

**UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

**FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA  
ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN  
PARENTERAL: HIPONATREMIA COMO  
MARCADOR BIOQUÍMICO.**

Presentada por Silvia Fernández Peña para optar al Grado en  
Doctor por la Universidad de Valladolid.

Dirigida por:

Dr. Daniel Antonio De Luis Román

Dra. Emilia Gómez Hoyos

VALLADOLID 2018



*A mis abuelos, a mis padres, a Laura y a Álvaro.*

## AGRADECIMIENTOS

*Quiero agradecer esta tesis doctoral a todas las personas que, de un modo u otro, han colaborado en ella.*

*Gracias a la Dra. Emilia Gómez Hoyos, Facultativo especialista del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, de quien parte la ilusión de este proyecto como continuación de su propia tesis doctoral. Gracias por transmitirme tus conocimientos. Gracias por tu dedicación, esfuerzo y por los ánimos para seguir adelante a lo largo de todo este tiempo.*

*Gracias al Dr. Daniel de Luis, Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su tiempo, dedicación y colaboración. Gracias por haber permitido que participase en este proyecto.*

*Ha sido un privilegio poder contar con vosotros como directores.*

*Gracias a M<sup>a</sup> Fe Muñoz, Responsable de Metodología y Bioestadística del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por su gran ayuda.*

*Gracias a María Teresa Sánchez Sánchez, Jefa del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por ponerme en contacto con Emilia y Daniel permitiéndome así emprender este camino. Asimismo, agradezco a todos los miembros del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico de Valladolid la formación recibida durante mi residencia junto a ellos.*

*Y como todo proyecto es también fruto del apoyo recibido por las personas que nos rodean día a día, gracias a mis padres, a mi hermana y a Álvaro, por vuestro cariño, por creer en mí y por estar juntos en los buenos y malos momentos.*

# ÍNDICE GENERAL

## Índice de figuras

## Índice de tablas

## Glosario de abreviaturas

<b>Resumen .....</b>	<b>17</b>
<b>1. Introducción .....</b>	<b>22</b>
<b>2. Antecedentes y estado actual del tema .....</b>	<b>25</b>
2.1 Nutrición parenteral.....	25
2.1.1 Definición .....	25
2.1.2 Tipos de NP .....	28
2.1.3 Indicaciones y contraindicaciones de la NP .....	29
2.1.4 Valoración del estado nutricional.....	31
2.1.5 Cálculo de los requerimientos energéticos.....	38
2.1.6 Composición de la NP .....	40
2.1.7 Seguimiento y monitorización .....	48
2.1.8 Principales complicaciones .....	50
2.2 Hiponatremia .....	57
2.2.1 Definición .....	57
2.2.2 Fisiología del agua y del sodio en el ser humano .....	57
2.2.3 Sistemas de regulación del balance de agua y sodio .....	59
2.2.4 Fisiopatología de la hiponatremia .....	61
2.2.5 Epidemiología de la hiponatremia .....	64
2.2.6 Consecuencias de la hiponatremia .....	70
2.2.7 Detección de la hiponatremia en el medio hospitalario .....	77
2.2.8 Diagnóstico de la hiponatremia .....	79
2.2.9 Tratamiento de la hiponatremia .....	80
2.3 Justificación de la presente tesis doctoral.....	82
<b>3. Hipótesis y objetivos.....</b>	<b>84</b>

3.1 Hipótesis .....	84
3.2 Objetivos.....	84
3.2.1 Objetivo principal.....	84
3.2.2 Objetivos secundarios .....	84
<b>4. Material y métodos .....</b>	<b>86</b>
4.1 Diseño del estudio .....	86
4.2 Previsión del tamaño muestral.....	86
4.3 Población a estudio .....	86
4.4 Proceso de selección.....	87
4.5 Protocolo del estudio .....	87
4.6 Variables incluidas en el estudio.....	91
4.7 Estudio estadístico.....	99
<b>5. Resultados .....</b>	<b>101</b>
5.1 Prevalencia de hiponatremia .....	101
5.1.1 Al inicio de la NP .....	101
5.1.2 Durante la administración de la NP .....	
5.1.3 Percentiles 25,50 y 75. Máximo. ....	102
5.1.4 Hiponatremia global .....	104
5.2 Diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la NaS y la NaS-PT..	104
5.2.1 Descripción de las proteínas séricas de los pacientes.....	104
5.2.2 Cifra de NaS-PT y prevalencia de hiponatremia al inicio de la NP.	104
5.2.3 Cifra de NaS-PT y prevalencia de hiponatremia durante la	
administración de la NP.....	105
5.2.4 Descriptivo de los percentiles, máximo y mínimo de NaS-PT .....	106
5.2.5 Prevalencia de hiponatremia global corregida por PT.....	107
5.2.6 Comparación entre NaS y NaS-PT .....	107
5.3 Factores que influyen en el desarrollo de hiponatremia .....	110
5.3.1 Población de estudio .....	110
5.3.2 Características de la NP.....	113
5.3.3 Grado de cumplimiento del aporte de energía, macronutrientes e	
iones en base a las guías.....	117
5.3.4 Aporte de líquidos extra a la NP .....	118

5.3.5 Comparación entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP .....	119
5.3.6 Análisis de regresión logística de los factores que influyen en el desarrollo de hiponatremia.....	124
5.4 Otras complicaciones asociadas a la NP.....	129
5.4.1 Prevalencia de complicaciones .....	129
5.4.2 Comparar la frecuencia de estas complicaciones entre los pacientes con y sin hiponatremia global.....	131
5.4.3 Influencia de la hiponatremia en el resto de complicaciones. ....	135
5.4.3.1 Complicaciones infecciosas.....	135
5.4.3.2 Alteraciones hepatobiliares .....	135
5.4.3.3 Hiperglucemia.....	135
5.4.3.4 Hipofosforemia.....	136
<b>6. Discusión .....</b>	<b>144</b>
6.1 Discusión general .....	144
6.2 Describir la prevalencia de hiponatremia en los pacientes con NP .....	146
6.3 Conocer la diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la NaS y la NaS-PT tanto al inicio como durante la administración de la NPT.....	149
6.4 Valorar el papel de los factores que influyen en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP .....	152
6.5 Analizar cómo influye la hiponatremia en el desarrollo de hiperglucemia, alteraciones hepatobiliares, complicaciones infecciosas e hipofosforemia.	163
6.5.1 Frecuencia de otras complicaciones durante la administración de la NP .....	163
6.5.2 Relación entre las complicaciones asociadas a la NP con la hiponatremia .....	165
6.5.3 Otros factores relacionados con la frecuencia de las complicaciones asociadas a la NP .....	168
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>171</b>
<b>8. Consideraciones finales .....</b>	<b>173</b>
<b>9. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>175</b>

<b>10. Anexos .....</b>	<b>190</b>
-------------------------	------------

## ÍNDICE DE FIGURAS

1. Algoritmo de decisión del soporte nutricional.....	26
2. Distribución del agua corporal .....	58
3. Diferencia entre la secreción de ADH en respuesta al incremento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático .....	62
4. Distribución de las fracciones del suero, en sueros hipoproteico, normoproteico e hiperproteico .....	78
5. Distribución de pacientes por rangos según su natremia sérica basal ...	101
6. Distribución de los valores de natremia sérica mínima, máxima, mediana, percentiles 25 y 75 durante la administración de la NP.....	103
7. Porcentaje de pacientes con hiponatremia en la natremia mínima, percentiles y máxima de todas las determinaciones intraindividuales .....	103
8. Distribución de pacientes por rangos según su natremia basal corregidas por PT .....	105
9. Distribución de los valores de natremia corregida por PT mínima, máxima, mediana, percentiles 25 y 75 durante la administración de la nutrición parenteral.....	106
10. Porcentaje de pacientes con hiponatremia en la natremia mínima, percentiles y máxima de todas las determinaciones de natremia de cada uno de los pacientes.....	107
11. Clasificación de los pacientes según la VGS .....	113
12. Clasificación de los pacientes según su valor de IMC .....	113
13. Clasificación de los pacientes por indicación última de la NP.....	114
14. Distribución en rangos según los días de duración de la NP.....	115
15. Distribución por rangos del aporte energético y de macronutrientes ajustado por peso .....	117
16. Análisis de la sueroterapia recibida .....	118
17. Clasificación de los pacientes hiponatémicos según su grado de desnutrición valorado por VGS .....	122
18. Causa última de indicación de la NP en pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP .....	123

19. Frecuencia de otras complicaciones desarrolladas durante la administración de la NP .....	130
--	-----

## ÍNDICE DE TABLAS

1. Valores de los marcadores de desnutrición .....	36
2. Cálculo de necesidades proteicas según el grado de estrés metabólico..	44
3. Ajuste de las necesidades proteicas en insuficiencia renal.....	44
4. Cálculo de aporte energético según el grado de estrés metabólico .....	44
5. Requerimientos diarios de electrolitos .....	46
6. Aportes recomendados de vitaminas .....	47
7. Aportes recomendados de oligoelementos .....	48
8. Tasas de hiponatremia al ingreso y desarrolladas en el hospital en razón de su intensidad.....	66
9. Razón de riesgo para hiponatremia por edad respecto a pacientes menores de 40 años .....	69
10. Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia.....	71
11. Receptores de la ADH y sus efectos sobre la glucemia.....	76
12. Causas de hiponatremia hipovolémica, hipervolémica y euvolémica .....	80
13. Factor de estrés de la enfermedad .....	89
14. Grado de estrés de enfermedad para el cálculo de los requerimientos proteicos .....	89
15. Descriptivo de la situación analítica de los pacientes respecto a las proteínas totales .....	104
16. Comparación de la frecuencia absoluta de hiponatremia según la NaS y según la NaPT .....	108
17. Comparación de la prevalencia de hiponatremia grave según la NaS y según la NaPT .....	108
18. Comparación de la prevalencia de hiponatremia según la NaS y según la NaPT en los distintos percentiles.....	108
19. Valor medio de las distintas natremias, tanto séricas como corregidas por PT.....	108
20. Valor medio de las distintas natremias, tanto séricas como corregidas por PT, de los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la NP .....	109

21. Distribución de los pacientes según su hospital de procedencia .....	111
22. Patologías asociadas a los pacientes del estudio.....	112
23. Características de la NP aportada y datos de los aportes ajustados por kg de peso .....	116
24. Aportes diario de volumen de líquidos y sodio, totales y ajustados por kg de peso .....	119
25. Análisis comparativo de las características de los pacientes que desarrollaron hiponatremia frente a los que no la desarrollaron durante la administración de la NP .....	121
26. Análisis comparativo del aporte diario de sodio, volumen de líquidos, osmolaridad y osmoles, entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan tanto según la NaS como la NaS-PT .....	124
27. Análisis de regresión logística univariante de las variables demográficas, patologías asociadas y estado nutricional en el desarrollo de hiponatremia, tanto con la NaS como con la NaS-PT .....	125
28. Análisis univariante de la influencia de la indicación de la NP en el desarrollo de hiponatremia según los niveles de NaS .....	126
29. Análisis univariante de la influencia de la indicación de la NP en el desarrollo de hiponatremia según los niveles de NaS-PT .....	127
30. Análisis de regresión logística univariante del aporte total de sodio, volumen de líquidos y osmolaridad de la NP en el desarrollo de hiponatremia .....	127
31. Análisis multivariante según los niveles de NaS de los factores que influyen en el desarrollo de hiponatremia .....	128
32. Análisis multivariante según los niveles de NaS-PT de los factores que influyen en el desarrollo de hiponatremia .....	129
33. Frecuencia de otras complicaciones metabólicas desarrolladas durante la administración de la NP .....	130
34. Frecuencia de complicaciones infecciosas desarrolladas durante la administración de la NP .....	131
35. Análisis comparativo de la incidencia de hiperglucemia, complicaciones infecciosas y alteraciones hepatobiliares entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan .....	131
36. Análisis de regresión univariante entre hiponatremia y el resto de	

complicaciones .....	134
37. Análisis multivariante de complicaciones infecciosas datos de NaS.....	137
38. Análisis multivariante de complicaciones infecciosas datos de NaS-PT	138
39. Análisis multivariante de alteraciones hepatobiliares datos de NaS .....	139
40. Análisis multivariante de alteraciones hepatobiliares datos de NaS-PT	140
41. Análisis multivariante de hiperglucemia datos de NaS .....	141
42. Análisis multivariante de hiperglucemia datos de NaS-PT.....	142
43. Análisis multivariante de hipofosforemia datos de NaS .....	143
44. Análisis multivariante de hipofosforemia datos de NaS-PT.....	143

## ABREVIATURAS

Aa	Aminoácidos
ACTH	Hormona adrenocorticotropa
ADH	Hormona antidiurética humana
AMA	American Medical Association
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
ASPEN	American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DHA	Ácido decahexapentanoico
DS	Desviación estándar
dL	Decilitro
EL	Emulsión lipídica
EPA	Ácido eicosapentanoico
g	Gramos
GEB	Gasto energético basal
GER	Gasto energético en reposo
GET	Gasto energético total
HCUV	Hospital Clínico Universitario de Valladolid
IC	Intervalo de confianza
IMC	Índice de masa corporal
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramos
L	Litro

mcg	Microgramos
MI	Método indirecto
MD	Método directo
mEq	Miliequivalentes
mg	Miligramos
ml	Mililitros
mmol	Milimoles
MNA	Mini-Nutritional-Assessment
mOsm	Miliosmoles
N	Nitrógeno
Na	Sodio
NaInS	Natremia intraindividual sérica
NaInS -PT	Natremia intraindividual sérica corregida por proteínas totales
NaS-PT	Natremia sérica corregida por proteínas totales
NaS	Natremia sérica
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NP	Nutrición parenteral
NPT	Nutrición parenteral total
OR	Odds ratio
OsmP	Osmolalidad plasmática
OsmU	Osmolalidad en orina
PT	Proteínas totales
RIC	Rango Intercuartílico
SEEN	Sociedad Española de Endocrinología y nutrición

SIADH	Síndrome de secreción inapropiada de ADH
SRA	Síndrome de realimentación
SRAA	Sistema renina angiotensina-aldosterona
TG	Triglicéridos
VCE	Volumen circulante efectivo
VGS	Valoración global subjetiva

## RESUMEN

### Introducción

La nutrición parenteral (NP) es una modalidad de soporte nutricional especializado que consiste en administrar nutrientes por vía intravenosa en pacientes con tracto gastrointestinal no funcionante con el fin de mantener o restaurar su estado nutricional (2,6). Aunque es un tratamiento útil en la práctica clínica, no está exento de complicaciones. Por ello, es importante seleccionar correctamente a los pacientes candidatos a recibirla. Puede dar lugar a complicaciones mecánicas, metabólicas y/o infecciosas (6). Dentro de las complicaciones metabólicas se encuentran las alteraciones electrolíticas, entre las que destacamos la hiponatremia (nivel plasmático de sodio  $< 135$  mmol/L). Este trastorno no solamente es importante por su elevada prevalencia, sino también por la mayor morbimortalidad que asocia. Son diversos los estudios en los que se ha observado mayor tasa de mortalidad en los pacientes hiponatremicos frente a eunatremicos (34,64,65).

La hiponatremia se produce por una ganancia neta de agua independientemente de la cantidad corporal de sodio (74). En la gran mayoría de las ocasiones, se debe a una hipersecreción no osmótica de la hormona antidiurética (ADH) que evita la eliminación renal de agua libre, con la consecuente dilución del sodio plasmático. Los pacientes con NP pueden presentar un elevado riesgo de desarrollar hiponatremia debido a que en ellos confluyen varias circunstancias que favorecen la secreción no osmótica de la ADH (náuseas, vómitos, dolor, estrés, etc). Además, estos pacientes reciben mayor aporte de líquidos que pueden no ser eliminados adecuadamente por el riñón (72).

Por otra parte, estos pacientes presentan habitualmente niveles bajos de proteínas totales (PT) secundarios a múltiples causas como la cirugía, enfermedades intestinales, desnutrición, etc. Esta hipoproteinemia interfiere en

la determinación del sodio plasmático mediante el método indirecto (MI) de medición de electrolitos. De tal manera, que este método sobreestima la cifra real de natremia (129-131). En estas circunstancias, para evitar infradiagnosticar la hiponatremia, es necesario determinar la natremia por el método directo (MD) de medición de electrolitos o en su defecto corregir la natremia sérica (NaS) por el nivel de PT (128).

Por último, en modelos experimentales se ha objetivado la influencia negativa de la hiponatremia en el metabolismo celular. Principalmente a consecuencia del proceso de adaptación de la célula al edema que genera la hiponatremia. De tal forma, que se han documentado alteraciones en el funcionamiento de los hepatocitos, miocitos y osteocitos/osteoblastos, además de alteraciones neuronales (63,118,119,126,127). Por otra parte, en modelos animales se han observado alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono asociadas a la hiponatremia (118). Así como, también se ha relacionado la hiponatremia con mayor riesgo de infecciones (118,125). En base a lo previamente expuesto, la hiponatremia podría influir en el desarrollo de otras complicaciones asociadas a la NP, como son la hiperglucemia, las alteraciones hepatobiliares, la hipofosforemia y las complicaciones infecciosas.

## **Objetivos**

El objetivo principal de este estudio es conocer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes con NP. Uno de los objetivos secundarios es conocer la diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la NaS y la NaS corregida por el valor de las PT. Otro de los objetivos secundarios es describir cómo influyen las características demográficas, situación nutricional, indicación y composición de la NP en el desarrollo de la hiponatremia. El último de los objetivos secundarios es analizar si la hiponatremia influye en el resto de complicaciones metabólicas (principalmente hiperglucemia, hipofosforemia y alteraciones hepatobiliares) y en las complicaciones infecciosas.

## **Materiales y métodos**

Estudio multicéntrico prospectivo en el que participaron un total de 19 hospitales españoles, coordinados desde el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se seleccionaron pacientes ingresados en planta de hospitalización (no críticos) a los que se inició una NP durante el periodo del estudio (1/06/2015 y 29/02/2016). Se recogieron variables demográficas, clínicas, analíticas, datos antropométricos, valoración nutricional, composición e indicación de la NP. El diseño fue valorado y aprobado por el comité de ética del hospital coordinador. El análisis estadístico se realizó con la versión 15 del SPSS para Windows.

## **Resultados**

Se incluyeron un total de 543 pacientes (60,2% varones, mediana de edad 67 años). Presentaron hiponatremia ( $< 135$  mmol/L) al inicio de la NP el 14,2% de los pacientes. Desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP el 18,2%. De forma global, presentaron hiponatremia durante el periodo de estudio el 29,8% de los pacientes.

Más del 90% de los pacientes presentaron hipoproteinemia (PT  $< 6,5$  g/dL). Por tanto, al corregir el valor de NaS por el valor de las PT, el porcentaje de pacientes hiponatémicos aumentó de manera estadísticamente significativamente a 42,6% al inicio de la NP, 51,8% durante la administración de la NP y 72,4% de forma global. Por tanto, ante ausencia de corrección de la NaS por el valor de las PT son infradiagnosticados de hiponatremia hasta un 42,6 % de los pacientes.

Respecto a la influencia de la composición de la NP en el desarrollo de hiponatremia, no se obtuvo una relevancia clínicamente significativa del volumen total de líquidos, cantidad total de sodio y osmoles aportados. Por otro lado, se observó que el género femenino y la desnutrición asociada a enfermedad influyeron en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP, [OR 2,2 (1,4-3,6)] y [OR 2,2 (1,3-3,9)], respectivamente. La relación de riesgo se mantuvo tras corregir por edad, comorbilidades previas e indicación de la NP.

Otras complicaciones asociadas a la administración de la NP durante el estudio fueron: 43,8% hiperglucemia, 27,1% alteraciones hepatobiliares, 23,8% complicaciones infecciosas, 18% hipofosforemia, 8,3% hipopotasemia. La persistencia de hiponatremia en al menos el 25% de las natremias, se asoció con mayor riesgo de hiperglucemia [OR 1,84 (1,10-3,08)] y complicaciones infecciosas [OR 2,14 (1,35-3,40)], tras ajustar por otros factores de confusión.

## **Conclusiones**

La hiponatremia es una complicación electrolítica frecuente en los pacientes adultos no críticos que reciben NP, afectando a casi un tercio de los pacientes.

Dado el elevado porcentaje de paciente con hipoproteinemia, la corrección del valor de la NaS (determinado por MI de determinación de electrolitos) por el valor de las PT permite diagnosticar un 42,6% más de casos de hiponatremia, y evita infraestimar el valor de la NaS en 3 mmol/L.

El desarrollo de hiponatremia fue independiente del volumen total de líquidos, cantidad total de sodio y osmoles aportados tanto por la NP como por la sueroterapia extra a la misma.

El género femenino y la desnutrición grave se han identificado como factores de riesgo de desarrollar hiponatremia en los pacientes con NP.

El desarrollo de complicaciones infecciosas e hiperglucemia fue más frecuente en los pacientes con persistencia de hiponatremia en el 25% de la natremias, tras corregir por varios factores de confusión.

## 1. INTRODUCCIÓN A LA PRESENTE TESIS DOCTORAL

Una de las actividades del Servicio de Farmacia Hospitalaria es la validación, elaboración, seguimiento y control de calidad de las nutriciones parenterales. Los pacientes que reciben este soporte, con frecuencia desarrollan complicaciones metabólicas. Entre ellas, la más frecuente y estudiada es la hiperglucemia, seguida muy probablemente de la hiponatremia. Sin embargo, de esta última apenas se disponen de estudios en la literatura. Aun así, en nuestra práctica clínica diaria se ha constatado una elevada frecuencia de este trastorno. Hallazgo de gran interés, dado que la hiponatremia se asocia a una mayor morbimortalidad.

Generalmente, la hiponatremia se produce por una alteración en los mecanismos que regulan el metabolismo del agua, habitualmente por una disminución de la capacidad renal de eliminar agua libre (antidiuresis). En la mayoría de las ocasiones la antidiuresis es consecuencia de un incremento no osmótico de la hormona antidiurética (ADH). Este aumento puede estar causado por estímulos fisiológicos (estrés postquirúrgico, dolor, náuseas, etc) o por una secreción no fisiológica e inapropiada de la ADH. La combinación de la elevación de la ADH con un mayor aporte de líquidos, producen un descenso de la natremia, con la aparición o la exacerbación de la hiponatremia. El cuadro anteriormente descrito es frecuente en los pacientes hospitalizados y, posiblemente, más aún en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral, debido al incremento de aporte de líquidos por la nutrición. Además, en ocasiones estos pacientes tienen pérdidas corporales de sodio (fístulas, náuseas, etc) que pueden exacerbar la hiponatremia. A pesar de esto, no se conoce la prevalencia real de hiponatremia en este grupo de pacientes, ni tampoco los factores que influyen en su desarrollo.

Como farmacéutico, es importante conocer si la fórmula de la nutrición parenteral influye en el desarrollo de esta alteración electrolítica. Así como, identificar las

características intrínsecas del paciente que pueden alertarnos del riesgo de presentar hiponatremia. Estas dos hipótesis, me surgieron durante mi rotación en la sección de elaboración de nutrición parenteral del servicio de Farmacia Hospitalaria. Ambas hipótesis y algunas más acerca del tema se reforzaron tras mi participación en la publicación de uno de los estudios retrospectivos sobre hiponatremia en nutrición parenteral realizados por la Dra. Gómez Hoyos, *“Hyponatremia in patients receiving parenteral nutrition: the importance of correcting serum sodium for total proteins. The role of the composition of parenteral nutrition in the development of hyponatremia”* (documento adjunto en el apartado anexos de la presente tesis doctoral).

Por todo lo expuesto previamente y debido a la ausencia de trabajos en este campo, a excepción de un par de estudios retrospectivos publicados recientemente, surgió la idea de elaborar el presente trabajo. Para ello, durante mi periodo de formación como Farmacéutico Interno Residente en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Clínico de Valladolid, contacté con el servicio de Endocrinología y Nutrición del mismo. En dicho servicio, el Dr. Daniel de Luis y la Dra. Emilia Gómez Hoyos, estaban en ese mismo periodo de tiempo coordinando un estudio multicéntrico sobre hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral, en el que participaban otros 18 centros hospitalarios a nivel nacional. El trabajo, a su vez estaba avalado por el área de nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. El Dr. Luis y la Dra. Gómez Hoyos, me proporcionaron los datos necesarios del estudio multicéntrico para dar respuesta a dos de mis hipótesis, previamente planteadas. Así como, conocer la prevalencia real de hiponatremia en estos pacientes y su influencia en el desarrollo de otras complicaciones asociadas a la nutrición parenteral.

En la primera parte, antecedentes y estado actual del tema, se exponen los aspectos más relevantes de la nutrición artificial por vía parenteral y sus complicaciones. A continuación, se hace una revisión de la fisiología del agua y del sodio junto a la fisiopatología, epidemiología, morbimortalidad, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. Posteriormente se plantean la hipótesis y los objetivos, así como la metodología.

Los resultados muestran de forma sistemática los hallazgos más relevantes en base a los objetivos propuestos, y estos se discuten a continuación. Finalmente, se enumeran las conclusiones más relevantes, en función de los objetivos planteados inicialmente.

## 2. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

### 2.1 NUTRICIÓN PARENTERAL

#### 2.1.1 Definición

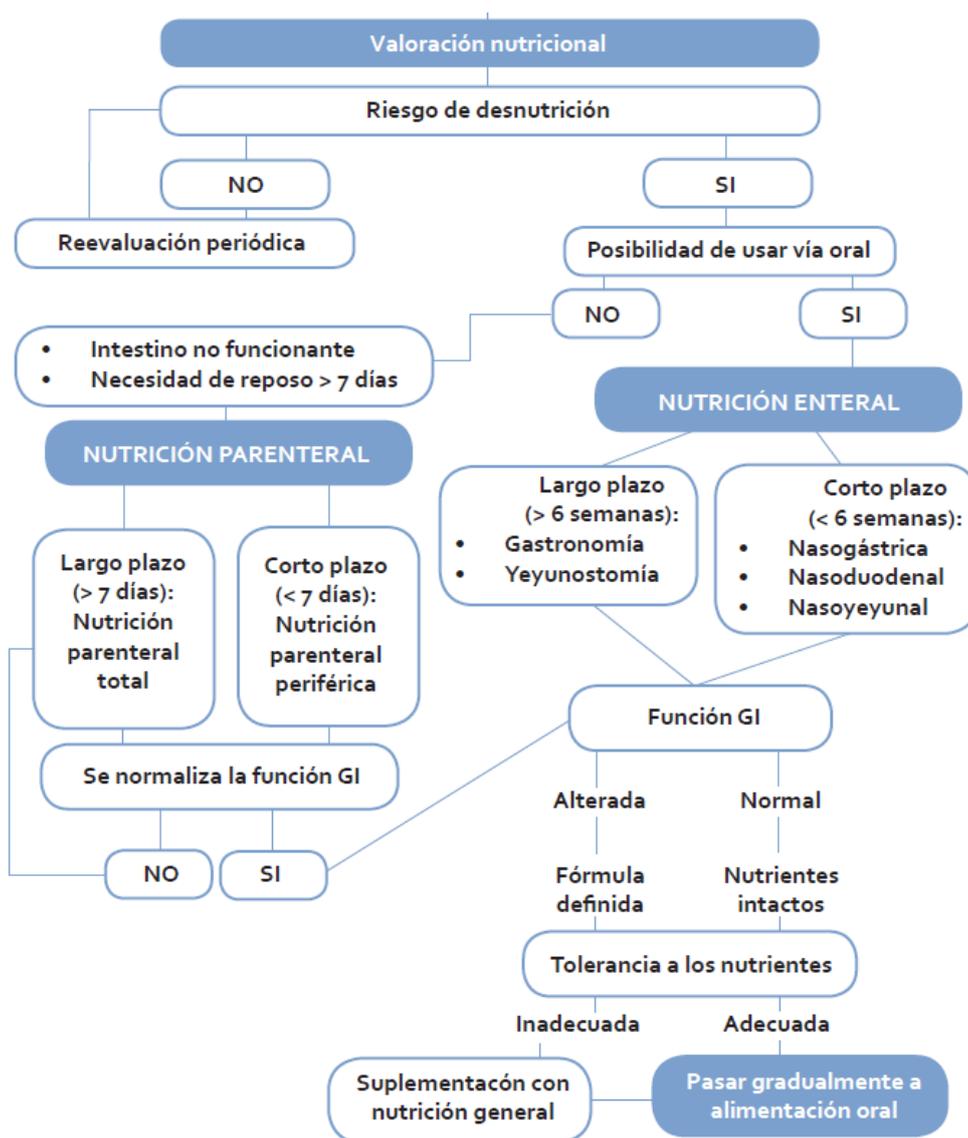
La nutrición artificial está indicada en aquellos pacientes en los que la alimentación convencional no es posible o no cubre los requerimientos nutricionales.

La nutrición artificial comprende la nutrición enteral (NE), la nutrición parenteral (NP) y la nutrición mixta (combinación de ambas). Todas ellas tienen el mismo objetivo: mantener o restaurar el estado nutricional, ya que la malnutrición implica mayor riesgo de complicaciones, retraso en la recuperación de la enfermedad y mayor mortalidad.

- La NE emplea fórmulas químicamente definidas utilizando la vía digestiva, por vía oral o por sonda.
- En la NP se aportan soluciones de macro y micronutrientes directamente al torrente circulatorio.

En general, es de elección la NE frente a la NP porque es más fisiológica, más sencilla, con complicaciones de menor gravedad que la NP, manteniendo el tropismo intestinal y el efecto barrera del sistema inmunitario de la pared intestinal (1).

Por lo tanto, la NP está indicada cuando es necesario un soporte nutricional y está contraindicado el uso de NE o la NE no es tolerada de forma adecuada (2). En la figura nº1 se muestra un algoritmo de decisión entre un tipo u otro de nutrición.



**Figura nº 1:** Algoritmo de decisión del soporte nutricional. *Adaptada del Manual de Nutrición del Hospital de la Fe (Valencia).*

La NP es una modalidad de soporte nutricional especializado que supone la administración de nutrientes por vía intravenosa en aquellos pacientes que tienen alterado el tracto gastrointestinal y/o son incapaces de mantener un estado nutricional adecuado. Su finalidad es permitir el reposo del aparato digestivo en aquellos pacientes en los que esté indicado y mantener un adecuado estado nutritivo que ayude a la resolución de la enfermedad de base (3).

La NP debe aportar todos los nutrientes esenciales: agua, hidratos de carbono, grasas, proteínas, minerales, vitaminas y oligoelementos. Será necesario

aportarlos en forma elemental, ya que se obvia el paso por el aparato digestivo y el filtro hepático (1).

Las fórmulas de NP son mezclas complejas que contienen glucosa, lípidos, aminoácidos (aa), electrolitos, oligoelementos y vitaminas en un volumen determinado según las características del individuo. Se deben diseñar para alcanzar los requerimientos nutricionales de cada paciente. Además, su composición también está condicionada por la estabilidad y compatibilidad de las mezclas, dado que determinados nutrientes pueden presentar incompatibilidades físico-químicas entre sí, lo que puede provocar precipitaciones y pérdidas de actividad. Por ello, es necesario valorar las interrelaciones entre los distintos componentes de la NP antes de elaborarla (4).

La NP puede elaborarse en la propia farmacia del hospital o se puede adquirir en forma de bolsas ya preparadas por la industria farmacéutica. Las fórmulas de NP elaboradas en los servicios de farmacia hospitalarios pueden ser estandarizadas, cuya ventaja principal es la disminución del número de errores en su elaboración, o individualizadas para pacientes cuya situación clínica requiere la modificación de las cantidades de nutrientes normalmente recomendadas (4).

La preparación debe realizarse de forma aséptica en cabinas de flujo laminar horizontal. Con esto se pretende reducir las posibilidades de contaminación bacteriana, dado que las mezclas nutritivas son excelentes medios de cultivo para los microorganismos (1).

La elaboración de la bolsa de NP está precedida por la estimación de los requerimientos nutricionales del paciente (4).

De forma general, en el ámbito hospitalario la NP debe administrarse a ritmo constante las 24 horas del día, con objeto de evitar cambios bruscos en la volemia, osmolaridad, glucemia y demás valores biológicos, por lo que debe ser administrada con bomba de perfusión y su inicio debe ser gradual a lo largo de 2-3 días (3).

### **2.1.2 Tipos de nutrición parenteral**

#### **Según la vía de administración**

Según la vía de administración la NP puede ser central (administración por una vía central) o puede ser periférica (administración por una vía periférica).

