento diurético adecuado para controlar su volemia y su presión arterial (152-153).

Se ha demostrado que los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un aumento de la morbimortalidad de origen cardiovascular ya que en ellos existe un aumento de la prevalencia de los factores de riesgo tradicionales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia u obesidad. Sin embargo, también se han identificado otros factores de riesgo como la sobrecarga de volumen, malnutrición e inflamación que pueden contribuir a esta mayor morbimortalidad. Así, Hung y cols. (154) demostraron que los pacientes con enfermedad renal crónica tenían una mayor prevalencia de diabetes mellitus, elevación de las cifras de presión arterial a pesar de tratamiento con hipotensores, disminución del índice de masa magra y aumento de la velocidad en la onda de pulso brazo-tobillo; además, mediante bioimpedancia espectroscópica demostraron que estos pacientes tenían un aumento de ECW y del cociente ECW/TWB con disminución de ICW. También observaron un aumento de NT-pro BNP, IL-6, TNF- α y del cociente proteinuria/creatinina (154). La sobrecarga de volumen parece influir de modo indirecto sobre la función endotelial condicionando vasoconstricción sistémica y contribuyendo a una mayor rigidez arterial y lesiones de arteriosclerosis que a su vez es un factor de riesgo independiente de progresión de la enfermedad renal crónica (155-156).

También la bioimpedancia puede tener utilidad para valorar el grado de nutrición. La valoración nutricional puede realizarse con encuestas nutricionales, test antropométricos y estudios analíticos (albúmina, prealbúmina, transferrina) que tienen varias limitaciones. La bioimpedancia es una herramienta sencilla que permite estimar parámetros como la masa grasa y masa magra; además, el ángulo de fase se correlaciona aceptablemente con el estado nutricional de estos pacientes (154, 157).

I.2.4.2.- Diálisis.

La bioimpedancia ha demostrado su utilidad tanto en hemodiálisis como en diálisis peritoneal (158-159).

I.2.4.2.1.- Hemodiálisis.

La bioimpedancia tiene utilidad en los pacientes en hemodiálisis en varios aspectos (158, 160-163):

- Estimación de peso seco y manejo del volumen extracelular.

Los clínicos han utilizado métodos indirectos basados en la exploración física, determinación de la presión arterial y presencia de síntomas como calambres para estimar el peso seco de los pacientes. Además, se conoce que el control de la volemia contribuye a un descenso de las cifras de presión arterial, disminución de fármacos hipotensores, regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y aumento de la supervivencia (164). La bioimpedancia permite determinar el estado de sobrehidratación de los pacientes e indirectamente un ajuste mejor del peso, que contribuye a un mejor control de la presión arterial, disminución de la hipertrofia ventricular izquierda y aumento de la supervivencia (161, 165-166).

- Estimación del volumen de distribución de la urea para el cálculo de Kt/V.

El Kt/V es un parámetro que permite evaluar la eficacia de la hemodiálisis. Utiliza los parámetros k (cinética de la urea) y t (tiempo) que son parámetros objetivos y V que es el volumen de agua corporal total.

Tradicionalmente para el cálculo del V se han utilizado fórmulas matemáticas, como la de Watson, que tiene en cuenta la edad, sexo, talla y altura, no exentas de errores. La bioimpedancia permite un cálculo más preciso del volumen corporal total (167).

- Análisis de la migración de líquido transcompartmental durante la ultrafiltración.

- Valoración del estado nutricional, del mismo modo que en los pacientes con enfermedad renal crónica (168) .

I.2.4.2.2.- Diálisis peritoneal.

La utilidad de la bioimpedancia en pacientes en diálisis peritoneal se ha demostrado en varios aspectos como:

- Estimación de la volemia (167, 169-170), de forma que algunos trabajos han demostrado que la sobrehidratación es un predictor independiente de mortalidad (171). Incluso se ha empleado la bioimpedancia vectorial para determinar el estado de hidratación como parte del diagnóstico etiológico de hiponatremia en pacientes en diálisis peritoneal (172).

- Relación del estado de sobrehidratación con malnutrición (173-174).

- Análisis del Kt/V (167, 175).

- Valoración del estado nutricional (176-177). Se ha demostrado que el índice de tejido magro está mejor preservado en pacientes en diálisis peritoneal que en pacientes en hemodiálisis. No se han encontrado diferencias entre ambos respecto al índice de

masa grasa, si bien es verdad que en general lo tienen más elevado si se comparan con la población general.

I.2.4.3.- Otras aplicaciones.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen sobrecarga de volumen y se han utilizado diversos métodos para su valoración, desde estudios analíticos, ecográficos, isotópicos e incluso invasivos con cateterización de arteria pulmonar (151). También se han utilizado diferentes técnicas de impedancia cardíaca, basadas en la aplicación de una pequeña corriente eléctrica alrededor del tórax, en las que se analizan los cambios de impedancia en función del cambio de volumen del latido cardíaco; la combinación de esta técnica con ecocardiografía permite incluso la estimación de parámetros hemodinámicos, contenido de líquido torácico e incluso sobrecarga pulmonar. También se ha empleado la bioimpedancia vectorial (BIVA) en pacientes con insuficiencia cardíaca, observándose un vector de impedancia más corto en aquellos que presentaban disnea de origen cardíaco y aumento de presión venosa central. Finalmente, los estudios con bioimpedancia permiten valorar la respuesta al tratamiento (151, 178).

La bioimpedancia ha demostrado su utilidad en pacientes críticos en la Unidad de Cuidados Intensivos a la hora de realizar un ajuste adecuado de fluidos intravenosos tanto en pacientes con técnicas continuas de tratamiento sustitutivo como en otros con patologías graves (179-181). Se ha comparado con la medición de la presión venosa yugular observándose gran concordancia entre ambas (182). En pacientes sépticos también ha mostrado su utilidad para la valoración del agua extracelular y, junto con la respuesta a la infusión de coloides, en el diagnóstico del síndrome de fuga capilar (183). Finalmente, un ángulo de fase mayor de 4° se ha asociado con un aumento de la mortalidad en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (184).

También ha demostrado utilidad como herramienta de medición en el fracaso renal agudo (185). Se ha relacionado el estado de hidratación con mortalidad en pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con fracaso renal agudo y en tratamiento mediante Hemodiafiltración veno-venosa continua (186). Incluso se sugiere como valoración del estado de hidratación en pacientes que van a ser sometidos a cateterismo, para guiar la reposición de fluidoterapia previa al mismo y prevenir fracaso renal agudo asociado a depleción de volumen previa a la prueba (187). También se ha estudiado el estado de hidratación mediante bioimpedancia en el síndrome cardiorrenal, y para un mejor manejo terapéutico (188).

Otro campo en el que se ha utilizado la bioimpedancia es el de la obesidad. Así, puede determinarse el tejido adiposo abdominal, que está relacionado con el riesgo

cardiometabólico. También se ha empleado en mujeres en el postparto para estimar la masa muscular de aquellas con sobrepeso. En estos casos, la bioimpedancia ofrece ventajas de comodidad y coste y no utiliza radiación como otras técnicas como la resonancia nuclear magnética o el TAC (189-190).

I.2.4.4.- Alteraciones hidroelectrolíticas.

No existen estudios a gran escala que evalúen la utilidad de la bioimpedancia en pacientes con alteraciones hidroelectrolíticas, y en particular en el estudio de pacientes con hipo o hipernatremia. Un estudio de Kim y cols. En 30 pacientes con hiponatremia (sodio plasmático de $115 \pm 7,6$ mEq/L) reveló concordancia entre el estado de hidratación observado mediante bioimpedancia y la exploración física basada en la presencia de edemas periféricos y turgencia cutánea (coeficiente kappa de 0,632, $p < 0,001$) (191). Otro estudio observacional en pacientes que ingresan con hiponatremia (sodio plasmático inferior a 135 mEq/L) observó una adecuada concordancia en varones (kappa 0,925, $p < 0,001$) y mujeres (kappa 0,601, $p < 0,002$) frente a una combinación de métodos considerados como patrón de oro (exploración física, ecocardiograma, determinación de osmolalidad sérica y urinaria y otros análisis bioquímicos) (192)

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

II.1.- HIPÓTESIS.

La Bioimpedancia Espectroscópica (BIS) es un método útil en el diagnóstico de los pacientes con hiponatremia y permite clasificarlos en los distintos grupos diagnósticos.

II.2.- OBJETIVO PRINCIPAL.

Evaluar la utilidad de la Bioimpedancia Espectroscópica (BIS) en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes hiponatremicos ingresados en el hospital.

II.3.- OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 1.- Comparar las características clínicas y analíticas de los pacientes que acuden con hiponatremia al hospital y los que la desarrollan en el mismo.
- 2.- Analizar la capacidad de los clínicos para clasificar a los pacientes con hiponatremia según la estimación de la volemia.
- 3.- Evaluar la correlación existente entre la Bioimpedancia Espectroscópica (BIS) y la estimación clínica de la volemia en pacientes con hiponatremia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

III. MATERIAL Y MÉTODOS.

Es un estudio observacional y prospectivo de casos llevado a cabo en el Hospital Universitario de Guadalajara desde agosto de 2011 hasta octubre de 2013. El estudio fué aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital el 19 de julio de 2011.

III.1. PACIENTES.

Los pacientes estuvieron ingresados en el hospital y se seleccionaron de acuerdo con los siguientes criterios.

- Criterios de inclusión:

- . Sodio plasmático menor a 130 mEq/L.
- . Edad mayor de 18 años.
- . Posibilidad de ser tallado y pesado.
- . Adecuada integridad cutánea (para permitir colocar electrodos y transmisión satisfactoria de corriente eléctrica).
- . Haber otorgado consentimiento informado en el que se les explica el procedimiento a realizar

- Criterios de exclusión:

- . Ser portador de marcapasos o dispositivos automáticos implantables (DAIs).
- . Tener prótesis metálicas a nivel cardíaco o articular.
- . Ser diagnosticado de pseudohiponatremia
- . Pacientes encamados sin posibilidad de ser medidos o pesados.
- . Obesidad mórbida.
- . Pacientes ingresados en UCI.
- . Pacientes que no otorguen el consentimiento informado.

Tras informar al médico responsable del paciente y una vez aceptado el consentimiento informado, se les explica el procedimiento de realización de bioimpedancia al paciente y sus familiares.

III.2. METODOS.

III.2.1.- DETECCIÓN DE PACIENTES CON HIPONATREMIA.

Desde el laboratorio de Bioquímica del hospital se realiza una detección de los pacientes ingresados que tienen sodio plasmático inferior a 130 mEq/L. Estos datos se envían por correo electrónico interno y se valoran diariamente los pacientes.

III.2.2.- ESTUDIOS REALIZADOS A LOS PACIENTES.

III.2.2.1.- Anamnesis y exploración física.

A) ANAMNESIS.

Se realizó una anamnesis general teniendo en cuenta los antecedentes personales y familiares y los datos de la enfermedad actual. Además, se llevó a cabo una anamnesis específica dirigida a detectar síntomas relacionados con la hiponatremia, de forma que los pacientes pueden estar:

- Asintomáticos.
- Sintomatología leve: Si el paciente tiene malestar general, náuseas, vómitos, cefalea, calambres y/o mareo, y ninguno de los incluidos entre la sintomatología grave.
- Sintomatología grave: letargia, obnubilación, déficit focal, convulsiones ó coma.

Para valorar el estado de la volemia, el facultativo que ve a los pacientes se basó en los criterios habitualmente utilizados por los clínicos. Definió que un paciente estaba depleccionado de volumen cuando presentó signos como sequedad de piel o mucosa oral, descenso de la turgencia cutánea, presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o hipotensión ortostática (diferencia de la presión arterial sistólica mayor de 20 mmHg entre la posición en decúbito supino y ortostatismo). Los pacientes con sobrecarga de volumen tenían signos exploratorios como crepitantes pulmonares, signos de derrame pleural, edema periférico o ascitis.

Con estos criterios los pacientes se clasificaron en tres grupos:

- Deshidratados.
- Normohidratados.
- Sobrehidratados.

III.2.2.2.- Determinaciones analíticas.

Se realizaron las siguientes determinaciones:

- Hemograma, que incluyó leucocitos y fórmula leucocitaria, hemoglobina, hematocrito y recuento de plaquetas.
- Bioquímica sanguínea: Glucosa, sodio, potasio, cloro, creatinina, urea, ácido úrico y osmolalidad.
- Muestra de orina, con determinación de sodio, potasio, cloro, ácido úrico y osmolalidad.

Se calculó el sodio plasmático corregido en base a la fórmula:

$$\text{Na corregido} = \text{Na sérico} + (\text{glucemia} - 100) \times 0,016$$

También se calculó la osmolalidad sérica con la fórmula:

$$\text{Osm sérica calculada: } [(2) \times (\text{Na}^+)] + [\text{Glucosa}/18] + [\text{Urea}/5,6]$$

Se definió que la hiponatremia se diagnosticó en el momento del ingreso cuando el paciente estaba hiponatémico o la desarrolló en las primeras 24 horas. En el resto de los pacientes se consideró que la hiponatremia se desarrolló en el hospital.

III.2.2.3.- Bioimpedancia espectroscópica.

Se utilizó el monitor de composición corporal (BCM: Body Composition Monitor, Fresenius Medical Care, Hamburgo, Alemania) que utiliza el programa de software Fluid Management Tool.

El dispositivo emite una corriente alterna a un rango de frecuencias comprendidas entre 5-1000 Khz, lo que permite la medición del agua intra y extracelular aplicando el modelo de Cole-Cole y las ecuaciones espectroscópicas de composición corporal.

A) METODOLOGÍA DE REALIZACIÓN DE LA PRUEBA

Para llevar a cabo la técnica es fundamental pesar y tallar previamente al paciente. Posteriormente debe adoptar una posición en decúbito supino sobre una superficie no conductora, durante al menos 5-10 minutos antes de realizar las mediciones. Deberán retirarse todo tipo de objetos metálicos que pueda llevar o que se encuentren ó contacten con la superficie en donde está tumbado. Los brazos y piernas deben estar separados del tronco. En el caso de los miembros inferiores, si por problemas anatómicos no es posible llevar a cabo la angulación adecuada, se procederá a colocar una almohada entre ambas piernas para que queden separadas. Se desinfecta con alcohol de 90° la superficie cutánea y se colocan los electrodos. Se pondrán cuatro, dos en miembro superior, por encima de la articulación de la muñeca y sobre la articulación metacarpo-falángica y los otros dos a nivel del miembro inferior, en articulación metatarso-falángica y por encima de maleolos del pie. El paciente debe permanecer inmóvil durante la medición. Únicamente se realiza una medición, salvo que la calidad de la medida no sea la adecuada, o inferior al 95%, en cuyo caso se procederá a realizar una segunda medición.

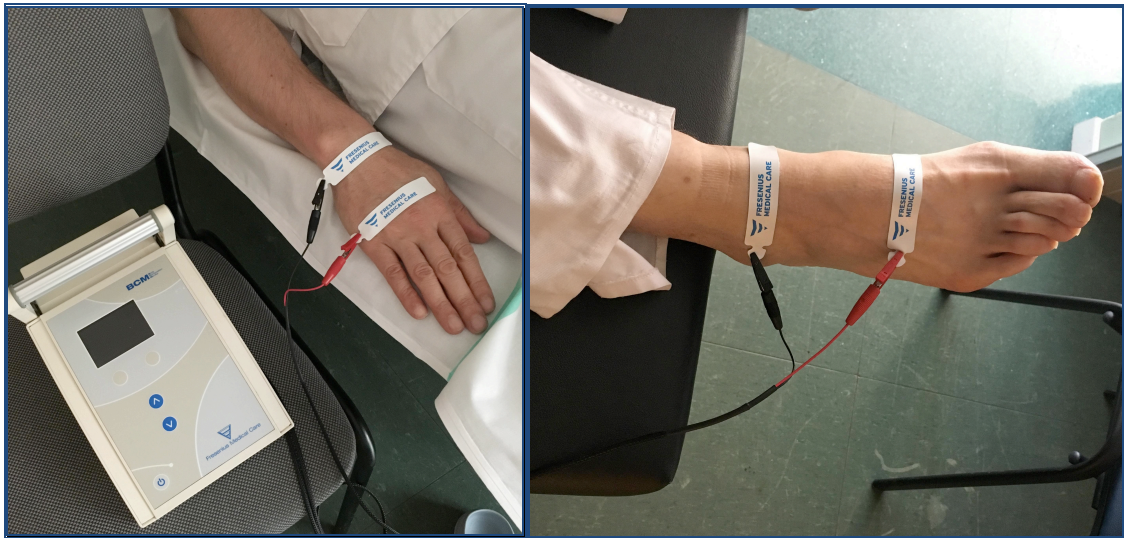


FIGURA 12. METODOLOGÍA DE COLOCACIÓN DE LOS ELECTRODOS DE BIOIMPEDANCIA.