La elección del acceso más apropiado para la NP depende de varios factores: antecedentes vasculares del paciente, anatomía venosa, enfermedades subyacentes, estado de coagulación, duración prevista de la NP, medio en el que se va a administrar (hospitalario frente a otros), etc (1).

La vía periférica se utilizará sólo cuando la osmolaridad de la solución lo permita, debiendo ser inferior a 900 mOsm/L, y su pH debe estar entre 6,0-7,4. Esto normalmente limita los aportes proteicos y calóricos y condiciona un elevado aporte de volumen, por lo que no puede emplearse en pacientes con alteraciones del balance hídrico, ni en los que presentan insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o descompensación hidrópica. No obstante, puede ser útil en pacientes con buen estado nutricional, necesidades calóricas y proteicas no muy elevadas, sin restricción de volumen y durante corto periodo de tiempo (no superior a cinco o siete días), como fase intermedia entre NP central y NE, también como suplemento de ésta cuando se considere insuficiente, así como en el preoperatorio y post-operatorio inmediato en paciente no complicado.

El acceso venoso central es de elección siempre que sea posible. Requiere la implantación de un catéter en una vena de grueso calibre cuyo mantenimiento y manipulación debe realizarse con unas normas estrictas de asepsia. Los catéteres insertados percutáneamente en la vena cava superior son la vía de elección para la administración de la NP. La vena cava superior puede cateterizarse a través de las venas basilíca, cefálica, yugular externa, yugular interna y subclavia (5).

#### **Según los aportes nutricionales de la NP**

Atendiendo a si cubre o no todos los requerimientos nutricionales del paciente, la NP se clasifica en:

- NP total (NPT): administración total de los requerimientos nutricionales de los pacientes por vía parenteral.
- NP parcial: administración de nutrientes que cubren sólo una parte de los requerimientos del paciente.

### **2.1.3 Indicaciones y contraindicaciones de la NP**

El desarrollo actual de dispositivos para el aporte de NE y la estandarización de las fórmulas para su aporte por vía digestiva ha reducido sensiblemente las indicaciones del soporte nutricional por vía intravenosa. La NP queda limitada para aquellas situaciones en las que el tracto gastrointestinal es inaccesible o está severamente afectado, siendo imposible utilizarlo para cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes, siempre que esta situación se prevea que pueda prolongarse durante más de 7 días en pacientes normonutridos o más de 5 días en pacientes desnutridos severos y/o con importante estrés metabólico (4,6).

#### Indicaciones exclusivas y/o prioritarias de la NP

-Dificultad o incapacidad para utilizar el tracto digestivo:

- Post-operatorio inmediato de:
  - Cirugía mayor digestiva (gastrectomía total, esofagectomía, duodeno-pancreatectomía, colectomía total por colitis ulcerosa o por enteritis rádica, cistectomía).
- Complicaciones en el post-operatorio (Íleo paralítico, dehiscencia de sutura, peritonitis, fístulas digestivas, etc).
- Obstrucción del aparato digestivo, de tipo benigno o neoplásico
- Fallo intestinal: síndrome de malabsorción, síndrome de intestino corto, etc.

-Necesidad de reposo del tubo digestivo:

- Pancreatitis aguda, enfermedad inflamatoria intestinal severa.
- Intolerancia o no mejoría clínica con la nutrición enteral.
- Coadyuvante de la quimioterapia y/o radioterapia.

- Desnutrición severa tipo kwashiorkor.
- Politraumatizados con trauma abdominal asociado: puede estar aconsejado la administración mixta parenteral/enteral (1,3,4).

En el estudio observacional retrospectivo realizado por Herranz et al., en el Hospital Universitario de Guadalajara se analizaron 312 episodios de NP; la indicación inmediata que justificó el soporte nutricional con NP fue íleo post-quirúrgico en el 53,8% de los episodios, obstrucción intestinal en el 14,1%, íleo no quirúrgico en el 12,5%, fístula intestinal en el 4,8%, mucositis severa o intolerancia a la NE en el 3,8% de los casos, hemorragia digestiva (alta y baja) en el 2,8% y otros motivos en el 8,2% restante (7).

Badia-Tahull et al. en 2012 llevaron a cabo un estudio prospectivo de cohortes con 80 pacientes con NP, las indicaciones que motivaron el inicio de la NP fueron: 35% íleo post-quirúrgico, 21,3% oclusión gastrointestinal, 11,3% fístula intestinal, 32,5% otros(8).

En el estudio prospectivo de Llop-Talleron et al. realizado con 40 pacientes, la indicación más frecuente para el inicio de la NP también fue íleo parálítico (36,4%) (9).

#### Contraindicaciones de la NP (1)

- Enfermos previamente bien nutridos sin agresión metabólica importante, cuyo ayuno estimado es inferior a 7 días.
- Íleo gástrico post-quirúrgico.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Enfermos terminales o con pronóstico no mejorable con soporte nutricional agresivo (esperanza de vida menor de 3 meses).
- Pacientes con vía digestiva normofuncionante y con sus necesidades nutricionales, calóricas y proteicas, cubiertas con la NE.
- Cuando el paciente o el representante legal rechacen la intervención.

#### **2.1.4 Valoración del estado nutricional: diagnóstico de desnutrición**

La desnutrición relacionada con la enfermedad es una patología frecuente, infradiagnosticada e infratratada en todos los niveles asistenciales. Sin embargo, sus consecuencias tienen costes elevados para los sistemas sanitarios.

La desnutrición es muy prevalente en los hospitales y se asocia con un riesgo incrementado de complicaciones durante el ingreso, mayor tiempo de estancia hospitalaria, mayores tasas de reingresos prematuros, aumento de la susceptibilidad individual a las infecciones, disminución de la calidad de vida de los pacientes, y, en definitiva, un aumento tanto de la morbilidad y mortalidad como de los costes sanitarios (10).

Se puede definir la desnutrición como una situación clínica provocada por un déficit de nutrientes que puede deberse a una ingesta inadecuada, al incremento de las pérdidas o al aumento de los requerimientos nutricionales. La desnutrición aumenta durante la estancia hospitalaria por múltiples factores. Por un lado, la propia enfermedad del paciente puede llevar asociada una ingesta inadecuada de nutrientes por anorexia, dificultad para ingerir alimentos, problemas de masticación, disfagia, mucositis o falta de autonomía para comer. Aunque también pueden añadirse la dificultad en la digestión o en la absorción de los alimentos o, incluso, el aumento de los requerimientos nutricionales, por estrés metabólico o por existir pérdidas de nutrientes. Por otro lado, determinados procesos diagnósticos o terapéuticos pueden contribuir al desarrollo de la desnutrición, por estar indicado el ayuno para la realización de determinadas exploraciones, por encontrarse el paciente en el período post-operatorio o por requerir reposo digestivo como parte del tratamiento de determinadas situaciones fisiopatológicas (10).

En España, la prevalencia de desnutrición de los pacientes hospitalizados se estima entre el 30% y el 50% incrementándose cuanto mayor es el tiempo de estancia hospitalaria (10).

El estudio PREDYCES (Prevalencia de la Desnutrición Hospitalaria en España y sus Costes Asociados), que ha evaluado la situación de 1.707 pacientes en 31 hospitales de los distintos niveles de atención hospitalaria representativos de todo el sistema sanitario español, ha puesto de manifiesto que la prevalencia de desnutrición hospitalaria en España, utilizando como método de cribado el

Nutritional Risk Screening Test (NRS-2002), es del 23,7%. Esta prevalencia alcanza un 37 % en los pacientes mayores de 70 años. La edad (sujetos mayores de 70 años), el sexo femenino, la presencia de enfermedad oncológica, diabetes mellitus y disfagia, y la polimedicación son los principales factores asociados a la presencia de desnutrición hospitalaria (11).

En varios hospitales de Castilla y León se llevó a cabo un estudio multicéntrico con 213 pacientes. En dicho estudio, se observó una prevalencia de desnutrición del 23,9% en los pacientes hospitalizados, y, además, que el 50,2% de los pacientes estaban en riesgo de desnutrición según el test de valoración del estado nutricional Mini-Nutritional-Assessment (12).

En otro estudio multicéntrico con 400 pacientes, se compararon varios métodos de detección de desnutrición, y se observaron tasas de desnutrición al ingreso hospitalario que van del 34,5% al 58,5% según el método empleado (13). Las consecuencias y/o repercusiones de la desnutrición son múltiples y de gran relevancia clínica, ya que afectan al sistema inmunitario, al tracto gastrointestinal, al sistema endocrino y metabólico y a la función cardiorrespiratoria. También afecta a los procesos de cicatrización y curación de heridas. Todo esto se ve reflejado en un incremento de la estancia hospitalaria y del coste económico de la asistencia hospitalaria de hasta un 60% en los pacientes desnutridos con respecto a los normonutridos (14).

Diversos estudios retrospectivos sugieren que la intervención nutricional precoz tiene beneficios significativos en la evolución clínica del paciente, con un acortamiento de la estancia hospitalaria y una reducción de costes (14).

### Sistemas de detección de la desnutrición

La valoración nutricional es el primer eslabón del tratamiento nutricional. Su principal objetivo es identificar a aquellos pacientes desnutridos o en riesgo de desarrollar desnutrición, que pueden beneficiarse de un tratamiento nutricional. En el proceso de valoración nutricional pueden diferenciarse dos fases: en la primera se realiza el cribado del riesgo nutricional o identificación de los pacientes con problemas nutricionales y, posteriormente, se lleva a cabo la valoración nutricional propiamente dicha que se encarga de identificar, clasificar y cuantificar el problema nutricional (15).

Existe una gran diversidad de herramientas de valoración y cribado nutricional, y no existe un consenso internacional sobre cuál es la mejor herramienta para determinar el estado nutricional (16).

Generalmente la valoración nutricional se realizará cuando tras el cribado nutricional se identifica a algún paciente en riesgo nutricional. En ella se emplean diversas herramientas, descritas a continuación.

a. Historia clínica y dietética

La historia clínica nos identificará a pacientes que tienen incrementado el riesgo de desnutrición. Debe recoger los siguientes datos: demográficos, enfermedades previas y actuales, historia familiar, situación socioeconómica, fármacos, tóxicos y una revisión por órganos y sistemas.

La historia dietética nos identifica aspectos cuantitativos y cualitativos de la ingesta: intolerancias alimentarias, estado del apetito, estado de la dentición, alteraciones de la masticación y/o deglución, patrón de la ingesta, etc (17,18).

b. Exploración física y medidas antropométricas

El examen físico deberá valorar el aspecto general (incluyendo masa muscular y tejido adiposo), estado de hidratación, nivel de conciencia y autonomía, aspectos higiénicos, temperatura corporal, edemas, coloración de piel y mucosas, etc. La presencia de signos y síntomas secundarios a la desnutrición sólo está presente cuando la deprivación nutricional es importante: piel seca, estomatitis y glositis, hiperqueratosis folicular, edemas, deshidratación, etc (17,18).

**Peso corporal, talla e índice de masa corporal**

Son parámetros importantes, aunque poco sensibles para la detección precoz de desnutrición si se evalúan de forma estática (19). En ellos se basa el cálculo de los requerimientos energéticos.

El **índice de masa corporal** (IMC) se calcula mediante la fórmula: peso (kg)/talla<sup>2</sup>(m). La OMS en 1998 determinó como rango deseable en adultos hasta los 65 años un IMC de 18,5 a 24,9 kg/m<sup>2</sup>. Aunque la desnutrición puede ocurrir con cualquier IMC, los individuos con un IMC extremadamente bajo tienen un mayor riesgo de desnutrición. Los ancianos con IMC < 22 tienen mayor riesgo

de complicaciones y mortalidad, por lo que el punto de corte debería ser 22 en pacientes mayores de 65 años (20).

### **Peso habitual y pérdida ponderal**

Es muy importante conocer la pérdida de peso respecto del habitual, en relación con un período de tiempo determinado. El porcentaje de pérdida de peso se calcula con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ pérdida de peso} = [\text{peso habitual (kg)} - \text{peso actual (kg)} / \text{peso habitual}] \times 100$$

Se considera una pérdida peso grave cuando se pierde más del 5 % del peso en 1 mes o más del 7,5 % del peso en 3 meses o más del 10 % del peso habitual en 6 meses (17).

Una pérdida de peso no intencionada es un indicador bien validado de desnutrición, incluyéndose este parámetro en la mayor parte de los test de cribado nutricional. El peso debería medirse al ingreso en todos los pacientes y monitorizarse periódicamente durante la estancia hospitalaria (21).

### **Mediciones y pliegues subcutáneos**

Existen una serie de medidas como la circunferencia del brazo o los pliegues cutáneos (tricipital, bicipital, suprailíaco y subescapular), que pueden aportarnos información sobre los compartimentos muscular y graso. El más utilizado en la clínica es la medida del espesor del pliegue cutáneo del tríceps (17).

#### **c. Determinaciones de laboratorio (17,18)**

Incluyen la medición de proteínas plasmáticas, cálculo del balance nitrogenado y medición de elementos traza, vitaminas y electrolitos.

### **Proteínas plasmáticas**

Las proteínas plasmáticas más utilizadas en la valoración nutricional son la albúmina, la prealbúmina y la transferrina.

- **Albúmina.** Es la proteína más abundante en la sangre, su síntesis es hepática y su vida media de 18-20 días. Sus niveles séricos se correlacionan con el estado nutricional y tiene utilidad especialmente como marcador pronóstico. Su larga vida media le resta utilidad como marcador de respuesta del tratamiento a corto plazo. Su descenso no es

específico de desnutrición, ya que puede disminuir en patología inflamatoria, post-cirugía, quemaduras, pérdidas gastrointestinales, insuficiencia hepática, síndrome nefrótico, ascitis e insuficiencia cardiaca congestiva, sin indicar alteración visceral proteica. Por el contrario, pacientes con desnutrición relacionada con el ayuno (ejemplo: anorexia nerviosa) pueden presentar niveles normales.

- **Prealbúmina.** Vida media 2-3 días. Los valores están alterados en situaciones de estrés metabólico agudo y se elevan en la insuficiencia renal. En pacientes con función renal conservada, se considera normal a partir de 20 mg/dL; en cambio, en pacientes con insuficiencia renal crónica, valores menores de 30 mg/dL ya son indicativos de desnutrición (22).

Los valores de albumina y prealbúmina deben ser evaluados con cautela dado que son reactantes de fase aguda negativos. Se ha descrito que los niveles plasmáticos de albúmina y prealbúmina son indicadores de la actividad inflamatoria. Su evolución es un signo fiable de si esta actividad está disminuida o incrementada en pacientes con enfermedad aguda o crónica. Sus niveles se asocian con el desarrollo de complicaciones y mortalidad en pacientes hospitalizados a corto (23) y largo plazo (24,25).

### **Otras determinaciones**

La concentración de **colesterol** y **triglicéridos** se encuentra disminuida ante situaciones de desnutrición. En la malnutrición el sistema inmunitario se ve afectado con reducción en el número de **linfocitos** circulantes; aunque este parámetro tiene un valor limitado porque existen muchas causas que pueden alterarlo (VIH, enfermedades hematológicas, etc)(18).

**Tabla nº1:** Valores de los marcadores de desnutrición. *IMC: Índice de masa corporal; VGS: Valoración Global Subjetiva.*

Parámetro	Valor Normal	Desnutrición Leve	Desnutrición Moderada	Desnutrición Severa
<b>IMC</b>	18,5 - 25	17 - 18,4	16 - 16,9	<16
<b>Albúmina (g/dL)</b>	3,6 - 4,5	2,8 - 3,5	2,1 - 2,7	<2,1
<b>Prealbúmina (mg/dL)</b>	18 - 28	15 - 18	10 - 15	<10
<b>Linfocitos (cél/mm<sup>3</sup>)</b>	>2.000	1.200 - 2.000	800 - 1.200	<800
<b>Colesterol (mg/dL)</b>	≥180	140 - 179	100 - 139	<100
<b>VGS</b>	A	B	C	C

d. Test de valoración del estado nutricional

Existen distintos test para valorar el estado nutricional, a continuación, se describen dos de ellos habitualmente empleados en la práctica clínica:

**Cuestionario Mini-Nutritional-Assessment (MNA)**

Es una herramienta de uso sencillo, no invasiva y validada, que se diseñó para ser utilizado por profesionales sanitarios y que puede emplearse tanto en el cribado como en la evaluación del estado nutricional de los pacientes ancianos (26). Se puede utilizar en el medio ambulatorio, hospitalario, o en pacientes institucionalizados. La clasificación de los mismos indica si están bien nutridos o presentan riesgo de desnutrición, pero no determina una escala del riesgo. El MNA consta de 18 ítems, entre los cuales se incluyen medidas antropométricas (IMC, circunferencia del brazo y de la pierna y pérdida de peso), combinadas con un cuestionario en relación a la ingesta dietética (número de comidas que realiza diariamente de forma habitual, ingesta de comida y bebida y la autonomía para la alimentación), una evaluación global (el estilo de vida, la medicación, la movilidad, la presencia de estrés, demencia o depresión) y una autoevaluación (autopercepción de la salud y la nutrición). Consta de un componente de cribado con 6 preguntas iniciales, con una puntuación máxima de 14 puntos. Si se obtienen menos de 12 puntos, el paciente tiene riesgo nutricional y deberá cumplimentar el resto del cuestionario, que es la fase de evaluación, con una puntuación máxima de 16 puntos. De la suma obtenida del cribado más la de la evaluación, se obtendrá la puntuación del MNA (27).

La puntuación que se obtiene clasifica a los individuos en 3 grupos:

- Bien nutridos: la puntuación es mayor de 23,5.
- Riesgo de desnutrición: la puntuación comprende entre 17,5 y 23,5.
- Desnutrición: la puntuación es menor de 17,5.

En los estudios de evaluación del MNA se ha verificado que en los pacientes que residen en su domicilio, este test permite detectar el riesgo de desnutrición y el tipo de estilo de vida asociado mientras el sujeto todavía tiene un IMC y niveles de albúmina plasmática dentro de la normalidad. En pacientes ambulatorios y hospitalizados, el MNA puede ser útil como predictor de los resultados en salud y de los costes asociados. En pacientes dependientes e institucionalizados, la puntuación que se obtiene está relacionada a las condiciones de vida de dichos pacientes, el patrón de alimentación y las enfermedades crónicas, permitiendo con ello una intervención dirigida a la mejora de las mismas (26).

El MNA se caracteriza también por tener una buena correlación con los indicadores objetivos del estado nutricional (albúmina, IMC, vitaminas, ingesta calórica) (26).

### **Valoración global subjetiva (VGS)**

La valoración global subjetiva es un método clínico de valoración del riesgo nutricional a través de la historia clínica y la exploración física. Fue descrita por primera vez por Detsky en 1987. En su inicio se desarrolló para valorar el estado nutricional en pacientes quirúrgicos preoperatorios (28).

Combina datos de la historia clínica con hallazgos del examen físico. Los datos obtenidos de la historia clínica involucran cinco elementos en forma de preguntas formuladas al paciente. El primer elemento es la evaluación de la pérdida ponderal durante los seis meses previos a la hospitalización. Si es menor del 5% se considera “leve”, entre 5 y 10% como, “potencialmente significativa”, y mayor de 10% como “definitivamente significativa”. El segundo elemento es la ingesta actual, en comparación con la dieta habitual del paciente. Los enfermos se clasifican en ingesta normal o anormal, y se evalúa también la duración y grado de consumo anormal. El tercer elemento es la presencia de síntomas gastrointestinales con impacto nutricional (anorexia, náuseas, vómitos o diarrea).

Se consideran significativos si ocurren a diario o durante más de dos semanas. El cuarto y quinto elementos de la historia clínica son la capacidad funcional o gasto energético del paciente, así como el estrés metabólico debido a la enfermedad actual.

Dentro del examen físico, se evalúa: pérdida de grasa subcutánea (tríceps, tórax), pérdida de masa muscular (cuádriceps, deltoides), edema (tobillo, sacro) y ascitis. De lo anterior, la exploración física se califica como: normal, leve, moderada o grave.

En base a los resultados obtenidos de la historia clínica y la exploración física, se clasifica el estado nutricional del paciente en una de las siguientes categorías:

A: pacientes con un adecuado estado nutricional.

B: sospecha de desnutrición o desnutrición moderada (pérdida de peso 5-10% en seis meses, reducción de ingesta en dos semanas y pérdida de tejido subcutáneo).

C: pacientes que presentan una desnutrición grave (pérdida de peso mayor del 10% en seis meses, con edema y pérdida severa de tejido subcutáneo y muscular).

La desnutrición identificada mediante VGS se ha asociado con un incremento de la estancia hospitalaria, de la tasa de reingresos, de los costes de hospitalización y de la mortalidad en pacientes hospitalizados, tanto a corto como a largo plazo (29–31).

Es una herramienta simple, segura, barata y ampliamente utilizada. Como herramienta de valoración del estado nutricional, ha demostrado ser mejor predictor de mortalidad que el IMC y los parámetros bioquímicos (albúmina y prealbúmina) (31).

### **2.1.5 Cálculo de los requerimientos energéticos (1)**

Una vez concluida la valoración nutricional se debe proceder a decidir cuál es el soporte nutricional más adecuado y a calcular los requerimientos nutricionales. Los requerimientos energéticos de los pacientes hospitalizados oscilan, por lo general, entre 25-40 kcal/kg/día, pero siempre deben individualizarse. También pueden calcularse por calorimetría indirecta o mediante varias ecuaciones, siendo la más utilizada la de Harris-Benedict. Para su cálculo, normalmente se

utiliza el peso ideal, pero en caso de pacientes obesos, es más adecuado utilizar el peso ajustado, para evitar cálculos de requerimientos nutricionales excesivamente bajos.

**Gasto Energético Total (GET):** Gasto energético en Reposo (GER) o gasto energético basal (GEB) x Índice de Actividad Física x Factor de Estrés.

**Gasto Energético en Basal (GEB) o Gasto Energético en Reposo (GER):** el GEB es la tasa metabólica necesaria para mantener las funciones vitales en reposo absoluto, encamado, después de al menos 12 horas de ayuno y en ambiente térmicamente neutro. Se trata de una medida en condiciones experimentales, por ello, para el cálculo de los requerimientos energéticos suele emplearse el GER que es una medida más real. El GER también se mide en estado de ayuno (al menos 5 horas), y permite algo de actividad (vestirse, caminar, etc) (32). En la literatura se pueden encontrar varias ecuaciones predictivas para estimar el GER. La mayoría de estas ecuaciones se desarrollaron a partir de individuos sanos mediante análisis de regresión, utilizando el gasto energético calculado por calorimetría indirecta como variable dependiente, y como variables independientes el peso, la edad, el género y la altura.

A continuación, se describe la ecuación del GER empleada en el desarrollo del presente estudio.

**Ecuación de Harris-Benedict para el cálculo del GER:**

Varones =  $66,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (6,76 \times \text{edad})$

Mujeres =  $665,1 + (9,6 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{talla en cm}) - (4,68 \times \text{edad})$

**Índice de Actividad Física:**

Paciente encamado: 1,0.

Paciente sentado: 1,2

Paciente que deambula o realiza actividades: 1,3

**Factor de Estrés:**

Cirugía mayor: 1,1-1,2

Infección moderada: 1,2

Politraumatismo: 1,4-1,5

Sepsis: 1,2- 1,7

Quemaduras: 1,5-2

### **2.1.6 Composición de la nutrición parenteral**

Teniendo en cuenta que el objetivo último de la NP es el mantenimiento de un adecuado estado nutricional, ésta debe proporcionar al organismo todos los nutrientes necesarios y en la cantidad adecuada. Dichos nutrientes se clasifican en tres grandes grupos: fuente calórica, fuente proteica y micronutrientes. La primera la componen hidratos de carbono y lípidos; la segunda se administra con mezclas de aminoácidos (aa) y se cuantifica en gramos de nitrógeno (N); mientras que la tercera se compone de minerales, oligoelementos y vitaminas (3).

#### **1. Hidratos de carbono**

Los carbohidratos son la fuente principal de energía de la NP, constituyen aproximadamente el 50-60% de las calorías no proteicas administradas. Los requerimientos de hidratos de carbono son similares para los sujetos sanos y enfermos, aproximadamente 4-5 g/kg/día (5). Se recomienda que el aporte sea superior a 2g/kg de peso ó 100-150 g/día para evitar la gluconeogénesis a partir de aa musculares y la cetosis por degradación de grasas (6). Los hidratos de carbono pueden ser almacenados como glucógeno en el hígado y en el músculo.

Como fuente de hidrato de carbono se utilizan soluciones estériles de monosacáridos, fundamentalmente D-glucosa, por ser el más fisiológico; de hecho, puede ser utilizado como fuente de energía por todos los tejidos, es imprescindible para el cerebro, hematíes, médula ósea y corteza renal, y es el mejor tolerado en situaciones normales. Sin embargo, en pacientes con un grado elevado de estrés metabólico existe una deficiente utilización de la glucosa y una sobreproducción de glucosa endógena, que no es frenada ni por la hiperinsulinemia existente ni por el aporte exógeno de glucosa. Por ello, no es recomendable sobrepasar la velocidad de 4-5 mg/kg/min en NP, ya que la administración de grandes cantidades de glucosa no mejora la situación metabólica y puede producir efectos indeseables, tales como infiltración grasa

periportal y anomalías de la función hepática, además de un aumento en la producción de CO<sub>2</sub>, lo que podría contribuir al inicio o empeoramiento de una insuficiencia respiratoria (3).

En NP, cuando se habla de glucosa, habitualmente se hace referencia a glucosa anhidra, la cual aporta 4 kcal/g. En cambio, si se expresa como glucosa monohidratada, el valor energético es de 3,4 kcal/g. Se encuentra comercializada en concentraciones que van desde el 5 al 70% (50 a 700 g/L) que contienen desde 200 kcal/L a 2.800 kcal/L, respectivamente. La osmolaridad aumenta a medida que aumenta la concentración llegando a ser mayor de 3.500 mOsm/L en las más concentradas, condicionando el acceso venoso (vía central o periférica). Su pH es ácido, tanto más cuanto mayor sea la concentración. Sin embargo, al mezclarla con los aminoácidos se aproxima a la neutralidad permitiendo la adición del resto de los nutrientes sin problemas de incompatibilidad (3).

## 2. Lípidos

Las emulsiones lipídicas (EL) forman parte de la NP para proporcionar energía y asegurar la provisión a largo plazo de ácidos grasos esenciales. Son sustratos energéticos de alta densidad calórica (9 kcal/g), y baja osmolaridad (280-330 mOsm/L) (5).

Las EL están compuestas por triglicéridos (TG) de distinta procedencia (aceite de oliva, soja, pescado). Para estabilizar la emulsión se utilizan emulgentes como la lecitina de huevo (fosfatidil colina), isotonzantes como el glicerol y estabilizantes como el oleato sódico. También contienen vitaminas K, E y fósforo. La molécula de TG está formada por la esterificación de tres ácidos grasos a la molécula de glicerol. Los ácidos grasos se clasifican según características estructurales que incluyen la longitud de la cadena de carbono, la presencia y posición de los dobles enlaces en la cadena y su configuración (ej. cis vs trans). Se clasifican en saturados (aquellos que carecen de dobles enlaces) o insaturados (uno o más dobles enlaces). Según la longitud de la cadena, se denominan de cadena corta (< 8 carbonos), cadena media (8-14 carbonos) o de cadena larga (16 o más carbonos). Según la posición del doble enlace dentro del

ácido graso, se distinguen 3 familias: omega-3, omega-6 y omega-9 (referidos como  $\omega$ -3,  $\omega$ -6 y  $\omega$ -9). La terminología “omega” describe la posición del doble enlace que está más próximo al extremo metilo de la cadena.

Los ácidos grasos tienen muchas funciones en el organismo: actúan como fuente energética, contribuyen a la estructura y propiedades físicas de las membranas celulares, son precursores de metabolitos lipídicos activos como las prostaglandinas y regulan respuestas celulares como la expresión de genes. La mayoría de los ácidos grasos son sintetizados por el propio organismo, pero hay dos que no se pueden sintetizar, denominándose, por ello, esenciales (ácido linoleico, un ácido graso  $\omega$ -6 con 18 carbonos, y el ácido alfa-linolénico, un ácido graso  $\omega$ -3 con 18 carbonos).

Los ácidos grasos esenciales se sintetizan en las plantas y se encuentran en altas cantidades en aceites vegetales (como maíz, girasol, soja). Su importancia radica en su posterior metabolismo a ácidos grasos menos saturados, de larga cadena, como el ácido araquidónico ( $\omega$ -6) y los ácidos eicosapentanoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA) (ambos  $\omega$ -3). El aceite de pescado contiene EPA y DHA. El aceite de oliva contiene fundamentalmente ácido oleico, un ácido grado monoinsaturado  $\omega$ -9 (6).

Los  $\omega$ -3 (ácido alfa-linolénico) y los  $\omega$ -6 (ácido linoleico) son ácidos grasos esenciales que deben ser aportados de forma equilibrada en relaciones  $\omega$ -3/ $\omega$ -6 de 4:1 a 10:1. El aporte de ácido linoleico debe ser del 3-10 % respecto al total de las calorías lipídicas, mientras que entre el 0,5-1 % debe ser en forma de ácido linolénico (3). Se recomienda una cantidad mínima del 5% de las calorías totales para evitar el riesgo de déficit de ácidos grasos esenciales (5).

Los aportes máximos de lípidos totales recomendados son de 1,8-2 g/Kg/día (excepto durante el primer día de administración de la NP que son de 0,8-1 g/Kg/día) y las calorías aportadas serán del 40 al 60 % de las Kcal no proteicas (1). La cantidad diaria de lípidos no debe superar nunca los 2,5 g/kg/día, y en muchos casos, especialmente en el paciente crítico, no se recomiendan cantidades superiores a 1 g/kg/día (2).

Se deben administrar con precaución en situaciones como inmunodeficiencias, distrés respiratorio y trombocitopenia, aportando como máximo 1,5 g/Kg/día en perfusión continua prolongada (siempre mayor o igual a 20 horas) (1).

En caso de niveles plasmáticos de TG iguales o mayores a 400 mg/dl, se debe reducir o suprimir los aportes de lípidos en la NP. En caso de no aportar lípidos se aconseja no sobrepasar las 1.600 Kcal no proteicas por riesgo de producirse alteraciones metabólicas (1).

En pacientes con pancreatitis pueden utilizarse siempre que los TG plasmáticos sean menores de 400 mg/dl y vigilando regularmente sus niveles (1).

### 3. Proteínas

El organismo utiliza de 18 a 20 aa para la síntesis de las diferentes proteínas tanto estructurales como funcionales. La fuente de aa en la NP suelen ser soluciones de aa puros cristalizados en su forma levógira, que es la metabólicamente activa, ya que se pueden usar directamente para la síntesis de proteínas. Deben aportarse obligatoriamente los aa esenciales (valina, leucina, isoleucina, treonina, lisina, metionina, fenilalanina y triptófano), aunque a estos ocho aa propuestos inicialmente, hay que añadir otros que en condiciones especiales o en una patología o grupo de edad concreto, pueden llegar a ser indispensables. En enfermos renales debe considerarse también como esencial la histidina. Y en los niños, histidina y cisteína. En neonatos y prematuros la taurina y parcialmente la tirosina. En adultos, arginina y glutamina en situaciones de estrés metabólico.

Los aa portan aproximadamente 4 Kcal/g de energía. Los aportes proteicos deben constituir entre el 12-16% del aporte calórico total. No se debe administrar menos de 1 g/Kg/día de proteínas, ni se recomiendan aportes mayores a 2 g/Kg/día. El aporte proteico se expresa normalmente en gramos de nitrógeno (1 g de nitrógeno equivale a 6,25 g de proteínas, 1 g de aa equivale a 0,14 g de N). Los requerimientos proteicos varían según el grado de agresión metabólica (tabla nº2), ya que la enfermedad incrementa el catabolismo proteico y produce una pérdida del mecanismo de adaptación al ayuno. En pacientes con estrés severo, el catabolismo no es revertido con el aporte de dosis de 1,5-2 g de aa/kg/día, pero sí se disminuye al máximo su degradación (5).

En caso de que el paciente presente insuficiencia renal es necesario reducir el aporte de proteínas (1) (tabla nº3).

**Tabla nº 2:** Cálculo de necesidades proteicas según el grado de estrés metabólico.

Grado de estrés	Gramos de aa/kg/día
Leve (íleo paralítico, proceso infeccioso, etc.)	0,8-1,0
Moderado (sepsis, cirugía complicada, etc.)	1,0-1,5
Grave (grandes quemados, politraumatismos, etc.)	1,5-1,8 (2)

**Tabla nº 3:** Ajuste de las necesidades proteicas en insuficiencia renal. IR: *insuficiencia renal*

Insuficiencia Renal (IR)	Gramos de aa/kg/día
IR	0,6-1,0
IR en diálisis	1,0-1,5
IR con hemofiltración continua	1,5-2,5

Para optimizar la utilización del nitrógeno proteico ha de asegurarse un aporte energético suficiente. La relación entre Kcal no proteicas y g de N debe disminuir a medida que aumenta el grado de estrés (desde 150 en estrés leve a 80-120 en estrés grave) (tabla nº4) (1).

**Tabla nº 4:** Cálculo de aporte energético según el grado de estrés metabólico y gramos de nitrógeno (g de N).

Grado de estrés	Kcal no proteicas/g de N
Estrés leve	140-150
Estrés moderado	120-140
Estrés grave	90-120

Existen diferentes soluciones de aa, las mezclas estándar actualmente más utilizadas contienen en torno al 40% de aa esenciales, 18-20% ramificados y 8-9% aromáticos. Las formulaciones estándar de aa tienen por objeto cubrir las necesidades proteicas y mantener el balance nitrogenado, pero existen formulaciones especiales en las que varía la proporción de determinados aa para adaptarse mejor a la situación clínica a la que van destinados (1).

#### 4. Agua

El agua es el principal elemento en la composición del cuerpo humano, varía a lo largo de la vida desde el 75% al 60% (33).

Los requerimientos de agua del ser humano son muy variables y pueden calcularse empleando diversos métodos, siendo uno de los más utilizados el del National Research Council, que estima 1-1,5 mL de agua por cada kcal de alimentación. Otra estimación sencilla consiste en calcular 30-40 mL/kg/día. Por lo que respecta al límite inferior es necesario al menos 1.000-1.500 mL en la NP para obtener un soporte nutricional mínimo eficaz (1).

Otras fórmulas para el cálculo de los requerimientos hídricos se exponen a continuación (1):

$$\text{Volumen (mL/día)} = 1500 \text{ mL} + [20 \times (\text{peso en kg} - 20 \text{ kg})]$$

$$\text{Volumen (mL/día)} = \text{superficie corporal} \times 1320,3$$

$$\text{*Superficie corporal} = \sqrt{\text{peso (kg)} \times \text{altura (cm)} / 3600}$$

Además, las necesidades hídricas pueden variar en función de otros factores tales como la presencia de fiebre, diarreas, hemorragias, excesiva sudoración, tratamiento con diuréticos, o las pérdidas por drenajes y ostomías.

Tanto el déficit como el exceso de aporte de agua en pacientes hospitalizados implican consecuencias serias, entre las más comunes se encuentra la hiponatremia por sobrecarga de fluidos hipotónicos (34). Además, en pacientes quirúrgicos malnutridos, se ha observado un peor pronóstico durante el periodo perioperatorio con el aporte elevado de agua (> 45 ml/L) por la NP (35).

Teniendo en cuenta que los pacientes que requieren NP tienen una situación clínica comprometida, es imprescindible realizar a diario un balance hídrico, teniendo en cuenta el volumen total de líquidos que recibe el paciente y las pérdidas por sondajes, drenajes y pérdidas insensibles. Además, se debe considerar el estado de la volemia del paciente, situaciones que conllevan antidiuresis (elevación no osmótica de la ADH) y ajustar el aporte total de líquidos en base a las variaciones de la natremia plasmática (36,37).

## 5. Electrolitos

Los requerimientos diarios de electrolitos por vía parenteral en adultos dependen de las pérdidas que puedan existir de los mismos y de la presencia de un déficit previo, pero las recomendaciones generales se expresan en la siguiente tabla (5).

**Tabla nº 5:** Requerimientos diarios de electrolitos.

<b>Electrolito</b>	<b>Aporte recomendado</b>
Sodio	1-2 mEq/kg
Potasio	1-2 mEq/kg
Cloro	* El necesario para mantener el equilibrio ácido-base.
Acetato	* El necesario para mantener el equilibrio ácido-base.
Calcio	5-7,5 mEq/kg
Magnesio	4-10 mEq/kg
Fósforo	20-40 mEq/kg

Los electrolitos pueden añadirse a la mezcla de NP de forma individual o en forma de solución multielectrolítica. Esta última facilita la elaboración de la NP, pero puede ser inadecuada por no adaptarse las necesidades individuales de cada paciente.

#### 6. Micronutrientes: vitaminas y oligoelementos

Las vitaminas son compuestos orgánicos que no pueden ser sintetizados por el organismo y son necesarios para el metabolismo (tabla nº6). Existen 13 vitaminas, 9 hidrosolubles y 4 liposolubles, que se consideran esenciales. Las vitaminas se encuentran implicadas en la utilización de sustratos energéticos, en la síntesis proteica, mantenimiento de las defensas normales del organismo y cicatrización de heridas. Para realizar el aporte vitamínico existen en el mercado farmacéutico preparados que se ajustan a las recomendaciones de la American Medical Association (AMA). En caso de déficit o requerimientos aumentados de alguna vitamina, ésta deberá aportarse individualmente. Por ejemplo, en situaciones de estrés en las cuales se consideran aumentados los requerimientos de vitamina C, deberá adicionarse en cantidades de 500-1.000 mg/día. Además, la vitamina K no forma parte de ningún preparado multivitamínico por lo que se recomienda su administración independiente 1-2 veces por semana, controlando el tiempo de protrombina. El ácido fólico, la cianocobalamina y la biotina pueden no estar presentes en los preparados polivitamínicos, en cuyo caso deberán suplementarse individualmente, especialmente los dos primeros. Para evitar posibles deficiencias, las vitaminas

deben administrarse desde el principio de la nutrición, añadiéndolas a la bolsa junto a los demás nutrientes (3).

Los oligoelementos son metales que se encuentran en pequeñas cantidades en el cuerpo humano. Los requerimientos de los oligoelementos se recogen en la tabla nº7.

Se debe tener en cuenta sobre los oligoelementos (3):

- El aporte de zinc debe reducirse en caso de insuficiencia renal y se suplementará en el caso de:
  - Pérdidas de líquido intestinal: 12,2 mg/L de fluidos perdidos
  - Ileostomía: 17,1 mg/Kg de heces
  - En traumatismo craneoencefálico severo puede presentarse un aumento de las pérdidas urinarias de zinc. Administrar hasta 150 mg/día de zinc.
  - Insuficiencia hepática: 4-5 mg/día.
- Especial cuidado con el cromo y el manganeso por riesgo de toxicidad en el caso de nutriciones domiciliarias.
- El cobre y el manganeso se deben limitar en caso de colestasis.
- Precaución con el selenio, molibdeno y cromo en insuficiencia renal.
- El hierro no se administra en la NP. Si se necesita suplementar se hará de forma externa y la dosis se calculará según la fórmula siguiente:  

$$\text{Fe a administrar (mg)} = (\text{g de hemoglobina a aumentar}) \times (\text{peso actual}) \times 4$$

**Tabla nº6:** Aportes recomendados de vitaminas según la American Medical Association.

Vitaminas	Aporte recomendado
Vitamina A (UI)	3.300
Vitamina D (UI)	200
Vitamina E (UI)	10
Vitamina K (mg)	0,5
Vitamina B1 (mg)	3
Vitamina B2 (mg)	3,6
Vitamina B3 (mg)	40
Vitamina B6 (mg)	4
Vitamina B12 (mg)	5
Pantoténico (mg)	15
Vitamina C (mg)	100
Ácido fólico (mg)	0,4
Biotina (µg)	60

**Tabla nº 7:** Aportes recomendados de oligoelementos según guía ASPEN 2009.

Oligoelemento	Aporte recomendado
Cromo	10-15 µg
Cobre	0,3-0,5 mg
Manganeso	60-100 µg
Selenio	20-60 µg
Zinc	2,5-5 mg
Yodo	No bien establecido
Flúor	No bien establecido
Hierro	No se añade de forma rutinaria

### **2.1.7 Seguimiento y monitorización (3)**

Los controles clínicos y bioquímicos del enfermo sometido a NP deben ir encaminados a valorar si los nutrientes administrados surten el efecto positivo esperado, así como a la prevención y tratamiento de las posibles complicaciones que puedan surgir.

#### 1- Controles clínicos habituales:

Control de pulso, tensión arterial, presión venosa yugular, frecuencia respiratoria y temperatura. Hay que tener en cuenta que las necesidades calóricas aumentan un 10%-12% por cada grado de temperatura corporal aumentada.

#### 2- Balance diario de líquidos:

Balance diario de entradas y salidas de líquidos totales, diuresis y cuantificación de pérdidas extraordinarias por fístulas, diarrea, exudados, etc. Se valora el estado de hidratación del paciente y la presencia de edemas, sed, deshidratación o sobrecarga de líquidos.

#### 3- Peso corporal y parámetros antropométricos:

Se recomienda realizar mediciones al inicio de la NP y posteriormente una vez a la semana del peso, pliegue cutáneo del tríceps y circunferencia muscular del brazo.

#### 4- Glucemia, glucosuria y/o glucemia digital:

Se recomienda el control 3-4 veces al día hasta su estabilización, ya que son frecuentes los episodios tanto de hiperglucemia como de hipoglucemia. Este control será más estricto en el paciente diabético y en el paciente crítico, con el

objetivo de conseguir glucemias inferiores a 140-180 mg/dl, administrando la insulina que precise.

#### 5- Ionograma y bioquímica general:

Se realizarán controles diarios de cloro, sodio y potasio en sangre durante la primera semana, y al menos semanales de función hepática, renal, electrolitos, oligoelementos y, en su caso, vitaminas.

#### 6- Compartimento proteico:

El objetivo de la NP es tratar de aumentar la síntesis proteica y frenar su degradación. Para su valoración es importante el control semanal de proteínas séricas como la RBP (proteína ligada al retinol), prealbúmina, transferrina y albúmina.

La realización de un balance nitrogenado cada 1-3 días puede ser útil como reflejo de estar logrando un aporte suficiente de proteínas respecto al catabolismo del paciente.

\* **Balance nitrogenado:** recogida de orina de 24 horas para medición de urea de 24h.

Para el cálculo del balance nitrogenado se utiliza:

$N \text{ aportado} = \text{gr de proteínas ingeridos} / 6,25$

$N \text{ eliminado} = \text{urea orina (g/L)} \times 0,46 \times \text{volumen de orina (L/24h)} + 4 \text{ g (son pérdidas de N en heces y sudor + N no ureico en orina)}$

\* Interpretación del balance nitrogenado: entre 2 y 6 g/ día: aporte adecuado, -2 y 2 g/ día: situación equilibrio, < -2 g/ día: aporte insuficiente.

#### 7- Hemograma y coagulación:

Recuento dos veces por semana de hematíes, leucocitos, linfocitos y plaquetas y una vez por semana coagulación completa.

#### 8- Microbiología:

Revisión diaria de la zona del catéter para descartar fenómenos inflamatorios, así como conexiones y equipo de NP. Deben realizarse cultivos de la punta del

catéter si hay presencia de fiebre y se sospecha infección del mismo, y siempre al final de la administración de la NP, así como hemocultivos y urinocultivos seriados.

#### 9- Hígado y Riñón:

Debe llevarse un estricto control sobre la función renal y hepática, debido a que pueden producirse alteraciones funcionales en ambos órganos durante la NP. Se recomienda cada 1-3 días de urea/creatinina y 1-2 veces por semana de transaminasas, bilirrubina y fosfatasas alcalinas.

10- Controles específicos de la enfermedad de base.

### **2.1.8 Principales complicaciones**

Las principales complicaciones inherentes a la NP podemos agruparlas en mecánicas, infecciosas y metabólicas.

#### a. Complicaciones mecánicas (3)

1- Debidas a la colocación y mantenimiento del catéter:

1.1 Malposición intravenosa: la más habitual es la introducción en yugular interna cuando se intenta canalizar subclavia infraclavicular. Es la complicación mecánica más frecuente y puede ocasionar perforación vascular. La posición óptima de la punta del catéter debe ser a 3-5 cm de la unión entre la vena cava superior y la aurícula derecha; una posición más alta aumenta el riesgo de trombosis y más baja de arritmias.

1.2 Trayectorias aberrantes: pleural, peritoneal y cardiaca.

1.3 Sección del catéter.

1.4 Obstrucción del catéter: por trombos o precipitación de sustancias de la NP o añadidas a través del catéter.

2- Debidas a la punción: están directamente relacionadas con la experiencia del equipo y la técnica utilizada.

2.1 Neumotórax es la segunda complicación mecánica más frecuente, generalmente tras punción de la vena subclavia, por lo que es preceptivo la realización de radiografía de tórax tras su canalización.

2.2 Punción arterial.

2.3 Rotura venosa y/o arterial y sus consecuencias: hemomediastino, hemotórax, taponamiento. No es frecuente, pero es una complicación grave que debe diagnosticarse rápidamente para su solución, que puede llegar a ser quirúrgica.

2.4 Embolismo por aire y lesión linfática o del plexo braquial. Es infrecuente.

3- Trombosis venosas: existe una alta incidencia cuando se utiliza la vía periférica debida a irritación del propio catéter o de las soluciones hiperosmolares. En vías de grueso calibre se considera como principal factor en su génesis la lesión del endotelio venoso por el catéter, según su grado de rigidez, siendo los más traumáticos los de cloruro de polivinilo y, de forma decreciente, los de polietileno, poliuretano y silicona.

b. Complicaciones infecciosas

La complicación de la NP más grave para el paciente es la infección asociada a catéter. Se considera que existe sepsis por catéter cuando la puerta de entrada es la línea vascular, la clínica es significativa, no se aprecia otro foco de infección, los cultivos en sangre y catéter son positivos para el mismo microorganismo y mejora o se resuelve totalmente al retirarlo. Su origen puede situarse en cualquier punto de la cadena de infusión:

1- Contaminación de la mezcla.

2- Contaminación del sistema y conexión.

3- Contaminación de la piel (precisa desinfección cuidadosa de la zona de inserción del catéter).

4- Contaminación del catéter: primaria o secundaria. La primaria no suele darse si la punción y posterior mantenimiento se realiza en unas condiciones mínimas

de esterilidad. La secundaria, se trata de una diseminación hematógena de un foco a distancia que coloniza el catéter (3).

La NP es un factor de riesgo de las infecciones del catéter (38). Además, la presencia de infección asociada a catéter se ha relacionado con la duración de la NP (7,39). De hecho, en el estudio retrospectivo publicado por Fonseca et al., en el que se incluyeron 38.674 pacientes para analizar los factores de riesgo del desarrollo de infecciones asociadas a catéteres centrales, se concluyó tras realizar un análisis de regresión logística multivariante que la NP [OR 2,65 (IC 95%: 2,20–3,19)], la duración de la cateterización [OR 1,03 (IC 95%: 1,02–1,03)], la presencia de neoplasia [OR 1,41 (IC 95%: 1,27–1,57)], diabetes [OR 1,11 (IC 95%: 1,02–1,21)], VIH [OR 2,27 (IC 95%: 1,76–2,93)], insuficiencia renal [OR 2,45 (IC 95%: 2,26–2,67)], y neumonía [OR 1,35 (IC 95%: 1,19–1,54)] son factores de riesgo significativos del desarrollo de infecciones asociadas a catéteres centrales (40).

Como se señaló anteriormente, a nivel clínico la presencia de hiperglucemia durante la infusión de la NP se ha asociado con un incremento de complicaciones infecciosas; esto se ha demostrado en algunos trabajos (41,42) pero no en todos (43–45).

Wischmeyer et al. realizaron un estudio retrospectivo multicéntrico en Estados Unidos con 68.984 pacientes adultos con NP, en el que el 54,8 % de los pacientes tuvieron alguna complicación infecciosa y el 25,5 % bacteriemia o septicemia (36).

La incidencia de infección asociada a catéter descrita en la literatura oscila entre 2,9 a 11,3 casos por 1.000 días de empleo del catéter venoso central. Esta variabilidad se debe a la heterogeneidad de los estudios en relación al diseño, definición de infección por catéter y a las diferencias en la población estudiada (7,39).

### c. Complicaciones metabólicas

Están relacionadas con diversos factores como son la duración de la NP, la administración de un volumen y composición de la NP adecuados a los requerimientos del paciente, y los diferentes nutrientes utilizados.

**1. Síndrome de Realimentación (SRA):** es una alteración metabólica que ocurre durante la repleción nutricional en individuos severamente desnutridos. Cuando se reintroduce la alimentación, sobre todo si se basa en hidratos de carbono, se produce un aumento en la secreción de insulina que favorece el anabolismo y la entrada de ciertos elementos (fósforo, potasio y magnesio) al interior celular, originando un descenso de sus concentraciones plasmáticas. Por lo tanto, el SRA se caracteriza por hipofosforemia, hipopotasemia e hipomagnesemia (46). Cursa con diferentes trastornos neurológicos (por déficit de tiamina), respiratorios, hematológicos, renales y cardíacos (arritmias e insuficiencia cardíaca) que aparecen pocos días después de introducir la NP (3), lo que conlleva un aumento de la morbilidad e incluso de la mortalidad del paciente (46). Su tratamiento se basa en la reducción del aporte calórico y corrección de las alteraciones electrolíticas. Para prevenirlo se recomienda, en los pacientes con desnutrición severa, iniciar la NP con poco volumen y bajo aporte de glucosa, además de controlar los posibles déficits de fósforo, magnesio y potasio (3). Su incidencia varía según las series y los criterios diagnósticos utilizados. En 2006, "The National Institute for Clinical Excellence" (NICE) definió unos criterios para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar SRA. Estos factores de riesgo se clasifican en mayores y menores. Si el paciente cumple un criterio mayor o dos menores se considera que presenta un riesgo elevado de desarrollar SRA. Los criterios incluyen: bajo IMC, pérdida de peso no intencionada en los últimos 3-6 meses, ausencia de ingesta en los últimos días y niveles bajos de magnesio, fósforo o potasio previos al inicio del soporte nutricional (47). En el estudio de González Ávila et al., se identificaron la edad superior a 60 años y la desnutrición grave o moderada como factores de riesgo del SRA (48). Otros factores de riesgo del SRA son: niveles basales bajos de magnesio (49) o de fósforo (50) antes del inicio del soporte nutricional.

**2- Hiperglucemia:** se considera hiperglucemia un valor de glucemia plasmática > 200 mg/dL. Es una de las principales complicaciones metabólicas de la NP alcanzando tasas del 80% en pacientes no críticos (7,51). La tolerancia a la glucosa depende de su velocidad de infusión y de la situación del paciente. Hay que tener en cuenta que la capacidad de oxidación de la glucosa está disminuida en pacientes estresados hipermetabólicos (ej: pacientes críticos y pacientes con

sepsis o fallo multiorgánico), en pacientes con enfermedades que afectan a la insulina (ej: diabetes y pancreatitis aguda), pacientes de edad avanzada, pacientes que reciben medicación que altera el metabolismo de la glucosa (ej: corticoides, tacrolimus y catecolaminas vasopresoras), etc (52).

La administración de NP es un factor de riesgo de desarrollar hiperglucemia, independientemente de la presencia de diabetes (41,42). En una revisión de 102 adultos no diabéticos que recibieron NP, el 49% desarrolló hiperglucemia con velocidades de infusión de glucosa > 5 mg/kg/min, comparado con el 11% cuando la velocidad de infusión era de 4,1-5 mg/kg/min, y no se documentó ningún caso de hiperglucemia con velocidades inferiores a 4 mg/kg/min (52); de lo que se concluye que es importante controlar la velocidad de infusión y el aporte total de carbohidratos para evitar la hiperglucemia.

En el estudio multicéntrico llevado a cabo por Oliveira et al. con 607 pacientes, se identificaron como factores de riesgo de desarrollar hiperglucemia durante la administración de NP: nivel elevado de proteína C reactiva (PCR), edad superior a 65 años, concentración de hemoglobina glicosilada (HbA1c) mayor al 5,7%, tratamiento concomitante con fármacos que elevan la glucosa, exceso aporte de hidratos de carbono en la NP, infecciones durante la hospitalización y presencia de diabetes mellitus (53). En otro estudio prospectivo publicado recientemente se señala al IMC elevado como factor predictor de hiperglucemia en la administración de la NP (54).

La hiperglucemia no controlada puede causar alteraciones hidroelectrolíticas, síndrome de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica y aumento de la susceptibilidad a las infecciones. De hecho, en dos estudios realizados en pacientes críticos se ha documentado que la hiperglucemia en pacientes con NP es un factor de riesgo de desarrollar infecciones, complicaciones cardíacas, fallo renal agudo y aumenta la mortalidad. La relación de la hiperglucemia con el aumento de las complicaciones infecciosas puede deberse a que la hiperglucemia altera la actividad de los fagocitos porque interfiere en las funciones de adhesión, quimiotaxis y fagocitosis de neutrófilos y monocitos (55,56).

Además, en otro estudio realizado en 100 pacientes adultos en estado no crítico con soporte de NP se objetivó mayor tasa de mortalidad en los pacientes con glucemias capilares  $\geq 180$  mg/dL (44). Oliveira et al., en su estudio multicéntrico

prospectivo en pacientes no críticos, también relacionaron la hiperglucemia (capilares  $\geq 180$  mg/dL ) con aumento de mortalidad hospitalaria (51).

Por otro lado, otras complicaciones por excesiva velocidad de infusión de glucosa son: hipertrigliceridemia, esteatosis hepática y descompensación respiratoria (52).

**3- Hipertrigliceridemia:** se define como un incremento de los niveles de TG un 150% sobre el límite superior de la normalidad. Su incidencia, asociada a NP, varía según el diseño de los diferentes trabajos entre un 6 y un 38% (57). La hipertrigliceridemia severa ( $> 1.000$  mg/dL) puede causar pancreatitis aguda. La hipertrigliceridemia mantenida en pacientes con NP se ha asociado con aumento del riesgo cardiovascular (58). La hipertrigliceridemia asociada a la NP se produce por una excesiva síntesis de ácidos grasos a partir de la glucosa o por alteración del aclaramiento plasmático de los lípidos, bien por disminución de la actividad de la enzima lipoproteinlipasa, bien por aporte excesivo. Hay factores que dificultan el aclaramiento plasmático de los lípidos, debido a una disminución de la lipoproteinlipasa, y predisponen a los pacientes con NP a desarrollar hipertrigliceridemia: sepsis, fallo multiorgánico, obesidad, diabetes, enfermedad hepática, fallo renal, alcoholismo, pancreatitis, etc. La administración de ciertos medicamentos, como ciclosporina, sirolimus y corticoides, también pueden aumentar los niveles de TG por alteración del metabolismo lipídico (52). Llop et al. estudiaron factores de riesgo de hipertrigliceridemia asociada a la NP, y encontraron una relación importante en el caso de insuficiencia renal, sepsis, pancreatitis, administración de glucocorticoides a dosis elevadas e infusión de lípidos (59).

**4- Alteraciones hepatobiliares:** la administración de NP se ha asociado a alteraciones hepáticas, como esteatosis, esteatohepatitis, fibrosis, cirrosis y alteraciones biliares, como colestasis, colelitiasis y colecistitis. La prevalencia de estas alteraciones se puede presentar en el 25-100% de los pacientes adultos que reciben NP. Esta amplia variabilidad en los resultados de los distintos estudios se debe a diferencias de diseño y a diferencias en la definición de alteración hepatobiliar (según se considere sólo alteración analítica o se exija demostración histológica). En estudios españoles su prevalencia en pacientes

críticos con NPT fue del 30%, y en pacientes con NP domiciliaria fue del 36% (60).

Estas alteraciones pueden aparecer a las pocas semanas de iniciada la NP, aunque es más frecuente en pacientes con NP prolongada.

La esteatosis es la alteración más frecuente en adultos, mientras que la colestasis es la más frecuente en niños.

Su diagnóstico está basado principalmente en el análisis de los valores de bilirrubina y enzimas hepáticas. La correlación entre las alteraciones en estas pruebas de laboratorio y los hallazgos histopatológicos de biopsias hepáticas es baja.

La etiología de estas alteraciones no está bien dilucidada, pero se cree que es multifactorial (61,62).

Las alteraciones hepatobiliares se han relacionado con factores asociados tanto a la propia NP, como son duración de la terapia, sobrecarga calórica, sobrecarga de hidratos de carbono, sobrecarga o deficiencia de aminoácidos, deficiencia de carnitina, colina y taurina, excesiva administración de manganeso y cobre e infusión continua; como a factores asociados al paciente como son la enfermedad de base, sepsis, sobrecrecimiento bacteriano intestinal, presencia de síndrome de intestino corto, falta de estimulación enteral e hiperinsulinismo (61) y desnutrición (62).

**5- Alteraciones electrolíticas:** niveles de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y/o magnesio fuera del rango normal. Se desconoce su prevalencia real en pacientes con NP, a pesar de la alta probabilidad de desarrollo de las mismas. La hiponatremia es la alteración iónica más frecuente tanto a nivel hospitalario como ambulatorio (63). La hiponatremia no sólo es importante por su elevada prevalencia, sino también por la mayor morbimortalidad que asocia (55,64,65). Se produce por una ganancia neta de agua, independiente de la cantidad corporal de sodio. Este incremento de agua es causado por una alteración de la hormona antidiurética (ADH), la cual controla la eliminación renal de agua libre (33). En la gran mayoría de las ocasiones, la hiponatremia se debe a una hipersecreción no osmótica de la ADH que evita la eliminación renal de agua libre (antidiuresis), con la consecuente dilución del sodio plasmático (66). Las principales causas de esta elevación de la ADH son: la hipovolemia, estímulos

no específicos (dolor, náusea, estrés y cirugía) y el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) (67). Estas situaciones están habitualmente presentes en los pacientes hospitalizados, y más aún en aquellos ingresados en los servicios de medicina interna y cirugía general (55). Estos pacientes en ocasiones precisan NP, por necesidad de reposo intestinal (cirugía mayor abdominal, pancreatitis aguda grave, obstrucción intestinal, fístulas digestivas, mucositis, etc.) o por fallo intestinal (vómitos intratables, diarreas graves, enteritis rádica, síndrome de intestino corto, etc.). Por lo tanto, los pacientes con NP reúnen con frecuencia circunstancias que favorecen la antidiuresis. Además, reciben un mayor aporte de líquidos que pueden no ser eliminados adecuadamente por el riñón, diluyendo así el sodio plasmático y originando hiponatremia. De hecho, en un estudio retrospectivo reciente en el que se compararon 176 pacientes con soporte de NP (casos) frente a 179 pacientes hospitalizados sin NP (controles), se observó que la frecuencia de hiponatremia era significativamente superior en los pacientes con NP (52,8% vs 35,8%,  $p=0,001$ ) (68).

A continuación, se exponen con detalle los aspectos más relevantes de esta alteración electrolítica.

## **2.2 HIPONATREMIA:**

### **2.2.1 Definición**

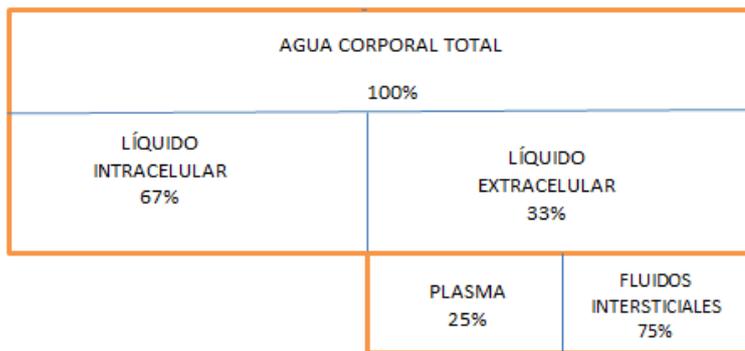
La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, tanto en el medio hospitalario como en el ambulatorio (63), y probablemente el de mayor relevancia clínica. Representa una manifestación bioquímica de múltiples enfermedades y se define como la concentración sérica de sodio inferior a 135 mmol/L.

### **2.2.2 Fisiología del agua y el sodio en el ser humano**

El agua es el principal elemento en la composición del cuerpo humano, constituye aproximadamente el 60% del peso corporal, este porcentaje varía en función de la edad, sexo y grasa corporal (33). Conforme aumenta la edad el

porcentaje de agua disminuye, principalmente como consecuencia del incremento del porcentaje de grasa corporal asociado al envejecimiento. En el caso de las mujeres, al tener más cantidad de grasa, presentan una menor cantidad de agua corporal que los hombres (69).

El agua corporal total está distribuida en dos grandes compartimentos (figura nº2), el intracelular (3/4) y el extracelular (1/4), separados por membranas celulares. A su vez, el espacio extracelular se divide en líquido intersticial (2/3 de agua extracelular) y líquido intravascular (1/3 de agua extracelular) (33,70).



**Figura nº2:** Distribución del agua corporal.

La membrana celular es semipermeable, es decir, muy permeable al agua, pero relativamente impermeable a los solutos (principalmente al sodio).

La composición de solutos del líquido intracelular y del extracelular es diferente, debido a la bomba de Na-K-ATPasa de la membrana celular que mantiene el sodio principalmente en el espacio extracelular y el K en el intracelular. La presión osmótica, que es función de la concentración de todos los solutos en un compartimento, suele ser equivalente entre el espacio extracelular y el intracelular gracias a la semipermeabilidad de las membranas celulares (33).

La distribución de los líquidos entre los compartimentos intracelular y extracelular está principalmente regulada por las leyes osmóticas, de manera que dependiendo de la cantidad de solutos presentes en un compartimento, el agua se desplazará en un sentido u otro para equilibrar las presiones osmóticas, siguiendo las leyes de la dinámica de fluidos (33).

La cantidad de solutos plasmáticos por el peso de un litro de agua se denomina osmolalidad plasmática. La osmolalidad se mide en mOsm/kg de agua. La

osmolalidad de los fluidos orgánicos suele ser alrededor de 280-300 mOsm/kg. Entre los solutos más importantes del plasma, se encuentran la urea, la glucosa y el sodio. Se puede estimar la osmolalidad plasmática mediante la siguiente fórmula (33):

$$P \text{ osm (mOsm/kg H}_2\text{O)} = (2 \times \text{sodio (mmol/L)}) + (\text{glucosa (mg/dL)/18}) + (\text{urea (mg/dL)/5,6}).$$

El sodio es el elemento predominante en el líquido extracelular y es el soluto con mayor contribución a la osmolalidad plasmática. La urea lo es en segundo lugar. Sin embargo, la urea es un osmol ineficaz, porque difunde libremente entre las membranas y no moviliza el agua. La concentración de osmoles eficaces (capaces de mover el agua entre los compartimentos, principalmente el sodio) se denomina tonicidad plasmática (33).

Por lo tanto, los cambios en la tonicidad del plasma supondrán cambios en la cantidad de agua del compartimento intracelular. Si baja la osmolalidad del plasma (hiponatremia), entrará agua en el compartimento celular y si sube (hipernatremia), saldrá agua del compartimento intracelular al espacio extracelular (33).

### **2.2.3 Sistemas de regulación del balance de agua y sodio**

Los mecanismos que regulan el agua, aunque con algún elemento en común, son distintos a los que regulan el sodio. En la regulación del balance del agua el principal objetivo es mantener constante la osmolalidad (influye la concentración de sodio) del agua extracelular. Mientras que en la regulación del sodio, el objetivo es mantener el volumen extracelular que dependerá de la cantidad total de sodio y no de su concentración (71).

La ADH es una de las seis hormonas que regulan el balance de agua y electrolitos. Las otras cinco son: angiotensina II, aldosterona, cortisona, adrenalina y noradrenalina. La ADH es un nonapéptido sintetizado por el cuerpo de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventriculares del hipotálamo, desde dónde migra a través de sus axones a la hipófisis posterior. Aquí se almacena en gránulos y se libera al plasma cuando se incrementa la osmolalidad plasmática. Esta hormona desempeña su principal acción a través del receptor

V2, situado en el túbulo colector renal. Tras unirse a dicho receptor, activa la cascada de señalización intracelular (AMPc/proteína kinasa A) que origina un aumento significativo de los canales de agua (acuaporinas tipo 2) en la membrana apical del túbulo colector, incrementando la permeabilidad al agua y, por tanto, su reabsorción.

Para la regulación del balance de agua y sodio, existen dos grandes tipos de receptores en el organismo: osmorreceptores (receptores de osmolalidad) y barorreceptores (receptores de presión).