B) PARÁMETROS DE LA MEDICIÓN.

Se realizaron las siguientes determinaciones:

- Desviación de la hidratación respecto a la normal (OH) expresada en litros.
- Estado de hidratación expresado en porcentaje del agua extracelular (%ECW).
- Agua intracelular (ICW).
- Volumen de distribución de la urea (V).
- Índice E/I: relación entre el agua extracelular y la intracelular.
- Peso estimado en kilogramos.

- Índice estimado de masa corporal (BMI).
- Masa de tejido magro (LTM) expresada en kilogramos.
- Masa de tejido graso (FAT) expresada en kilogramos.
- Índice de tejido magro (LTI) expresado como $LTM/altura^2$.
- Índice de tejido graso (FTI) expresado en $FAT/altura^2$.
- Masa celular (BCM).
- Ángulo de fase a 50 KHz.

Se incluyeron en el estudio aquellas determinaciones que tenían un índice de calidad superior al 95%.

Desde el punto de vista del grado de hidratación, se consideró que un paciente estaba:

- Deshidratado, cuando tenía un OH inferior a -1 litro.
- Normohidratado, cuando su OH estaba entre -1 litro y +1 litro.
- Sobrehidratado, cuando tenía un OH superior a +1 litro.

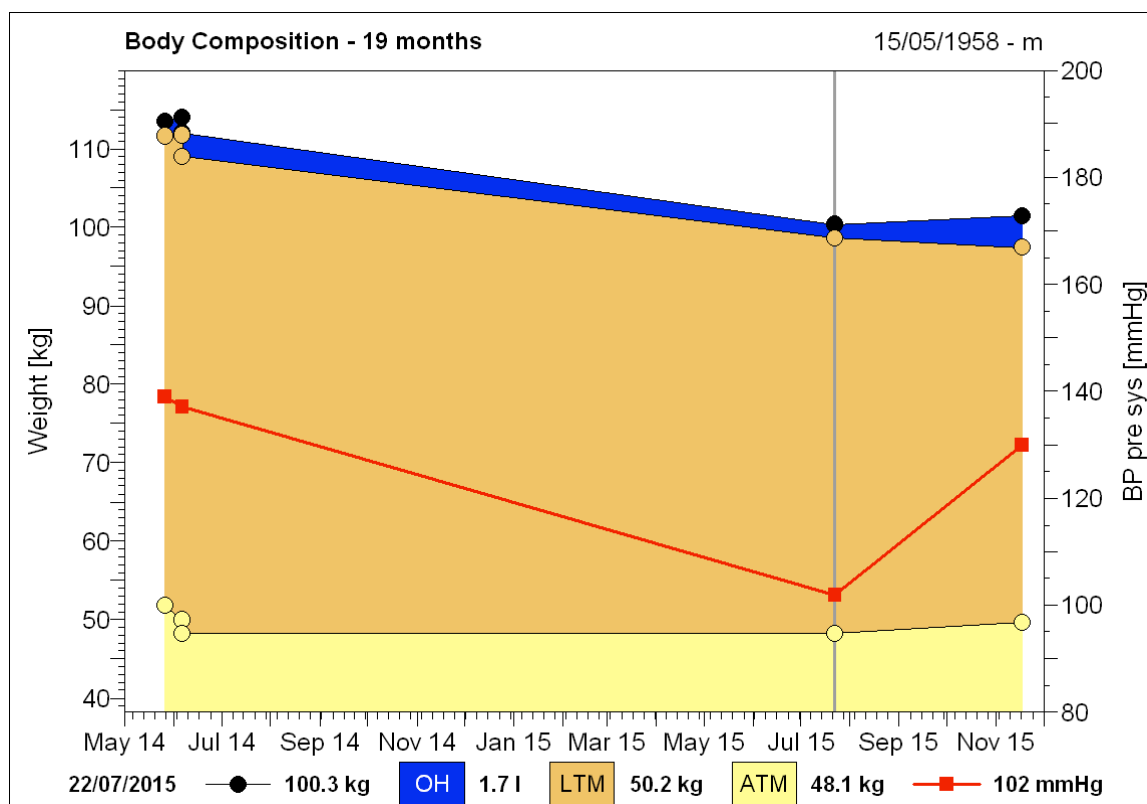


FIGURA 13. REPRESENTACION GRÁFICA DE BIOIMPEDANCIA ESPECTROSCÓPICA. *Corresponde al evolutivo de varias medidas realizadas en un mismo paciente. Se refleja la sobrehidratación (OH), Masa de tejido magro (LTM), Masa de tejido graso (ATM) y Tensión arterial sistólica.*

III.2.2.4.- Cuaderno de recogida de datos.

(Ver anexo I)

Consta de dos hojas en donde se recogen de cada uno de los pacientes del estudio.

En la primera parte:

- Datos de identificación junto con parámetros antropométricos, edad, sexo y raza.
- Fechas del ingreso, diagnóstico y corrección de la hiponatremia. Natremia al alta.
- Servicio de ingreso y motivo que propicia el mismo. Exitus si se produce.
- Causas de hiponatremia.
- Índice de Charlson.
- Tratamiento al ingreso.
- Sintomatología.
- Tratamiento instaurado para la hiponatremia por el servicio de ingreso.

En la segunda parte:

- Datos analíticos, de la valoración clínica y parámetros de Bioimpedancia al diagnóstico.
- Los mismos ítems en la evolución a las 72 horas, en aquellos pacientes en los que es posible.

La etiología de la hiponatremia se estableció por parte del médico que evaluó a cada paciente estableciéndose la causa más probable de la misma. Para ello se tuvo en cuenta tanto la anamnesis, incluyendo la toma de fármacos, como la exploración física. No obstante, se recogieron todas las posibles causas en cada caso y se incluyeron en el análisis.

III.2.3.- METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

A continuación se expone la metodología estadística llevada a cabo en nuestro trabajo.

- MEDIDAS DE CENTRALIZACIÓN Y DISPERSIÓN

Para la descripción de la población de pacientes, en lo que respecta a los datos de la caracterización de la población, cronología de la hiponatremia, datos analíticos y parámetros de bioimpedancia, variables continuas de distribución normal, hemos utilizado la media aritmética de los datos observados en los *n* pacientes y la desviación típica como medida de dispersión, o la mediana cuando la distribución no era normal (Charlson).

Las variables categóricas se expresan como número absoluto y porcentaje.

- ANÁLISIS DE LOS DATOS DESCRIPTIVOS

En los datos correspondientes a la caracterización de la población, empleamos la t de Student de muestras independientes para comparar medias de edad, peso, talla e Índice de Masa corporal, y con el objeto de determinar si su diferencia es igual o no a un cierto valor. Tenemos por tanto dos hipótesis:

- 1. $H_0 : \mu_1 - \mu_2 = d_0 = 0$ (Hipótesis nula: no hay diferencias entre las medias)
- 2. $H_A : \mu_1 - \mu_2 \neq d_0 = 0$ (Hipótesis alternativa: hay diferencias entre las medias)

Especificamos el nivel de la probabilidad (nivel de la alfa, nivel de la significación, p) que estamos dispuestos a aceptar ($p < 0.05$) Que refleja además la probabilidad de obtener los datos observados si fuera cierta H_0 . De tal modo que si $p < 0.05$ es poco probable que se cumpla H_0 .

Para la determinación de la independencia ó asociación de dos variables cualitativas (etiología y cronología de la hiponatremia) empleamos la prueba de Chi Cuadrado (χ^2) de Pearson para calcular la diferencia entre las frecuencias observadas en cada una de las variables categóricas y las que cabría esperar en caso de que fueran independientes.

Este test contrasta dos hipótesis:

- 1. H_0 : Hipótesis de independencia de las variables
- 2. H_1 : Hipótesis alternativa ó de asociación de las variables

La prueba de Chi-Cuadrado compara por tanto resultados observados con los teóricos, bajo la premisa de que fueran independientes entre sí, esto es, afirmando la hipótesis H_0 . Si los resultados observados difieren significativamente de los teóricos, (de H_0) se concluye que las variables están asociadas (se acepta H_1) Lo contrario en el lado inverso.

Cuanto mayor es el valor calculado de Chi-Cuadrado más se alejan las frecuencias observadas de las teóricas bajo el supuesto de que fueran independientes, y en consecuencia mayor es el grado de asociación (H_1 verdadera)

Para determinar si el valor estadístico de χ^2 es significativo se emplea la tabla de distribución probabilística de χ^2 , que depende de los grados de libertad, definidos como la estimación del número de categorías independientes en un test particular. En el caso de variables dicotómicas, los grados de libertad son igual a 1.

Para comparar varios grupos en una variable cuantitativa vamos empleamos el análisis de la Varianza o test ANOVA de un factor. Lo vamos a aplicar para contrastar la igualdad de medias de tres o más grupos de pacientes independientes, en función de sintomatología y estado de hidratación y con distribución normal. Para K grupos de paciente independientes, las hipótesis del contraste serían:

- 1. $H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$ (las medias de los distintos grupos son iguales)
- 2. H_1 : Al menos encontramos dos medias distintas.

Para llevar a cabo el contraste ANOVA, son necesarias k muestras independientes de la variable de interés. El denominado Factor o variable de agrupación, que clasifica las observaciones de la variable en los distintos grupos.

Se emplean las comparaciones múltiples post-hoc o a posteriori para conocer qué medias difieren de qué otras, lo que permite controlar la tasa de error. Al rechazar la hipótesis nula podemos contrastar medias en grupos de dos a dos. Para ello podemos emplear la t de Student de muestras independientes ó bien pruebas del análisis de la varianza como es el caso de la prueba de Scheffé que constituye dos grupos homogéneos a partir del contraste de medias dos a dos ó bien la prueba de Bonferroni, basado en la creación un umbral por encima del cual la diferencia entre las dos medias será significativa y por debajo del mismo no.

Se estableció como nivel de significación estadística un valor de p inferior a 0,05.

Para procesar los datos hemos utilizado el programa estadístico SPSS 15 (The Statistical Package for Social Sciences).

RESULTADOS

IV. RESULTADOS.

IV.1.- POBLACIÓN DE ESTUDIO.

IV.1.1.- Características de los pacientes.

De los 150 pacientes, todos de raza blanca o hispana, 90 son varones (60%) y 60 mujeres (40%) con edad media de 70.21 ± 14.10 años (37-92).

En la Tabla 6 se recogen los datos antropométricos de los pacientes.

	MEDIA \pm DT	RANGO
PESO (kg)	67.37 \pm 15.04	39–125
TALLA (cm)	161.69 \pm 9.02	142–185
IMC (Peso/Talla ²)	25.68 \pm 5.07	15.0–40.8

TABLA 6. Media de peso, talla e índice de masa corporal de la población incluida en el estudio, expresados en valor absoluto y en media más la desviación típica.

En la tabla 6 se exponen las diferencias entre varones y mujeres respecto a la edad y datos antropométricos.

	VARONES (n=90)	MUJERES (n=60)	P
EDAD (años)	70,12 \pm 13,20	70,33 \pm 15,4	0,166
PESO (kg)	70,02 \pm15,44	63,39 \pm 15,59	< 0,05
TALLA (m)	165,66 \pm 8,20	155,73 \pm 6,63	< 0,05
IMC (Peso/Talla ²)	25,20 \pm 4,94	26,40 \pm 5,21	NS

TABLA 7. Media de peso, talla e índice de masa corporal en función del sexo, expresados en valor absoluto y en media más la desviación típica.

IV.1.2.- Datos de anamnesis y exploración física.

Los pacientes estaban ingresados en los Servicios que se exponen en la Tabla número 8.

	Frecuencia	Porcentaje
MEDICINA INTERNA	45	30
DIGESTIVO	17	11,3
ONCOLOGIA	17	11,3
NEFROLOGIA	13	8,7
CIRUGIA GENERAL	10	6,7
GERIATRIA	8	5,3
HEMATOLOGIA	8	5,3
NEUMOLOGIA	8	5,3
URGENCIAS	6	4
OTRO QUIRURGICO	5	3,3
TRAUMATOLOGÍA	5	3,3
CARDIOLOGIA	4	2,7
INFECCIOSAS	2	1,3
OTRO MEDICO	1	0,7
PSIQUIATRIA	1	0,7
Total	150	100

TABLA 8. *Servicios de ingreso, expresando los pacientes en los mismos en número absoluto y en porcentaje.*

La comorbilidad de los pacientes evaluada mediante el índice de Charlson fue de 6,07 \pm 2,84 (rango 0-13).

IV.1.3.- Etiología de la hiponatremia.

La etiología de la hiponatremia fue establecida por el médico que revisó a los pacientes, considerando el factor predominante de la misma. No obstante, en muchos pacientes pueden coexistir varias etiologías y se tuvo en cuenta este hecho a la hora de analizar los resultados.

En la Tabla siguiente, se exponen las posibles causas de hiponatremia en nuestra serie de pacientes:

	CAUSA ETIOLÓGICA
DIURÉTICOS	66
SUEROS HIPOTONICOS	39
INFECCION PULMONAR	16
INSUFICIENCIA RENAL	33
INSUFICIENCIA CARDIACA	23
HEPATOPATÍA	24
VOMITOS	24
SUDORACIÓN	2
DIARREA	11
NUTRICION PARENTERAL	1
NUTRICIÓN ENTERAL	1
VENTILACIÓN MECANICA	1
SIADH	16
ISRS	7
OTRAS	25

TABLA 9. *Causas etiológicas de hiponatremia.*

En la tabla se recoge la causa fundamental de la hiponatremia establecida por el médico que valoró a los pacientes. Hay que hacer notar que en 102 pacientes (68%) existió más de un factor concomitante para el desarrollo de hiponatremia. Entre ellos encontramos con mayor frecuencia la toma de diuréticos, sueros hipotónicos, insuficiencia renal y cardíaca, hepatopatía, vómitos e Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS).

Tal y como se recoge en la tabla siguiente, en el 32% de los casos la causa de la hiponatremia fue única; no obstante, hubo muchos pacientes en los que se encontraron varias causas:

	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
CAUSA UNICA	48	32
DOS CAUSAS	64	42,7
TRES CAUSAS	29	19,3
CUATRO CAUSAS	9	6

TABLA 10. *Número absoluto y porcentaje de pacientes en función de si presentaban una, dos, tres y cuatro causas de hiponatremia.*

En 51 pacientes la hiponatremia apareció al ingreso y en 99 se desarrolló durante su estancia en el hospital.

Teniendo en cuenta la etiología predominante, en la Tabla siguiente, se recogen las diferentes causas dependiendo de que la hiponatremia estuvieran presente al ingreso de los pacientes o se desarrollara en el hospital

CAUSA	AL INGRESO	EN EL HOSPITAL
Insuficiencia renal	23,5%	21,2%
Insuficiencia cardiaca	15,7%	15,2%
Hepatopatía	7,8%	20,2%
Sueros hipotónicos	9,8%	34,3%
Tratamiento ISRS	7,8%	3%
Infección pulmonar	15,7%	8,1%
SIADH	7,8%	12,1%
Vomitos	19,6%	14,1%
Sudoración excesiva	2%	1%
Diarrea	13,7%	4%
Diuréticos	51%	50,5%
Otras causas	19,5%	15,6%

TABLA 11. *Porcentaje de causas en función a su presencia al ingreso ó durante el mismo.*

IV.1.4.- Sintomatología.