Los osmorreceptores situados en el hipotálamo detectan los cambios de osmolalidad plasmática (rango normal 280-295 mOsmol/kg), y en función de los mismos desencadenan los mecanismos para corregirla. En caso de hiperosmolalidad (menor proporción de agua a sodio), los osmorreceptores estimularán el centro de la sed y la secreción de ADH. Lo anterior conlleva una reabsorción de agua a nivel renal, con lo que se produce una disminución de la eliminación renal de agua libre y se diluye el sodio plasmático (66). Sin embargo, en caso de hiposmolalidad (mayor proporción de agua a sodio), se suprime la secreción de ADH, con la consecuente eliminación renal de agua (33).

Los barorreceptores situados en la arteriola aferente y en el glomus carotídeo, estimulan el sistema-renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (incremento de la reabsorción renal de sodio) y la ADH (aumento de la reabsorción renal de agua). Los situados en la aurícula y el ventrículo incrementan la síntesis de péptidos natriuréticos (incremento de la eliminación renal de sodio, natriuresis). Por lo tanto, ante una disminución del volumen plasmático (hemorragia, diarrea, diuréticos, etc) se incrementará la reabsorción renal de sodio (a través de la activación del SRAA) y agua (estímulo no osmótico de la ADH), restituyendo la volemia. En situaciones de expansión del volumen plasmático (sobrecarga de líquidos isotónicos, hipertónicos...), los barorreceptores a través de los péptidos natriuréticos, estimulan la natriuresis que a su vez arrastra agua (33).

#### **2.2.4 Fisiopatología de la hiponatremia**

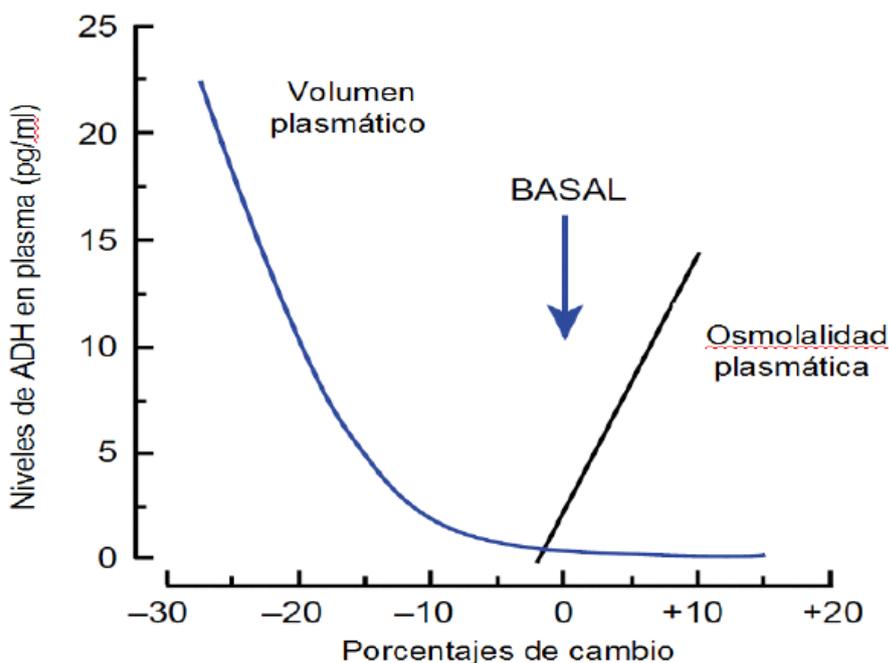
La hiponatremia es un trastorno en la regulación del balance de agua, originado fundamentalmente por una ganancia neta de agua, sin implicar una mayor o menor cantidad de sodio corporal. Esta mayor cantidad de agua corporal, en la mayoría de las ocasiones es debida a una secreción no osmótica de la ADH. La elevación no osmótica de ADH evita la eliminación renal de agua libre y favorece la dilución del sodio plasmático (72–74). En ausencia de ésta elevación, únicamente aparecerá hiponatremia si el riñón no dispone de la suficiente cantidad de soluto para eliminar todo el líquido aportado (75).

##### **1. Hiponatremia mediada por la secreción no osmótica de la ADH**

La ADH se libera al plasma cuando se incrementa la osmolalidad plasmática. Por tanto, si la osmolalidad plasmática desciende por debajo de 280 mOsmol/kg la secreción de ADH debería inhibirse. Sin embargo, existen situaciones en las que esto no ocurre, como son: el descenso del volumen plasmático circulante efectivo, el estrés post-quirúrgico, la náusea, el dolor y el SIADH (76). Por otra parte, el déficit de hormona adrenocorticotropa (ACTH), al producir un descenso de la cortisolemia, induce una secreción hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que se acompaña por un incremento de ADH parvocelular (77,78). Una vez en plasma, la ADH se une a sus receptores: V1 (vascular, hepático y adenohipófisis) y V2 (túbulo colector renal). A través de éste último receptor desempeña su principal acción; tras unirse a él, activa la cascada de señalización intracelular que origina un aumento significativo de los canales de agua (acuaporinas) en la membrana apical del túbulo colector, incrementando la permeabilidad al agua y por tanto su reabsorción (76). Esta acción conlleva la disminución del volumen de orina y el incremento de la osmolalidad urinaria. Por tanto, la secreción no osmótica de la ADH es la responsable del incremento neto de agua corporal con el consiguiente desarrollo de hiponatremia.

A continuación, se describen los principales estímulos no osmóticos de la ADH, así como sus mecanismos fisiopatológicos:

- Volemia: el descenso del volumen circulante efectivo (VCE) es captado por los barorreceptores que, además de activar el SRAA, también promueven el aumento de ADH, para evitar la eliminación renal de agua. Se postula que el descenso de VCE disminuye la inhibición que ejercen los barorreceptores sobre las neuronas magnocelulares, provocando así la liberación de ADH (79). La secreción de ADH es mucho menos sensible a discretos descensos del volumen plasmático, que a pequeños cambios en la osmolalidad plasmática. Se necesita un descenso del VCE de hasta un 10-15%, para generar un incremento de ADH, mientras que variaciones de un 1% de la osmolalidad plasmática son suficientes para producir un incremento significativo de la ADH. Por tanto, si el nivel de presión arterial se mantiene por los reflejos simpáticos, las variaciones del volumen plasmático ejercen un efecto escaso en la secreción de la ADH. Cuando la hipovolemia es de mayor magnitud y se acompaña de un descenso significativo de la presión arterial, se produce un aumento brusco y exponencial de la ADH (80). También se ha descrito que con el descenso del VCE, se produce un aumento de la sensibilidad de los osmorreceptores y del potencial de acción en las neuronas del núcleo supraóptico, por la angiotenina II. De tal manera, que la respuesta a los cambios de osmolalidad en pacientes con déficit de volumen plasmático es mucho mayor que en pacientes con volumen plasmático normal (81,82), tal y como se ejemplifica en la figura nº 3.



**Figura nº3:** Diferencia entre la secreción de ADH en repuesta al incremento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático. *Adaptada de Verbalis JG, 2003.*

- Otros estímulos (náuseas, vómitos, dolor, estrés, etc): la sensación de náusea, con o sin vómito, es el estímulo de secreción de ADH más potente conocido. El mecanismo no es bien conocido, pero se sospecha que es debido a la contracción del músculo liso abdominal. Por otra parte, situaciones de estrés, como por ejemplo el dolor, la hipoglucemia y la cirugía estimulan la liberación de noradrenalina dentro de los núcleos hipotalámicos, acompañada de una secreción de ADH (83).

- Secreción inapropiada de la ADH: los anteriores estímulos no osmóticos de secreción de la ADH (hipovolemia, náuseas, estrés post-quirúrgico, etc) son necesarios para conservar el agua corporal en situaciones que implican una posible amenaza para el organismo. Sin embargo, en ocasiones se produce secreción no deseada de la ADH sin finalidad ni beneficio alguno. Esta secreción inapropiada de ADH, se traduce en una antidiuresis inapropiada, conocida como Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH o Síndrome de Antidiuresis Inapropiada (80,84).

El SIADH habitualmente se debe a la producción endógena no justificada de ADH o a la administración exógena de otros agonistas del receptor de ADH como la desmopresina. La producción endógena inapropiada de ADH puede ser tanto ectópica (desde tejido tumoral) o eutópica (desde la neurohipófisis). Esta última puede ser inducida por una amplia variedad de enfermedades, fármacos o lesiones del eje hipotálamo-hipofisario.

Para el desarrollo de hiponatremia tanto en pacientes con SIADH, como en una elevación de la ADH secundaria a náuseas, vómitos y dolor, es necesario el aporte de líquidos, bien mediante el consumo de agua (inducido con frecuencia por sed inapropiada) o bien debido a la administración de fluidos intravenosos. La cantidad de fluidos necesarios para producir hiponatremia es inversamente proporcional al grado de alteración en la excreción de agua libre y viceversa. Si la ingesta de líquidos es extremadamente alta, como es el caso de los pacientes con polidipsia psicógena, incluso un discreto deterioro de la dilución urinaria (incremento de ADH o disminución de excreción de solutos) puede ser suficiente para expandir el agua corporal y disminuir el sodio plasmático. A la inversa, si la

capacidad de excreción de agua libre está muy disminuida (por ejemplo, osmolalidad urinaria de 1.000 mOsmol/L), incluso un consumo mínimo de agua puede ser suficiente para causar hiponatremia (85).

## 2. Hiponatremia no mediada por ADH

En ausencia de una secreción no osmótica de la ADH, la eliminación renal de agua libre depende de la cantidad de soluto excretado. Para que funcionen correctamente los mecanismos de concentración y dilución de la orina es necesario que al asa de Henle llegue sodio y este sea absorbido por los segmentos distales, así como cierta ingesta proteica que aporte urea para aumentar la osmolalidad del intersticio medular. Para eliminar 1 litro de agua, se necesitan como mínimo 50-60 mOsmol de soluto. Cada mmol de sodio, potasio, cloro y urea contribuyen a 1 mOsmol. La urea se genera a partir del metabolismo de las proteínas; 10 g de proteína dan lugar a 50 mmol de urea. Por lo tanto, en ausencia de una secreción no osmótica de la ADH, la ingesta insuficiente de proteínas y/o sal dificultará la eliminación renal de agua libre, originando así hiponatremia (86).

### **2.2.5 Epidemiología de la hiponatremia**

La hiponatremia está condicionada por múltiples factores. Los pacientes hospitalizados están expuestos a situaciones que dificultan la acuareisis (eliminación de agua libre de electrolitos), como son el dolor, la náusea, el estrés post-quirúrgico, el fallo orgánico y fármacos que estimulan la liberación de ADH. Estas situaciones combinadas con el exceso de aporte de fluidos sin electrolitos, exceden la capacidad renal de eliminar agua libre y dan lugar al desarrollo o empeoramiento de la hiponatremia. De hecho, se ha observado que la natremia media en pacientes hospitalizados es hasta 5-6 mmol/L menor que la de pacientes sanos ambulatorios (87).

Numerosas investigaciones han sido llevadas a cabo con el objetivo de conocer aspectos de la epidemiología de la hiponatremia asociada al medio hospitalario. En algunos estudios se ha considerado como una única entidad, mientras que en otros se ha dividido en dos categorías: hiponatremia al ingreso (desarrollada de forma ambulatoria) e hiponatremia adquirida durante la hospitalización.

En 1985, Anderson RT et al. llevaron a cabo un estudio prospectivo en pacientes hospitalizados, documentaron una incidencia diaria de hiponatremia de un 1% por cada 100 pacientes y una prevalencia del 2,5%, reconociendo como limitación de su estudio que el resultado subestima la frecuencia real, ya que hasta en un 50% de los pacientes que estaban en riesgo de hiponatremia no se les determinó su natremia sérica. Resaltaron también, la importancia de la liberación no osmótica de la ADH en pacientes hospitalizados, argumentando que un 97% de los pacientes hiponatémicos presentaban niveles elevados de ADH. Un 12% de los 196 pacientes con hiponatremia, presentaron hiponatremia grave (cifras inferiores a 120 mmol/L), y más de dos tercios de los pacientes desarrollaron la hiponatremia durante la hospitalización (66). Una proporción similar de hiponatremia adquirida en el hospital, fue observada por Baran y Hutchinson, con un punto de corte más estricto de hiponatremia (natremia < 128 mmol/L) (88).

En otro estudio prospectivo, Hoorn et al. recogieron durante 3 meses los datos de la natremia de 2.907 pacientes, el 30% de los pacientes tuvo al menos un episodio de hiponatremia (natremia < 136 mmol/L); con una frecuencia del 3% de hiponatremia grave (natremia  $\leq$  125 mmol/L). En los pacientes con hiponatremia, se encontró que un 51% ya presentaban hiponatremia grave en el momento del ingreso, mientras un 49% la desarrollaron durante la hospitalización. En este último subgrupo, la media de natremia al ingreso fue de 133 mmol/L. Esta observación sugiere que la mayoría de los pacientes con hiponatremia grave adquirida en el hospital, sufrieron un empeoramiento de su hiponatremia basal (al ingreso) durante la hospitalización. Los principales factores de riesgo responsables fueron: la cirugía, la administración de fluidos hipotónicos, diuréticos tiazídicos y fármacos estimulantes de ADH (ej. haloperidol, ácido valproico, carbamazepina, fármacos hipoglucemiantes, etc). El mecanismo por el que estos factores causan hiponatremia es la estimulación no osmótica de la ADH, seguido de la reabsorción renal de agua libre aportada por la ingesta y fluidos sin electrolitos, aunque también pueden sumarse las pérdidas renales o extra-renales de sodio (55).

Resultados similares fueron aportados en el estudio de Hawkins et al., quienes llevaron a cabo un estudio retrospectivo multicéntrico con 120.000 pacientes, en

el que la prevalencia de hiponatremia hospitalaria (natremia <136 mmol/L) fue de un 42,6%; el 28,2% de los casos ya presentaba hiponatremia al ingreso y un 14,4% la desarrolló durante la hospitalización. La frecuencia de hiponatremia grave (natremia < 126 mmol/L) fue de un 4,4% en los pacientes con hiponatremia adquirida en el hospital y un 3% en aquellos con hiponatremia al ingreso. En este estudio, se observa que la mayoría de las hiponatremias asociadas al ingreso hospitalario son leves y suelen estar presentes en el momento del ingreso. Sin embargo, las hiponatremias moderadas y graves se adquieren habitualmente durante la hospitalización (tabla nº8) (89).

**Tabla nº 8:** Tasas de hiponatremia al ingreso y desarrolladas en el hospital en razón de su intensidad. Adaptada de Hawkins et al. *Clin Chim Acta* 2003.

<b>Natremia</b>	<b>&lt; 136 mmol/L</b>	<b>&lt; 126 mmol/L</b>	<b>&lt; 116 mmol/L</b>
Al ingreso	28,20%	2,50%	0,50%
Adquirida durante la hospitalización	14,40%	3,70%	0,70%
Total	42,60%	6,20%	1,20%

En un estudio prospectivo más reciente, en el que se incluyeron 98.400 pacientes, Waikar et al. objetivaron una prevalencia de hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) de un 19,7%, el 14,5% diagnosticada al ingreso y un 5,2% durante la hospitalización. La hiponatremia al ingreso fue leve (natremia 130 -134 mmol/L) en la mayoría de los pacientes (83%) y grave (natremia < 120 mmol/L) en sólo el 0,2% de los casos (48).

La variabilidad observada en los resultados de los distintos estudios, puede deberse a diferencias en la definición de hiponatremia y a diferencias entre las poblaciones estudiadas.

### 1. Hiponatremia en el periodo post-operatorio

En conjunto, el acto quirúrgico produce una situación de antidiuresis independiente de la existencia o ausencia de hipovolemia. Debido a los cambios que se producen en el medio interno, los cuales pueden condicionar la aparición de hiponatremia. La dieta absoluta, el uso de soluciones hipotónicas para la preparación del intestino y la vasoplejía asociada a la inducción de la anestesia

que obligan a infundir soluciones intravenosas; la apertura de la piel y la tracción de las vísceras desencadenan reflejos simpáticos y parasimpáticos; el catabolismo aumentado asociado a la activación adrenérgica aumenta la producción de agua libre y los anestésicos derivados de la morfina estimulan la producción de ADH (90). Por otra parte, las náuseas y el dolor, tan frecuentes en el post-operatorio, constituyen un potente estímulo para la secreción de ADH, como lo puede ser también la hipovolemia por pérdida de sangre. Otro factor que interviene en modificaciones del medio interno en la situación quirúrgica es la producción de urea, determinada por la ingesta proteica basal y el funcionamiento del ciclo de la urea hepática, que será relevante en la osmolalidad máxima que puede alcanzar la orina (86).

En un estudio prospectivo, donde se evaluaron más de 1.000 pacientes quirúrgicos durante 96 días, un 4,4% de los pacientes desarrollaron hiponatremia (natremia  $< 130$  mmol/L) en la primera semana de la intervención quirúrgica. Los tipos de cirugía que presentaron mayor tasa de hiponatremia fueron el trasplante de órgano sólido, la cirugía cardiovascular, gastrointestinal y traumatológica. Aproximadamente un 94% de los pacientes recibían fluidos hipotónicos en el momento del diagnóstico de la hiponatremia (91). La administración de fluidos sin electrolitos, también ha sido relacionada con el desarrollo de hiponatremia post-quirúrgica en niños, acompañada de clínica neurológica grave y muerte (92).

En el estudio de Hoorn et al., la incidencia de hiponatremia fue significativamente superior en los departamentos de medicina interna (36%), cirugía (32%) y unidad de cuidados intensivos (38%), en comparación con el resto de servicios médicos (55).

En los estudios sobre incidencia de hiponatremia post-quirúrgica, también se ha documentado la relación entre el género y la edad con la incidencia de hiponatremia post-operatoria. Así, en el estudio de Ayus et al. se observó en pacientes jóvenes (menores de 50 años) menor incidencia de hiponatremia ( $< 135$  mmol/L) post-operatoria que en los mayores ( $>$  de 50 años), y no se observó relación con el género (93). En cambio, Caramelo et al. recogen una incidencia más elevada de hiponatremia post-operatoria ( $< 135$  mmol/L) en mujeres que en hombres (94).

Recientemente, se ha demostrado una relación entre la presencia de hiponatremia preoperatoria y la morbimortalidad perioperatoria, con un incremento significativo del riesgo de mortalidad a los 30 días, aumento significativo de eventos coronarios, infecciones de la herida quirúrgica, neumonías y prolongación promedio de 1 día de la estancia hospitalaria (95).

## 2. Hiponatremia y neoplasia

La hiponatremia es una de las alteraciones metabólicas más frecuentes en pacientes oncológicos, hasta un 23% de los pacientes presentan hiponatremia en el momento del ingreso y un 24% la desarrollan durante la hospitalización (96).

Entre los principales factores de riesgo se encuentran la quimioterapia (algunos fármacos oncológicos estimulan la secreción de ADH, y otros originan pérdidas renales de sodio), la inducción de náuseas y vómitos (estimulan la liberación de ADH) por la quimioterapia y los opiáceos. Por último, la radioterapia abdominal (estimula la liberación de ADH), el dolor y algunos fármacos para su control, como la carbamazepina y la morfina, también estimulan la liberación de ADH. Por otra parte, la masiva hidratación que acompaña a la administración de algunos quimioterápicos puede originar o exacerbar la hiponatremia (97).

Las neoplasias con mayor tasa de hiponatremia son: el cáncer de pulmón y cabeza-cuello en primer lugar, seguidos de la neoplasia gastrointestinal, el cáncer genitourinario y el hematológico. Siendo el SIADH una de las causas más frecuente de hiponatremia en estos pacientes, objetivado hasta en un 30% de las hiponatremias en pacientes oncológicos, seguido de la hiponatremia hipovolémica en un 28% de los casos (97). Como se indicó anteriormente, los tejidos tumorales pueden producir hormona ADH de forma ectópica.

Por último, destacar que los pacientes oncológicos con hiponatremia presentan mayor estancia media que los pacientes eunatrémicos, y no sólo con hiponatremia grave [OR 2,32 (1,3–4,0)], sino también moderada [OR 2,9 (2,6–3,5)], y leve [OR 1,9 (1,8–2,1)]. También la mortalidad es mayor en los pacientes oncológicos con hiponatremia frente a los normonatrémicos, para hiponatremia

grave [OR 3,46 (1,1–11,5)], para moderada [OR 4,7 (3,2-7,1)], y para la hiponatremia leve [OR 2,0(1,4-2,9)] (96).

### 3. Edad y género en la hiponatremia

Diversos estudios han relacionado la edad y el género con el riesgo de desarrollar e hiponatremia.

En varios estudios farmacológicos en los que se ha estudiado la hiponatremia por ser un efecto adverso del fármaco en estudio (carbamazepina, oxcarbazepina, antidepresivos, psicotrópos, etc) se han identificado la edad y/o el género femenino como factores de riesgo de desarrollar hiponatremia (98–102).

En el estudio de Hawkins et al. se observa que la edad es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hiper- o hiponatremia, principalmente ésta última (ver tabla nº9). A causa de que la edad se relaciona con una disminución de la capacidad de adaptación a los cambios en el metabolismo del agua. Lo anterior se debe a que con la edad se produce reducción del agua corporal total, alteración de la sensación de sed, disminución de la tasa de filtración glomerular, incremento de la secreción de ADH y mayor sensibilidad renal a la misma. Además, los pacientes de mayor edad son una población frecuentemente expuesta a fármacos y enfermedades asociadas con hiponatremia (89).

**Tabla nº 9.** Razón de riesgo para hiponatremia por edad respecto a pacientes menores de 40 años. Adaptada de Hawkins et al. *Clin Chim Acta* 2003.

Natremia	< 136 mmol/L	< 126 mmol/L	< 116 mmol/L
41-50 años	1,5	1,8	0,9
51-60 años	2,5	3,7	4,1
61-70 años	2,8	6	4,4
71-80 años	4,7	7,8	9,7
> 81 años	5,8	10,9	12,8

Respecto al género, hay datos que apuntan a que las mujeres están más expuestas al desarrollo de hiponatremia y son más susceptibles a las consecuencias derivadas de ésta (103).

Se ha descrito que el metabolismo, el transporte a través de la membrana celular y la concentración intracelular de sodio varían en función del género. El sodio corporal total se mantiene constante independiente de la edad en los varones sanos, pero se ha observado que disminuye en las mujeres a partir de los 60 años (103).

Tanto en animales de experimentación, como en humanos, las complicaciones cerebrales de la hiponatremia son más graves en mujeres y la tasa de mortalidad es superior (90,103).

También se han objetivado diferencias en la respuesta antidiurética a la ADH relacionadas con el género y con las hormonas ováricas. Wang et al. (104), observaron que la gonadectomía no modifica el potencial antidiurético de la vasopresina en ratas macho, pero en ratas hembras disminuye el flujo urinario e incrementa la osmolaridad urinaria.

Por último, tras la infusión de suero hipertónico se produce mayor liberación de ADH en mujeres que en hombres, indicando que las mujeres presentan mayor sensibilidad a la liberación osmótica de la ADH. Esto puede estar relacionado con efectos intermedios de las hormonas sexuales y con factores genéticos relacionados con el género (103).

Los datos anteriores sugieren que las mujeres están más expuestas que los hombres al desarrollo de hiponatremia y a sus consecuencias clínicas.

### **2.2.6 Consecuencias de la hiponatremia**

A continuación, se describen algunas de las consecuencias clínicas más importantes de la hiponatremia.

#### **1. Hiponatremia y mortalidad**

En numerosos estudios se ha observado una mayor mortalidad en los pacientes hiponatremicos frente a los eunatremicos (tabla nº10). Sin embargo, no es posible establecer una asociación de causalidad entre ambas.

**Tabla nº10:** Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia.

Estudio (Año) (Referencia)	Definición de hiponatremia (mmol/L)	Número de pacientes	Tasa de mortalidad (%)	Mortalidad comparada con pacientes sin hiponatremia
Nzerue et al. (2003) (65)	< 115	168	20	(-)
Clayton et al. (2006) (105)	≤ 125	108	20	(-)
Gill et al. (2006) (106)	< 125	104	27	3,73 [IC 95%: 1,66-8,38]
Hoorn et al. (2006) (55)	≤ 125	74	19	(-)
Waikar et al. (2009) (64)	<135	98.411	5,4	1,47 [IC 95%: 1,33-1,62]
Wald et al. (2010) (107)	<138	53.236	3,4	1,72 [IC 95%: 1,51-1,97]
Chawla et al. (2011) (108)	<135	45.693	6,1	2,76 [IC 95%: 2,62-2,90]

En el estudio de Anderson et al. en 1985 ya se relacionó la hiponatremia con aumento de la tasa de mortalidad, siendo esta mayor en los pacientes con cifras < 130 mEq/l que en el resto de los pacientes (11,2% vs 0,9%), y mayor aún en los pacientes con cifras de natremia inferiores a 120 mEq/L (25%) (66).

Corona G et al., realizaron un metaanálisis en el que se incluyeron 81 estudios, y encontraron que la hiponatremia (prevalencia de un 17%) se asociaba a un incremento significativo del riesgo de mortalidad [RR 2,60; (IC 95%: 2,31-2,93); p<0,0001] ajustado por edad, género y diabetes. Incluso, observaron que reducciones moderadas de natremia (4-5 mmol/L) asociaban un incremento de mortalidad (109).

Tzoulis P et al. han publicado un estudio de casos-controles apareados, diseñado con la finalidad de esclarecer el papel de la hiponatremia en la mortalidad, como factor de riesgo independiente o como marcador de gravedad de la enfermedad subyacente. Durante 3 meses recogieron 139 casos con hiponatremia (natremia < 128 mmol/L), y en función del género, edad y servicio de hospitalización seleccionaron 254 controles; de ellos 116 no presentaron hiponatremia ni al ingreso ni durante el mismo. La tasa de mortalidad fue

significativamente superior en los casos frente a los controles, 17,3% vs 1,7% ( $p < 0,001$ ), [OR de 11,89 (IC 95%: 2,8-51,5)] (110).

Gómez Hoyos et al., llevaron a cabo un estudio retrospectivo con 222 pacientes en tratamiento con NP, en el que observaron que la tasa de mortalidad es significativamente superior (23,2% vs 11,8%,  $p=0,019$ ) en los pacientes con hiponatremia frente a los eunatrémicos. Se realizó un análisis de regresión logística, ajustado por edad, género, IMC e índice de Charlson, en el que se asoció la hiponatremia mantenida (más del 75% de las natremias por debajo de 135 mmol/L) con incremento de mortalidad [OR 7,38; (IC95% 1,1-50,8);  $p=0,042$ ] (68).

Además, en cuanto a la influencia de la corrección y/o mejoría de la hiponatremia en el descenso de la mortalidad, en el estudio retrospectivo de Waikar et al., se objetivó una atenuación del riesgo de mortalidad en el subgrupo de pacientes en los que se corrigió la hiponatremia (64). También Hoorn y Ayus, encontraron una disminución de la mortalidad en hiponatremia grave en los pacientes tratados adecuadamente (55,93). Por último, en un meta-análisis de 15 estudios (13.816 pacientes) se obtuvo un descenso del riesgo de mortalidad en los pacientes con mejoría de la natremia respecto aquellos sin mejoría, [OR de 0,57 (IC 95% 0,4-0,8)]. Esta asociación fue más fuerte al incluirse solo los pacientes de 8 estudios en los que se definía la mejoría en la natremia como el alcanzar cifras de natremia mayores de 130 mmol/L [OR 0,51; IC 95%: 0,3-0,9]. La reducción de la mortalidad fue más evidente en sujetos de edad avanzada y con menores cifras de natremia (109).

## 2. Hiponatremia y sistema neurológico

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son principalmente neurológicas, como consecuencia del edema cerebral inducido por el movimiento de agua al espacio intracelular (63). La clínica neurológica oscila desde síntomas inespecíficos como cefalea, letargia, confusión hasta manifestaciones más graves como disminución del nivel de consciencia, coma, convulsiones y muerte. Estos últimos síntomas, habitualmente cursan con natremias inferiores a 120-125 mmol/L (111).

La gravedad de la clínica neurológica, depende del grado de hiponatremia y la velocidad de instauración de la misma. El descenso rápido (en menos de 24 - 48 horas) y moderado de la natremia ( $> 10$  mEq/L), produce un edema cerebral con un incremento significativo del volumen neuronal (hasta un 180%). Dicho aumento de volumen puede producir herniación cerebral y muerte, debido a la incapacidad de expansión cerebral en la cavidad craneal. Por ello, de inmediato se activan mecanismos de defensa para disminuir el edema cerebral. Inicialmente se produce una extrusión de iones (Cl, Na y K) que arrastran agua al espacio extracelular y posteriormente la salida de osmolitos orgánicos (inositol, glutamato, GABA...), que se completa pasadas las primeras 48 horas, con una reducción significativa del edema cerebral (112). Por lo tanto, la hiponatremia aguda, definida por una duración menor de 48 horas, implica una mayor gravedad de la clínica neurológica a causa del edema cerebral. Dicha gravedad neurológica puede verse exacerbada en niños (menor capacidad craneal), mujeres en edad fértil (actividad estrogénica) (93) y en pacientes con hipoxemia (113).

En la hiponatremia crónica, definida por una duración superior a 48 horas, la clínica neurológica suele ser más leve e inespecífica. En los últimos años, se ha demostrado que la hiponatremia crónica no es asintomática e inocua. De tal manera que Renneboog et al., observaron mayor deterioro cognitivo en los pacientes con hiponatremia crónica leve que en los eunatrémicos (114). Resultados similares, se encontraron en un estudio realizado en pacientes ingresados en una unidad de geriatría, donde los pacientes con natremia inferior a 131 mmol/L presentaron al ingreso peor puntuación en los test geriátricos de valoración funcional que los controles apareados eunatrémicos (115).

También se ha objetivado una mayor inestabilidad de la marcha en los pacientes con hiponatremia crónica frente a los eunatrémicos, que a su vez incrementa el número de caídas. Según Renneboog los pacientes con hiponatremia se caen hasta 67 veces más que los controles normonatrémicos. La inestabilidad de la marcha en los pacientes hiponatrémicos mejora significativamente tras corregir la hiponatremia (114). Runkle et al. observaron que en pacientes ancianos con hiponatremia crónica leve por SIADH su capacidad funcional mejoraba

significativamente al corregir su hiponatremia y mantener la eunatremia con antagonistas del receptor V2 (116).

### 3. Hiponatremia y hueso

La ADH participa en la regulación del remodelado óseo a través de los osteoblastos y los osteoclastos. Tanto los osteoblastos como los osteoclastos tienen receptores de la hormona ADH (V1a y V2). Su estimulación causa resorción ósea e inhibe la formación ósea, lo cual favorece la pérdida de hueso (117).

Un tercio del sodio corporal se encuentra almacenado en el hueso, por lo que la hiponatremia crónica favorece la resorción ósea para liberar el sodio almacenado en el interior de los huesos (118).

En animales de experimentación se ha demostrado que la hiponatremia estimula la actividad de los osteoclastos y la osteoclastogénesis. Además, demostraron que esto no se debe a la hipoosmolaridad, sino directamente a la hiponatremia (119).

En humanos, la hiponatremia leve se ha asociado con osteoporosis en la cadera en el estudio NHANES III, [OR 2,85 (IC95%: 1,03-7,86)] tras ajustar por otros factores (120). Por otra parte, se ha observado un mayor riesgo de fractura en los pacientes con hiponatremia (121), probablemente debido a la mayor frecuencia de caídas espontáneas y por la osteoporosis inducida por la hiponatremia. Los pacientes con fractura de cadera por caída espontánea presentan 4,8 veces más hiponatremia que los controles apareados (122).

### 4. Hiponatremia e hiperglucemia

Hay receptores de vasopresina presentes en el hígado y en el páncreas. El hepatocito presenta receptores V1a que estimulan la glucólisis, por consiguiente, se eleva la glucosa en plasma. El glucagón causa el mismo efecto en el hígado, pero actúa en receptores diferentes; por ello la ADH puede causar este efecto, aunque los receptores de glucagón estén bloqueados. La infusión exógena de

ADH causa un incremento significativo de la glucemia en pacientes normoglucémicos. Además, en los islotes alfa y beta de Langerhans hay receptores V1b que estimulan la liberación de insulina y glucagón en función de la concentración extracelular de glucosa (118).

Los efectos de la ADH en el metabolismo de la glucosa han sido demostrados en animales de experimentación y en humanos. En animales de experimentación a los que se les eliminan los genes que codifican los receptores V1a y V1b, se ha observado que presentan alteraciones en la homeostasis de la glucosa y mayor catabolismo lipídico. En estudios en humanos, las personas con variaciones en el gen que codifica el receptor V1a presentan niveles de glucosa más elevados y un incremento en la prevalencia de diabetes. Esto sugiere que estos genes pueden estar implicados en desordenes metabólicos y en el metabolismo de la glucosa (118).