En la Tabla 12 se exponen los síntomas que presentaban los pacientes.

	NUMERO	PORCENTAJE
Asintomáticos	73	48,7
Nauseas-vómitos	31	20,7
Malestar general	51	34
Cefalea	5	3,3
Mareo	8	5,3
Calambres	4	2,7
Letargia	10	6,7
Obnubilación	11	7,3
Déficit focal	1	0,7
Convulsiones	0	0
Coma	0	0

TABLA 12. *Síntomas de los pacientes expresados en número absoluto y en porcentaje.*

La mayoría de los pacientes estaban asintomáticos. En 16 pacientes aparecieron síntomas neurológicos de carácter severo, diez de ellos con un sólo síntoma y seis con más de uno.

IV.2.- DIAGNÓSTICO.

IV.2.1.- Datos analíticos.

En la siguiente tabla se exponen los datos analíticos de todos los pacientes en el momento del ingreso en el hospital. Como se ha comentado, en 99 pacientes el sodio plasmático fue normal al ingreso y desarrollaron hiponatremia durante el mismo.

	MEDIA ± DESVIACIÓN TÍPICA	RANGO
NA INGRESO	127,74±8,25	102-148
NA DIAGN	124,37±4,8	102-130
GLUC DIAGN	133,93±77,03	27-641
K DIAGN	4,3±0,72	2,6-6,7
CL DIAGN	94,75±6,42	73-110
CR DIAGN	1,44±1,74	0,42-12,19
OSM DIAGN	273,84±27,51	217-361
NAU DIAGN	57,31±42,66	8-233
KU DIAGN	33,41±26,16	4,6-195
CLU DIAGN	66,76±45,36	10-241
OSMUR DIAGN	398,7±163,84	109-808

TABLA 13. Datos analíticos al diagnóstico de la hiponatremia, expresados en media con desviación típica y rango NA INGRESO: sodio al ingreso; NA DIAGN: sodio al diagnóstico. CL DIAGN: cloro al diagnóstico. CR DIAGN: creatinina al diagnóstico. OSM DIAGN: Osmolaridad al diagnóstico. NAU, KU, CLU, CRU, OSMUR DIAGN: sodio, potasio, cloro, creatinina, urea y osmolaridad urinarias al diagnóstico.

Cuando comparamos la analítica entre los 51 pacientes que acudieron al hospital con hiponatremia y los 99 que la desarrollaron tras el ingreso, observamos que la cifra de sodio plasmático fue significativamente inferior en los primeros (122.7 ± 6.4 mEq/L versus 135.41 ± 3.34 mEq/L, $p < 0.001$).

De los 51 pacientes que tuvieron hiponatremia al ingreso, ésta estaba presente en la analítica inicial en 27 y en 24 se desarrolló en las primeras 24 horas. Los 99 pacientes restantes la desarrollaron en el hospital, con un promedio de aparición de la alteración en 10,3 días (2-70 días)

En la Tabla siguiente se comparan las características clínicas de los pacientes que ingresaron con hiponatremia y los que desarrollaron la hiponatremia durante el ingreso.

	HIPONATREMIA AL INGRESO	HIPONATREMIA EN HOSPITAL	P
NUMERO	51	99	
EDAD	70,45	70,08	NS
SEXO			
- VARONES	70%	30%	
- HEMBRAS	60%	40%	NS
COMORBILIDAD (CHARLSON)	5,3 ± 3,13	6,42 ± 2,61	< 0,05
ETIOLOGIA DE LA HIPONATREMIA			
DIURÉTICOS	51%	50,5%	NS
SUEROS HIPOTONICOS	9,8%	34,3%	< 0.05
INFECCION PULMONAR	15,7%	8,1%	NS
INSUFICIENCIA RENAL	23,5%	21,2%	NS
INSUFICIENCIA CARDIACA	15,7%	21,2%	NS
HEPATOPATÍA	7,8%	20,2%	NS
VOMITOS	19,6%	14,1%	NS
SUDORACIÓN	2%	1%	NS
DIARREA	13,7%	4%	< 0,05
NUTRICION PARENTERAL	0%	2,6%	NS
NUTRICIÓN ENTERAL	1,4%	0%	NS
VENTILACIÓN MECANICA	0%	2,6%	NS
SIADH	7,8%	12,1%	NS
IRSS	7,8%	3%	NS
OTRAS	21%	7,9%	NS

TABLA 14. Características clínicas de los pacientes en función a momento de desarrollo de hiponatremia (Al ingreso ó durante el mismo)

No se encontraron diferencias respecto a la edad o el sexo de los pacientes en relación al momento en que apareció la hiponatremia. Los pacientes que desarrollaron la hiponatremia al ingreso tuvieron menor comorbilidad.

Respecto a las etiologías de la hiponatremia, la diarrea fué más frecuente en pacientes que presentaron la hiponatremia al ingreso y el tratamiento con sueros hipotónicos se asoció con mayor frecuencia a la hiponatremia adquirida en el hospital.

IV.2.2.- Relación entre la severidad de la hiponatremia y la sintomatología.

Cuando analizamos los pacientes según la gravedad de su sintomatología, observamos que los pacientes con síntomas más graves tenían una hiponatremia más severa (Tabla 15 y Figura 14).

	NUMERO	SODIO
ASINTOMÁTICOS	74	125,65 ± 3,89
SINTOMAS LEVES	60	124,30 ± 4,08
SINTOMAS GRAVES	16	118,69 ± 4,80

TABLA 15. Clasificación de la sintomatología, con número absoluto de pacientes y niveles medios de natremia expresados como media más desviación típica en cada uno de los subtipos (asintomáticos, síntomas leves y graves)

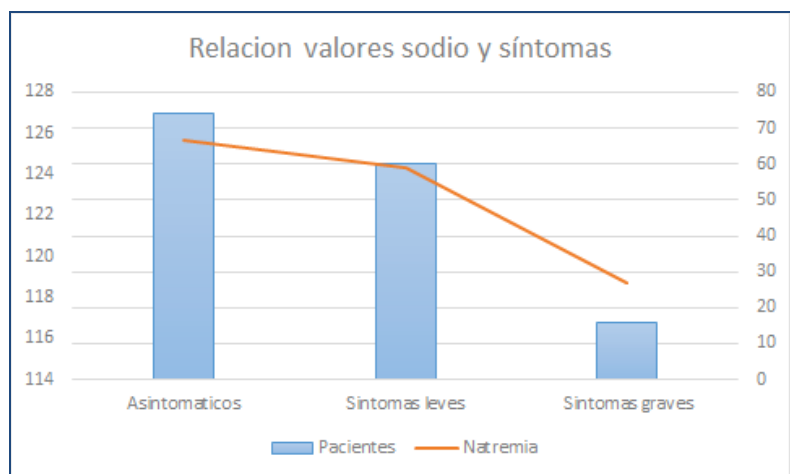


Figura 14. Relación entre gravedad de los síntomas y grado de hiponatremia.

IV.2.3.- Evaluación clínica de la volemia.

De acuerdo con la clasificación clínica realizada por el médico, al diagnóstico de la hiponatremia los pacientes se clasificaron en los siguientes grupos:

	NUMERO	SODIO
DESHIDRATADOS	29	121,93 ± 6,34
NORMOHIDRATADOS	50	124,78 ± 4,05
SOBREHIDRATADOS	71	125,07 ± 4,30

TABLA 16. Clasificación de los pacientes en función del grado de hidratación, expresado número absoluto y niveles de natremia.

En la tabla siguiente se clasifican a los pacientes desde el punto de vista clínico dependiendo de si la hiponatremia estaba presente al ingreso o la desarrollaron durante el ingreso hospitalario.

	HIPONATEMIA AL INGRESO	HIPONATEMIA DURANTE EL INGRESO
DESHIDRATADOS	122,69 ± 3,01	124,81 ± 4,55
NORMOHIDRATADOS	120,26 ± 7,46	126,43 ± 2,70
SOBREHIDRATADOS	123,22 ± 4,32	124,95 ± 4,25

TABLA 17. Niveles de natremia en función del momento del diagnóstico en cada subgrupo de estado de hidratación.

IV.2.4.- Resultados de la bioimpedancia en los pacientes.

En la Tablas siguientes se exponen los principales resultados de la Bioimpedancia Espectroscópica en cada grupo de pacientes. Según la BIS, existieron:

- 29 pacientes deshidratados (19,3%).
- 50 pacientes normohidratados (33,3%).
- 71 pacientes sobrehidratados (47,3%).

PACIENTES DEPLECIONADOS :

	VALOR	RANGO
OH AL DIAGNÓSTICO	-2,4 ±1,09	-6,2 – -1,1
ECW DIAGNÓSTICO	12,84 ± 2,67	9,3 – 20,1
ICW DIAGNÓSTICO	18,17 ± 5,47	9,6 – 36,1
% ECW AL DIAGNOSTICO	-20,04 ± 11,41	-64,3 – -6,4
LTI DIAGNOSTICO	12,47 ±3,82	3,4 –17,9
FTI DIAGNOSTICO	14,68± 6,37	6,2 –32,1
LTM DIAGNOSTICO	32,74± 10,66	8,1 –49,9
FAT DIAGNOSTICO	27,82 ±10,82	11,7 –56,6
ATM DIAGNOSTICO	37,81± 14,74	15,9– 77,1
BCM DIAGNOSTICO	17,76 ±7,49	0,6– 29,1
TBW DIAGNÓSTICO	30,23± 9,28	2,6 –56,2
E/I DIAGNÓSTICO	0,73± 0,14	0,41– 1,11

TABLA 18. Datos de bioimpedancia al diagnóstico correspondientes al grupo de pacientes depleccionados. OH: sobrehidratación. %ECW: sobrehidratación relativa o normalizada al ECW. LTI: índice de tejido magro. FTI: índice de tejido graso. LTM: masa de tejido magro. FAT: masa lipídica total. ATM: masa de tejido adiposo. BCM: masa celular corporal. TBW: agua corporal total. ECW: agua extracelular. ICW: agua intracelular. EI: cociente entre ECW/ICW

PACIENTES NORMOHIDRATADOS :

	VALOR	RANGO
OH AL DIAGNÓSTICO	0,04 ± 0,59	-1– 1
ECW DIAGNÓSTICO	15,08± 3,65	9,7 – 26,9
ICW DIAGNÓSTICO	17,75 ± 5,74	10,5 – 40
% ECW AL DIAGNOSTICO	0,32 ± 4,14	-9– 7,7
LTI DIAGNOSTICO	13,91± 4,38	8,3– 30
FTI DIAGNOSTICO	12,33 ± 4,33	4,5 – 23,1
LTM DIAGNOSTICO	36,14 ± 14,16	17,7– 90,9
FAT DIAGNOSTICO	22,62 ± 7,13	9,3 – 38,7
ATM DIAGNOSTICO	30,70 ± 9,62	12,7– 52,6
BCM DIAGNOSTICO	20,31 ± 9,65	8,3 – 58,3
TBW DIAGNÓSTICO	32,74 ± 9, 68	16 – 66,9
E/I DIAGNÓSTICO	0.86 ± 0,85	0,67 – 1,04

TABLA 19. Datos de bioimpedancia al diagnóstico correspondientes al grupo de pacientes normohidratados. OH: sobrehidratación. %ECW: sobrehidratación relativa o normalizada al ECW. LTI: índice de tejido magro. FTI: índice de tejido graso. LTM: masa de tejido magro. FAT: masa lipídica total. ATM: masa de tejido adiposo. BCM: masa celular corporal. TBW: agua corporal total. ECW: agua extracelular. ICW: agua intracelular. EI: cociente entre ECW/ICW

PACIENTES SOBRESHIDRATADOS :

	VALOR	RANGO
OH AL DIAGNÓSTICO	3,31 ± 2,06	1,1 – 11,7
ECW DIAGNÓSTICO	18,13 ± 3,91	10,9 – 28,8
ICW DIAGNÓSTICO	17,66 ± 3,92	8,6 – 29,3
% ECW AL DIAGNOSTICO	17,72 ± 8,15	5 – 42,6
LTI DIAGNOSTICO	13,80 ± 3,43	6,4 – 26,9
FTI DIAGNOSTICO	10,07± 5,73	0,8 – 26,1
LTM DIAGNOSTICO	36,82 ± 9,4	16 – 69,7
FAT DIAGNOSTICO	19,80 ± 11,57	1,5 – 58,9
ATM DIAGNOSTICO	26,93 ± 15,75	2,1 – 80,1
BCM DIAGNOSTICO	23,39 ± 25,60	6,2 – 229
TBW DIAGNÓSTICO	35,72 ± 7,38	19,5 – 52,9
E/I DIAGNÓSTICO	1,01 ± 0,18	0,26 – 1,55

TABLA 20. Datos de bioimpedancia al diagnóstico correspondientes al grupo de pacientes sobrehidratados. OH: sobrehidratación. %ECW: sobrehidratación relativa o normalizada al ECW. LTI: índice de tejido magro. FTI: índice de tejido graso. LTM: masa de tejido magro. FAT: masa lipídica total. ATM: masa de tejido adiposo. BCM: masa celular corporal. TBW: agua corporal total. ECW: agua extracelular. ICW: agua intracelular. E/I: cociente entre ECW/ICW

Cuando se analizan las características clínicas y analíticas de los pacientes clasificados según el grado de hidratación obtenido de la Bioimpedancia espectroscópica observamos que los pacientes depleccionados de volumen tenían un sodio inferior y una sintomatología más grave. Además, tenían una hemoglobina superior al resto de los grupos y un mayor sodio y osmolalidad urinaria.

	DESHIDRATADOS	NORMOHIDRATADOS	SOBREHIDRATADOS	F	SIGNIFICACIÓN
EDAD	71,03 ± 13,6	69,68 ± 14,37	70,24 ± 14,29	0,084	0,91
DIAS CORRECCION	6,88 ± 6,84	4,62 ± 4,12	6,30 ± 5,88	1,394	0,25
CHARLSON	5,82 ± 3,39	5,48 ± 2,80	6,57 ± 2,55	2,361	0,09
DESARROLLO ING	0,48 ± 0,50	0,52 ± 0,50	0,83 ± 0,37	9,819	0,00
NA INGRESO	125,52 ± 9,73	127,40 ± 7,30	128,89 ± 8,14	1,799	0,16
SINTOMAS ESCALA	2,27 ± 3,01	1,56 ± 2,34	0,80 ± 1,34	5,451	0,005
NA DIAGNÓSTICO	121,93 ± 6,34	124,78 ± 4,05	125,07 ± 4,30	4,914	0,009
K DIAGNÓSTICO	4,42 ± 0,91	4,22 ± 0,64	4,30 ± 0,69	0,668	0,51
GLUCOSA DIAGNOSTICO	137,62 ± 77,50	123,56 ± 41,77	139,73 ± 94,29	0,685	0,50
CL DIAGNOSTICO	91,29 ± 9,08	94,71 ± 5,98	95,81 ± 5,48	2,781	0,06
CR DIAGNOSTICO	1,32 ± 1,22	1,69 ± 2,59	1,32 ± 1,05	0,758	0,47
UREA DIAGNOSTICO	63,99 ± 47,89	64,94 ± 68,89	68,96 ± 55,15	0,102	0,90
OSM DIAGNOSTICO	268,44 ± 23,76	274,06 ± 14,99	280,73 ± 21,62	2,399	0,09
OSMCALCDIAGNOSTICO	271,19 ± 19,28	275 ± 15,05	278,20 ± 13,56	2,240	0,11
HB DIAGNOSTICO	12,16 ± 1,88	11,10 ± 2,18	9,65 ± 1,74	19,586	0,00
LEUCOS DIAGNOSTICO	10818 ± 9698	8900 ± 4081	9628 ± 5764	0,858	0,42
NAU DIAGN	82,5 ± 66,22	58,34 ± 36,95	49,39 ± 36,10	3,398	0,03
KU DIAGN	35,14 ± 20,20	37,53 33,40	29,34 19,54	1,083	0,34
CLU DIAGN	94,58 ± 69,94	66,18 39,41	59,20 39,77	2,950	0,057
CRU DIAGN	67,42 ± 50,42	72,75 74,49	57,50 46,99	0,671	0,51
OSMUR DIAGN	495 ± 151	416 ± 182	350 ± 129	3,304	0,042
URU DIAGN	1339 ± 475,34	1168, ± 733	832 ± 556	2,708	0,07
TAS DIAG	115,07 ± 27,09	122,90 ± 22,9	124,13 ± 22,21	1,596	0,20
TAD DIAG	66,17 ± 12,81	68,96 ± 12,10	65,28 ± 12,83	1,281	0,28
DIURESIS DIAG	1414 ± 1054	1519 ± 884	1421 ± 662	0,143	0,86

TABLA 21. Test ANOVA de un factor para ver si existen diferencias entre los tres grupos de pacientes.

Aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas, la tensión arterial fue menor en los pacientes depleccionados de volumen que en el resto de los grupos (Figura 15).

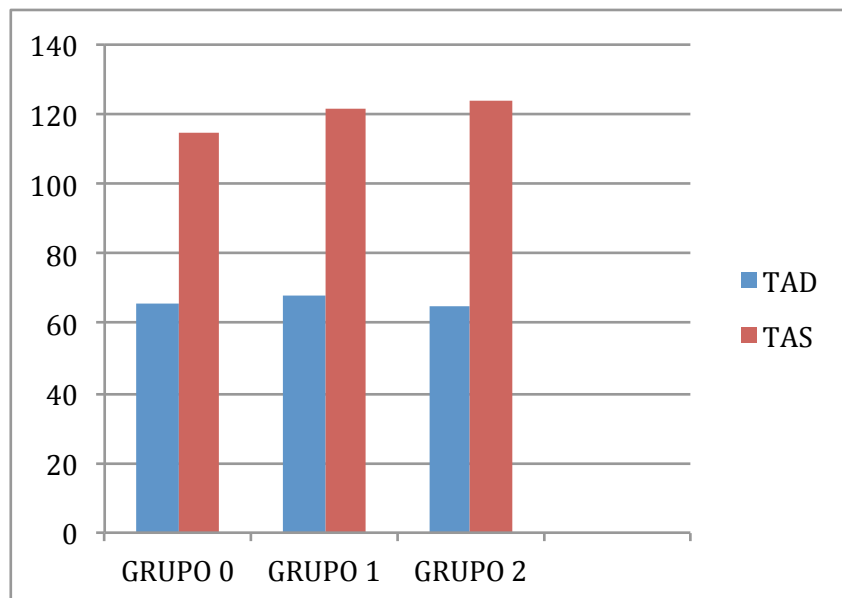


Figura 15 Representación gráfica mediante diagrama de columnas de la tendencia de la hipertensión arterial a través de los tres grupos de pacientes en función del estado de hidratación. Se observa como sobre todo a expensas de la TAS un incremento a medida que se encuentran más sobrehidratados.

IV.2.5.- Relación entre la evaluación clínica y los datos de la bioimpedancia.

En la Tabla siguiente se expone la clasificación de los pacientes teniendo en cuenta los parámetros de la clasificación clínica y los datos obtenidos mediante BIS. Se puede observar que existe concordancia en 64 pacientes. Sin embargo en 86 pacientes existió una clasificación diferente entre ambos métodos. Finalmente, se produjo una disparidad importante en 2 pacientes que fueron clasificados mediante criterios clínicos de sobrehidratados y la BIS los definió como deshidratados y en 20 pacientes que el clínico los clasificó de deshidratados y la BIS como sobrehidratados.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	CLASIFICACIÓN POR BIS				
		HIPO	NORMO	HIPER	TOTAL
	HIPO	13	17	20	50
	NORMO	14	20	20	54
	HIPER	2	13	31	46
TOTAL	29	50	71	150	

Tabla 22. Comparación de los pacientes en función de la evaluación clínica y datos de bioimpedancia.

IV.3.- EVOLUCION DE LOS PACIENTES.

La mortalidad de nuestros pacientes a lo largo del periodo del estudio fué de un 11,3%. Además, se analizó la evolución al cabo de 72 horas en los 97 casos de los que se dispone analítica. La mayoría (63 pacientes) tuvieron un aumento del sodio plasmático, 23 lo mantuvieron relativamente estable (con una diferencia menor a 5 mEq/L respecto al valor previo) y 11 sufrieron un descenso ulterior de la natremia (Figura 16).

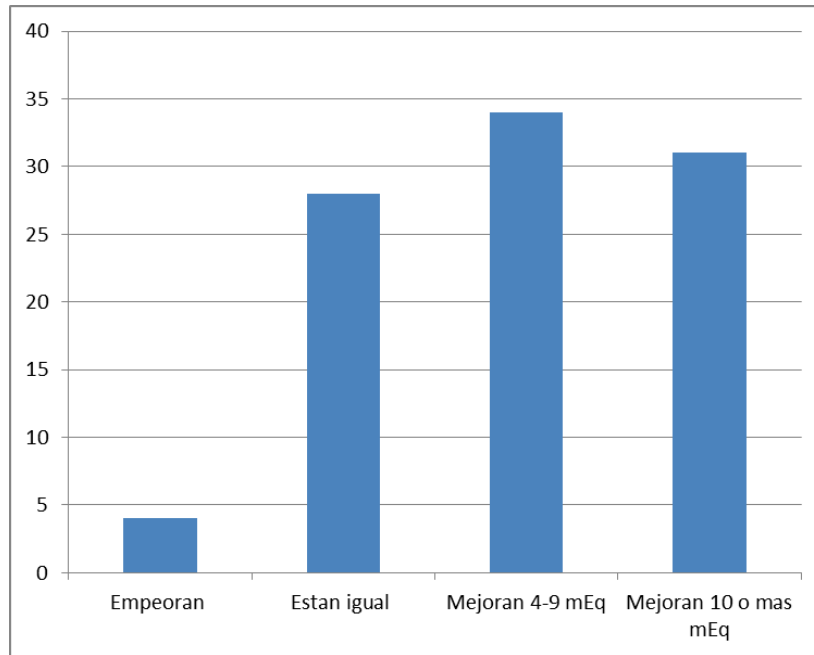


Figura 16. Representación mediante diagrama de barras de la evolución de la natremia al cabo de la 72 horas.

DISCUSIÓN

V.- DISCUSIÓN

V.1.- CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente tanto en el medio hospitalario como en el ambulatorio. Como se ha comentado previamente, un estudio realizado en el Hospital Ramón y Cajal observó que en el 9% de las determinaciones analíticas el sodio plasmático era inferior a 135 mEq/L (29). En otro estudio realizado en Estados Unidos se estimó que el 5,5% de los pacientes que ingresaban tenían un sodio plasmático inferior a 135 mEq/L (33).

Nuestro objetivo no fué, sin embargo, evaluar la incidencia o prevalencia de pacientes con hiponatremia que ingresan o que la desarrollan en nuestro hospital, de forma que seleccionamos 150 pacientes con sodio plasmático inferior a 130 mEq/L con el objetivo esencial de evaluar la utilidad de la Bioimpedancia espectroscópica en el diagnóstico de la hiponatremia. Nuestra muestra de pacientes no fué representativa de todos los casos de hiponatremia y tampoco se trata de una muestra aleatoria, ya que se excluyeron pacientes con mayor gravedad, los que llevaban dispositivos eléctricos tipo marcapasos, o aquellos que no pudieron pesarse adecuadamente.

Es conocida la relación entre hiponatremia y la edad, de forma que es mucho más prevalente en la población anciana (30). En nuestra serie de pacientes la edad media fué de 70,21 años situándose el percentil 50 en los 75,5 años. En otros estudios la edad media fué similar a la nuestra (35).

Aunque se ha observado que la hiponatremia es más prevalente en mujeres (32), nuestros datos no encontraron diferencias entre los sexos; probablemente este resultado está relacionado con que nuestro muestreo no fué aleatorio.

Los pacientes analizados ingresaron en un 87% de los casos en especialidades médicas y solamente el 13% en quirúrgicas. Este hecho es esperable teniendo en cuenta que los servicios médicos atienden a un porcentaje mayor de pacientes que, por otra parte, suelen tener una mayor comorbilidad y reciben más tratamientos farmacológicos que pueden predisponer al desarrollo de hiponatremia.

V.2.- ETIOLOGÍA DE LA HIPONATREMIA.

En muchas ocasiones es difícil establecer de un modo claro la etiología de la hiponatremia. En nuestro caso, el médico que vió a los pacientes realizó el diagnóstico, estableciendo la causa principal de la misma y también las causas concomitantes que pudieron contribuir a su desarrollo. Por otro lado, es frecuente la coexistencia de varias causas que originan hiponatremia. De hecho, en nuestra serie

solamente el 32% de los pacientes tuvieron una sola causa de hiponatremia y en el 25% de los casos existieron 3 o más causas posibles. Este hecho también ha sido observado por otros autores. Clayton y cols. observaron que solamente un 20,9% de los pacientes incluidos en su estudio tenían una sola causa (35). Otro estudio reveló que un 9% de los pacientes ingresados por fracturas tenían hiponatremia y además, un 24,2% tomaban antidepressivos que podrían haber contribuido a su aparición (193). Por este motivo, intentamos definir siempre la etiología principal y, cuando existieron otras causas que pudieron haber influido en la génesis de la hiponatremia, se consideraron como causas concomitantes.

La principal causa de hiponatremia (50,7%) fue el tratamiento con diuréticos. Se ha demostrado que los diuréticos, sobre todo las tiazidas, provocan hiponatremia en el 30% de los casos, y que aparece tanto en pacientes ambulatorios como ingresados (55-56). En segundo lugar, observamos que la utilización de sueros hipotónicos condicionó hiponatremia en el 26% de los casos. Aunque existen guías generales de prescripción de sueroterapia, en muchas ocasiones no existen protocolos bien definidos en los servicios hospitalarios. Por otra parte, muchos pacientes o porque tienen deterioro de función renal o dificultad para eliminar agua libre (sobre todo en relación con un estímulo de la hormona antidiurética), están predispuestos a desarrollar hiponatremia cuando reciben sueros hipotónicos. Por todos estos motivos, no es de extrañar la frecuencia relativamente elevada de esta etiología. Pensamos que unas pautas definidas de sueroterapia individualizadas en cada caso y un control analítico frecuente podrán paliar este problema.

La enfermedad renal tanto aguda como crónica, se asocia con frecuencia a hiponatremia, esencialmente relacionada con la incapacidad renal para eliminar agua libre (22). En estos pacientes la restricción de sodio y agua es esencial para mantener un adecuado equilibrio hidroelectrolítico.

La insuficiencia cardíaca constituyó también un grupo importante, apareciendo como etiología en el 15,3% de los casos. En otras series este porcentaje es incluso mayor (71) y existe una correlación entre la severidad de la hiponatremia y el pronóstico de los pacientes.

La hepatopatía crónica y, sobre todo, la cirrosis hepática también constituye un elevado porcentaje (16%). Se ha observado que el 30-35% de los cirróticos presentan hiponatremia y está relacionada con la utilización de diuréticos y el estímulo para la secreción de ADH condicionado por la enfermedad de base (194-195).

Observamos que un 7% de los pacientes presentaron hiponatremia relacionada con la toma de ISRS. Estos fármacos son cada vez más utilizados en la población general,

pero también en ancianos, y se ha estimado que pueden causar hiponatremia en un porcentaje variable de casos que oscila entre el 0,5 y el 31% de los ancianos que los toman (196). Entre los factores de riesgo predisponentes a desarrollar hiponatremia secundaria a estos fármacos destacan el sexo femenino, mayor edad, uso concomitante de diuréticos, bajo índice de masa corporal y menor nivel de natremia plasmática (193).

V.3.- CLÍNICA.

La sintomatología asociada a la hiponatremia está relacionada con múltiples variables entre las que destacan la cifra de sodio plasmático, rapidez de instauración de la misma y otros factores como la edad, sexo o presencia de alteraciones neurológicas previas. Es frecuente que la hiponatremia pase desapercibida en muchos casos, bien porque es asintomática u origina sintomatología poco específica o porque existen comorbilidades que pueden enmascarar sus síntomas.

Establecimos tres categorías de pacientes según estuvieran asintomáticos o tuvieran síntomas leves o graves. En nuestro estudio la mayoría (48,7%) estaban asintomáticos o tenían síntomas leves (40%). No obstante, en los últimos años se ha cuestionado el término de hiponatremia asintomática, ya que se ha observado que los pacientes con hiponatremia aunque ésta sea moderada, pueden tener sintomatología neurológica no muy evidente si no se realizan exploraciones dirigidas o aumento del riesgo de fracturas óseas y de osteoporosis.

La valoración clínica realizada por el nefrólogo no incluyó la realización de una exploración neurológica exhaustiva ni, lo que pudiera ser más importante, la realización de test neurocognitivos que podrían haber puesto de manifiesto alteraciones sutiles de la memoria, movilidad o realización de procesos neuronales más complejos.

Se ha observado que los pacientes con hiponatremia tienen un aumento en la incidencia de caídas y fracturas óseas (197-198). Así, un estudio demostró que el 20% de los adultos que ingresaron en el hospital con hiponatremia crónica asintomática lo hicieron por caídas, frente al 5.3% de pacientes con niveles séricos de sodio normales (93). Otro estudio reveló una incidencia de hiponatremia del 13% en ancianos que ingresaron por fracturas, frente al 5% en sujetos con sodio plasmático normal (94). Decaux y cols analizaron pacientes que acudieron a urgencias y observaron que en 122 con hiponatremia considerada asintomática por los médicos, el 21% acudió por caídas, frente al 13% de los 244 que tuvieron cifras de sodio normales (199). Datos similares obtuvieron Sandhu y cols. que observaron una incidencia de hiponatremia en el 9% en sujetos mayores de 65 años que ingresan en el hospital con

fracturas frente al 4,1% de los que no las presentan (193). En definitiva, los pacientes con disminución del sodio plasmático, aunque este descenso no sea muy significativo, tienen una mayor incidencia de caídas y fracturas óseas, y este factor puede empeorar el pronóstico en cuanto a calidad de vida y mortalidad a medio y largo plazo.

Al analizar los 5 pacientes de nuestra serie que ingresaron en Traumatología observamos que uno ingresó por una infección de la prótesis de cadera y el resto por fracturas. Solo una paciente de estos cuatro últimos tuvo hiponatremia de 119 mEq/L al ingreso con sintomatología de náuseas, vómitos y malestar general. El resto desarrollaron la hiponatremia durante la hospitalización, uno partiendo de cifras normales y los otros dos tuvieron sodio plasmático de 132 mEq/L al ingreso.

Nuestro estudio no analizó con detalle la historia previa de caídas o fracturas ya que es difícil de evaluar de modo retrospectivo teniendo en cuenta que muchos son ancianos y podría existir sesgo de memoria. Creemos que hacen falta estudios prospectivos y con un número importante de casos que analicen a largo plazo la influencia de la hiponatremia sobre las funciones cognitivas y la contribución de las mismas a la fragilidad y caídas que sufren sobre todo los ancianos. Tampoco se ha estudiado a largo plazo los efectos de la hiponatremia sobre patologías neurológicas como la demencia senil u otros tipos de demencia.