Hsu et al. demostraron que las ratas diabéticas son más sensibles a la ADH en relación a la secreción de glucagón comparada con las ratas no diabéticas. También demostraron que una baja concentración de ADH es suficiente para aumentar la secreción de glucagón, pero se necesita de concentraciones mayores de ADH para estimular la liberación de insulina, lo que sugiere que las células alfa del páncreas son más sensibles a la ADH que las células beta (123).

Además, Pasquali et al., en varones obesos a los que se les administró ADH y CRH, observaron que tras la administración de ADH y CRH se produce un aumento en la liberación de ACTH, con el consiguiente aumento del nivel de cortisol e hiperglucemia (124).

En la siguiente tabla nº 11 se enumeran los efectos de la ADH sobre la glucemia plasmática.

**Tabla nº 11:** Receptores de la ADH y sus efectos sobre la glucemia. *Adaptada de Mavani G. et al. 2015.*

Célula	Receptor	Efectos
Hepatocito	V1a	Glucolisis
Islote beta de Langerhans	V1b	Liberación de insulina
Islote alfa de Langerhans	V1b	Liberación de glucagón
Pituitaria	V1b	Liberación de ACTH (aumenta la liberación de glucocorticoides)
Corteza adrenal	V1a	Aumento de los glucocorticoides

### 5. Hiponatremia y sistema inmune

En humanos se ha demostrado que la citoquina IL-6 aumenta los niveles plasmáticos de ADH. Por otro lado, se ha demostrado que la ADH a nivel pulmonar tiene actividad inmunomoduladora, puede disminuir la liberación de citoquinas que se produce en respuesta a antígenos (118).

Tanto la ADH como la CRH no sólo se liberan desde el hipotálamo, sino también desde las células periféricas del sistema inmune en respuesta a estrés e inflamación. Además, las citoquinas liberadas durante la inflamación estimulan la liberación de CRH y ADH en el hipotálamo, ambas sinérgicamente estimulan en la pituitaria la liberación de ACTH. La ACTH en la corteza adrenal estimula la liberación de corticoides los cuales suprimen la respuesta inflamatoria (125).

A nivel renal, la ADH para conseguir la reabsorción de agua incrementa el AMPc; elevados niveles de AMPc dificultan la respuesta inmune a nivel renal y perjudican el aclaramiento de las bacterias renales (125).

Por tanto, la ADH disminuye la respuesta del sistema inmune ante las infecciones.

### 6. Hiponatremia y función celular

En el hepatocito, variaciones en el volumen celular actúan como señales de regulación del metabolismo y de la expresión génica. Se ha observado que

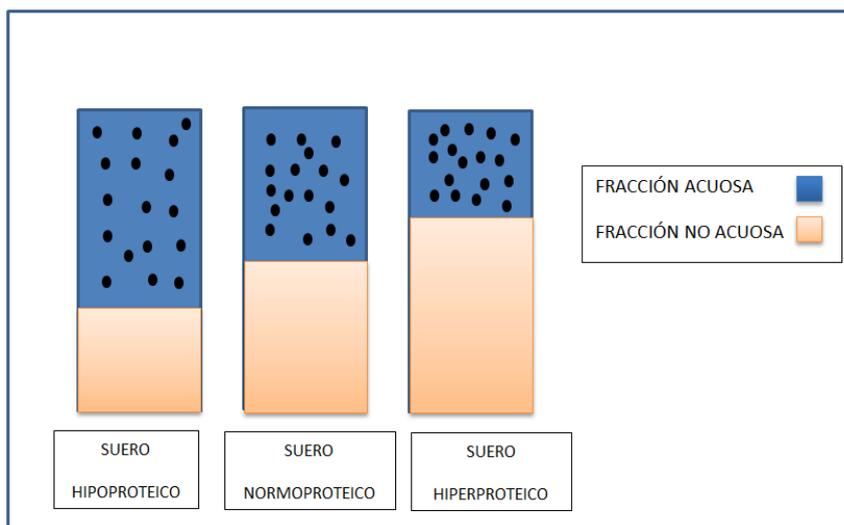
cuando se expone el hepatocito a situaciones hiper- o hipo- osmóticas, éste modifica su volumen celular como medida de adaptación al medio, y que estas modificaciones de volumen afectan a su metabolismo celular. Existe una estrecha relación entre el volumen celular del hepatocito, el metabolismo de los hidratos de carbono, la actividad proteolítica, síntesis proteica y otras funciones celulares (126,127).

Ante una situación de hipoosmolalidad (ej. hiponatremia), inicialmente la célula aumenta su volumen celular, aunque a los pocos minutos recupera la mayoría de su volumen celular, gracias a transporte activo de iones a través de la membrana plasmática. De forma general, el aumento de volumen celular actúa como una señal anabólica del metabolismo del hepatocito: inhibe glucogenólisis, glucólisis y la actividad de la glucosa-fosfato; activa la síntesis de glucógeno, lipogénesis y síntesis proteica (126,127).

### **2.2.7 Detección de la hiponatremia en el medio hospitalario**

En individuos sanos, el suero está compuesto por un 93% de agua (fracción acuosa) y un 7% por lípidos y proteínas (fracción no acuosa o sólida). La fracción acuosa puede disminuir hasta el 80% en situaciones como hiperlipidemia o hiperproteinemia (figura nº4) (128).

En pacientes con hiperproteinemia (mieloma, gammopatías, etc) la fracción acuosa del suero está disminuida. Al contrario, en pacientes con hipoproteinemia (cirugía, enfermedad aguda grave, desnutrición, síndrome nefrótico, etc) está aumentada (128).



**Figura nº4:** Distribución de las fracciones del suero, en sueros hipoproteico, normoproteico e hiperproteico.

En el medio hospitalario se dispone de dos métodos de detección del sodio plasmático basados en potenciometría, el método directo (MD) y el método indirecto (MI). El MI mide la cantidad de sodio de la fracción acuosa del suero en el volumen total del mismo (incluida la fracción sólida), a diferencia del método directo (MD) que mide únicamente la cantidad de sodio en la fracción líquida del suero (129). El MI es el más ampliamente utilizado en la práctica clínica diaria, este método se ve afectado por los cambios que afectan a la proporción de fase acuosa en el suero, debido a que la concentración que el método calcula del electrolito es ajustada por un factor fijo de 0,93 (media de volumen de agua en el suero) para obtener la concentración final del electrolito en el suero (128).

Dimeski et al., realizaron un estudio en el que confirmaron que la concentración de proteínas plasmáticas afecta a la precisión de las medidas de sodio, potasio y cloro plasmático cuando se emplea como sistema de medición el MI (129). Estudios anteriores ya habían descrito que altas concentraciones de proteínas y lípidos afectan a las mediciones de sodio por el MI, mientras que el MD no se ve afectado por estos factores. En el estudio publicado por Chow et al., en el que se analizaron 190 muestras de pacientes crítico, el 85% en situación de hipoproteinemia (nivel de PT < 6g/dL), se observó que el MI sobrestimaba el valor de la natremia y clasificó erróneamente el 28% de las muestras en pseudonatremia (9%) y en pseudohipernatremia (8%) (130). En el estudio de Dimeski et al. estiman diferencias entre el MI y el M de 4 mmol/L o mayores en

el valor de natremia del 8% de las muestras de pacientes adultos, y en el 25% de los pacientes críticos (131).

Por tanto, en situaciones de hiper- o hipoproteinemia, en las que el porcentaje de fracción acuosa del suero se encuentra alterado, es necesario corregir el valor de natremia proporcionado por el MI con la siguiente fórmula para evitar falsos valores de natremia (128):

Valor corregido de Na =  $(\text{NaS medido} \times 93) / [(99,1 - (0,001 \times \text{concentración de lípidos}) - (0,7 \times \text{concentración de proteínas totales})]$ .

Sobre todo, es importante aplicar esta corrección en pacientes con hipoproteinemia para evitar infradiagnosticar la hiponatremia.

También es fundamental corregir el valor de natremia por la concentración de glucosa plasmática, para evitar la hiponatremia translocacional originada por la hiperglucemia. Debido a ello es necesario realizar un ajuste, de tal manera que por cada 100 mg/dL de glucemia superior a 100 mg/dL, se suman 1,6 mmol/L al NaS determinada y si las cifras de glucemia superan 400 mg/dl, se añaden 4 mmol/L por cada 100 mg/dL adicionales de glucemia. Otra alternativa, aunque menos precisa, es utilizar 2,4 mmol/L como factor de corrección (132).

En los pacientes que reciben NP es frecuente la presencia de situaciones que cursan con hipoproteinemia, entre ellas la cirugía, enfermedad aguda grave, enfermedades intestinales con pérdida de proteínas y la desnutrición. Además, estos pacientes habitualmente desarrollan hiperglucemia e hipertrigliceridemia, complicaciones metabólicas frecuentes de la NP. Por ello es importante, corregir la natremia por glucemia y por PT, y excluir aquellas determinaciones de NaS realizadas con niveles de TG superiores a 400 mg/dL.

### **2.2.8 Diagnóstico de la hiponatremia**

Es imprescindible diagnosticar correctamente la hiponatremia, ya que el tratamiento se seleccionará en base al diagnóstico de la misma (116,133). El primer paso es valorar la volemia clínica del paciente, clasificando así la hiponatremia en: hipervolemia (mala distribución del agua corporal total), hipovolemia (disminución del agua corporal total) o euvolemia (incremento del

agua corporal total). En segundo lugar, se debe solicitar la analítica específica de hiponatremia (iones, osmolalidad en plasma y orina, cortisol basal y hormonas tiroideas). En función del resultado de la analítica, los antecedentes personales del paciente, fármacos y la situación clínica actual se establece el diagnóstico etiológico de la hiponatremia. En la tabla nº12, se muestran los distintos tipos y etiología de la hiponatremia.

**Tabla nº 12:** Causas de hiponatremia hipovolémica, hipervolémica y euvolémica.

Hiponatremia hipovolémica		Hiponatremia hipervolémica	Hiponatremia euvolémica	
Na orina < 20 mmol/L	Na orina >20 mmol/L		Osm orina > 100 mOsmol/L	Osm orina < 100 mOsmol/L
Pérdidas gastro-intestinales (diarreas, vómitos, fístulas intestinales, pancreatitis, etc)	Diuréticos	Insuficiencia cardíaca	SIADH	Polidipsia primaria
Hemorragia	Hipoaldosteronismo aislado (Cortisol normal)	Cirrosis hepática	Elevación de la ADH por dolor, náuseas y vómitos.	Baja ingesta de sal/soluto
Quemaduras	Insuficiencia suprarrenal 1º (Cortisol < 5 mcg/dl)	Insuficiencia renal crónica/aguda	Insuficiencia suprarrenal 2ª ó Déficit de ACTH (cortisol <5 mcg/l)	
	Síndrome pierde sal cerebral	Síndrome nefrótico	Hipotiroidismo grave	

### **2.2.9 Tratamiento de la hiponatremia**

La finalidad del tratamiento de la hiponatremia varía en función de la gravedad neurológica de la misma. En pacientes con hiponatremia grave (disminución del nivel consciencia, confusión, convulsiones, etc) el principal objetivo es revertir la clínica neurológica del paciente (116,133). Sin embargo, en pacientes sin clínica neurológica grave el objetivo es corregir la hiponatremia franca (natremia < 135 mmol/L) (133) y si es posible alcanzar cifras en torno a 138-142 mmol/L (116). Éste rango de natremia, es el que se ha asociado con una menor mortalidad intrahospitalaria. Para conseguir una respuesta eficaz al tratamiento de la hiponatremia es necesario seleccionarlo en base al diagnóstico correcto de la misma (133).

En el caso de la hiponatremia grave (generalmente natremia  $< 120$  mmol/L y/o descenso rápido de más de 10 mmol/L en menos de 24 - 48 horas), el tratamiento de elección es la administración de solución salina hipertónica al 3%. Esta solución dispone de la suficiente osmolaridad, como para mover agua del interior celular al espacio extracelular, disminuyendo así el edema neuronal y contribuyendo a la resolución de la clínica neurológica.

En pacientes sin hiponatremia grave (natremia  $> 120$  mmol/L, e instauración progresiva de la misma), el tratamiento debe enfocarse en base al tipo de hiponatremia (hipo-, hiper- y eu-volémica). Así en pacientes con hiponatremia hipovolémica, se deberá reponer la volemia (solución salina isotónica, expansores del plasma, hemoconcentrados en caso de hemorragias...) y a su vez solucionar la causa subyacente como la retirada del diurético, la administración de hidrocortisona en la insuficiencia suprarrenal primaria y la pauta de fludrocortisona en algunos casos de hipoaldosteronismo aislado. En pacientes con hiponatremia hipervolémica, el objetivo es favorecer la diuresis, mediante diuréticos de asa, y mejor aún la acuaresis a través de la administración de antagonistas del receptor V2 (134,135). En pacientes con hiponatremia euvolémica, causada por la elevación no osmótica de la ADH, fisiológica (náusea, dolor...) o inapropiada (SIADH), el objetivo principal del tratamiento es la eliminación renal de agua libre. En pacientes con una elevación fisiológica de la ADH, el control de la náusea y el dolor, darán lugar a la disminución de los niveles de ADH y su efecto renal, favoreciendo la acuaresis. En el caso del SIADH, la elección del tratamiento (restricción hídrica, furosemida, tolvaptan y urea) debe realizarse en base a la duración estimada del SIADH (transitorio o crónico), el resultado de la fórmula de Furst (sodio + potasio en orina / sodio sérico), la osmolalidad urinaria (OsmU) y la capacidad del paciente para cumplir la restricción hídrica (116,136). Independientemente del tratamiento seleccionado, hay que asegurar un consumo mínimo de sodio (136 mEq/día) para compensar las pérdidas renales de sodio secundarias a la hiperfiltración por el incremento del VCE. En una serie de 43 pacientes con SIADH, se ha demostrado la eficacia del tratamiento individualizado, seleccionado en función de los criterios previamente citados (137).

### **2.3 JUSTIFICACIÓN DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL**

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente a nivel hospitalario. Se ha relacionado con graves complicaciones (edema cerebral, osteoporosis, etc), incluso, en varios estudios se ha asociado con mayor mortalidad y estancia hospitalaria. Sin embargo, se desconoce la prevalencia real de hiponatremia en los pacientes hospitalizados que reciben NP, a pesar de que en este tipo de pacientes con frecuencia confluyen numerosas circunstancias (situaciones de antidiuresis, mayor aporte de fluidos y pérdidas de sodio) que favorecen la aparición de hiponatremia. Tampoco hay estudios que establezcan los factores que influyen en el desarrollo de la misma.

En la determinación analítica de la natremia sérica por el MI de determinación de electrolitos, la variación de los niveles de proteínas totales puede modificar la cifra real de natremia. Por tanto, en situaciones de hipoproteïnemia se sobrestima el valor real de la natremia y se infradiagnostica la hiponatremia. Es frecuente que en los pacientes que reciben NP se den situaciones asociadas a hipoproteïnemia, como por ejemplo la cirugía, la enfermedad aguda grave, las enfermedades intestinales con pérdida de proteínas, la desnutrición, etc. Por ello, en este grupo de pacientes es necesario corregir la natremia por el nivel de proteínas totales para evitar infradiagnostigar la hiponatremia.

Por todo lo expuesto anteriormente y dada la ausencia de trabajos previos, el presente estudio pretende abordar los siguientes aspectos de la hiponatremia:

- El conocimiento de la prevalencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados con NP.
- El conocimiento de la prevalencia real de hiponatremia en pacientes hospitalizados con NP tras corregir la natremia sérica por proteínas totales; así como su diferencia con la natremia sérica no corregida por proteínas totales.

- La evaluación de la posible influencia de diversos factores (demográficos, situación nutricional, composición de la NP, etc) en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.
- El conocimiento de la prevalencia de otras complicaciones asociadas a la NP, y la evaluación del papel de la hiponatremia sobre el resto de complicaciones.

Para ello, y con el fin de aportar conocimiento de la hiponatremia en pacientes hospitalizados con NP, se ha llevado a cabo el presente estudio cuyos objetivos específicos se detallan a continuación.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

#### **3.1 HIPÓTESIS**

En los pacientes hospitalizados que reciben nutrición artificial por vía parenteral, a menudo, confluyen diversas situaciones que les hacen susceptibles a desarrollar hiponatremia. Por ello, probablemente, estos pacientes presenten una elevada prevalencia de hiponatremia. A su vez, este trastorno influye en numerosos procesos fisiopatológicos y en consecuencia podría participar en el desarrollo de otras complicaciones asociadas a la nutrición parenteral.

#### **3.2 OBJETIVOS**

##### **3.2.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

Conocer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes que reciben NPT en las plantas de hospitalización (excluyendo las plantas de cuidados intensivos) al inicio de la NPT, durante la administración de la misma y de forma global durante todo el periodo en el que reciben NPT.

##### **3.2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

**Primer objetivo secundario:** Conocer la diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la natremia sérica y la natremia sérica corregida por proteínas totales tanto al inicio como durante la administración de la NPT.

**Segundo Objetivo secundario:** Describir las características demográficas, el estado nutricional, la patología de base, la indicación y composición de nutrición parenteral de la población a estudio, y su relación con la hiponatremia.

**Tercer objetivo secundario:** Describir otras complicaciones asociadas a la administración de la NPT en la población a estudio y analizar cómo influye la hiponatremia en el desarrollo de las mismas.

## 4. MATERIALES Y MÉTODOS

### **4.1 Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, abierto, nacional, multicéntrico, en el que participaron 19 hospitales españoles coordinados desde el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), con la colaboración del Área de Nutrición de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y del Grupo del Metabolismo del Agua de la SEEN.

El estudio se inició el 1 de junio de 2015 y finalizó el 29 de febrero de 2016.

El diseño fue valorado y aprobado por el comité de ética del HCUV (anexo 1).

### **4.2 Previsión del tamaño muestral:**

El cálculo del tamaño muestral se realizó en base al objetivo principal del estudio: conocer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes no críticos que reciben NPT en las plantas de hospitalización tras el inicio de la NPT. Se estimó una prevalencia del 28%, con lo que se debían reclutar 484 sujetos, asumiendo una precisión del 5% y un intervalo de confianza asintótico bilateral normal del 95%.

### **4.3 Población a estudio:**

#### **A. Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio:**

- Pacientes ingresados en planta de hospitalización (no críticos) en los que se inicie una NPT (entendiéndose como tal la que cubra más del 70% de los requerimientos estimados diarios por vía parenteral).
- Edad mayor de 14 años.
- Haber firmado el consentimiento informado (anexo 2).

## **B. Criterios de exclusión de los pacientes en el estudio:**

- Pacientes de cuidados intensivos.
- Pacientes con NPT iniciada en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes con NPT domiciliaria ingresados.
- NPT de duración igual o menor a 48 horas.
- Nutrición parenteral intradialítica.
- Nutrición parenteral suplementaria.
- Pacientes menores de 14 años o gestantes.

### **4.4 Proceso de selección:**

Se seleccionaron los pacientes que iniciaron con NPT pautada por las unidades de nutrición de los hospitales participantes durante el periodo del estudio.

### **4.5 Protocolo del estudio:**

En la Unidad de Nutrición Clínica y Dietética del HCUV se elaboró un cuaderno de recogida de datos que fue enviado a cada uno de los centros reclutadores antes del inicio del estudio (anexo 3).

Los pacientes fueron valorados por un miembro de la Unidad de Nutrición de cada hospital al inicio de la NPT y durante la administración de la misma. Este facultativo se encargó además del registro de todos los datos especificados en el formulario. Tras finalizar la cumplimentación de los cuadernos de recogida de datos, se enviaron al HCUV, donde se trasladaron a una base de datos diseñada a tal efecto.

## A. Protocolo de inicio de la nutrición parenteral

Los facultativos de las Unidades de Nutrición de cada centro formularon la NPT según su práctica clínica habitual junto a las recomendaciones que se dieron en el protocolo del estudio, las cuales se detallan a continuación:

### Requerimientos calóricos:

Para el cálculo de los requerimientos calóricos basales (gasto energético basal – GEB) se empleó la fórmula de Harris-Benedict:

- Si varón:  $GEB = 6,47 + (13,75 \times \text{peso en kg}) + (5 \times \text{talla en cm}) - (6,76 \times \text{edad})$
- Si mujer:  $GEB = 665,1 + (9,6 \times \text{peso en kg}) + (1,85 \times \text{talla en cm}) - (4,68 \times \text{edad})$

En esta fórmula se utilizó el peso real hasta IMC de 27 kg/m<sup>2</sup> y el peso ajustado para IMC mayor a 27 kg/m<sup>2</sup>. El peso ajustado se calcula a partir de la fórmula:

- $\text{Peso ajustado} = ((\text{peso real} - \text{peso ideal}) \times 0,25) + \text{peso ideal}$

Para estimar el peso ideal se podían consultar las tablas de peso ideal para la población española o utilizar la siguiente fórmula

- Si varón:  $\text{Peso ideal} = 22 \times \text{talla}^2 \text{ en metros}$
- Si mujer:  $\text{Peso ideal} = 21 \times \text{talla}^2 \text{ en metros}$

Para el cálculo de los requerimientos calóricos totales (gasto energético total – GET) se multiplicó por un factor de estrés único dependiendo de la severidad de la enfermedad y del grado de estrés metabólico, que en general oscila entre 1,1 y 1,3 (tabla nº13).

**Tabla nº 13:** Factor de estrés de la enfermedad, por el cual se multiplica el GEB para obtener el GET.

Situación clínica	Factor de estrés
Desnutridos	1,1
Enfermedad hepática	1,1
Cirugía	
- No complicada	1,2
- Complicada	1,3
Tumores sólidos	1,2
Leucemia/linfoma	1,2
Infecciones	1,2
Enfermedad inflamatoria intestinal	1,2
Sepsis	1,3
Trasplante	1,3
Pancreatitis	1,3

Requerimientos proteicos:

Para estimar los requerimientos proteicos se tuvo en cuenta el grado de estrés de la enfermedad según la tabla nº 14.

**Tabla nº 14:** Grado de estrés de enfermedad a partir del cual se obtienen los requerimientos proteicos. AA = aminoácidos

Grado de estrés	Ejemplos de situaciones clínicas	g AA/kg/día
Muy leve	Desnutrición, coma.	1
Leve	Cirugía y trasplante no complicados, pancreatitis, hepatopatía, cáncer, sepsis.	1,1 – 1,3
Moderado-Grave	Cirugía y pancreatitis complicadas, respuesta inflamatoria sistémica, fístula de alto débito.	1,3 – 1,5
Muy grave con pérdidas extras	Grandes quemados.	1,5 - 2

### Requerimientos de hidratos de carbono y lípidos:

Una vez estimados los requerimientos calóricos totales y de aminoácidos, se calcularon los requerimientos no proteicos (GET – Kcal proteicas), distribuyéndose entre HC y de lípidos siguiendo los procedimientos locales de cada centro. En general se dividieron entre el 40% y el 60% para cada macronutriente, sin superar un aporte de HC mayor de 5 g/kg/día, ni de lípidos mayor a 1,5 g/kg/día.

### Requerimientos de electrolitos y agua:

En pacientes con función renal conservada, y en ausencia de pérdidas renales y extrarrenales, se recomendaba iniciar con 1 mEq/kg/día de sodio, 1 mEq/kg/día de potasio, 10-15 mEq/día de calcio, 8-20 mEq/día de magnesio, 20-40 mmol/día de fosfato, y las cantidades de cloro y acetato precisas para mantener el equilibrio ácido-base.

Respecto a los requerimientos de agua, se estimaban entre 30-40 mL/kg/día, teniendo en cuenta la volemia del paciente y el aporte de fluidos extras.

## **B. Seguimiento**

### Seguimiento clínico:

Los pacientes incluidos fueron valorados diariamente por los facultativos de las Unidades de Nutrición Clínica de cada hospital (de lunes a viernes, excepto festivos).

En todos los sujetos, el seguimiento incluía:

- Medición de peso (kg) y talla (metros) al inicio de la NPT.
- Cálculo de balance hídrico diario (mL) con recogida de: diuresis, débito de líquidos corporales (drenajes, fístulas, SNG, etc), aporte extra de líquidos (sueroterapia, diluciones de medicación intravenosa).
- Recogida de datos de constantes vitales: temperatura, presión arterial y frecuencia cardiaca.

### Seguimiento analítico:

Cada Unidad de Nutrición siguió sus protocolos locales para los controles analíticos habituales de todos los pacientes con NPT. En general se recomendaba:

- Al inicio y cada 24-48 horas hasta estabilización clínica, y posteriormente al menos una vez a la semana: glucosa, creatinina, urea, proteínas totales, sodio, potasio, magnesio y fósforo.
- Al inicio y semanalmente: hemograma, coagulación, pruebas de función hepática, perfil lipídico (triglicéridos y colesterol), albúmina, prealbúmina y PCR.

### **4.6 Variables incluidas en el de estudio:**

Se recogieron variables demográficas, causa última que motiva la NPT, datos antropométricos, requerimientos calóricos y de macronutrientes estimados, tipo de NPT infundida, datos analíticos antes y durante la NPT, datos derivados de las natremias y las complicaciones asociadas a la NPT.

#### Variables analíticas en relación a la natremia:

En todos los centros las determinaciones de natremia sérica fueron analizadas por potenciometría indirecta con electrodos selectivos.

Los datos de natremia sérica fueron corregidos por glucemia, y posteriormente se corrigieron por proteínas totales en aquellos pacientes que presentaban hipoproteïnemia (< 6,5 g/dL de proteínas) al inicio de la NPT. Sólo serán valorables las natremias que no se acompañen de niveles de TG > 400 mg/dL.

Para la corrección por glucemia: se incrementó 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dL de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dL, a partir de 400 mg/dL se incrementaron 4 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dL.

Para la corrección por proteínas totales (en pacientes con hipoproteinemia): se empleó la fórmula establecida en la literatura para la corrección por niveles de PT de la natremia sérica determinada por el MI de electrodos selectivos.  
 Natremia corregida por PT =  $(\text{Natremia Sérica} \times 93) / 99,1 - (0,7 \times \text{PT})$ .

Los percentiles se calcularon teniendo en cuenta todas las natremias intraindividuales, siempre que TG < 400 mg/dL en la misma analítica.

- **Natremia basal** (cuantitativa continua; en mmol/L): calculada a partir de las determinaciones de sodio y glucosa de la analítica previa más cercana al inicio de la NPT.
- **Natremia basal-PT** (cuantitativa continua; en mmol/L): calculada a partir de las determinaciones de sodio y glucosa de la analítica previa más cercana al inicio de la NPT. Corregida por nivel de PT si PT (< 6,5 g/dL):  $(\text{Natremia Sérica} \times 93) / 99,1 - (0,7 \times \text{PT})$ .
- **Natremias durante la NPT** (cuantitativas continuas; en mmol/L): calculadas a partir de todas las determinaciones de sodio y glucosa realizadas durante la administración de la NPT.
- **Natremias durante la NPT-PT** (cuantitativas continuas; en mmol/L): calculadas a partir de todas las determinaciones de sodio y glucosa realizadas durante la administración de la NPT.
- **Natremias intraindividuales (N<sub>in</sub>)** (cuantitativas continuas; en mmol/L): todas las determinaciones de natremia durante la NPT de un paciente. A partir de ellas se calcularon en cada sujeto: N<sub>in</sub> mínima, N<sub>in</sub> en percentil 25, N<sub>in</sub> en percentil 50, N<sub>in</sub> en percentil 75, N<sub>in</sub> máxima.
- **Natremias intraindividuales (N<sub>in</sub>)-PT** (cuantitativas continuas; en mmol/L): todas las determinaciones de natremia corregidas por nivel de PT si hipoproteinemia, durante la NPT de un paciente. A partir de ellas se calcularon en cada sujeto: N<sub>in</sub> mínima, N<sub>in</sub> en percentil 25, N<sub>in</sub> en percentil 50, N<sub>in</sub> en percentil 75, N<sub>in</sub> máxima.
- **Hiponatremia inicio NPT** (categórica binaria; si o no): natremia basal < 135 mmol/L en la analítica previa más cercana al inicio de la NPT.
- **Hiponatremia inicio NPT-PT** (categórica binaria; si o no): natremia basal-PT < 135 mmol/L en la analítica previa más cercana al inicio de la NPT.

- **Hiponatremia durante NPT** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en cualquiera de las natremias durante la NPT.
- **Hiponatremia durante NPT-PT** (categórica binaria; si o no): natremia-PT < 135 mmol/L en cualquiera de las natremias durante la NPT.
- **Hiponatremia global** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en la natremia basal o en cualquiera de las natremias durante la NPT.
- **Hiponatremia global-PT** (categórica binaria; si o no): natremia-PT < 135 mmol/L en la natremia basal o en cualquiera de las natremias durante la NPT.
- **Hiponatremia grave** (categórica binaria; si o no): definida como natremia sérica < 125 mmol/L.
- **Hiponatremia grave-PT** (categórica binaria; si o no): definida como natremia sérica-PT < 125 mmol/L.
- **Fecha de aparición de hiponatremia** (día, mes y año): primera fecha con natremia sérica < 135 mmol/L. En el caso de presentar hiponatremia en la natremia basal, se consideró la fecha de inicio de la NPT.
- **Fecha de aparición de hiponatremia-PT** (día, mes y año): primera fecha con natremia sérica-PT < 135 mmol/L. En el caso de presentar hiponatremia en la natremia basal, se consideró la fecha de inicio de la NPT.
- **Tiempo hasta aparición de hiponatremia** (cuantitativa discreta; en días): calculado a partir de la fecha de inicio de la NPT y la fecha de aparición de hiponatremia.
- **Tiempo hasta aparición de hiponatremia-PT** (cuantitativa discreta; en días): calculado a partir de la fecha de inicio de la NPT y la fecha de aparición de hiponatremia-PT.

Datos para la valoración de la persistencia de la hiponatremia y la hiponatremia-PT (en todos los pacientes):

Para determinar el grado de persistencia de la hiponatremia se valoró la presencia de NaS y NaS-PT < 135 mmol/L en los percentiles 25, 50 y 75 de todas las determinaciones de natremia de cada uno de los pacientes (natremias intraindividuales - NaIn), así como la presencia de NaS y NaS-PT < 135 mmol/L en la NaIn máxima. De este modo se define en cada paciente:

- **Hiponatremia en el percentil 25 de la Naln** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en al menos el 25% de todas las determinaciones.
- **Hiponatremia en el percentil 50 de la Naln** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en al menos el 50% de todas las determinaciones.
- **Hiponatremia en el percentil 75 de la Naln o hiponatremia mantenida** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en al menos el 75% de todas las determinaciones.
- **Hiponatremia en el máximo de la Naln** (categórica binaria; si o no): natremia < 135 mmol/L en todas las determinaciones.

Datos sociodemográficos:

- **Edad** (cuantitativa discreta; en años): edad al inicio de la NPT.
- **Género** (categórica binaria; hombre o mujer).
- Hospital de procedencia.

Datos clínicos de la historia médica y del ingreso actual:

- **Comorbilidades previas al inicio de la NPT** (categóricas binarias; si o no): patologías asociadas al inicio de la NPT, incluyendo la insuficiencia renal aguda y/o crónica, insuficiencia hepática aguda y/o crónica, insuficiencia respiratoria crónica y/o aguda, insuficiencia cardiaca aguda y/o crónica.
- **Diabetes mellitus** (categórica binaria; si o no).
- **Neoplasia** (categórica binaria; si o no).
- **Intervención quirúrgica durante el ingreso** (categórica binaria; si o no).

Datos antropométricos y de valoración nutricional:

- **Peso** (cuantitativa continua, en kg): peso medido o estimado.
- **Talla** (cuantitativa continua; en m): talla medida o estimada.
- **Índice de masa corporal (IMC)** (cuantitativa continua; en kg/m<sup>2</sup>): calculado a partir de la fórmula del “peso (kg) / talla<sup>2</sup> (m)”.
- **Diagnóstico de desnutrición por IMC** (categórica binaria; si o no): se consideró desnutrición en el medio hospitalario si IMC < 20 en pacientes

menores de 65 años, y si  $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$  en sujetos con igual o más de 65 años.

- **Valoración global subjetiva (VGS)** (categórica de 3 categorías; A, B o C): cuestionario estructurado para la evaluación del estado nutricional que tiene en cuenta la pérdida de peso, la modificación en la dieta, la presencia de síntomas digestivos, la capacidad funcional, el estrés metabólico por enfermedad y una exploración física básica. La puntuación final permitió clasificar a los pacientes en: A (normonutrido), B (desnutrición moderada) y C (desnutrición grave).
- **Gasto energético basal (GEB)** (cuantitativa continua; en kcal).
- **Gasto energético total (GET)** (cuantitativa continua, en kcal).