Encontramos 16 casos (10,7%) que desarrollaron sintomatología grave; la natremia en ellos fué significativamente inferior al resto ($118,69 \pm 6,8$ mEq/L). Como se ha comentado, la hipoosmolalidad extracelular puede condicionar edema neuronal y secundariamente síntomas neurórgicos diversos. Chow y cols. en una serie de 223 pacientes diagnosticados de hiponatremia crónica grave secundaria a tratamiento con tiazidas (con cifras de sodio de 114 ± 8 en mujeres y 117 ± 8 en varones) observaron malestar general y letargo en el 49% de los casos, mareo en el 47% y vómitos en el 35%; apareció confusión cuando la natremia fué inferior a 115 mEq/L (56).

Es posible que nuestros resultados no reflejen la situación de todos los casos con hiponatremia ingresados en los hospitales, ya que muchos enfermos con hiponatremia severa no fueron incluidos en el estudio al no cumplir los criterios de inclusión establecidos.

Creemos que desde el punto de vista clínico es muy importante remarcar dos aspectos fundamentales. El primero está relacionado con la presencia de síntomas sutiles en pacientes con hiponatremia moderada y el médico tiene que ser capaz de detectar estos síntomas e iniciar tratamiento. En segundo lugar, los pacientes con hiponatremias severas pueden tener sintomatología grave, muchas veces relacionada

con afectación neurológica, que requiere una aproximación terapéutica teniendo en cuenta sus comorbilidades.

V.4.- DIAGNÓSTICO.

En nuestro estudio 51 pacientes presentaron hiponatremia al ingreso y 99 la desarrollaron durante el mismo. Este hecho tiene gran trascendencia porque implica que en muchos pacientes, son factores condicionados por los médicos los que contribuyen a la hiponatremia y, por lo tanto, pueden ser prevenibles. La incidencia de desarrollo de hiponatremia es muy variable según los distintos estudios ya que algunos la estiman en el 14% y otros llegan hasta el 67% de los casos (28, 30-31, 200). Estas diferencias pueden estar relacionadas tanto con el umbral utilizado para definir los pacientes con hiponatremia en cada estudio, como en el tipo de pacientes incluido, porque pueden existir diferencias en edad, sexo y comorbilidad.

No encontramos diferencias respecto a la edad o el sexo, pero fue muy llamativo el hecho de que los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante el ingreso tuvieron una mayor comorbilidad, estimada mediante el índice de Charlson respecto a los que acudieron con hiponatremia (6,4 versus 5,3), sugiriendo que los pacientes más graves estarían más proclives al desarrollo de hiponatremia.

Llama especialmente la atención el que los pacientes que desarrollaron hiponatremia recibieron sueros hipotónicos en un porcentaje mucho más elevado que los que ingresaron con el trastorno (34,3% versus 9,8%). Este dato es muy relevante porque confirma el papel de los clínicos en la génesis de la hiponatremia en determinados casos. Los pacientes ingresados tienen con frecuencia factores que condicionan una menor excreción renal de agua libre de electrolitos entre los que se encuentran diversas medicaciones, dolor, náuseas o deterioro de la función renal. La utilización de sueros hipotónicos, sobre todo en determinados enfermos, puede condicionar la aparición o agravar una hiponatremia previa. Especial riesgo lo constituyen los ancianos, postoperados o con patologías cardíacas, hepáticas o renales.

Un estudio demostró que el 4,4% de los pacientes postoperados presentaron hiponatremia en la primera semana tras la intervención y en un 94% de los casos habían recibido sueros hipotónicos (201). Está descrito que tras la cirugía se produce un aumento de la hormona antidiurética que, junto con el tratamiento con sueros hipotónicos, originan hiponatremias en ocasiones severas, que pueden condicionar la aparición de alteraciones neurológicas graves, sobre todo en mujeres jóvenes y niños (14).

Los ancianos tienen una alteración en la capacidad excretora renal de agua y frecuentemente reciben dietas pobres en sal por sus patologías asociadas, lo que les

hace más vulnerables al desarrollo de hiponatremia. Miller y cols. han estudiado pacientes ancianos institucionalizados y observaron que el 18% habían presentado hiponatremia en el año previo, y el 53% de ellos habían tenido más de un episodio de hiponatremia; además, el 78% de los casos la hiponatremia estaba relacionada con la utilización de sueros hipotónicos intravenosos o la ingesta de excesivos líquidos (202). Nuestra serie mostró un aumento no significativo en el porcentaje de pacientes con hepatopatía que desarrollaron hiponatremia durante el ingreso respecto a los que la tenían al ingreso. En las hepatopatías crónicas se produce una alteración en la excreción de agua libre por un aumento de hormonas vasoactivas entre las que destaca la hormona antidiurética. Un estudio prospectivo mostró una prevalencia del 35% de hiponatremia en pacientes cirróticos (203). Otro estudio multicéntrico mostró una prevalencia del 49% de hiponatremia en 997 pacientes cirróticos, siendo más frecuente en pacientes ingresados (57%) que en los tratados ambulatoriamente (40%) (73).

Finalmente, no observamos diferencias entre los pacientes que presentaron hiponatremia al ingreso o la desarrollaron durante el mismo en relación a otros factores como el tratamiento con diuréticos, presencia de deterioro de la función renal, vómitos, SIADH o utilización de IRSS.

La cifra inferior de sodio plasmático fué menor en los pacientes que presentaron hiponatremia al ingreso que los que la desarrollaron durante el mismo. Este dato es similar al de Hoorn y cols. (31) que observaron en una serie de 2900 pacientes hospitalizados una prevalencia de hiponatremia con sodio menor a 125 mEq/L del 3%; además, el sodio de los pacientes que ingresaron con hiponatremia fué inferior al sodio de los pacientes que la tuvieron durante el ingreso (121 ± 4 mEq/L versus 133 ± 5 mEq/L).

Al analizar la etiología de la hiponatremia observamos que hubo una mayor proporción de enfermos que habían presentado diarrea entre los que presentaron hiponatremia al ingreso. En la serie de Hoorn y cols., las pérdidas gastrointestinales también condicionaron hiponatremia en el 24% de los pacientes al ingreso y en el 22% de los que la desarrollaron durante el mismo. Estos autores también observaron una prevalencia de SIADH aumentada (21%) en pacientes con hiponatremia al ingreso, frente al 14% de pacientes que la desarrollaron estando ingresados (31).

La severidad de la sintomatología se relacionó con la gravedad de la hiponatremia. En nuestra serie, los 16 pacientes que presentaron síntomas más graves tuvieron niveles de sodio más bajos que el resto. Se ha demostrado que la aparición de síntomas graves está relacionada tanto con los niveles de sodio como con la rapidez de

instauración de la hiponatremia (204). Clayton y cols. observaron en una serie de 108 pacientes con sodio plasmático inferior a 125 mEq/L que en el 36,2% de los casos aparecen síntomas neurológicos como confusión, inestabilidad, disminución del nivel de conciencia y convulsiones (35). Nzerue y cols. estudiaron 168 pacientes con hiponatremia severa (sodio plasmático inferior a 115 mEq/L) y observaron que el 52% tuvieron alteración del nivel de conciencia, convulsiones en el 22,5% y coma en el 2,2% de los casos (7). En otro estudio de Arampatzis y cols. realizado en un servicio de Urgencias sobre una población de 43911 pacientes, el 10% de los casos presentaron sodio plasmático inferior a 135 mEq/L; de ellos 168 pacientes (0,4%) tuvieron sodio inferior a 121 mEq/L apareciendo síntomas neurológicos en el 64% de los casos (debilidad, vértigo, somnolencia, desorientación, convulsiones y síncope) (205).

En los algoritmos diagnósticos sobre la hiponatremia la valoración de la volemia extracelular es un elemento clave. El médico tiene en cuenta una serie de parámetros subjetivos basados en la información obtenida en la historia clínica como antecedentes personales, utilización de fármacos, sintomatología (sed, vómitos, diarrea, variación de peso...etc) y signos obtenidos de la exploración física como turgencia de la piel, aspecto de las mucosas, presión venosa central, pulso, presión arterial, datos de la auscultación cardiopulmonar, presencia de edemas o ascitis (97, 206). Integrandos toda esa información, el médico realiza una aproximación a la situación de la volemia de cada paciente. Hemos de reconocer, no obstante que, tanto en algunos aspectos de la historia clínica como de la exploración física, existe un componente subjetivo muy importante en esta valoración. De hecho, se ha cuestionado en varios estudios la capacidad del médico para valorar adecuadamente la volemia de los pacientes en base a su impresión clínica.

Una revisión sistemática cuestionó el papel de determinados síntomas y signos en la valoración de la volemia en pacientes con pérdidas hemáticas o deplección de volumen por otras razones como déficit de ingesta oral o pérdidas digestivas; la existencia de piel seca en región axilar, lengua sin surcos o signos de sequedad en mucosas no tuvo utilidad frente a la valoración de determinados parámetros analíticos como creatinina, urea o electrolitos en suero (99).

Tradicionalmente se ha considerado la habilidad diagnóstica de los médicos como « ojo clínico » o « pericia clínica » como un aspecto fundamental de la práctica clínica. Sería la capacidad que tiene el clínico para realizar un juicio diagnóstico adecuado basado en el sentido común, la experiencia y su capacidad de observación utilizando reglas no explícitas. Aunque en nuestra era de una medicina altamente tecnificada y

basada en la evidencia, algunos consideran que este aspecto es menos relevante, creemos que todavía constituye un elemento diagnóstico fundamental para los clínicos. En el proceso de razonamiento clínico intervienen tanto procesos inconscientes automatizados como racionales (207-208). Los procesos inconscientes son rápidos, reflejos, están condicionados por las emociones y emplean la heurística (atajos o reglas de aplicación rápida) y conducen a una primera aproximación diagnóstica o diagnóstico a priori, empleando datos de la historia clínica y de la exploración física. Los procesos racionales son más lentos e implican reflexión y análisis de pruebas complementarias y nos orientarán hacia otras posibilidades diagnósticas que pueden basarse en la primera aproximación. (209).

Respecto al estudio de pacientes hiponatémicos, Chung y cols. observaron que la valoración clínica de la volemia extracelular sólo fué capaz de identificar el 47% de los pacientes hipovolémicos y el 48% de los normovolémicos, recalcando la baja sensibilidad y especificidad de este método (98). Un estudio prospectivo llevado a cabo en 121 pacientes con hiponatremia (sodio inferior a 130 mEq/L) analizó las limitaciones de la valoración clínica de los pacientes para evaluar la volemia. Comparó la capacidad de un doctor inexperto (que aplicó los algoritmos basados en la valoración clínica y estudios de laboratorio), con un médico con amplia experiencia en la Unidad de Cuidados intensivos pero no experto en pacientes con hiponatremia, frente a un médico endocrinólogo experto en hiponatremia (que se consideró como estándar de referencia). El acuerdo entre los algoritmos aplicados por el doctor inexperto y el estándar de referencia fué del 71% ; sin embargo, llamó la atención que el acuerdo entre el médico con amplia experiencia pero no experto en hiponatremia frente al estándar fué solo del 32%. La capacidad diagnóstica del algoritmo fué del 86% y mejoró hasta el 95% cuando se incorporó la determinación de la excreción fraccional de urato (210). En definitiva, muchos estudios han mostrado las limitaciones de los clínicos para evaluar la volemia de pacientes hiponatémicos; en particular la valoración de deplecciones de volumen discretas plantea retos diagnósticos importantes, así como la determinación de exceso de volumen en pacientes tratados con diuréticos y que no presentan edemas.

En nuestro estudio utilizamos tanto el razonamiento clínico como la valoración de los síntomas y signos de los pacientes para clasificarlos respecto a su situación de volemia, ya que esta valoración es la que utilizan la mayor parte de los clínicos para iniciar el tratamiento. Así, si el paciente tiene hipotensión ortostática, signo del pliegue cutáneo y sequedad de mucosas será generalmente clasificado como deshidratado. Por el contrario, cuando aparece aumento de la presión venosa yugular, crepitantes,

ascitis o edema periférico será clasificado como sobrehidratado. En ocasiones la clasificación es difícil porque un paciente puede presentar edemas por su patología de base pero por otro lado tener síntomas y signos de deplección del volumen intracelular como hipotensión ortostática y sequedad de piel y mucosas.

La bioimpedancia espectroscópica (BIS) utilizada en nuestro estudio se considera como patrón de oro para la evaluación de la volemia en los pacientes y sus mediciones tienen una gran correlación con otros métodos de valoración de la composición corporal y del estado de hidratación (146, 151).

La BIS expresa la composición corporal en términos de masa de tejido magro (LTM), de masa de tejido graso (ATM) y de sobrehidratación (OH). Cada uno de los compartimentos tiene una composición específica y contiene una cantidad conocida de agua por masa de tejido. La sobrehidratación (OH) es un 100% agua extracelular. Sin embargo, el agua de LTM y de ATM consiste en diferentes proporciones de ECW y de ICW en adición a los componentes sólidos. Concretamente, el LTM contiene alrededor de un 70% de agua, predominando el ICW, a diferencia del ATM que tiene un 20% de contenido acuoso y mayor en forma de ECW. Los sujetos sanos se consideran como hidratados normalmente, sin tener OH, por lo que son valorados en términos de ATM y de LTM sólo. Sin embargo en condiciones patológicas, la presencia de un exceso de líquido debe tenerse en consideración, representando una expansión exclusiva ECW, quedando el ICW sin modificarse. El exceso de líquido puede asentar en el tejido adiposo o magro, incrementando el rango de hidratación de ambos por encima de lo normal, y esto constituiría el edema. De manera alternativa, el exceso de líquido puede estar en un compartimento distinto, sin alterar el estado de hidratación de los dos anteriores, por ejemplo en forma de ascitis o derrame pleural. Dado que la hidratación extracelular de LTM y de ATM es conocida, el esperado ECW de esos tejidos puede ser calculado, constituyendo la diferencia entre ECW normal y el medido como exceso de líquido, OH (211).

A la hora de valorar el estado de hidratación de los pacientes mediante BIS se pueden considerar varios parámetros:

- Sobrehidratación (OH) medida en litros.

Es calculada directamente por el aparato y está relacionada con las propiedades de hidratación fisiológicas de los tejidos. Da información de cómo se encuentra el paciente con respecto a la población de referencia y está influenciada por el tamaño del mismo (212-213).

- OH normalizado o OH/VEC.

Tiene la ventaja de que no está afectado por el estado nutricional del paciente (171, 214).

- Cociente VEC/ACT normalizado para edad y sexo.

Este cociente tiene alguna desventaja ya que no ofrece información sobre el grado de sobrehidratación (OH) y puede verse alterado en pacientes obesos (ya que el tejido adiposo tiene menor VIC) (213).

Nuestro estudio se centró en la valoración del volumen de sobrehidratación (OH) de los pacientes que, como se ha comentado, es estimado directamente por el aparato.

Cuando analizamos las características clínicas y analíticas de los pacientes clasificados en base a los resultados de la bioimpedancia (BIS), observamos que los deshidratados tuvieron un sodio plasmático menor que el resto de los grupos (normohidratados y sobrehidratados). Además el grupo de pacientes deshidratados tuvo más sintomatología que el resto. Creemos que en el primer grupo la pérdida de sodio, como elemento causal principal, se unió a una retención de agua por parte del riñón (o bien por deterioro de función renal o bien por aumento de la secreción no osmótica de ADH) que condicionó una hiponatremia más severa.

El aspecto más relevante de nuestros resultados lo constituyó el análisis comparativo entre la valoración clínica y la BIS para clasificar a los pacientes hiponatremicos. Observamos que en 64 pacientes el acuerdo fue total. En 86 pacientes no existió acuerdo; no obstante, en 64 enfermos el desacuerdo fue solamente de una magnitud entre las 3 posibilidades diagnósticas. Finalmente en 22 pacientes existió un desacuerdo total entre la valoración clínica y los resultados de la BIS de manera que 2 pacientes fueron clasificados por el médico de hiperhidratados y la BIS los clasificó como deshidratados y en 20 enfermos el médico los caracterizó como deshidratados y la BIS como sobrehidratados.