#### Datos relacionados con la administración de la nutrición parenteral:

- **Fecha de inicio de la NPT** (día, mes y año).
- **Fecha de retirada de la NPT** (día, mes y año).
- **Duración de la NPT** (cuantitativa discreta; en días): calculada a partir de la fecha de inicio y la fecha de retirada de la NPT.
- **Causa última del inicio de la NPT** (categórica de 7 categorías; vómitos intratables, diarrea intratable, mucositis grave, íleo paralítico, obstrucción intestinal, necesidad de reposo intestinal, otros).

#### Datos de la composición de la nutrición parenteral:

- **Media del aporte de lípidos/día, hidratos de carbono/día y aminoácidos/día** (cuantitativas continuas; en gramos).
- **Media del aporte de lípidos/kg/día, hidratos de carbono/kg/día y aminoácidos/kg/día** (cuantitativas continuas; en g/kg): calculadas a partir de las medias de los aportes al día divididas por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Media del aporte calórico al día** (cuantitativa continua; en kcal): calculada a partir de la suma de kcal aportadas por cada macronutriente. Cada gramo de lípidos infundido por la NPT equivale a 10 kcal, cada

gramo de hidratos de carbono a 4 kcal y cada gramo de aminoácidos a 4 kcal.

- **Media del aporte calórico/kg/día** (cuantitativa continua, en kcal/kg): calculada a partir del aporte calórico al día dividido por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Porcentaje de kcal/día respecto al GET calculado** (cuantitativa continua; en %): calculado a partir del aporte calórico al día dividido por el GET.
- **Media del aporte de sodio/día y de potasio/día en la NPT** (cuantitativas continuas; en mEq).
- **Media del aporte de sodio/kg/día y de potasio/kg/día en la NPT** (cuantitativas continuas; en mEq/kg): calculadas a partir de las medias de los aportes al día divididos por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Media del aporte de volumen/día en la NPT** (cuantitativa continua; en mililitros): media de volumen infundido por la NPT al día.
- **Media del aporte de volumen/kg/día en la NPT** (cuantitativa continua; en ml/kg): calculada a partir del aporte del volumen/día dividido por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Media de la osmolaridad/día de la NPT** (cuantitativa continua; en mOsm/L).
- **Media de aporte de osmoles/día de la NPT** (cuantitativa continua; en miliosmoles): calculada a partir de la suma de los osmoles de los iones y de la urea generada por el metabolismo de las proteínas. Cada mmol de sodio y de potasio corresponden a 2 mOsmol, ya que el aporte se realiza en forma de cloruro sódico y cloruro potásico respectivamente (1 mOsmol por cada mmol de Na o K y 1 mOsmol por cada mmol de Cl). Y por su parte, cada 10 g de proteínas generan 50 mmol de urea, y cada mmol de urea equivale a 1 mOsmol.
- **Media de aporte de osmoles/kg/día** (cuantitativa continua; en mOsm/kg): calculada a partir del aporte de osmoles/día dividido por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).

Datos del aporte extra de líquidos:

- **Aporte de líquidos extra** (categórica binaria; si o no).
- **Media de aporte líquidos extra al día durante la NPT** (cuantitativa continua; en mililitros): incluía la sueroterapia, las diluciones para medicación intravenosa y la ingesta oral en el caso que se hayan registrado.
- **Tipo de líquido extra administrado** (categórica de tres categorías; solución isotónica, solución hipotónica, ambas): en base a la osmolaridad de la solución, el tipo de sueroterapia administrada se clasificó en: solución isotónica (suero salino fisiológico) solución hipotónica (suero glucosalino, suero glucosado, suero hiposalino).
- **Media del aporte de sodio al día por la fluidoterapia extra** (cuantitativa; en mEq): calculado a partir de los mEq de sodio administrados por la solución isotónica (154 mEq de Na por cada litro). En los casos en los que se usaban ambas soluciones (isotónica e hipotónica), se consideraba la mitad del volumen para cada tipo de solución.
- **Media del aporte total de volumen/día** (cuantitativa continua; en mililitros): calculada a partir de la suma de la media del aporte de volumen/día en la NPT y la media del aporte de líquidos extra/día.
- **Media del aporte total de volumen/kg peso/día** (cuantitativa continua; en ml/kg) calculada a partir del aporte del volumen/día dividido por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).
- **Media del aporte total de sodio/día** (cuantitativa continua; en mEq): calculada a partir de la suma de la media del aporte de sodio/día en la NPT y la media del aporte de sodio por la fluidoterapia extra/día.
- **Media del aporte total de sodio/kg peso/día** (cuantitativas continua; en mEq/kg): calculada a partir de la media del aporte total de sodio/día dividido por el peso del paciente (peso real si  $IMC \leq 27 \text{ kg/m}^2$  y peso ajustado si  $IMC > 27 \text{ kg/m}^2$ ).

Datos de otras complicaciones relacionadas con la administración de la NPT:

- **Alteraciones hepatobiliares** (categórica binaria; si o no): si tras el inicio de la NPT alguno de los siguientes valores, que estaban previamente normales, y en ausencia de patología de base, se elevaban por encima de GOT, GPT y GGT > 90 u/l, FA > 400 u/l, bilirrubina total > 2.5 mg/dL.
- **Complicaciones infecciosas** (categórica binaria; si o no)
- **Tipo de complicación infecciosa** (categórica de 5 categorías; infección relacionada con catéter, sepsis, neumonía, infección herida quirúrgica, otras).
- **Complicaciones mecánicas** (categórica binaria; si o no).
- **Tipo de complicación mecánica** (categórica de 3 categorías; neumotórax, trombosis, sin especificar).
- **Hipertrigliceridemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de triglicéridos > 500 mg/dL.
- **Uremia** (categórica binaria; si o no): si determinación de urea > 80 mg/dL, descartando concomitancia de sangrado digestivo agudo.
- **Hipernatremia** (categórica binaria; si o no): si determinación de NaS > 150 mEq/L.
- **Hiperpotasemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de K > 5,5 mEq/L.
- **Hipopotasemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de K < 3 mEq/L.
- **Hipofosforemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de P < 2 mg/dL.
- **Hipomagnesemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de Mg < 1,2 mg/dL.
- **Hipocalcemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de Ca corregido por PT < 8 mg/dL. Para el cálculo del calcio corregido se recomendó la fórmula  $\text{Ca corregido} = \text{Ca medido} - (0,676 \times \text{PT}) + 4,87$
- **Hiperglucemia** (categórica binaria; si o no): si determinación de glucemia plasmática > 200 mg/dL y/o glucemia capilar > 180 en una determinación y/o glucemia capilar > 140 en dos determinaciones.

Datos analíticos generales (en las primeras 24-48 horas de infusión de la NPT)

Todas las determinaciones analíticas se realizaron según los métodos de laboratorio habituales de cada centro hospitalario, en las primeras 24-48 horas del inicio de la administración de la NPT.

- PCR (cuantitativa; en mg/dL)
- Albúmina (cuantitativa; en g/dL)
- Prealbúmina (cuantitativa; en mg/dL)
- Leucocitos (cuantitativa; en número x 10<sup>3</sup>/μl)
- Triglicéridos (cuantitativa; en mg/dL)
- Colesterol total (cuantitativa; en mg/dL)
- Urea (cuantitativa; en mg/dL)
- Creatinina (cuantitativa; en mg/dL)

**4.7 Estudio estadístico:**

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15.0. (SPSS Inc., Chicago, IL, 2006).

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para la descripción de las variables cuantitativas continuas se realizó previamente el test de Kolmogorov-Smirnov a fin de determinar la normalidad de las distribuciones. En los casos en los que la distribución fue normal, las variables se expresaron como media ± desviación estándar (DS), y en los que la distribución fue no normal como mediana [rango intercuartílico P25-P75].

La comparación entre variables se realizó según la naturaleza de las mismas. En las variables cuantitativas también se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov. Las diferencias entre variables cuantitativas de distribución normal se analizaron mediante test paramétricos: prueba t de Student en caso de dos categorías independientes; prueba t de Student para muestras relacionadas en caso de dos categorías apareadas; ANOVA con prueba post-hoc de Bonferroni si más de dos

categorías. En las variables cuantitativas de distribución no normal se utilizaron test no paramétricos: U de Mann-Whitney en caso de dos categorías independientes. Por su parte, la comparación entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher cuando fue necesario.

Para analizar los factores implicados en el desarrollo de la hiponatremia durante la administración de la NPT, se realizó un análisis de regresión logística univariante. Se excluyeron del análisis los pacientes con hiponatremia al inicio NPT y se consideró como variable dependiente la hiponatremia durante la NPT. Posteriormente se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para la misma variable dependiente, incluyendo las variables con asociación estadísticamente significativa o en el límite de la asociación (el punto de corte considerado fue  $< 0,1$  en el modelo univariante) y las variables consideradas clínicamente de confusión: edad y comorbilidades previas. Se excluye desnutrición por IMC del análisis multivariante al incluir como variable de desnutrición la VGS categoría C.

Para analizar la influencia de la hiponatremia en el desarrollo de infecciones, alteraciones hepatobiliares, hiperglucemia e hipofosforemia, se realizaron análisis de regresión logística univariante. La variable dependiente fue la relacionada con la complicación (hiperglucemia/alteración hepatobiliar/complicación infecciosa). Como variables independientes se consideraron la hiponatremia global sérica, hiponatremia global corregida por PT, hiponatremia en los distintos percentiles de la NaIn sérica e hiponatremia en los distintos percentiles de la NaIn corregida por PT. Posteriormente se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para la misma variable dependiente, incluyendo como variables de confusión edad, género, estado nutricional, comorbilidades previas y duración de la NPT, junto a otras variables de confusión propias de cada variables dependiente.

El nivel de significación para todas las pruebas del estudio fue del 5% ( $\alpha=0,05$ ) y se utilizaron en todos los casos test bilaterales.

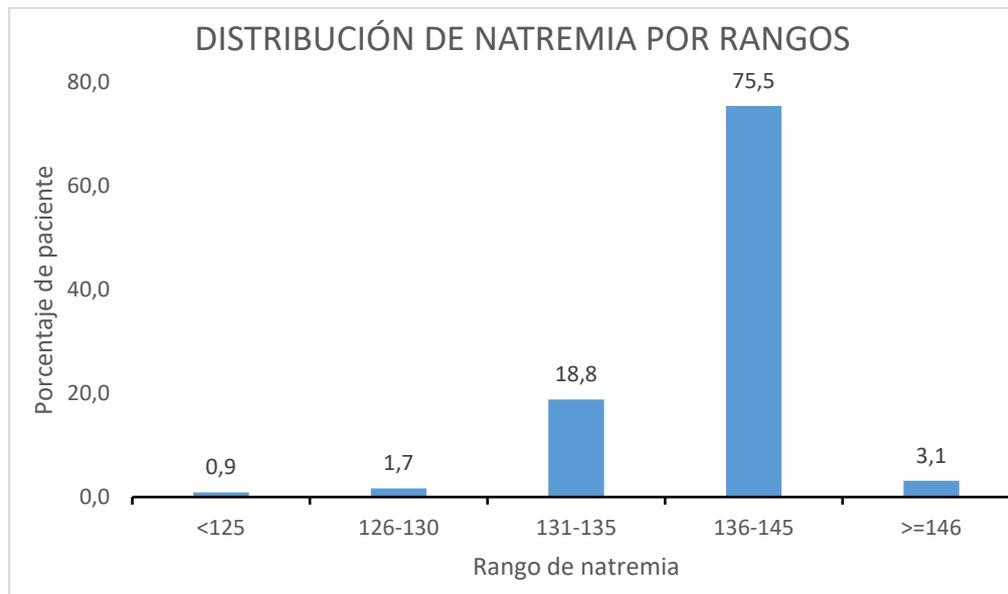
## 5. RESULTADOS

### 5.1 OBJETIVO PRINCIPAL: PREVALENCIA DE HIPONATREMIA

#### 5.1.1 Cifra de natremia y prevalencia de hiponatremia al inicio de la NP.

Al inicio de la NP, la mediana de la cifra de natremia de los pacientes analizados (n=542) fue de 138,0 mmol/L [RIC: 136-141 mmol/L], la prevalencia de hiponatremia fue del 14,2% (77/543) y la prevalencia de hiponatremia grave 0,4% (2/542).

En la figura nº 5 se representa la distribución de la natremia por rangos al inicio de la NP. Puede observarse que más del 75% de los pacientes tenían una natremia basal dentro del rango normal (136-145 mmol/L).



**Figura nº 5:** Distribución de pacientes por rangos según su natremia sérica basal.

### **5.1.2 Cifra de natremia y prevalencia de hiponatremia durante la administración de la NP. Frecuencia de hiponatremia grave. Tiempo medio transcurrido desde el inicio de la NP hasta la aparición de hiponatremia.**

El 18,2% (85/466) de los pacientes desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP.

Se analizaron todas las natremias séricas intraindividuales (NaInS) de los 85 pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP:

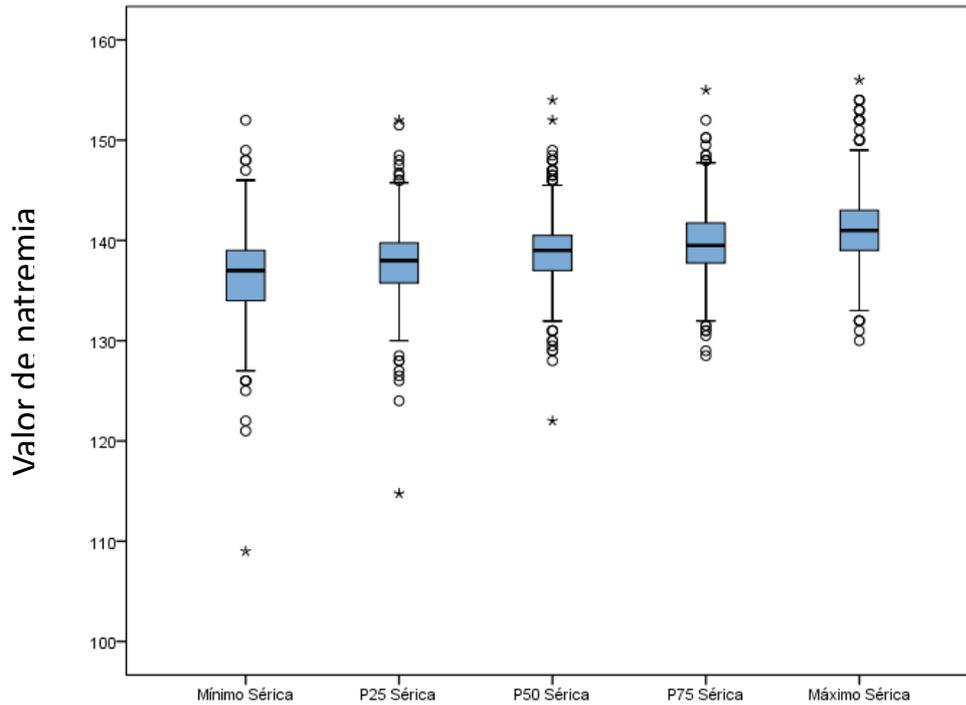
- La mediana de la cifra media de todas las NaInS fue de 135,67 mmol/L [RIC: 134,8-136,8 mmol/L].
- La mediana de la natremia nadir fue de 132 mmol/L [RIC: 131-134 mmol/L].

De los 85 pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP, en el 2,4% (2/85) de los casos la hiponatremia fue grave.

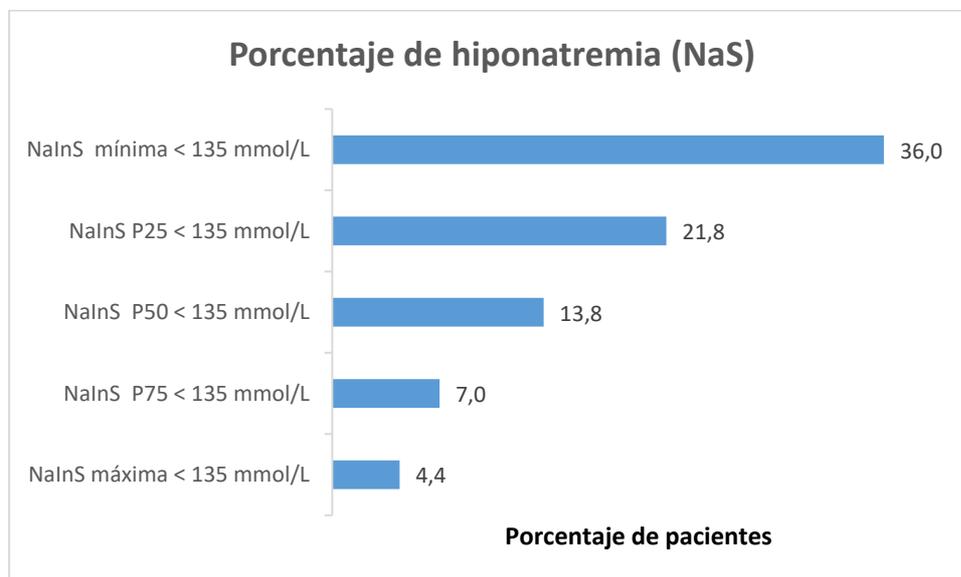
El tiempo que tardaron en desarrollar hiponatremia los 85 pacientes fue: mediana 4 días [RIC: 2-7 días].

### **5.1.3 Cifra de natremia y frecuencia de hiponatremia en el percentil 25, 50 y 75, y máximo de todas las natremias de cada paciente, durante la administración de la NP.**

En la distribución de todas las NaInS de cada uno de los pacientes, durante la administración de la NP, se observó una mediana de natremia similar tanto en mínimo, máximo y percentiles 25, 50 y 75 (figura nº 6). Sin embargo, la frecuencia de hiponatremia osciló desde un 36% en la NaInS mínima hasta un 4,4% en la NaInS máxima (figura nº 7).



**Figura nº 6:** Distribución de los valores de natremia sérica mínima, máxima, mediana, percentiles 25 y 75 durante la administración de la NP. Se han tenido en cuenta todas las determinaciones intraindividuales de cada uno de los pacientes.



**Figura nº 7:** Porcentaje de pacientes con hiponatremia en la natremia mínima, percentiles y máxima de todas las determinaciones intraindividuales. *NaInS* = *natremia intraindividual sérica*. *P25*: *percentil 25*. *P50*: *percentil 50*. *P75*: *percentil 75*.

### 5.1.4 Prevalencia de hiponatremia global.

Teniendo en cuenta el total del periodo de estudio, el 29,8% de los pacientes (162/543) desarrolló hiponatremia en algún momento. El 0,7% (4/543) de los pacientes desarrollaron hiponatremia grave.

## 5.2 PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO: Conocer la diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la natremia sérica (NaS) y la natremia sérica corregida por PT (NaS-PT).

### 5.2.1 Describir el estado de los pacientes respecto al nivel de las proteínas totales séricas: al inicio de la NP, durante la administración de la NP y al finalizar la NP.

En la tabla nº 15 se observa que casi un 95% de los pacientes del estudio presentaron hipoproteïnemia, considerando hipoproteïnemia una cifra de proteína total sérica inferior a 6,5 g/dL.

**Tabla nº 15:** Descriptivo de la situación analítica de los pacientes respecto a las proteínas totales. *NP: nutrición parenteral.*

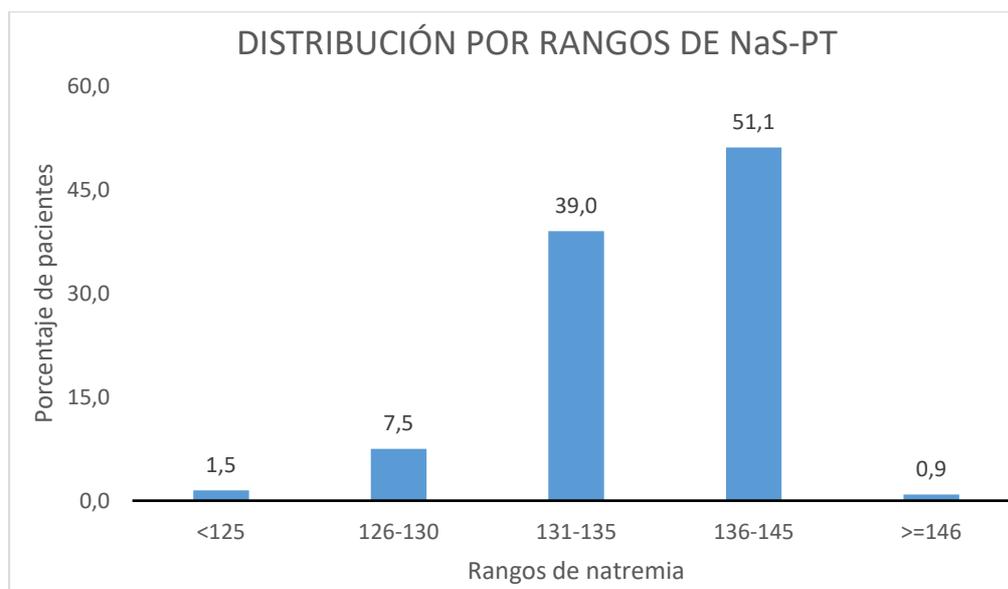
	Proteínas séricas (media en g/dL ± DS)	Pacientes con hipoproteïnemia [n(%)]
Al inicio de la NP (n=521)	5,41 ±0,91	453 (86,9)
Durante la NP (n=522)	5,53 ±0,72	493 (94,9)
Al finalizar la NP (n=520)	5,65 ±0,79	437 (84,0)

### 5.2.2 Cifra de NaS-PT y prevalencia de hiponatremia al inicio de la NP.

Al inicio de la NP, la mediana de la cifra de NaS-PT de los pacientes analizados (n=521) fue de 135,14 mmol/L [RIC: 132,7-137,6 mmol/L], la prevalencia de

hiponatremia con los datos de NaS-PT fue del 42,6% (222/521), y la prevalencia de hiponatremia grave 1,5% (8/521).

La distribución de la natremia por rangos se observa en la figura nº 8. Al inicio de la NP más de la mitad de los pacientes tuvieron un valor de natremia dentro del rango normal (136-145 mmol/L).



**Figura nº 8:** Distribución de pacientes por rangos según su natremia basal corregidas por PT.

### **5.2.3 Cifra de NaS-PT y prevalencia de hiponatremia durante la administración de la NP. Frecuencia de hiponatremia grave. Tiempo medio transcurrido desde el inicio de la NP hasta la aparición de hiponatremia.**

El 51,8% (155/299) de los pacientes desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP, según los datos de NaPT.

Se analizaron todas las natremias intraindividuales corregidas por PT (NaInPT) de los 155 pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP:

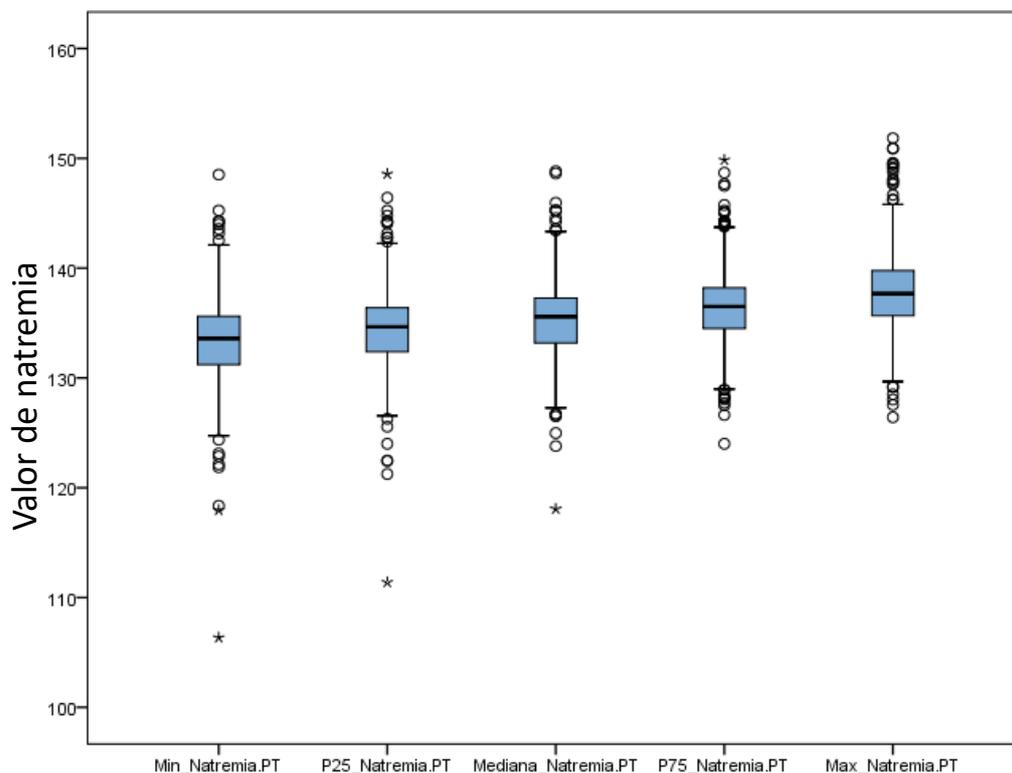
- La media de la cifra media de todas las NaInPT fue de 134,85 mmol/L (DS=1,87).
- La media de la natremia nadir fue de 131,97 mmol/L (DS=2,26).

De los 155 pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP según la cifra de NaS-PT, en el 5,2% (8/155) de los casos la hiponatremia fue grave.

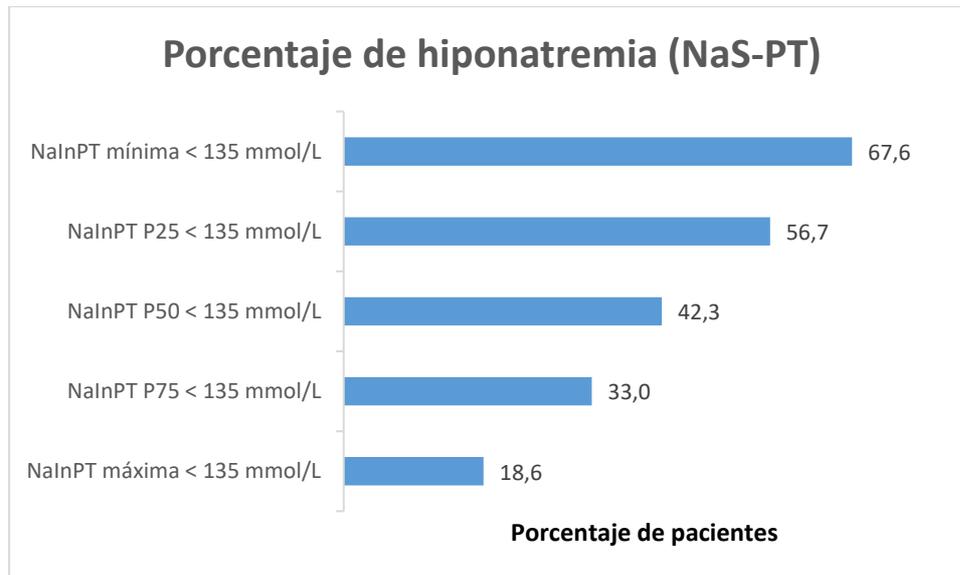
El tiempo que tardaron en desarrollar hiponatremia los 155 pacientes fue de mediana 4 días [RIC: 2-6 días].

#### 5.2.4 Valor de NaS-PT y frecuencia de hiponatremia según NaS-PT en el percentil 25, 50 y 75, y máximo de todas las natremias de cada uno de los pacientes (NaS-PT intraindividual), durante la administración de la NP.

En la distribución de todas las NaInPT de cada uno de los pacientes, durante la administración de la NP, se observó una mediana de natremia similar tanto en mínimo, máximo y percentiles 25, 50 y 75 (figura nº 9). Sin embargo, la frecuencia de hiponatremia osciló desde un 67,6% en la NaInPT mínima hasta un 18,6% en la NaInPT máxima (figura nº 10).



**Figura nº9:** Distribución de los valores de natremia corregida por PT mínima, máxima, mediana, percentiles 25 y 75 durante la administración de la nutrición parenteral. Se han tenido en cuenta las determinaciones de todas las natremias de cada uno de los pacientes.



**Figura nº10:** Porcentaje de pacientes con hiponatremia en la natremia mínima, percentiles y máxima de todas las determinaciones de natremia de cada uno de los pacientes.

*NaInPT = natremia sérica corregida por proteínas totales intraindicidual.*

### 5.2.5 Prevalencia de hiponatremia global corregida por PT.

Teniendo en cuenta el total del periodo de estudio, el 72,4% de los pacientes (377/521) desarrolló hiponatremia en algún momento. El 3,1% (16/521) de los pacientes desarrolló hiponatremia grave.

### 5.2.6 Comparación entre los datos de NaS y NaS-PT:

#### Prevalencia de hiponatremia:

En las siguientes tablas (tabla nº 16-20) se observa que el porcentaje de pacientes con hiponatremia fue sustancialmente mayor, de forma estadísticamente significativa, al emplear los datos de NaS-PT frente a NaS, y que las diferencias entre los valores de NaS y los de NaS-PT fueron estadísticamente significativas.

**Tabla nº16:** Comparación de la frecuencia absoluta de hiponatremia según la NaS y según la NaS-PT.  $N=521$  pacientes. % HipoNaS: porcentaje de pacientes con hiponatremia sérica; % HipoNaS-PT: porcentaje de pacientes con hiponatremia corregida por proteínas totales.

	% HipoNaS (n)	% HipoNaS-PT (n)	<i>p</i>
Al inicio de la NP	14,0% (73)	42,6% (222)	<0,001
Durante la NP	15,7% (82)	29,8% (155)	<0,001
Global	29,8% (155)	72,4% (377)	<0,001

### Prevalencia de hiponatremia grave:

**Tabla nº 17:** Comparación de la prevalencia de hiponatremia grave según la NaS y según la NaS-PT. % HipoNaS: porcentaje de pacientes con hiponatremia sérica; % HipoNaS-PT: porcentaje de pacientes con hiponatremia corregida por proteínas totales.

	% HipoNaS grave (n)	% HipoNaS-PT grave (n)	<i>p</i>
Inicio NP	0,4% (2)	1,5% (8)	<0,001
Global	0,7% (4)	3,1% (16)	<0,001

### Prevalencia de Hiponatremia en los distintos percentiles

**Tabla nº18:** Comparación de la prevalencia de hiponatremia según la NaS y según la NaS-PT en los distintos percentiles. % HipoNaS: porcentaje de pacientes con hiponatremia sérica; % HipoNaS-PT: porcentaje de pacientes con hiponatremia corregida por proteínas totales.

	% HipoNaS (n)	% HipoNaS-PT (n)	<i>p</i>
Percentil 25	21,8% (118)	56,7% (308)	<0,001
Percentil 50	13,8% (75)	42,3% (221)	<0,001
Percentil 75	7,0% (38)	33,0% (179)	<0,001

Cifras de natremia:

**Tabla nº19:** Valor medio de las distintas natremias, tanto séricas como corregidas por PT. N=522. *NaS:natremia sérica; NaS-PT: natremia corregida por proteínas totales. P25: percentil 25; P50: percentil 50; P75: percentil 75.*

	NaS (mmol/L ± DS)	NaS-PT (mmol/L ± DS)	diferencia	p
Natremia Nadir	136,40 ± 3,93	133,24 ± 3,90	3,16	<0,001
Natremia en el P25	137,61 ± 3,56	134,41 ± 3,52	3,21	<0,001
Natremia en el P50	138,68 ± 3,42	135,43 ± 3,39	3,26	<0,001
Natremia en el P75	139,80 ± 3,41	136,52 ± 3,32	3,28	<0,001

**Tabla nº20:** Valor medio de las distintas natremias, tanto séricas como corregidas por PT, de los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la NP. N=82. *NaS:natremia sérica; NaS-PT: natremia corregida por proteínas totales. P25: percentil 25; P50: percentil 50; P75: percentil 75.*

	NaS (mmol/L ± DS)	NaS-PT (mmol/L ± DS)	diferencia	p
Natremia Nadir	131,97 ± 2,39	129,07 ± 2,42	2,90	<0,001
Natremia en el P25	134,07 ± 1,99	131,05 ± 1,98	3,03	<0,001
Natremia en el P50	135,75 ± 1,98	132,60 ± 1,90	3,15	<0,001
Natremia en el P75	137,36 ± 2,30	134,18 ± 2,15	3,18	<0,001

Tiempo en desarrollar hiponatremia:

El tiempo transcurrido desde el inicio de la NP hasta el desarrollo de la hiponatremia de mediana fue de 4 días, tanto según la NaS como la NaS-PT.