Analizando los dos pacientes que fueron clasificados como hiperhidratados desde el punto clínico, se trata de dos ancianos que estaban recibiendo tratamiento con diuréticos por enfermedad renal e insuficiencia cardíaca respectivamente; ambos tenían edemas y probablemente eso condicionó su clasificación. Según la BIS sin embargo tenían una hipovolemia con un déficit de 2,2 y 2,9 litros respectivamente.

El análisis de los 20 pacientes clasificados por el médico como deshidratados y la BIS como hiperhidratados es mucho más complejo. Hemos podido agruparlos en varias categorías:

- Cinco pacientes tuvieron procesos oncológicos con ascitis. Además todos habían recibido tratamiento diurético y dos tuvieron sintomatología de vómitos y diarrea.

- Cuatro pacientes tenían hepatopatía crónica con hipertensión portal y ascitis. En ellos la presión arterial fué baja y no tenían edemas en extremidades.
- Tres enfermos tuvieron problemas pulmonares severos (uno tromboembolismo pulmonar y dos enfermedad pulmonar obstructiva crónica) con tendencia a hipotensión arterial.
- Tres casos fueron diagnosticados de problemas cardiovasculares: uno tuvo aneurisma de aorta abdominal roto y dos insuficiencia cardíaca congestiva. Todos ellos recibieron dosis altas de diuréticos.
- Tres pacientes tuvieron problemas digestivos como dolor abdominal, disfagia y obstrucción intestinal.
- Finalmente, dos enfermos estuvieron ingresados en Traumatología, uno con fractura de cadera y otro por infección de herida quirúrgica previa. Ambos eran ancianos (89 y 92 años) y habían recibido tratamiento diurético.

En definitiva, creemos que la valoración clínica en determinados pacientes tiene muchas limitaciones. Hemos tenido especial dificultad en pacientes oncológicos o con hipertensión portal que presentan ascitis y enfermos con problemas cardiopulmonares (enfermedad pulmonar obstructiva crónica o insuficiencia cardíaca) que reciben tratamiento con dosis altas de diuréticos. En estos casos, la existencia de hipotensión, presión venosa no elevada, ausencia de crepitantes y edemas en extremidades (junto con el antecedente de toma de diuréticos) hacen que el clínico tienda a clasificarlos como hipovolémicos o depleccionados.

Los pacientes con problemas digestivos tienden a ser clasificados como depleccionados por no presentar signos de sobrecarga de volumen y haber tenido en ocasiones intolerancia digestiva y estar en tratamiento con dieta absoluta.

Finalmente, los dos pacientes traumatológicos se clasificaron desde el punto de vista clínico como hipovolémicos por presentar hipotensión y tener antecedentes de toma de diuréticos.

Por este motivo, creemos que la BIS puede tener especial utilidad en estos grupos de pacientes a la hora de establecer una evaluación de la situación de su volemia, así como para guiar el tratamiento más adecuado.

Existen pocos estudios y con un número reducido de casos que hayan comparado en pacientes hiponatémicos la evaluación clínica con los resultados de la BIS. Kim y cols. estudiaron 30 pacientes con hiponatremia (sodio plasmático de $115 \pm 7,6$ mEq/L) y realizaron la valoración clínica solamente en base a la presencia de edemas y el análisis de la turgencia de la piel; concluyeron que la ambas tenían una concordancia aceptable (coeficiente kappa de 0,632, $p < 0,001$). Sin embargo, incluye a un número

muy limitado de pacientes y con hiponatremias severas y no analizaron con detalle los casos en los que hubo discordancia entre ambos métodos (191). Otro estudio realizado en 58 pacientes hiponatémicos comparó la valoración con BIS respecto a la realización la combinación de varios métodos que incluyeron exploración física (presencia de edemas, hepatomegalia y ascitis, derrame pleural), radiografía de tórax (valoración de derrame pleural o signos de insuficiencia cardíaca), analítica y ecocardiograma ; observan un a concordancia elevada (coeficiente kappa de 0,925 en varones, $p < 0,001$ y 0,601 en mujeres, $p < 0,002$). Tampoco analizaron los enfermos discordantes ni la evolución clínica posterior (192).

En conclusión, nuestro estudio confirma la utilidad de la BIS en la valoración de la volemia de sujetos hiponatémicos, sobre todo en aquellos casos en los que por existencia de procesos neoplásicos, ascitis o utilización de dosis elevadas de diuréticos el clínico tiene especial dificultad para su valoración clínica.

V.5.- EVOLUCIÓN.

Como se ha comentado, solamente pudimos evaluar la evolución de 97 pacientes, de forma que la mayoría aumentaron la cifra de sodio plasmático (65%). En 11 pacientes (11,3%), sin embargo, descendió la cifra de sodio. Debemos hacer notar de nuevo, que nuestro estudio no fue de intervención y el nefrólogo que evaluó a los pacientes se limitó a seguirlos sin modificar la pauta terapéutica de sus médicos.

Creemos que es importante analizar este grupo de pacientes que empeoraron la cifra de sodio plasmático:

- Cuatro pacientes fueron diagnosticados de hepatopatía con descompensación hidrópica, con comorbilidad asociada (deterioro de función renal y enfermedad vascular periférica). Todos desarrollaron la hiponatremia durante el ingreso. Creemos que el empeoramiento de la natremia se debió a la utilización de diuréticos para paliar la sobrecarga de volumen. De este grupo dos pacientes fallecieron.
- Cuatro pacientes tenían neoplasias y además habían recibido tratamiento con diuréticos. Todos fueron tratados con suero salino fisiológico y dos recibieron además diuréticos.
- Otro paciente fue diagnosticado de insuficiencia cardíaca e infección pulmonar. Tenía antecedentes de proceso oncológico y había sido tratado con diuréticos. Durante el ingreso no se realizó restricción de agua y continuó tratamiento con diuréticos por su patología de base.
- Otro paciente geriátrico con pluripatología fue diagnosticado de depleción de volumen. Recibió tratamiento con suero salino fisiológico pero tuvo deterioro de función renal que pudo contribuir a la ausencia de mejoría analítica.

- Una paciente ingreso para trasplante de progenitores hematopoyéticos tras neoplasia hematológica. Fue tratada con diuréticos y sueros hipotónicos que pudieron contribuir a que no se corrigiera la cifra de sodio.

En definitiva, creemos que en estos casos han influido varias circunstancias a la hora de que no se corrija adecuadamente la natremia:

- Son pacientes pluripatológicos o con patologías graves asociadas (como insuficiencia cardíaca o enfermedad renal) que dificultan el manejo corporal de agua y sodio.

- En varios casos que estaban sobrehidratados no se realizó de modo adecuado una restricción de agua.

- Algunos fueron tratados con exceso de diuréticos y sueros hipotónicos. En particular la combinación de tratamiento con diuréticos de asa y sueroterapia hipotónica creemos que es un factor que frecuentemente agrava la hiponatremia.

La sintomatología de los pacientes hiponatémicos mejoró cuando mejoró la cifra de sodio plasmático. No encontramos ningún caso de complicaciones relacionadas con una posible corrección más rápida de lo recomendado por las guías clínicas de la hiponatremia.

En nuestra serie observamos una mortalidad del 11% de los pacientes. Numerosos estudios han mostrado que los enfermos con hiponatremia tienen una mortalidad más elevada que los sujetos normonatémicos. Además, la mortalidad está relacionada con la severidad de la hiponatremia (4). Anderson y cols. mostraron en un estudio prospectivo realizado en 196 pacientes hospitalizados con sodio inferior a 130 mEq/L una mortalidad similar a la de nuestro estudio del 11% (28). Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos en 763 casos mostró que los pacientes con sodio plasmático inferior a 130 mEq/L tuvieron una mortalidad del 9% frente al 1% de controles de similar edad, sexo y fecha de admisión pero con con sodio plasmático normal (215). Otro estudio retrospectivo que analizó una base de datos de 198000 pacientes recogidos en varios hospitales, observó que los que presentaron hiponatremia en el momento de la admisión tuvieron una mortalidad del 5,9% frente a la de los pacientes normonatémicos (33). Finalmente, Whelan y cols. analizaron un grupo de 14239 pacientes y observaron que la mortalidad respecto al sodio plasmático seguía una curva en U, de forma que los que tuvieron sodio más bajo o más alto sufrieron una mayor mortalidad (9).

En definitiva, se considera a la hiponatremia como un factor independiente asociado a mortalidad (9). Las razones de este aumento no son bien conocidas aunque se ha postulado que los pacientes hiponatémicos tienen una mayor comorbilidad por un

lado y por otro, la hiponatremia puede condicionar per se una mayor mortalidad por sus efectos celulares sobre todo a nivel cerebral(37).

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES.

- 1.- Los pacientes que ingresaron con hiponatremia tuvieron un sodio inferior a los que se diagnosticó durante el ingreso.
- 2.- Solamente el 32% de los pacientes tuvieron una causa de hiponatremia; en el resto se observaron varias causas.
- 3.- La utilización de sueros hipotónicos se asoció con una mayor frecuencia de hiponatremia en los enfermos que la desarrollaron durante el ingreso.
- 4.- Los pacientes que acudieron con hiponatremia al ingreso tuvieron con mayor frecuencia pérdidas digestivas.
- 5.- La severidad de la hiponatremia se asoció con la gravedad de la sintomatología.
- 6.- La bioimpedancia multifrecuencia espectroscópica constituyó un método sencillo e incruento para valorar adecuadamente la volemia de los pacientes.
- 7.- La valoración clínica por parte del médico clasificó adecuadamente a los pacientes en el 42,6% de los casos.
- 8.- Los pacientes con mayores discrepancias entre la valoración clínica y el resultado de la bioimpedancia multifrecuencia espectroscópica tuvieron comorbilidades severas asociadas, utilización de dosis elevadas de diuréticos y tendencia a hipotensión.

BIBLIOGRAFÍA.

VII.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000 May 25;342(21):1581-9.
2. Biswas M, Davies JS. Hyponatraemia in clinical practice. *Postgrad Med J*. 2007 Jun;83(980):373-8.
3. Schrier RW. The sea within us: disorders of body water homeostasis. *Curr Opin Investig Drugs*. 2007 Apr;8(4):304-11.
4. Asadollahi K, Beeching N, Gill G. Hyponatraemia as a risk factor for hospital mortality. *QJM*. 2006 Dec;99(12):877-80.
5. Chawla A, Sterns RH, Nigwekar SU, Cappuccio JD. Mortality and serum sodium: do patients die from or with hyponatremia? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May;6(5):960-5.
6. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia: why are there still deaths? *Pediatrics*. 2004 May;113(5):1395-6.
7. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc*. 2003 May;95(5):335-43.
8. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009 Sep;122(9):857-65.
9. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in-hospital mortality in acute unselected general medical patients. *QJM*. 2009 Mar;102(3):175-82.
10. Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, de Lemos J, Maalouf NM. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting. *Kidney Int*. 2013 Apr;83(4):700-6.
11. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol*. 2013 Jan;9(1):37-50.
12. Schrier RW. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol*. 2010 Apr;6(4):185.
13. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol*. 2008;108(3):p46-59.
14. Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia--why are hypotonic parenteral fluids still being used? *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Jul;3(7):374-82.
15. Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis*. 2010 Mar;25(1):91-6.

16. Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr;61(4):571-8.
17. Vaidya C, Ho W, Freda BJ. Management of hyponatremia: providing treatment and avoiding harm. *Cleve Clin J Med.* 2010 Oct;77(10):715-26.
18. Wakil A, Atkin SL. Serum sodium disorders: safe management. *Clin Med.* 2010 Feb;10(1):79-82.
19. Peri A. Clinical review: the use of vaptans in clinical endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Apr;98(4):1321-32.
20. Veeraveedu PT, Palaniyandi SS, Yamaguchi K, Komai Y, Thandavarayan RA, Sukumaran V, et al. Arginine vasopressin receptor antagonists (vaptans): pharmacological tools and potential therapeutic agents. *Drug Discov Today.* 2010 Oct;15(19-20):826-41.
21. Verbalis JG. AVP receptor antagonists as aquaretics: review and assessment of clinical data. *Cleve Clin J Med.* 2006 Sep;73 Suppl 3:S24-33.
22. Alcázar R, Tejedor A, Quereda C. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):3-12.
23. Guyton AC, Hall JE. Los compartimentos del líquido corporal: líquidos extracelular e intracelular; líquido intersticial y edema. In: Guyton AC, Hall JE, editors. *Tratado de fisiología médica.* 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 291-306.
24. Bhave G, Neilson EG. Body fluid dynamics: back to the future. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Dec;22(12):2166-81.
25. Noda Y, Sakaki S. Regulation of water balance: urine concentration and dilution. In: Coffman T, Falk, RJ, Molitoris, BA, Neilson, EG and Schrier RW, editor. *Schrier's diseases of the kidney.* 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2013. p. 132-57.
26. Mount DB. The brain in hyponatremia: both culprit and victim. *Semin Nephrol.* 2009 May;29(3):196-215.
27. Owen JA, Campbell DG. A comparison of plasma electrolyte and urea values in healthy persons and in hospital patients. *Clin Chim Acta.* 1968 Dec;22(4):611-8.
28. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985 Feb;102(2):164-8.
29. Burguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernandez-Codejon O, Tenorio MT, del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Sup Ext.* 2011;2(6):13-20.

30. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003 Nov;337(1-2):169-72.
31. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Jan;21(1):70-6.
32. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S30-5.
33. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jun;24(6):1601-8.
34. Shea AM, Hammill BG, Curtis LH, Szczech LA, Schulman KA. Medical costs of abnormal serum sodium levels. *J Am Soc Nephrol*. 2008 Apr;19(4):764-70.
35. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM*. 2006 Aug;99(8):505-11.
36. 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 Aug;65(2):246-9.
37. 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 Oct 22;17(1):159.
38. Hoorn EJ. Differential diagnosis of hyponatraemia: moving forward? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Mar;86(3):315-6.
39. Buffington MA, Abreo K. Hyponatremia: A Review. *J Intensive Care Med*. 2016 May;31(4):223-36.
40. Katz MA. Hyperglycemia-induced hyponatremia--calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med*. 1973 Oct 18;289(16):843-4.
41. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999 Apr;106(4):399-403.
42. Collins JW, Macdermott S, Bradbrook RA, Drake B, Keeley FX, Timoney AG. The effect of the choice of irrigation fluid on cardiac stress during transurethral resection of the prostate: a comparison between 1.5% glycine and 5% glucose. *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1369-73.
43. Sterns RH, Emmett M. Fluid, electrolyte and acid-base disturbances. *NepSAP*. 2011;10:137-91.

44. Dhatt G, Talor Z, Kazory A. Direct ion-selective electrode method is useful in diagnosis of pseudohyponatremia. *J Emerg Med*. 2012 Aug;43(2):348-9.
45. Elhassan EA, Schrier RW. Hyponatremia: diagnosis, complications, and management including V2 receptor antagonists. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011 Mar;20(2):161-8.
46. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
47. Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med*. 1980 Dec;140(12):1639-42.
48. Samaranayake CB, Arora B, Whiting J, Kenedi C. Management of psychogenic polydipsia and hyponatremia in an acute mental health unit. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013 Apr;47(4):395-6.
49. Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis*. 1998 Jun;31(6):1028-31.
50. Tannen RL, Regal EM, Dunn MJ, Schrier RW. Vasopressin-resistant hyposthenuria in advanced chronic renal disease. *N Engl J Med*. 1969 May 22;280(21):1135-41.
51. Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007 May 17;356(20):2064-72.
52. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Vasopressin excess and hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2006 May;47(5):727-37.
53. Gross P, Palm C. Thiazides: do they kill? *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov;20(11):2299-301.
54. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993 Feb;103(2):601-6.
55. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med*. 2011 Nov;124(11):1064-72.
56. Chow KM, Szeto CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatraemia. *QJM*. 2003 Dec;96(12):911-7.
57. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 1994 Oct;5(4):1106-11.
58. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med*. 2008 Mar;18(2):111-21.

59. Noakes TD, Goodwin N, Rayner BL, Branken T, Taylor RK. Water intoxication: a possible complication during endurance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1985 Jun;17(3):370-5.
60. Rosner MH. Exercise-associated hyponatremia. *Semin Nephrol.* 2009 May;29(3):271-81.
61. Almond CS, Shin AY, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med.* 2005 Apr 14;352(15):1550-6.
62. Chorley J, Cianca J, Divine J. Risk factors for exercise-associated hyponatremia in non-elite marathon runners. *Clin J Sport Med.* 2007 Nov;17(6):471-7.
63. Speedy DB, Noakes TD, Rogers IR, Thompson JM, Campbell RG, Kuttner JA, et al. Hyponatremia in ultradistance triathletes. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Jun;31(6):809-15.
64. Mettler S, Rusch C, Frey WO, Bestmann L, Wenk C, Colombani PC. Hyponatremia among runners in the Zurich Marathon. *Clin J Sport Med.* 2008 Jul;18(4):344-9.
65. Noakes TD, Sharwood K, Speedy D, Hew T, Reid S, Dugas J, et al. Three independent biological mechanisms cause exercise-associated hyponatremia: evidence from 2,135 weighed competitive athletic performances. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Dec 20;102(51):18550-5.
66. Pérez Romano N, Poch López de Briñas E. Otras causas de hiponatremia. *Nefrologia.* 2011;2 Sup Ext(6):67-74.
67. Noakes TD. Changes in body mass alone explain almost all of the variance in the serum sodium concentrations during prolonged exercise. Has commercial influence impeded scientific endeavour? *Br J Sports Med.* 2011 May;45(6):475-7.
68. Betjes MG. Hyponatremia in acute brain disease: the cerebral salt wasting syndrome. *Eur J Intern Med.* 2002 Feb;13(1):9-14.
69. Corral Corral I, Quereda Rodríguez-Navarro C. Hiponatremia y sistema nervioso. *Nefrologia.* 2011;2 Sup Ext(6):48-60.
70. Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med.* 2002 Nov;30(11):2575-9.
71. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Pina IL, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007 Oct 8;167(18):1998-2005.

72. Porcel A, Díaz F, Rendón P, Macías M, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med*. 2002 Feb 11;162(3):323-8.
73. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology*. 2006 Dec;44(6):1535-42.
74. Gaglio P, Marfo K, Chiodo J, 3rd. Hyponatremia in cirrhosis and end-stage liver disease: treatment with the vasopressin V(2)-receptor antagonist tolvaptan. *Dig Dis Sci*. 2012 Nov;57(11):2774-85.
75. Yu C, Sharma N, Saab S. Hyponatremia: clinical associations, prognosis, and treatment in cirrhosis. *Exp Clin Transplant*. 2013 Feb;11(1):3-11.
76. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology*. 2008 Sep;48(3):1002-10.
77. Tejedor Bravo M, Rodríguez Benítez P, Bañares R, Albillos A. Hiponatremia en la cirrosis hepática. *Nefrología*. 2011;2 Sup Ext(6):21-8.
78. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol*. 2010 Jun;162 Suppl 1:S5-12.
79. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1957 Oct;23(4):529-42.
80. Alcázar R, Albalade M, de Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología*. 2011;2 Sup Ext(6):75-83.
81. Iglesias P, Díez JJ. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur J Endocrinol*. 2009 Apr;160(4):503-15.
82. Montenegro J, González O, Saracho R, Aguirre R, Martínez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism. *Am J Kidney Dis*. 1996 Feb;27(2):195-8.
83. Rose BD. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*. 5th ed ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
84. Ellis SJ. Severe hyponatraemia: complications and treatment. *QJM*. 1995 Dec;88(12):905-9.
85. Moritz ML, Ayus JC. Prevention of hospital-acquired hyponatremia: a case for using isotonic saline. *Pediatrics*. 2003 Feb;111(2):227-30.

86. Melton JE, Patlak CS, Pettigrew KD, Cserr HF. Volume regulatory loss of Na, Cl, and K from rat brain during acute hyponatremia. *Am J Physiol.* 1987 Apr;252(4 Pt 2):F661-9.
87. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med.* 1995 Nov 9;333(19):1260-6.
88. Strange K, Jackson PS. Swelling-activated organic osmolyte efflux: a new role for anion channels. *Kidney Int.* 1995 Oct;48(4):994-1003.
89. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res.* 1991 Dec 20;567(2):274-82.
90. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest.* 1995 Feb;95(2):788-93.
91. Sterns RH, Silver SM. Complications and management of hyponatremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2016 Mar;25(2):114-9.
92. 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 Nov 16;355(20):2099-112.
93. 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 Jan;119(1):71 e1-8.
94. Gankam Kengne F, Andres C, Sattar L, Melot C, Decaux G. Mild hyponatremia and risk of fracture in the ambulatory elderly. *QJM.* 2008 Jul;101(7):583-8.
95. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010 Mar;25(3):554-63.
96. Kinsella S, Moran S, Sullivan MO, Molloy MG, Eustace JA. Hyponatremia independent of osteoporosis is associated with fracture occurrence. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb;5(2):275-80.
97. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care.* 2008 Dec;14(6):627-34.
98. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987 Nov;83(5):905-8.
99. McGee S, Abernethy WB, 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA.* 1999 Mar 17;281(11):1022-9.
100. Adroque HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2012 Jul;23(7):1140-8.

101. Edelman IS. The pathogenesis of hyponatremia: physiologic and therapeutic implications. *Metabolism*. 1956 Jul;5(4):500-7.
102. 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 Apr;319(4):240-4.
103. Imbriano LJ, Mattana J, Drakakis J, Maesaka JK. Identifying Different Causes of Hyponatremia With Fractional Excretion of Uric Acid. *Am J Med Sci*. 2016 Oct;352(4):385-90.
104. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Feb 07.
105. McGreal K, Budhiraja P, Jain N, Yu AS. Current Challenges in the Evaluation and Management of Hyponatremia. *Kidney Dis (Basel)*. 2016 Jun;2(2):56-63.
106. Pose A, Almenar L, Manzano L, Gavira JJ, Lopez Granados A, Delgado J, et al. Hyponatraemia and congestive heart failure refractory to diuretic treatment. Utility of tolvaptan. *Rev Clin Esp*. 2017 Mar 31.
107. Kamel KS, Bear RA. Treatment of hyponatremia: a quantitative analysis. *Am J Kidney Dis*. 1993 Apr;21(4):439-43.
108. Villabona C. Antagonistas del receptor de vasopresina: los vaptanes. *Endocrinol Nutr*. 2010 May;57 Suppl 2:41-52.
109. Bhandari S, Peri A, Cranston I, McCool R, Shaw A, Glanville J, et al. A systematic review of known interventions for the treatment of chronic nonhypovolaemic hypotonic hyponatraemia and a meta-analysis of the vaptans. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Feb 18.
110. Li B, Fang D, Qian C, Feng H, Wang Y. The Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients with Hyponatremia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Clin Drug Investig*. 2017 Apr;37(4):327-42.
111. Rozen-Zvi B, Yahav D, Gheorghide M, Korzets A, Leibovici L, Gafter U. Vasopressin receptor antagonists for the treatment of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):325-37.
112. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol*. 2011 May;164(5):725-32.
113. 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*. 2010 Apr;21(4):705-12.

114. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Jr., 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 Mar 28;297(12):1319-31.
115. Abraham WT, Decaux G, Josiassen RC, Yagil Y, Kopyt N, Thacker HP, et al. Oral lixivaptan effectively increases serum sodium concentrations in outpatients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1215-22.
116. Abraham WT, Hensen J, Gross PA, Bichet DG, Josiassen RC, Chafekar DS, et al. Lixivaptan safely and effectively corrects serum sodium concentrations in hospitalized patients with euvolemic hyponatremia. *Kidney Int*. 2012 Dec;82(11):1223-30.
117. Schrier RW, Masoumi A, Elhassan E. Role of vasopressin and vasopressin receptor antagonists in type I cardiorenal syndrome. *Blood Purif*. 2009;27(1):28-32.
118. Gross PA, Wagner A, Decaux G. Vaptans are not the mainstay of treatment in hyponatremia: perhaps not yet. *Kidney Int*. 2011 Sep;80(6):594-600.
119. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr*. 2010 May;57 Suppl 2:30-40.
120. Chehade H, Rosato L, Girardin E, Cachat F. Inappropriate antidiuretic hormone secretion: long-term successful urea treatment. *Acta Paediatr*. 2012 Jan;101(1):e39-42.
121. Coussement J, Danguy C, Zouaoui-Boudjeltia K, Defrance P, Bankir L, Biston P, et al. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea in critically ill patients. *Am J Nephrol*. 2012;35(3):265-70.
122. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care*. 2010;14(5):R184.
123. Kawai N, Ishikawa K, Nemoto K, Katano T, Takahashi S, Hori T, et al. Oral urea treatment for polydipsia-hyponatremia syndrome in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009 Oct;29(5):499-501.
124. 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*. 2012 May;7(5):742-7.
125. Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(3):c168-72.
126. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2007 Nov;120(11 Suppl 1):S1-21.

127. Halperin ML, Kamel KS. A new look at an old problem: therapy of chronic hyponatremia. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2007 Jan;3(1):2-3.
128. Sterns RH, Emmett M. Fluid, electrolyte, and acid-base disturbances. *NepSAP*. 2013;12(3):153-227.
129. Ayús JC, Arieff AI. Chronic hyponatremic encephalopathy in postmenopausal women: association of therapies with morbidity and mortality. *JAMA*. 1999 Jun 23-30;281(24):2299-304.
130. Sterns RH, Silver S, Kleinschmidt-DeMasters BK, Rojiani AM. Current perspectives in the management of hyponatremia: prevention of CPM. *Expert Rev Neurother*. 2007 Dec;7(12):1791-7.
131. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J Med Sci*. 2010 Jun;339(6):561-7.
132. Hijab S, Havalad S, Snyder AK. The role of organic osmolytes in the response of cultured astrocytes to hyperosmolarity. *Am J Ther*. 2011 Sep;18(5):366-70.
133. Gankam Kengne F, Nicaise C, Soupart A, Boom A, Schiettecatte J, Pochet R, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Oct;22(10):1834-45.
134. Forster A, Nolte I, Wenz H, Al-Zghloul M, Kerl HU, Brockmann C, et al. Value of diffusion-weighted imaging in central pontine and extrapontine myelinolysis. *Neuroradiology*. 2013 Jan;55(1):49-56.
135. de Souza A, Desai PK. More often striatal myelinolysis than pontine? A consecutive series of patients with osmotic demyelination syndrome. *Neurol Res*. 2012 Apr;34(3):262-71.
136. Odier C, Nguyen DK, Panisset M. Central pontine and extrapontine myelinolysis: from epileptic and other manifestations to cognitive prognosis. *J Neurol*. 2010 Jul;257(7):1176-80.
137. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1063-7.
138. Kamel KS, Halperin ML. Managing overly rapid correction of chronic hyponatremia: an ounce of prevention or a pound of cure? *J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;21(12):2015-6.
139. Gankam-Kengne F, Soupart A, Pochet R, Brion JP, Decaux G. Minocycline protects against neurologic complications of rapid correction of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Dec;21(12):2099-108.

140. Saner FH, Koeppen S, Meyer M, Kohnle M, Herget-Rosenthal S, Sotiropoulos GC, et al. Treatment of central pontine myelinolysis with plasmapheresis and immunoglobulins in liver transplant patient. *Transpl Int.* 2008 Apr;21(4):390-1.
141. Grimaldi D, Cavalleri F, Vallone S, Milanti G, Cortelli P. Plasmapheresis improves the outcome of central pontine myelinolysis. *J Neurol.* 2005 Jun;252(6):734-5.
142. Kushner RF, Schoeller DA. Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr.* 1986 Sep;44(3):417-24.
143. Cigarrán Guldris S. Aplicaciones futuras de la bioimpedancia vectorial (BIVA) en nefrología. *Nefrología.* 2011;31(6):635-43.
144. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gomez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004 Oct;23(5):1226-43.
145. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gomez J, et al. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004 Dec;23(6):1430-53.
146. Wabel P, Chamney P, Moissl U, Jirka T. Importance of whole-body bioimpedance spectroscopy for the management of fluid balance. *Blood Purif.* 2009;27(1):75-80.
147. Plum J, Schoenicke G, Kleophas W, Kulas W, Steffens F, Azem A, et al. Comparison of body fluid distribution between chronic haemodialysis and peritoneal dialysis patients as assessed by biophysical and biochemical methods. *Nephrol Dial Transplant.* 2001 Dec;16(12):2378-85.
148. De Lorenzo A, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods: a technological review. *J Appl Physiol* (1985). 1997 May;82(5):1542-58.
149. Jaffrin MY, Morel H. Body fluid volumes measurements by impedance: A review of bioimpedance spectroscopy (BIS) and bioimpedance analysis (BIA) methods. *Med Eng Phys.* 2008 Dec;30(10):1257-69.
150. Hanai T. Electrical properties of emulsions. In: Sherman PH, editor. *Emulsion Science.* London: Academic Press; 1968. p. 354-477.
151. Tuy T, Peacock WF. Fluid overload assessment and management in heart failure patients. *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):112-20.
152. Verdalles U, de Vinuesa SG, Goicoechea M, Quiroga B, Reque J, Panizo N, et al. Utility of bioimpedance spectroscopy (BIS) in the management of refractory

- hypertension in patients with chronic kidney disease (CKD). *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Dec;27 Suppl 4:iv31-5.
153. Caravaca F, Martinez del Viejo C, Villa J, Martinez Gallardo R, Ferreira F. Hydration status assessment by multi-frequency bioimpedance in patients with advanced chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2011;31(5):537-44.
154. Hung SC, Kuo KL, Peng CH, Wu CH, Lien YC, Wang YC, et al. Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2014 Mar;85(3):703-9.
155. Tsai YC, Tsai JC, Chen SC, Chiu YW, Hwang SJ, Hung CC, et al. Association of fluid overload with kidney disease progression in advanced CKD: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2014 Jan;63(1):68-75.
156. Tsai YC, Tsai JC, Chiu YW, Kuo HT, Chen SC, Hwang SJ, et al. Is fluid overload more important than diabetes in renal progression in late chronic kidney disease? *PLoS One*. 2013;8(12):e82566.
157. Vega A, Abad S, Macias N, Aragoncillo I, Santos A, Galan I, et al. Low lean tissue mass is an independent risk factor for mortality in patients with stages 4 and 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2017 Apr;10(2):170-5.
158. Kotanko P, Levin NW, Zhu F. Current state of bioimpedance technologies in dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):808-12.
159. van Biesen W, Claes K, Covic A, Fan S, Lichodziejewska-Niemierko M, Schoder V, et al. A multicentric, international matched pair analysis of body composition in peritoneal dialysis versus haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Oct;28(10):2620-8.
160. Cigarrán Guldris S, Barril Cuadrado G. Balance de agua y sodio en diálisis ¿qué nos aporta la bioimpedancia? *Nefrología Suplemento extraordinario*. 2011;2(5):20-4.
161. Hur E, Usta M, Toz H, Asci G, Wabel P, Kahvecioglu S, et al. Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2013 Jun;61(6):957-65.
162. Liu L, Zhu F, J GR, Thijssen S, Sipahioglu MH, Wystrychowski G, et al. Determination of fluid status in haemodialysis patients with whole body and calf bioimpedance techniques. *Nephrology (Carlton)*. 2012 Feb;17(2):131-40.
163. Gonzalez E, Diez JJ, Perez Torres A, Bajo MA, Del Peso G, Sanchez-Villanueva R, et al. Body composition analysis and adipocytokine concentrations in