**5.3 SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO:** Describir la población de estudio, los motivos de indicación de la NP, la composición de la NP, el tiempo que los pacientes están con NP y la sueroterapia que acompaña a la NP. Valorar el papel de estos factores en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.

#### **5.3.1 Población de estudio.**

##### Datos demográficos:

De los 543 pacientes incluidos en el estudio el 60,2% (327/543) fueron varones y el 39,8% (216/543) mujeres. La mediana de la edad fue de 67 años [RIC 57-76 años].

Participaron un total de 19 hospitales españoles cuya aportación en número de pacientes se detalla en la tabla nº 21.

**Tabla nº21:** Distribución de los pacientes según su hospital de procedencia.

Hospital de procedencia	Frecuencia absoluta (n=543)	Frecuencia relativa (%)
Hospital Clínico de Valladolid	92	16,9
Hospital de León	73	13,4
Hospital Insular de Canarias	57	10,5
Hospital Lozano Blesa	50	9,2
Hospital General de Alicante	45	8,3
Hospital de Badajoz	41	7,6
Hospital Clínico San Carlos	31	5,7
Hospital Carlos Haya	24	4,4
Hospital Severo Ochoa	22	4,1
Hospital de Salamanca	18	3,3
Hospital Príncipe de Asturias	17	3,1
Hospital Santa Lucía de Cartagena	14	2,6
Hospital General de Guadalajara	14	2,6
Hospital de Albacete	10	1,8
Completo Hospitalario de Jaén	10	1,8
Hospital de Ferrol	10	1,8
Hospital Gregorio Marañón	5	0,9
Hospital de Santiago de Compostela	5	0,9
Hospital La Fe	5	0,9

**Patologías asociadas:**

En la tabla nº 22 se observa que más de la mitad de los pacientes presentaba algún proceso neoplásico, y más del 19% alguna comorbilidad previa conocida.

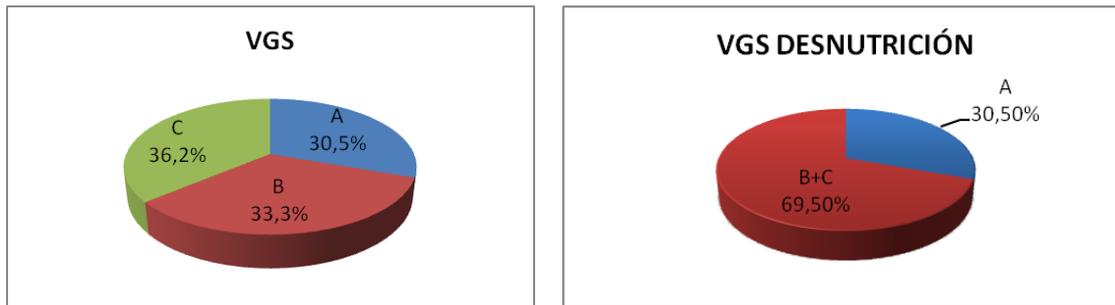
**Tabla n°22:** Patologías asociadas a los pacientes del estudio. \*Comorbilidad previa: está variable excluye los pacientes con neoplasias y/o con diabetes mellitus.

Patología asociada	Frecuencia absoluta (n=543)	Frecuencia relativa (%)
Neoplasia	396	56,4
Comorbilidad previa*	105	19,3
Diabetes mellitus	88	16,2
Insuficiencia Renal Crónica	32	5,9
Insuficiencia Respiratoria Crónica	21	3,9
Insuficiencia Renal Aguda	19	3,5
Insuficiencia Cardíaca Crónica	17	3,1
Insuficiencia Cardíaca Aguda	13	2,4
Insuficiencia Hepática Crónica	11	2,0
Insuficiencia Hepática Aguda	11	2,0
Insuficiencia Respiratoria Aguda	4	0,7

### Situación nutricional:

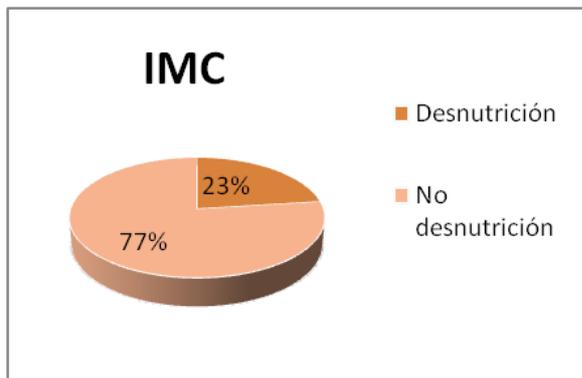
La mediana del gasto energético basal fue de 1.296 Kcal [RIC: 1.183-1.452 Kcal]; la mediana del gasto energético total 1.620 Kcal [RIC: 1.472-1.829,5 Kcal]; el peso medio 67,67 kg (DS=15,5); la media del peso ajustado 62,37 kg (DS=10,7); la mediana de la talla 165 cm [RIC: 159-171cm]; la media del IMC 24,75 kg/m<sup>2</sup> (DS=5,0).

El estado nutricional fue valorado por VGS y por el IMC. Según la VGS el 69,5% (369/531) de los pacientes presentaba algún tipo de desnutrición al inicio de la NP (figura n°11).



**Figura nº11:** Clasificación de los pacientes según la VGS.

Al analizar por IMC se consideró desnutrición un IMC < 20 en pacientes menores de 65 años, y un IMC < 22 en pacientes de edad ≥ 65 años; se observó que presentaban desnutrición el 23% (125/543) de los pacientes (figura nº12).

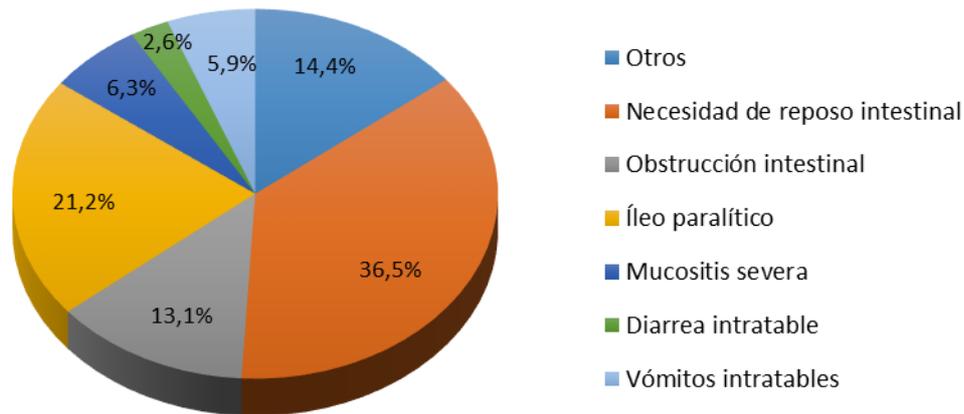


**Figura nº12:** Clasificación de los pacientes según su valor de IMC.

### 5.3.2 Describir la NP en la población de estudio.

#### Indicación última de la NP:

La situación clínica por la que se indicó la NP como causa última y la frecuencia de las mismas se detallan en la figura nº13. La principal causa fue necesidad de reposo intestinal post-cirugía (36,5%), seguida de íleo paralítico (21,2%).

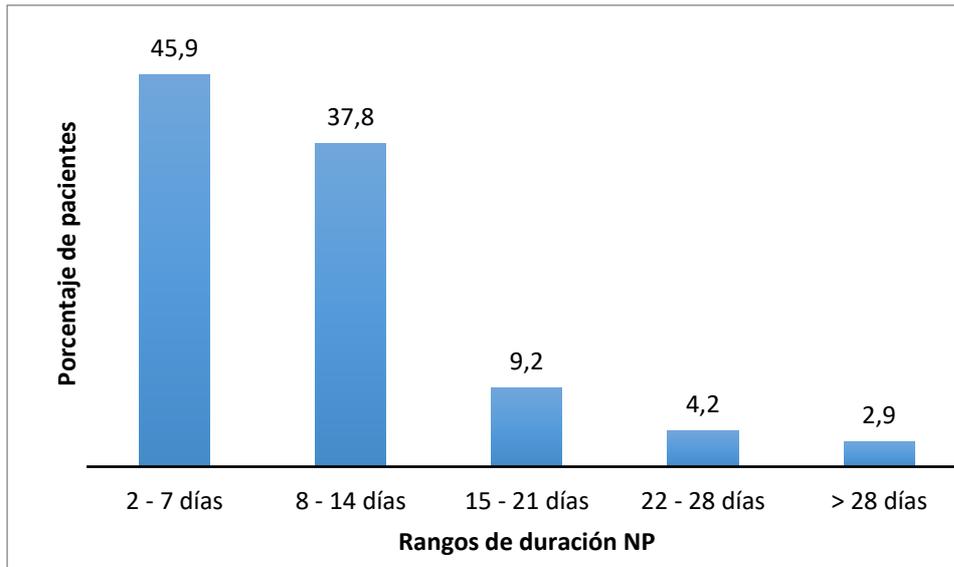


**Figura nº13:** Clasificación de los pacientes por indicación última de la NP.

Al desglosar la variable en un menor número de categorías, la distribución fue: 37,4% tracto digestivo no funcionante, 36,5% necesidad de reposo intestinal post-cirugía, 6,3% mucositis, 5,9% vómitos y 14% otras causas. Finalmente, esta variable se recodificó en tres categorías y se obtuvieron las siguientes frecuencias: 73,8% necesidad de reposo intestinal, 5,9% vómitos y 20,3% otras causas.

#### Duración de la NP:

Como se muestra en la figura nº14, la mayoría de pacientes recibieron NP durante un periodo de 2 a 7 días, en segundo lugar, de 8 a 14 días, y menos de un 20% de los pacientes permanecieron con ella más de 15 días. Tan sólo un 9% de los pacientes tuvo una duración inferior a 5 días. Los 543 pacientes estuvieron una mediana de 8 días con NP [RIC: 6-12 días].



**Figura nº 14:** Distribución en rangos según los días de duración de la NP.

### Composición de la NP:

La composición de la NP se detalla en la siguiente tabla (tabla nº 23) en la que se incluyen los aportes totales diarios de la NP y los aportes diarios ajustados por el peso (kg) del paciente.

**Tabla nº23:** Características de la NP aportada y datos de los aportes ajustados por los kg de peso de los pacientes. Los datos se expresan en mediana [RIC] o en media  $\pm$  DS. En la variable peso se utiliza el peso real si IMC  $\leq$  27 y peso ajustado si IMC  $>$  27. GET= gasto energético total. N=543.

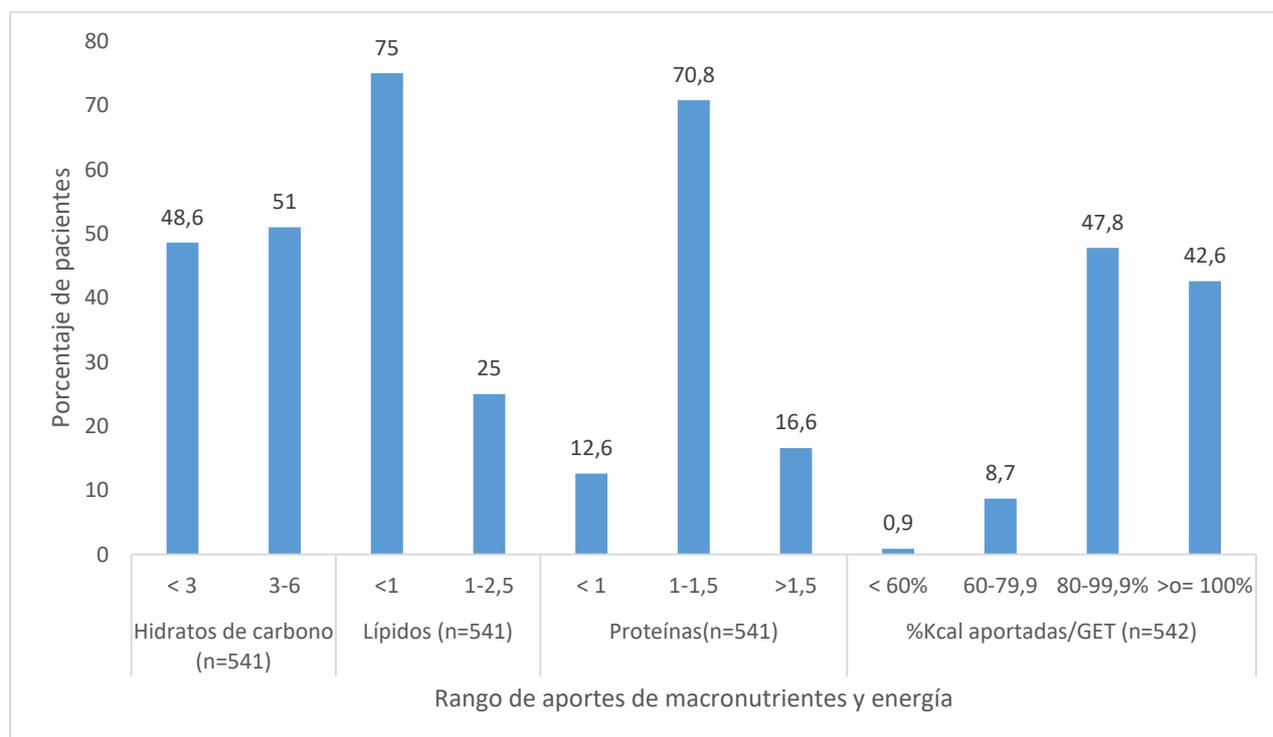
Variable	Aportes
<b>Aporte calórico</b>	
Kcal/día	1.592,2 [1.429,4-1.749,6]
Kcal/kg peso/día	25,9 [23,5-28,4]
<b>Aminoácidos</b>	
g/día	77,0 [67,9-91]
g/kg peso/día	1,3 $\pm$ 0,5
<b>Hidratos de carbono</b>	
g/día	187,0 [165,7-201,2]
g/kg peso/día	3,0 [2,7-3,3]
<b>Lípidos</b>	
g/día	51,3 [48-60]
g/kg peso/día	0,9 [0,7-1]
<b>Sodio</b>	
mEq/día	77,5 [70,5-95,1]
mEq/kg peso/día	1,3 [1,1-1,5]
<b>Potasio</b>	
mEq/día	60 [53,7-70]
mEq/kg peso/día	1,0 [0,8-1,2]
<b>Volumen</b>	
ml/día	1.967,2 [1.669-2.167,7]
ml/kg peso/día	31,2 [26,4-35,6]
<b>Osmoles</b>	
mOsm/día	687,7 $\pm$ 115,4
<b>Osmolaridad</b>	
mOsm/L	1.134,1 $\pm$ 236,3

### 5.3.3 Analizar el grado de cumplimiento del aporte de energía, macronutrientes e iones en base a las guías.

La media de la distribución entre Kcal proteicas y Kcal no proteicas fue de 19,9% y 80,1%, respectivamente.

De media el 58,8% (DS=6,9) de las Kcal no proteicas fueron aportadas en forma de hidratos de carbono, y el 41,2% (DS=6,9) en forma de lípidos.

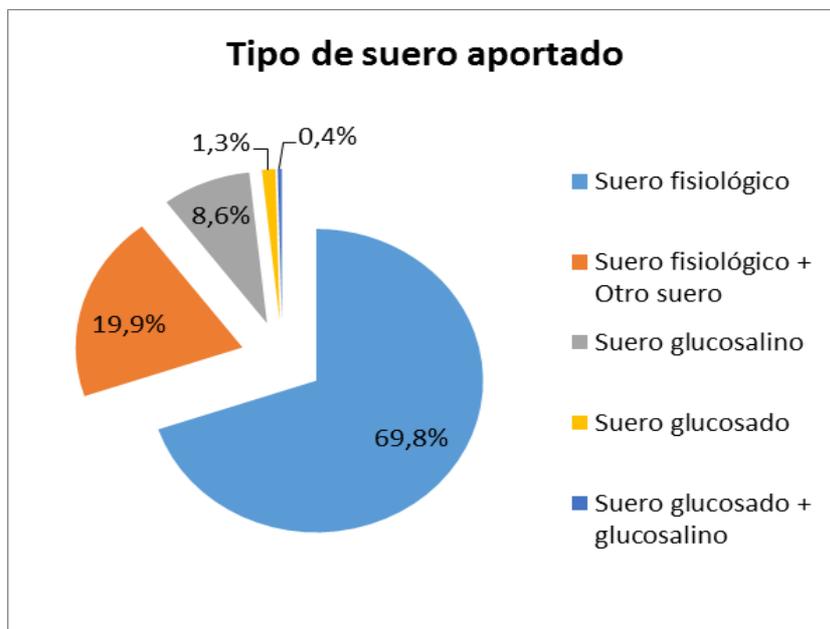
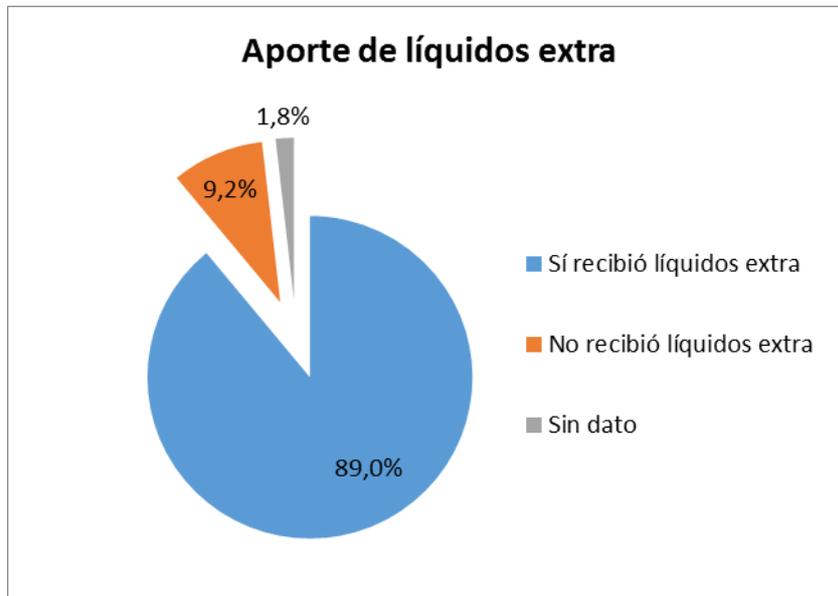
Respecto al grado de cumplimiento del aporte de macronutrientes y energía recomendado por las guías de práctica clínica: el 47,8% de los pacientes recibieron un aporte energético de al menos el 80% de su gasto energético total, al 51% de los pacientes se les suministró una cantidad de HC entre 3-6 g/kg, un 70,8% de los pacientes recibieron un aporte de 1-1,5 g/kg de proteínas, y, finalmente, sólo un 25% superó el aporte de 1 g/kg de lípidos. En la figura nº 15, se refleja el aporte ajustado al peso de macronutrientes y energía distribuido por rangos.



**Figura nº15:** Distribución por rangos del aporte energético y de macronutrientes ajustado por peso. En la variable peso se utiliza el peso real si  $IMC \leq 27$  y peso ajustado si  $IMC > 27$ . GET= gasto energético total. N= 543

### 5.3.4 Análisis del aporte de líquidos extra a la NP.

Hasta un 89% (483/543) de los pacientes recibió aporte extra de líquidos (figura nº16.A). Se identificó el tipo de suero administrado en un 477 de los pacientes (figura nº16.B): el 69,8% (333/477) recibió suero fisiológico.



**Figura nº16 (A y B):** Análisis de la sueroterapia recibida.

El volumen medio total recibido por sueroterapia fue de 800 mL [RIC 500-1.203 mL]. El aporte total de volumen y de sodio, teniendo en cuenta tanto lo aportado por la sueroterapia como lo aportado por la NP, se detalla en la tabla nº 24.

**Tabla nº24:** Aportes diario de volumen de líquidos y sodio, totales y ajustados por kg de peso. *En la variable peso se utiliza el peso real si  $IMC \leq 27$  y peso ajustado si  $IMC > 27$ . GET= gasto energético total*

Variable	N	Mediana [RIC]
Volumen Total (mL)	542	2.649,1 [2.239,5-3.150,7]
Volumen Total/kg (mL/kg)	541	42,5 [36,4-35,6]
mEq de Na Total	541	172,4 [117,4-229,4]
mEq de Na Total/kg	540	2,8 [1,9-3,7]

### 5.3.5 Comparación entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.

#### Datos demográficos, patologías asociadas, situación nutricional:

En la tabla nº 25 se observa que la proporción de mujeres y de pacientes con desnutrición según la VGS fue significativamente superior en el grupo de los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de NP frente a los que no la desarrollaron. Resultado que se corrobora con el análisis de NaS-PT.

También el IMC fue significativamente inferior en los pacientes con desarrollo de hiponatremia frente a los eunatrémicos, tanto según los datos de NaS como los de NaS-PT. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes desnutridos según el IMC fue superior en los pacientes con hiponatremia, la diferencia fue estadísticamente significativa con los datos de NaS.

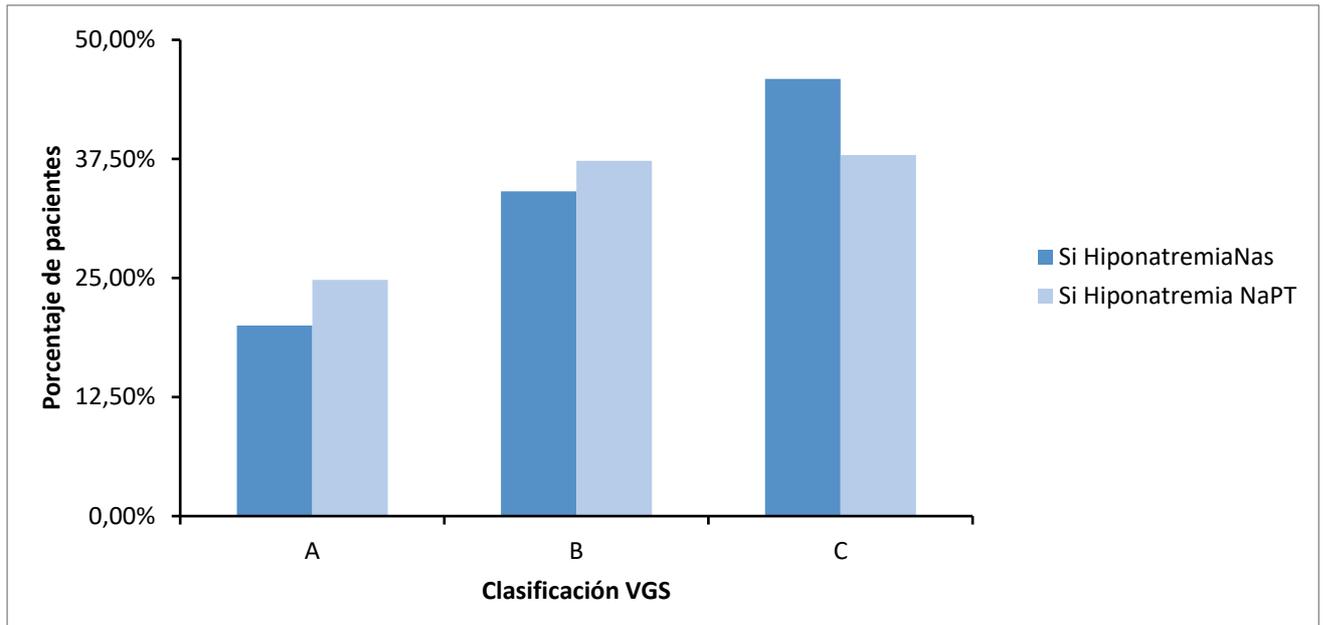
Respecto a la presencia de IRA y neoplasia, la frecuencia de ambas patologías fue mayor en los pacientes con desarrollo de hiponatremia frente a los que no la desarrollaron. Sin embargo, únicamente se logró la significación estadística con la NaS-PT.

La proporción de pacientes con IHA fue superior en el grupo de pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la NP que en el grupo que no la desarrollaron. Aunque, el número de pacientes con IHA es muy bajo en todos los grupos para poder valorar la significación estadística.

En la figura nº17 se clasifican los pacientes que desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP según su estado nutricional en base a la VGS. Los pacientes con desnutrición grave (grado C) presentaron un porcentaje significativamente superior de desarrollo de hiponatremia, tanto según los datos de NaS ( $p=0,009$ ) como los de NaS-PT ( $p=0,010$ ).

**Tabla nº25:** Análisis comparativo de las características de los pacientes que desarrollaron hiponatremia frente a los que no la desarrollaron durante la administración de la NP. IRC: *Insuficiencia renal crónica*; IRA: *insuficiencia renal aguda*; IHC: *insuficiencia hepática crónica*; IHA: *insuficiencia hepática aguda*; ICC: *insuficiencia cardíaca crónica*; ICA: *insuficiencia cardíaca aguda*; DM: *diabetes mellitus*; VGS: *valoración global subjetiva*; IMC: *índice de masa corporal*.

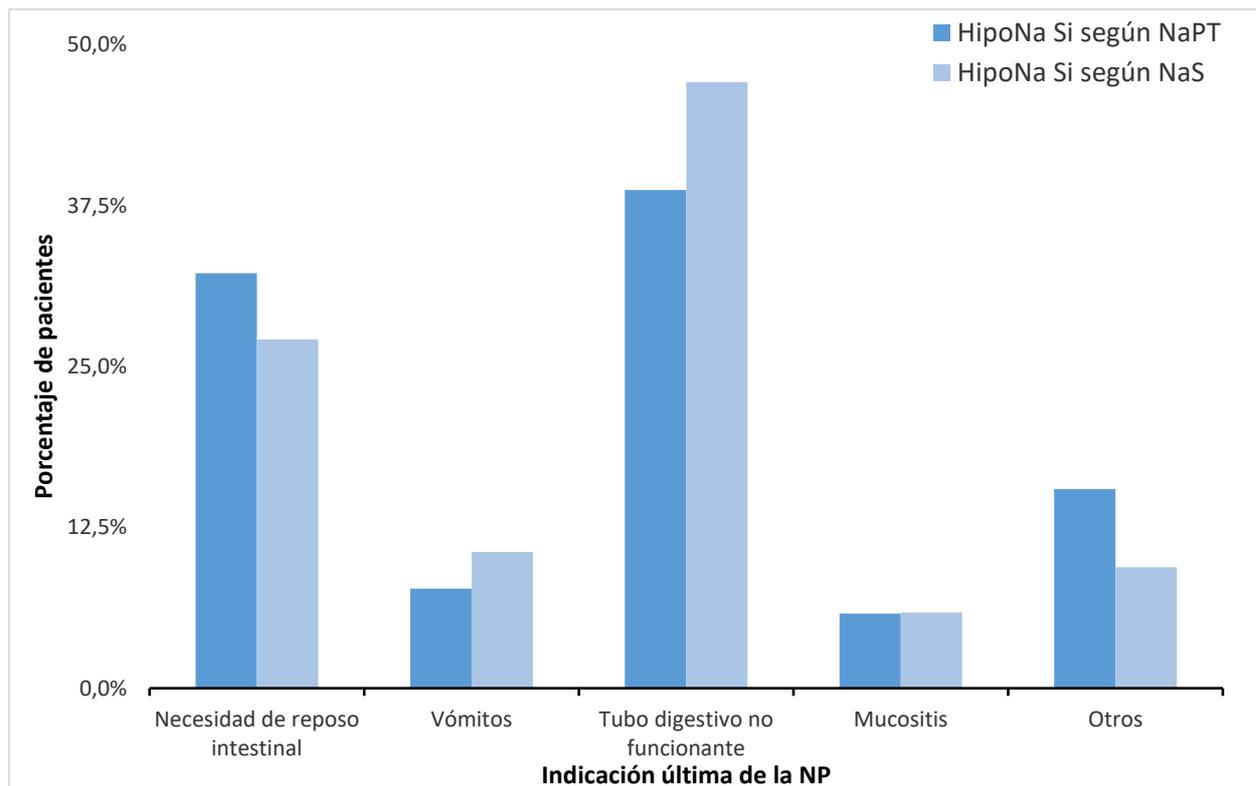
	Hiponatremia según NaS			Hiponatremia según NaS-PT		
	Si N=85 (%)	No N=381 (%)	p	Si N=155 (%)	No N=144 (%)	p
Género femenino	48 (56,5)	141 (37)	<b>0,001</b>	77 (49,7)	50 (34,7)	<b>0,009</b>
IRC	4 (4,7)	27 (7,1)	0,426	9 (5,8)	8 (5,6)	0,925
IRA	5 (5,9)	13 (3,4)	0,345	12 (7,7)	2 (1,4)	<b>0,009</b>
IHC	2 (2,4)	6 (1,6)	0,642	2 (1,3)	1 (0,7)	1
IHA	7 (8,2)	1 (0,3)	<b>&lt;0,001</b>	5 (3,2)	0	0,061
Insuf Resp Crónica	2 (2,4)	12 (3,1)	1	4 (2,6)	5 (3,5)	0,743
Insuf Resp Aguda	0	3 (0,8)	1	1 (0,6)	1 (0,7)	1
ICC	2 (2,4)	12 (3,1)	1	2 (1,3)	5 (3,5)	0,268
ICA	2 (2,4)	7 (1,8)	0,671	2 (1,3)	4 (2,8)	0,433
DM	15 (17,6)	63 (16,5)	0,804	24 (15,5)	28 (19,4)	0,367
Neoplasia	52 (61,2)	204 (53,5)	0,201	88 (56,8)	64 (44,4)	<b>0,033</b>
Desnutrición (IMC)	28 (32,9)	74 (19,4)	<b>0,006</b>	36 (23,2)	21 (14,6)	0,057
Desnutrición (VGS)	68(80)	239/371 (64,4)	<b>0,006</b>	115 (75,2)	84 (60)	<b>0,005</b>
Comorbilidad previa	20 (23,5)	67 (17,6)	0,203	31 (20)	22 (15,3)	0,285
Edad Media ±DS	67,2 ± 13,7	64,6 ±15,0	0,182	65,5 ±14,6	63,0±14,5	0,146
IMC Media ±DS	23,9 ± 5,2	25,3 ± 5,0	<b>0,033</b>	24,6 ± 4,7	26,1±5,1	<b>0,007</b>



**Figura nº17:** Clasificación de los pacientes hiponatémicos según su grado de desnutrición valorado por VGS.

### Causa última de indicación de la NP en pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia durante la NP:

La frecuencia de desarrollo de hiponatremia sérica fue significativamente superior en los pacientes en los que se indicó la NP por ausencia de funcionalidad del tubo digestivo, respecto al resto de indicaciones ( $p=0,011$ ). Sin embargo, este hallazgo no se corroboró en el análisis con los datos de NaS-PT, según el cual no hay diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de desarrollo de hiponatremia entre las distintas indicaciones de la NP ( $p=0,71$ ) (figura nº18).



**Figura nº18:** Causa última de indicación de la NP en pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.

### Composición de la NP y aportes extra de líquidos en los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia:

En la tabla nº 26, se muestra el aporte de sodio, volumen de líquidos, osmolaridad y osmoles en los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia según la NaS y la NaS-PT. En cuanto a la cantidad total de líquidos y de sodio que recibieron los pacientes, el aporte diario de volumen ajustado por peso (mL/kg de peso) fue mayor en los pacientes con desarrollo de hiponatremia frente a los que no desarrollaron hiponatremia. La diferencia fue estadísticamente significativa pero no clínicamente significativa. También el aporte de sodio total ajustado por peso (mEq Na/kg de peso) fue mayor en los pacientes con desarrollo de hiponatremia frente a los que no la desarrollaron, pero las diferencias tampoco fueron clínicamente relevantes.

Respecto a la osmolaridad y la cantidad de osmoles, no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia.