- haemodialysis patients: abdominal fat gain as an added cardiovascular risk factor. *Abdominal fat gain and cardiovascular risk. Nefrologia.* 2016 Oct 26.
164. Ozkahya M, Ok E, Cirit M, Aydin S, Akcicek F, Basci A, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients by ultrafiltration and reduced salt intake without antihypertensive drugs. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Jun;13(6):1489-93.
165. Ferrario M, Moissl U, Garzotto F, Cruz DN, Clementi A, Brendolan A, et al. Effects of fluid overload on heart rate variability in chronic kidney disease patients on hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2014;15(1):26.
166. Agarwal R, Alborzi P, Satyan S, Light RP. Dry-weight reduction in hypertensive hemodialysis patients (DRIP): a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2009 Mar;53(3):500-7.
167. Martinez Fernandez G, Ortega Cerrato A, Masia Mondejar J, Perez Rodriguez A, Llamas Fuentes F, Gomez Roldan C, et al. Efficacy of dialysis in peritoneal dialysis: utility of bioimpedance to calculate Kt/V and the search for a target Kt. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Apr;17(2):261-7.
168. Cigarran S, Barril G, Cirugeda A, Bernis C, Aguilera A, Sanz P, et al. Hypoalbuminemia is also a marker of fluid excess determined by bioelectrical impedance parameters in dialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2007 Apr;11(2):114-20.
169. Fan S, Sayed RH, Davenport A. Extracellular volume expansion in peritoneal dialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2012 May;35(5):338-45.
170. Sipahi S, Hur E, Demirtas S, Kocayigit I, Bozkurt D, Tamer A, et al. Body composition monitor measurement technique for the detection of volume status in peritoneal dialysis patients: the effect of abdominal fullness. *Int Urol Nephrol.* 2011 Dec;43(4):1195-9.
171. O'Lone EL, Visser A, Finney H, Fan SL. Clinical significance of multi-frequency bioimpedance spectroscopy in peritoneal dialysis patients: independent predictor of patient survival. *Nephrol Dial Transplant.* 2014 Jul;29(7):1430-7.
172. Kang SH, Cho KH, Park JW, Yoon KW, Do JY. Characteristics and clinical outcomes of hyponatraemia in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2013 Feb;18(2):132-7.
173. John B, Tan BK, Dainty S, Spanel P, Smith D, Davies SJ. Plasma volume, albumin, and fluid status in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Aug;5(8):1463-70.
174. Demirci MS, Demirci C, Ozdogan O, Kircelli F, Akcicek F, Basci A, et al. Relations between malnutrition-inflammation-atherosclerosis and volume status. *The*

usefulness of bioimpedance analysis in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 May;26(5):1708-16.

175. Cheng LT, Tang W, Wang T. Strong association between volume status and nutritional status in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005 May;45(5):891-902.

176. Paudel K, Visser A, Burke S, Samad N, Fan SL. Can Bioimpedance Measurements of Lean and Fat Tissue Mass Replace Subjective Global Assessments in Peritoneal Dialysis Patients? *J Ren Nutr*. 2015 Nov;25(6):480-7.

177. Abad S, Sotomayor G, Vega A, Perez de Jose A, Verdalles U, Jofre R, et al. The phase angle of the electrical impedance is a predictor of long-term survival in dialysis patients. *Nefrologia*. 2011;31(6):670-6.

178. Piccoli A. Bioelectric impedance measurement for fluid status assessment. *Contrib Nephrol*. 2010;164:143-52.

179. Basso F, Berdin G, Virzi GM, Mason G, Piccinni P, Day S, et al. Fluid management in the intensive care unit: bioelectrical impedance vector analysis as a tool to assess hydration status and optimal fluid balance in critically ill patients. *Blood Purif*. 2013;36(3-4):192-9.

180. Larsen TR, Singh G, Velocci V, Nasser M, McCullough PA. Frequency of fluid overload and usefulness of bioimpedance in patients requiring intensive care for sepsis syndromes. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2016 Jan;29(1):12-5.

181. Yang SF, Tseng CM, Liu IF, Tsai SH, Kuo WS, Tsao TP. Clinical Significance of Bioimpedance Spectroscopy in Critically Ill Patients (epub). *J Intensive Care Med*. 2017 Jan 01:doi: 10.1177/885066617702591.

182. Piccoli A, Pittoni G, Facco E, Favaro E, Pillon L. Relationship between central venous pressure and bioimpedance vector analysis in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2000 Jan;28(1):132-7.

183. Marx G, Vangerow B, Burczyk C, Gratz KF, Maassen N, Cobas Meyer M, et al. Evaluation of noninvasive determinants for capillary leakage syndrome in septic shock patients. *Intensive Care Med*. 2000 Sep;26(9):1252-8.

184. Marx G. Fluid therapy in sepsis with capillary leakage. *Eur J Anaesthesiol*. 2003 Jun;20(6):429-42.

185. Zhu F, Rosales L, Kotanko P. Techniques for assessing fluids status in patients with kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016 Nov;25(6):473-9.

186. Rhee H, Jang KS, Shin MJ, Lee JW, Kim IY, Song SH, et al. Use of Multifrequency Bioimpedance Analysis in Male Patients with Acute Kidney Injury Who

- Are Undergoing Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133199.
187. Maioli M, Toso A, Leoncini M, Musilli N, Bellandi F, Rosner MH, et al. Pre-procedural bioimpedance vectorial analysis of fluid status and prediction of contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 15;63(14):1387-94.
188. Aspromonte N, Cruz DN, Ronco C, Valle R. Role of bioimpedance vectorial analysis in cardio-renal syndromes. *Semin Nephrol*. 2012 Jan;32(1):93-9.
189. Gomez-Ambrosi J, Gonzalez-Crespo I, Catalan V, Rodriguez A, Moncada R, Valenti V, et al. Clinical usefulness of abdominal bioimpedance (ViScan) in the determination of visceral fat and its application in the diagnosis and management of obesity and its comorbidities. *Clin Nutr*. 2017 Jan 28.
190. Ellegard L, Bertz F, Winkvist A, Bosaeus I, Brekke HK. Body composition in overweight and obese women postpartum: bioimpedance methods validated by dual energy X-ray absorptiometry and doubly labeled water. *Eur J Clin Nutr*. 2016 Oct;70(10):1181-8.
191. Kim JS, Lee JY, Park H, Han BG, Choi SO, Yang JW. Estimation of body fluid volume by bioimpedance spectroscopy in patients with hyponatremia. *Yonsei Med J*. 2014 Mar;55(2):482-6.
192. Kose SB, Hur E, Magden K, Yildiz G, Colak D, Kucuk E, et al. Bioimpedance spectroscopy for the differential diagnosis of hyponatremia. *Ren Fail*. 2015 Jul;37(6):947-50.
193. Sandhu HS, Gilles E, DeVita MV, Panagopoulos G, Michelis MF. Hyponatremia associated with large-bone fracture in elderly patients. *Int Urol Nephrol*. 2009;41(3):733-7.
194. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jimenez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998 Sep;28(3):851-64.
195. Tejedor Bravo M, Rodríguez Benítez P, Bañares R, Albillos A. Hiponatremia en la cirrosis hepática. *Nefrología Sup Ext*. 2011;2(6):21-8.
196. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006 Sep;40(9):1618-22.
197. Ayus JC, Bellido T, Negri AL. Hyponatremia and fractures: should hyponatremia be further studied as a potential biochemical risk factor to be included in FRAX algorithms? *Osteoporos Int*. 2017 May;28(5):1543-8.
198. Negri AL, Ayus JC. Hyponatremia and bone disease. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017 Mar;18(1):67-78.

199. Decaux G. Is asymptomatic hyponatremia really asymptomatic? *Am J Med.* 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S79-82.
200. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol.* 1984 Aug;22(2):72-6.
201. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1986 Feb;146(2):333-6.
202. Miller M, Morley JE, Rubenstein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1995 Dec;43(12):1410-3.
203. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002 Feb 11;162(3):323-8.
204. Douglas I. Hyponatremia: why it matters, how it presents, how we can manage it. *Cleve Clin J Med.* 2006 Sep;73 Suppl 3:S4-12.
205. Arampatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichtle AB, Buhl D, Schwarz C, et al. Characteristics, symptoms, and outcome of severe dysnatremias present on hospital admission. *Am J Med.* 2012 Nov;125(11):1125 e1- e7.
206. Schrier RW. Body water homeostasis: clinical disorders of urinary dilution and concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Jul;17(7):1820-32.
207. Elstein AS. Heuristics and biases: selected errors in clinical reasoning. *Acad Med.* 1999 Jul;74(7):791-4.
208. Redelmeier DA. Improving patient care. The cognitive psychology of missed diagnoses. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 18;142(2):115-20.
209. Croskerry P. The importance of cognitive errors in diagnosis and strategies to minimize them. *Acad Med.* 2003 Aug;78(8):775-80.
210. Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Stork S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med.* 2010 Jul;123(7):652-7.
211. Hur E, Gungor O, Musayev O, Usta M, Toz H, Asci G, et al. Bioimpedance spectroscopy for the detection of hypervolemia in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial.* 2011;27:65-70.
212. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P, et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Sep;23(9):2965-71.
213. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. *Am J Clin Nutr.* 2007 Jan;85(1):80-9.

214. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 May;24(5):1574-9.
215. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med*. 1986 Nov-Dec;1(6):380-5.

ANEXOS

VIII. ANEXOS.

ANEXO I : HOJAS DE RECOGIDAS DE DATOS

IDENTIFICACION	162	NH:	1	INCLUIDO BIAS	<input type="checkbox"/>	EXCLUSION:	_____
NOMBRE:	_____	INICIALES:	_____	SEXO:	_____		
RAZA:	_____	EDAD:	_____	PESO:	_____	TALLA:	_____
						IMC:	_____
<hr/>							
FECHAS	INGRESO:	_____	DIAGNOSTICO:	_____	GAP TIEMP:	_____	
	CORRECCION:	_____	ALTA HOSPITAL:	_____	GAP CORRECC:	_____	
	NA ALTA:	_____			GAP INGRES:	_____	
<hr/>							
LUGAR DIAGNOSTICO:	_____	MOMENTO:	_____	SERVICIO:	_____		
MOTIVO INGRESO:	_____			EXITUS	<input type="checkbox"/>		
<hr/>							
CAUSA DE HIPONATREMIA	PUEDEN COEXISTIR VARIAS						
<input type="checkbox"/> USO DE DIURETICOS	<input type="checkbox"/> INFECCION PULMONAR	<input type="checkbox"/> INSUFICIENCIA CARDIACA	<input type="checkbox"/> PSEUDOHIPONATREMIA				
<input type="checkbox"/> DIARREA	<input type="checkbox"/> INHIBIDORES DE SEROTONINA	<input type="checkbox"/> HEPATOPATIA	<input type="checkbox"/> OTRAS				
<input type="checkbox"/> VOMITOS	<input type="checkbox"/> SIADH	<input type="checkbox"/> SUEROS HIPOTONICOS	<input type="checkbox"/> INSUFICIENCIA RENAL				
<input type="checkbox"/> SUDORACION	<input type="checkbox"/> VENTILACION MECANICA	<input type="checkbox"/> NUTRICION PARENTERAL					
<hr/>							
INDICE DE CHARLSON							
PUNTOS EDAD:	0	ENF TEJ CONECTIVO:	0				
ENFERMEDAD COROI	0	ULCERA PEPTICA:	0				
INSUFCARDIACA:	0	HEPATOPATIA C:	0				
ENFVASCERIF:	0	DIABETES:	0				
ENFVASCEREBRAL:	0	ENFERMEDAD RENAL:	_____				
DEMENCIA:	0	NEOPLASIAS:	0				
EPOC:	0	SIDA:	0				
<hr/>							
MEDICACION INGRESO							
<input type="checkbox"/> DIURETICOS ING	DIUR 1:	_____	DOSIS 1:	_____			
	DIUR 2:	_____	DOSIS 2:	_____			
<input type="checkbox"/> ISRS							
<hr/>							
SINTOMAS							
<input type="checkbox"/> ASINTOMATICO	<input type="checkbox"/> NAUSEAS VOMITOS	<input type="checkbox"/> MALESTAR GENERAL	<input type="checkbox"/> CEFALEA	<input type="checkbox"/> MAREO	<input type="checkbox"/> CALAMBRES		
<input type="checkbox"/> LETARGIA	<input type="checkbox"/> OBNUBILACION	<input type="checkbox"/> DFICIT FOCAL	<input type="checkbox"/> CONVULSIONES	<input type="checkbox"/> COMA			
<hr/>							
TRATAMEINTO INSTAURADO							
<input type="checkbox"/> NO TTO	<input type="checkbox"/> SAL DIETA	<input type="checkbox"/> DIETA CON SAL	<input type="checkbox"/> SUPLEMENTOS DE SAL	<input type="checkbox"/> DIETA MAS SUPLEMENTOS			
<input type="checkbox"/> RESTRICCION HIDRICA	<input type="checkbox"/> SALINO ISOTONICO	VOLUMEN SALINO:	_____				
	<input type="checkbox"/> SALINO HIPERTONICO	VOLUMEN HIPERTONICO:	_____				
<input type="checkbox"/> SUERO Y DIETA	TPO SUERO:	_____	VOLUMEN SUERO:	_____	TIPO DIETA:	_____	
<input type="checkbox"/> TTO FUROSEMIDA	<input type="checkbox"/> TTO FUROS Y ALBUMINA	<input type="checkbox"/> DIALISIS	<input type="checkbox"/> TOLVAPTAN				
<hr/>							

EVOLUCION ANALITICA CLINICA Y BIAS

SANGRE

AL DIAGNOSTICO

NA INGRESO: _____

NA DIAGN: _____ GLUC DIAGN: _____ URE DIAGN: _____ NaCORREG: _____

K DIAG _____ CL DIAGN: _____ CR DIAGN: _____ OSM DIAGN: _____ Osm Calc: _____

HB DIAGN: _____ LEUCOS DIAGN: _____

ORINA

NAU DIAGN: _____ KU DIAGN: _____ CLU DIAGN: _____ CRU DIAGN: _____ URU DIAGN: _____

OSMOLARIDAD URINARIA DIAG: _____ 0,00 OSM UR DIAG CALC: _____

CLINICA

TAS DIAGN: _____ TAD DIAGN: _____ DIURESIS DIAG: _____

ASCITIS DIAG: _____ EDEMAS DIAG: _____ CREPIT DIAG: _____

BIAS

OH DIAG: _____ %ECW DIAG: _____ VOL DIST DIAG: _____ PESO DIAG: _____ NH PESO DIAG: _____

BMI DIAG _____ LTI DIAG: _____ FTI DIAG: _____ LTM DIA _____ FAT DIAG _____

ATM DIA _____ BCM DIA _____ TBW DIA _____ ECW DI _____ ICW DIA _____ EI DIAG: _____

SANGRE

2ª DETERMINACION:

NA EVOL: _____ GLUC EVOL: _____ URE EVOL: _____ Na CORREG: _____

K EVOL: _____ CL EVOL: _____ CR EVOL: _____ OSM EVOL: _____ OSM CALC _____

HB EVOL: _____ LEUCOS EVOL: _____

ORINA

NAU EVOL: _____ KU EVOL: _____ CLU EVOL: _____ CRU EVOL: _____ URU EVOL: _____

OSMOLARIDAD URINARIA EVOL: _____ 0,00 OSM UR EVOL CALC: _____

CLINICA

TAS EVOL: _____ TAD EVOL: _____ DIURESIS EVOL: _____

ASCITIS EVOL: _____ EDEMAS EVOL: _____ CREPIT EVOL: _____

BIAS

OH EVOL: _____ %ECW EVOL: _____ VOL DIST EVOL: _____ PESO EVOL: _____ NH PESO EVOL: _____

BMI EVOL: _____ LTI EVOL: _____ FTI EVOL: _____ LTM EVOL: _____ FAT EVOL: _____

ATM EVOL: _____ BCM EVOL: _____ TBW EVOL: _____ ECW EVOL: _____ ICW EVOL: _____ EI EVOL: _____