**Tabla n°26:** Análisis comparativo del aporte diario de sodio, volumen de líquidos, osmolaridad y osmoles, entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan tanto según la NaS como la NaS-PT. *Aj=Ajustado*

	Hiponatremia según NaS			Hiponatremia según NaS-PT		
	Si (N=85) Media (DS)	No (N=381) Media (DS)	<i>p</i>	Si (N=155) Media (DS)	No (N=144) Media (DS)	<i>p</i>
Volumen NP (ml)	1.891,6 (321,7)	1.966,0(390,4)	0,103	1.961,1(338,5)	1.991,0(403,0)	0,391
Volumen total (ml)	2.740,3 (774,5)	2.762,1(682,1)	0,642	2.767,7(698,7)	2.763,2(690,1)	0,956
Volumen total Aj por kg (ml/kg)	47,6 (14,3)	44,2(12,1)	<b>0,030</b>	46,1(13,5)	42,9(11,4)	<b>0,029</b>
Osmolaridad (mOsm/L)	1.100,5(255,5)	1.125,0(221,5)	0,398	1.126,2(232,7)	1.095,3(221,4)	0,272
Na NP (mEq)	88,1(23,5)	77,6(20,9)	<b>&lt;0,001</b>	77,7(19,3)	75,5(20,8)	0,391
Na NP Aj Kg(mEq/kg)	1,5(0,5)	1,3(0,4)	<b>&lt;0,001</b>	1,3(0,4)	1,2(0,4)	<b>0,018</b>
Na total(mEq)	180,1(86,7)	171,4(87,4)	0,275	168,7(86,5)	170,4(89,5)	0,951
Na total Aj Kg(mEq/kg)	3,1(1,5)	2,7(1,4)	<b>0,014</b>	2,8(1,6)	2,6(1,3)	0,340
Osmoles (mOsmol)	668,9(100,3)	689(120,4)	0,111	688,5(114,5)	687,4(116,8)	0,937

### 5.3.6 Análisis de regresión logística de los factores anteriormente descritos en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.

Regresión logística univariante de las variables datos demográficos, patologías asociadas y estado nutricional en el desarrollo de hiponatremia:

En el análisis de regresión logística univariante, descrito en la tabla n° 27, se identificaron como factores de riesgo del desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP: el género femenino y la desnutrición grave por VGS, tanto por los datos de NaS como por los de NaS-PT.

Además, la presencia de neoplasias y la IRA se identificaron como factores de riesgo con los datos de NaS-PT. Los resultados de IHA no son valorables debido al reducido número de pacientes en ambos grupos.

También la presencia de desnutrición según el IMC se identificó como factor de riesgo del desarrollo de hiponatremia al analizar con los datos de NaS.

**Tabla nº27:** Análisis de regresión logística univariante de las variables demográficas, patologías asociadas y estado nutricional en el desarrollo de hiponatremia, tanto con la NaS como con la NaS-PT. *IRC: Insuficiencia renal crónica; IRA: insuficiencia renal aguda; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; ICA: insuficiencia cardíaca aguda; DM: diabetes mellitus; VGS: valoración global subjetiva; IMC: índice de masa corporal.*

	Desarrollo HipoNa Sérica			Desarrollo HipoNa corregida por PT		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Género femenino	<b>2,2</b>	<b>1,4 - 3,6</b>	<b>0,001</b>	<b>1,9</b>	<b>1,2 – 3,0</b>	<b>0,009</b>
Edad	1,0	1,0 - 1,0	0,150	1,0	1,0 – 1,0	0,147
IRC	0,7	0,2 – 2,0	0,429	1,0	0,4 – 2,8	0,925
IRA	1,8	0,6 – 5,1	0,291	<b>6,0</b>	<b>1,3 – 27,1</b>	<b>0,021</b>
Insuf hepática crónica	1,5	0,3 – 7,6	0,620	1,9	0,2 – 20,8	0,611
Insuf hepática aguda	<b>34,1</b>	<b>4,1 – 281,1</b>	<b>0,001</b>	-		
Insuf respiratoria crónica	0,7	0,2 – 3,4	0,698	0,7	0,2 – 2,8	0,653
Insuf respiratoria aguda	-	-	-	0,9	0,1 – 15,0	0,958
ICC	0,7	0,2 – 3,4	0,698	0,4	0,1 – 1,9	0,231
ICA	1,3	0,3 – 6,3	0,755	0,5	0,1 – 2,5	0,371
DM	1,1	0,6 – 2,0	0,804	0,8	0,4 – 1,4	0,367
Neoplasia	1,4	0,9 – 2,2	0,202	<b>1,6</b>	<b>1,0 – 2,6</b>	<b>0,034</b>
Desnutrición (IMC)	<b>2,0</b>	<b>1,2 – 3,4</b>	<b>0,007</b>	1,8	1,0 – 3,2	0,059
Desnutrición (VGS)	<b>2,2</b>	<b>1,3 – 3,9</b>	<b>0,007</b>	<b>2,0</b>	<b>1,2 – 3,3</b>	<b>0,006</b>
Comorbilidades previas	1,4	0,8 – 2,5	0,205	1,4	0,7 – 2,5	0,287

Con respecto a la indicación última de la NP:

Los pacientes cuya indicación última de la NP fue vómitos tuvieron cuatro veces más riesgo de desarrollar hiponatremia que aquellos con indicación por necesidad de reposo intestinal post-cirugía, tanto según los datos de NaS-PT como los de NaS. Únicamente, al analizar por NaS, se observa que los pacientes con tracto digestivo no funcionante tuvieron dos veces más riesgo de desarrollar hiponatremia que aquellos con indicación por necesidad de reposo intestinal post-cirugía. En las tablas nº 28 y nº 29 se muestra el análisis univariante de la influencia de la indicación de la NP en el desarrollo de la hiponatremia según NaS y NaS-PT, respectivamente.

**Tabla nº28:** Análisis univariante de la influencia de la indicación de la NP en el desarrollo de hiponatremia según los niveles de **natremia sérica**. Variable de referencia: necesidad de reposo intestinal post-cirugía.

	OR	I.C 95%	<i>p</i>
Necesidad de reposo intestinal post-cirugía			<b>0,014</b>
Vómitos	3,9	1,5-9,8	<b>0,004</b>
Tracto digestivo no funcionante	2,1	1,2-3,7	<b>0,010</b>
Mucositis	1,5	0,5-4,3	0,459
Otros	1,0	0,5-2,5	0,934

**Tabla nº29:** Análisis univariante de la influencia de la indicación de la NP en el desarrollo de hiponatremia según los niveles de **natremia corregida por PT**. Variable de referencia: necesidad de reposo intestinal post-cirugía.

	OR	I.C 95%	p
Necesidad de reposo intestinal post-cirugía			0,081
Vómitos	4,0	1,2-13,2	<b>0,022</b>
Tracto digestivo no funcionante	1,6	1,0-2,8	0,065
Mucositis	2,0	0,7-6,0	0,212
Otros	1,8	0,9-3,6	0,110

Análisis de regresión logística univariante del aporte total de sodio, volumen de líquidos y osmolaridad de la NP en el desarrollo de hiponatremia:

El mayor aporte de sodio ajustado por el peso del paciente se identificó como factor de riesgo de desarrollar hiponatremia. Sin embargo, este hallazgo no se pudo corroborar con los datos de NaS-PT.

El resto de factores no tuvieron una influencia relevante en el desarrollo de hiponatremia durante la NP (tabla nº 30).

**Tabla nº30:** Análisis de regresión logística univariante del aporte total de sodio, volumen de líquidos y osmolaridad de la NP. *En la variable peso se utiliza el peso real si  $IMC \leq 27$  y peso ajustado si  $IMC > 27$ . GET= gasto energético total*

	Desarrollo HipoNa Sérica			Desarrollo HipoNa corregida por PT		
	OR	IC95%	p	OR	IC95%	p
Volumen total/ kg	1,0	1,003 – 1,039	<b>0,025</b>	1,0	1,002 – 1,040	<b>0,032</b>
Aporte de Na total/ kg	1,2	1,021 – 1,379	<b>0,026</b>	1,1	0,942 – 1,299	0,219
Osmolaridad (mOsm/L)	1,0	0,998 – 1,001	0,397	1,0	1 – 1,002	0,272

Análisis de regresión logística multivariante

En las tablas nº 31 y nº 32 se detallan los resultados de los análisis multivariantes. Tras corregir por varios factores (incluidos edad y comorbilidades previas que fueron considerados factores de confusión), el género femenino y la desnutrición grave asociada a enfermedad fueron factores de riesgo independientes de desarrollar hiponatremia durante la administración de la NP. Con el análisis de NaS-PT, se corroboró el riesgo del género femenino.

**Tabla nº31:** Análisis multivariante según los niveles de **natremia sérica**. N=466.

	OR	IC 95%		p valor
		Inferior	Superior	
<b>Edad</b>	1,01	0,99	1,03	0,322
<b>Género femenino</b>	2,10	1,29	3,42	<b>0,003</b>
<b>Comorbilidades previas</b>	1,41	0,77	2,56	0,265
<b>Indicación NP</b>				
Vómitos				0,219
Necesidad de reposo intestinal	0,50	0,20	1,22	0,128
Otros	0,40	0,14	1,14	0,087
<b>Desnutrición por VGS(C)</b>	1,75	1,06	2,87	<b>0,029</b>

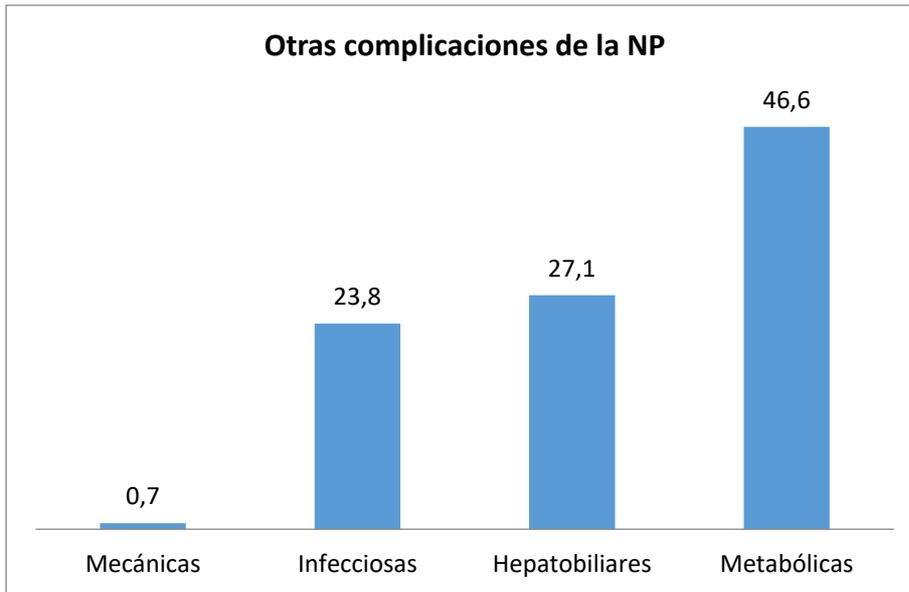
**Tabla n°32:** Análisis multivariante según los niveles de **natremia corregida por PT**. N=299.

	OR	IC 95%		p valor
		Inferior	Superior	
<b>Edad</b>	1,01	0,99	1,03	0,205
<b>Género femenino</b>	1,88	1,16	3,07	<b>0,011</b>
<b>Comorbilidades previas</b>	1,30	0,68	2,50	0,429
<b>Neoplasia</b>	1,57	0,97	2,53	0,066
<b>Indicación NP</b>				
Vómitos				0,234
Necesidad de reposo intestinal	0,40	0,12	1,35	0,141
Otros	0,55	0,15	2,02	0,371
<b>Desnutrición por VGS(C)</b>	1,61	0,95	2,73	0,078

**5.4 TERCER OBJETIVO SECUNDARIO:** Describir otras complicaciones asociadas a la administración de la NP. Analizar cómo influye la hiponatremia en el desarrollo de hiperglucemia, alteraciones hepatobiliares, complicaciones infecciosas e hipofosforemia.

#### **5.4.1 Frecuencia de alteraciones hepatobiliares, infecciosas, mecánicas y metabólicas en la población de estudio durante la administración de NP.**

Durante la administración de la NP, hasta un 46,6% de los pacientes presentaron alguna complicación metabólica, seguida de alteraciones hepatobiliares (27,1%) y complicaciones infecciosas (23,8%). Se detectaron un 0,7% de complicaciones mecánicas (figura n°19).



**Figura nº19:** Frecuencia de otras complicaciones desarrolladas durante la administración de la NP.

Dentro de las complicaciones metabólicas, la más frecuente fue la hiperglucemia (43,8%), seguida de la hipofosforemia (18%) y en tercer lugar la hipopotasemia (8,3%). En la tabla nº33 se reflejan los porcentajes de las complicaciones metabólicas y de las restantes. Respecto a las complicaciones infecciosas (tabla nº 34), la más frecuente fue la infección del catéter (9,2%), seguida de la sepsis (7,9%).

**Tabla nº33:** Frecuencia de otras complicaciones metabólicas desarrolladas durante la administración de la NP.

Complicación metabólica	Frecuencia absoluta (n=543)	Frecuencia relativa (%)
Hiperglucemia	238	43,8
Hipofosforemia	98	18,0
Hipopotasemia	45	8,3
Hipertrigliceridemia	11	2,0
Hipocalcemia	10	1,8
Hiperpotasemia	9	1,7
Hipomagnesemia	3	0,6

**Tabla nº34:** Frecuencia de complicaciones infecciosas desarrolladas durante la administración de la NP.

Tipo de complicación infecciosa	Frecuencia absoluta (n=543)	Frecuencia relativa (%)
Infección del catéter	50	9,2
Sepsis	43	7,9
Infección herida quirúrgica	20	3,7
Neumonía	15	2,8
Otras	1	0,2

#### 5.4.2 Comparar la frecuencia de estas complicaciones entre los pacientes con y sin hiponatremia global.

En las siguientes tablas (nº 35 A, B y C) se observa que el porcentaje de pacientes que desarrollaron otras complicaciones asociadas a la NP, en general fue superior en los pacientes con hiponatremia, aunque sólo se alcanzó la significación estadística en el caso de las complicaciones infecciosas con los datos de NaS.

**Tabla nº35 (A):** Análisis comparativo de la incidencia de hiperglucemia, complicaciones infecciosas y alteraciones hepato biliares entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan, tanto por los datos de NaS, como por los de NaS-PT, considerando la hiponatremia global.

	HipoNa global según NaS			HipoNa global según NaS-PT		
	NO(%) (n=381)	SI(%) (n=162)	<i>p</i>	NO(%) (n=144)	SI(%) (n=377)	<i>p</i>
Hiperglucemia	158(41,5)	80(49,4)	0,089	59(41)	170(45,1)	0,397
Infecciones	79(20,7)	50(30,9)	<b>0,011</b>	30(20,8)	94(24,9)	0,326
Alt.Hepato biliares	97(25,5)	50(30,9)	0,195	38(26,4)	103(27,3)	0,830
Hipofosforemia	64(16,8)	34(21,0)	0,245	24(16,7)	69(18,3)	0,663

**Tabla n°35 (B):** Análisis comparativo de la incidencia de hiperglucemia, complicaciones infecciosas y alteraciones hepatobiliares entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan por los datos de NaS, considerando la hiponatremia en los distintos percentiles.

	HipoNa P25 según NaS			HipoNa P50 según NaS			HipoNa P75 según NaS		
	NO(%) (n=424)	SI(%) (n=118)	<i>p</i>	NO(%) (n=467)	SI(%) (n=75)	<i>p</i>	NO(%) (n=504)	SI(%) (n=38)	<i>p</i>
Hiperglucemia	179(42,2)	59(50,0)	0,132	199(42,6)	39(52,0)	0,128	217(43,1)	21(55,3)	0,144
Infecciones	84(19,8)	45(38,1)	<b>&lt;0,001</b>	107(22,9)	22(29,3)	0,225	116(23,0)	13(34,2)	0,118
Alt.Hepatobiliares	111(26,2)	36(30,5)	0,349	125(26,8)	22(29,3)	0,643	133(26,4)	14(36,8)	0,162
Hipofosforemia	74(17,5)	24(20,3)	0,471	81(17,3)	17(22,7)	0,266	88(17,5)	10(26,3)	0,171

**Tabla nº35 (C):** Análisis comparativo de la incidencia de hiperglucemia, complicaciones infecciosas y alteraciones hepatobiliares entre los pacientes que desarrollan hiponatremia y los que no la desarrollan por los datos de NaS-PT, considerando la hiponatremia en los distintos percentiles.

	HipoNa P25 según NaS-PT			HipoNa P50 según NaS-PT			HipoNa P75 según NaS-PT		
	NO (%) (n=235)	SI (%) (n=308)	<i>p</i>	NO (%) (n=301)	SI (%) (n=221)	<i>p</i>	NO (%) (n=364)	SI (%) (n=179)	<i>p</i>
Hiperglucemia	100(42,6)	138(44,8)	0,600	127(42,2)	103(46,6)	0,316	158(43,4)	80(44,7)	0,776
Infecciones	52(22,1)	77(25,0)	0,436	65(21,6)	59(26,7)	0,176	88(24,2)	41(22,9)	0,744
Alt.Hepatobiliares	59(25,1)	88(28,6)	0,368	82(27,2)	59(26,7)	0,890	106(29,1)	41(22,9)	0,125
Hipofosforemia	40(17,0)	58(18,8)	0,587	51(16,9)	42(19,0)	0,543	61(16,8)	37(20,7)	0,265

Análisis de regresión logística univariante:

En el análisis de regresión logística univariante, representado en la tabla nº 36, se observó relación entre la hiponatremia y el desarrollo de complicaciones infecciosas. Ésta relación es mayor en los pacientes con al menos un 25% de sus natremias en rango de hiponatremia [OR 2,50 (IC95% 1,60-3,88)]. Por otra parte, en la hiperglucemia se rozó la significación estadística con la hiponatremia global por NaS.

Tabla n°36: Análisis de regresión univariante.

		OR	IC 95%		p
			Inferior	Superior	
Hiperglucemia	HipoNa Global por NaS	1,38	0,95	1,99	0,090
	HipoNa Global por NaS-PT	1,18	0,80	1,75	0,397
	HipoNa en el P25 por NaS	1,37	0,91	2,06	0,133
	HipoNa en el P50 por NaS	1,46	0,89	2,38	0,130
	HipoNa en el P75 por NaS	1,63	0,84	3,17	0,147
	HipoNa en el P25 por NaS-PT	1,10	0,78	1,54	0,600
	HipoNa en el P50 por NaS-PT	1,20	0,84	1,70	0,316
	HipoNa en el P75 por NaS-PT	1,05	0,73	1,51	0,776
Infecciones	HipoNa Global por NaS	1,71	1,13	2,59	<b>0,012</b>
	HipoNa Global por NaS-PT	1,26	0,79	2,01	0,326
	HipoNa en el P25 por NaS	2,50	1,60	3,88	<b>&lt;0,001</b>
	HipoNa en el P50 por NaS	1,40	0,81	2,40	0,227
	HipoNa en el P75 por NaS	1,74	0,86	3,51	0,122
	HipoNa en el P25 por NaS-PT	1,17	0,78	1,75	0,436
	HipoNa en el P50 por NaS-PT	1,32	0,88	1,98	0,177
	HipoNa en el P75 por NaS-PT	0,93	0,61	1,42	0,744
Alt. Hepatobiliares	HipoNa Global por NaS	1,31	0,87	1,96	0,195
	HipoNa Global por NaS-PT	1,05	0,68	1,62	0,830
	HipoNa en el P25 por NaS	1,24	0,79	1,94	0,350
	HipoNa en el P50 por NaS	1,14	0,66	1,94	0,643
	HipoNa en el P75 por NaS	1,63	0,82	3,24	0,166
	HipoNa en el P25 por NaS-PT	1,19	0,81	1,75	0,368
	HipoNa en el P50 por NaS-PT	0,97	0,66	1,44	0,890
	HipoNa en el P75 por NaS-PT	0,72	0,48	1,10	0,126
Hipofosforemia	HipoNa Global por NaS	1,32	0,83	2,09	0,090
	HipoNa Global por NaS-PT	1,12	0,67	1,87	0,397
	HipoNa en el P25 por NaS	1,21	0,72	2,02	0,133
	HipoNa en el P50 por NaS	1,40	0,77	2,52	0,130
	HipoNa en el P75 por NaS	1,69	0,79	3,60	0,147
	HipoNa en el P25 por NaS-PT	1,13	0,73	1,76	0,600
	HipoNa en el P50 por NaS-PT	1,15	0,73	1,81	0,316
	HipoNa en el P75 por NaS-PT	1,29	0,82	2,04	0,776

### **5.4.3 Analizar la influencia de la hiponatremia en el desarrollo de infecciones, alteraciones hepatobiliares e hiperglucemia ajustando por factores de confusión.**

#### **5.4.3.1 Complicaciones infecciosas**

Tras ajustar por varios factores, el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas en pacientes que tienen el 25% de sus natremias séricas por debajo de 135 mmol/L fue dos veces superior [OR 2,14 (IC95% 1,35-3,40)] al de los pacientes que no tienen hiponatremia en el percentil 25 (tabla nº 37). También se objetivó un mayor riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas en los pacientes con mayor duración de la NP; [Datos de NaS global: OR 1,05 (IC95% 1,03-1,08)] (tabla nº 37 y 38).

#### **5.4.3.2 Alteraciones hepatobiliares.**

No se encontró influencia de la hiponatremia en el desarrollo de alteraciones hepatobiliares durante la administración de la NP. Sin embargo, sí se objetivó mayor riesgo de desarrollar alteraciones hepatobiliares en los pacientes con mayor IMC [OR 2,63 (1,33-5,26)], PCR más elevada [OR 1,03 (1,01-1,06)] y mayor duración de la NP [OR 1,08 (1,05-1,12)]. Los datos anteriores se corroboraron con los datos de natremia ajustada por PT (tabla nº 39 y 40).

#### **5.4.3.3 Hiperglucemia**

Tras ajustar por los factores considerados como factores de confusión de hiperglucemia (tabla nº 41 y 42), se observó que el riesgo de desarrollar hiperglucemia fue significativamente mayor en los pacientes con hiponatremia, según los datos de natremia global sérica y natremia sérica en el percentil 25. Además, analizando los datos de NaS global, se objetivó mayor riesgo de desarrollar hiperglucemia a mayor edad [OR 1,03 (IC95% 1,01-1,04)], presencia de diabetes conocida [OR 14,26 (IC95% 6,54-31,12)], mayor aporte de HC [OR 1,99 (IC95% 1,28-3,09)], mayor valor de PCR [OR 1,03 (IC95% 1,00-1,05)] y mayor IMC [OR 2,63 (1,43-4,76)]. Los datos de edad,

IMC, diabetes y aporte de HC, se corroboraron con los datos de natremia corregida por PT.

#### **5.4.3.4 Hipofosforemia.**

No se encontró influencia de la hiponatremia en el desarrollo de hipofosforemia (tabla nº 43 y 44). Tampoco se objetivó influencia de ninguno de los factores analizados.

**Tabla n°37:** Análisis multivariante de **complicaciones infecciosas** datos de natremia sérica.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia Sérica (SI vs NO)</b>	1,42	0,91	2,22	0,118	2,14	1,35	3,40	<b>0,001</b>	1,30	0,74	2,29	0,366	1,74	0,84	3,61	0,139
Edad	1,00	0,99	1,02	0,512	1,00	0,99	1,02	0,549	1,01	0,99	1,02	0,444	1,01	0,99	1,02	0,457
Género femenino	1,03	0,68	1,57	0,893	1,04	0,68	1,59	0,846	1,06	0,70	1,62	0,769	1,08	0,71	1,65	0,713
Desnutrición severa (VGS C)	1,19	0,78	1,82	0,421	1,13	0,73	1,74	0,578	1,20	0,78	1,84	0,405	1,20	0,79	1,84	0,396
Comorbilidad previa (SI vs NO)	1,25	0,75	2,09	0,399	1,25	0,74	2,09	0,406	1,28	0,76	2,13	0,352	1,27	0,76	2,12	0,366
Duración NP	1,05	1,03	1,08	<b>&lt;0,001</b>	1,05	1,02	1,08	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla n°38:** Análisis multivariante de **complicaciones infecciosas** datos de natremia sérica corregida por proteínas totales.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia PT (SI vs NO)</b>	1,11	0,68	1,82	0,686	1,08	0,70	1,65	0,739	1,21	0,79	1,87	0,383	0,87	0,55	1,36	0,538
Edad	1,00	0,99	1,02	0,553	1,01	0,99	1,02	0,492	1,00	0,99	1,02	0,579	1,01	0,99	1,02	0,458
Género femenino	1,09	0,71	1,67	0,684	1,05	0,69	1,60	0,831	1,09	0,71	1,67	0,682	1,06	0,70	1,61	0,789
Desnutrición severa (VGS C)	1,26	0,82	1,95	0,290	1,23	0,81	1,88	0,336	1,22	0,79	1,89	0,379	1,28	0,83	1,96	0,265
Comorbilidad previa (SI vs NO)	1,26	0,75	2,13	0,384	1,28	0,76	2,14	0,350	1,25	0,74	2,11	0,399	1,30	0,78	2,17	0,319
Duración NP	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>	1,06	1,03	1,09	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla n°39:** Análisis multivariante de **alteraciones hepatobiliares** datos de natremia sérica.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia Sérica (SI vs NO)</b>	1,15	0,68	1,93	0,606	0,92	0,52	1,64	0,781	0,96	0,49	1,88	0,908	1,90	0,80	4,49	0,145
Edad	1,00	0,99	1,02	0,768	1,00	0,99	1,02	0,732	1,00	0,99	1,02	0,747	1,00	0,99	1,02	0,719
Género femenino	0,98	0,60	1,60	0,932	1,00	0,61	1,63	0,995	0,99	0,61	1,62	0,980	1,00	0,61	1,63	0,991
Desnutrición severa (VGS C)	0,86	0,50	1,45	0,564	0,87	0,51	1,47	0,594	0,87	0,51	1,47	0,592	0,85	0,50	1,44	0,537
IMC	2,63	1,33	5,26	<b>0,006</b>	2,56	1,28	5,00	<b>0,007</b>	2,56	1,30	5,00	<b>0,007</b>	2,63	1,32	5,26	<b>0,006</b>
PCR	1,03	1,01	1,06	<b>0,009</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,010</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,010</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,008</b>
Aporte de Kcal ajustado por Kg	0,84	0,63	1,13	0,253	0,84	0,63	1,12	0,242	0,84	0,63	1,13	0,244	0,83	0,62	1,12	0,221
Aporte g de HC ajustado por Kg	2,43	0,56	10,57	0,238	2,49	0,57	10,83	0,225	2,48	0,57	10,79	0,226	2,67	0,61	11,70	0,192
Aporte g de lípidos ajustado Kg	0,74	0,03	17,44	0,851	0,69	0,03	16,40	0,819	0,70	0,03	16,70	0,828	0,80	0,03	19,18	0,892
Comorbilidad previa (SI vs NO)	0,93	0,52	1,66	0,803	0,93	0,52	1,67	0,815	0,93	0,52	1,67	0,819	0,93	0,52	1,66	0,798
Duración NP	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla nº40:** Análisis multivariante de **alteraciones hepatobiliares** datos de natremia sérica corregida por proteínas totales.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia PT (SI vs NO)</b>	1,06	0,61	1,86	0,839	1,59	0,96	2,63	0,072	1,18	0,72	1,95	0,516	0,81	0,49	1,35	0,419
Edad	1,00	0,99	1,02	0,655	1,00	0,98	1,02	0,910	1,00	0,99	1,02	0,686	1,00	0,99	1,02	0,719
Género femenino	0,94	0,57	1,56	0,809	0,92	0,56	1,51	0,739	0,94	0,56	1,56	0,800	1,00	0,61	1,64	0,992
Desnutrición severa (VGS C)	0,89	0,52	1,53	0,671	0,83	0,49	1,42	0,499	0,86	0,50	1,48	0,591	0,88	0,52	1,49	0,637
IMC	2,63	1,30	5,26	<b>0,008</b>	2,78	1,39	5,56	<b>0,004</b>	2,63	1,32	5,56	<b>0,007</b>	2,50	1,27	5,00	<b>0,009</b>
PCR	1,03	1,01	1,06	<b>0,011</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,007</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,009</b>	1,03	1,01	1,06	<b>0,013</b>
Aporte de Kcal ajustado por Kg	0,83	0,62	1,12	0,232	0,81	0,60	1,09	0,164	0,82	0,61	1,11	0,201	0,85	0,63	1,14	0,267
Aporte g de HC ajustado por Kg	2,56	0,57	11,56	0,223	2,91	0,65	12,91	0,161	2,76	0,60	12,59	0,190	2,36	0,54	10,31	0,254
Aporte g de lípidos ajustado Kg	0,80	0,03	20,19	0,891	1,21	0,05	30,81	0,908	0,98	0,04	25,62	0,991	0,62	0,03	14,89	0,770
Comorbilidad previa (SI vs NO)	0,92	0,51	1,67	0,784	0,87	0,49	1,58	0,656	0,91	0,50	1,66	0,767	0,95	0,53	1,70	0,857
Duración NP	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,09	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>	1,08	1,05	1,12	<b>&lt;0,001</b>

**Tabla n°41:** Análisis multivariante de **hiperglucemia** datos de natremia sérica.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia Sérica (SI vs NO)</b>	1,64	1,02	2,66	<b>0,043</b>	1,84	1,10	3,08	<b>0,021</b>	1,64	0,89	3,02	0,112	2,09	0,90	4,86	0,085
Edad	1,03	1,01	1,04	<b>&lt;0,001</b>	1,03	1,01	1,04	<b>&lt;0,001</b>	1,03	1,01	1,05	<b>&lt;0,001</b>	1,03	1,01	1,04	<b>&lt;0,001</b>
Género femenino	1,32	0,83	2,10	0,234	1,32	0,83	2,09	0,245	1,36	0,86	2,16	0,185	1,40	0,89	2,22	0,149
Desnutrición severa (VGS C)	1,27	0,78	2,08	0,340	1,29	0,79	2,11	0,313	1,27	0,78	2,08	0,339	1,28	0,78	2,09	0,329
IMC	2,63	1,43	4,76	<b>&lt;0,001</b>	2,63	1,45	4,76	<b>&lt;0,001</b>	2,50	1,39	4,55	<b>&lt;0,001</b>	2,44	1,35	4,55	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes (SI vs NO)	14,26	6,54	31,12	<b>&lt;0,001</b>	14,63	6,71	31,90	<b>&lt;0,001</b>	13,65	6,30	29,60	<b>&lt;0,001</b>	13,89	6,40	30,15	<b>&lt;0,001</b>
PCR	1,03	1,00	1,05	<b>0,038</b>	1,03	1,00	1,05	<b>0,041</b>	1,02	1,00	1,05	0,056	1,02	1,00	1,05	0,053
Aporte g de HC ajustado por Kg	1,99	1,28	3,09	<b>&lt;0,001</b>	2,07	1,33	3,24	<b>&lt;0,001</b>	2,01	1,29	3,12	<b>&lt;0,001</b>	2,02	1,30	3,14	<b>&lt;0,001</b>
Comorbilidad previa (SI vs NO)	1,12	0,70	1,78	0,635	1,12	0,70	1,78	0,644	1,16	0,73	1,85	0,517	1,18	0,75	1,88	0,476

**Tabla n°42:** Análisis multivariante de **hiperglucemia** datos de natremia sérica corregida por proteínas totales.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia PT (SI vs NO)</b>	1,32	0,77	2,26	0,313	1,58	0,99	2,53	0,053	1,49	0,94	2,38	0,089	1,42	0,89	2,26	0,142
Edad	1,03	1,01	1,05	<b>0,001</b>	1,03	1,01	1,04	<b>&lt;0,001</b>	1,03	1,01	1,05	<b>0,001</b>	1,03	1,01	1,04	<b>0,001</b>
Género femenino	1,31	0,82	2,10	0,257	1,30	0,82	2,07	0,262	1,30	0,81	2,08	0,277	1,38	0,87	2,18	0,168
Desnutrición severa (VGS C)	1,30	0,79	2,14	0,304	1,29	0,79	2,11	0,313	1,29	0,78	2,12	0,321	1,27	0,78	2,08	0,343
IMC	2,56	1,39	4,76	<b>0,002</b>	2,63	1,45	4,76	<b>&lt;0,001</b>	2,70	1,45	5,00	<b>0,002</b>	2,56	1,41	4,76	<b>0,002</b>
Diabetes (SI vs NO)	12,94	5,92	28,26	<b>&lt;0,001</b>	14,81	6,74	32,56	<b>&lt;0,001</b>	13,53	6,17	29,65	<b>&lt;0,001</b>	14,46	6,61	31,60	<b>&lt;0,001</b>
PCR	1,02	1,00	1,05	0,112	1,02	1,00	1,05	0,052	1,02	1,00	1,05	0,070	1,03	1,00	1,05	<b>0,047</b>
Aporte g de HC ajustado por Kg	1,82	1,16	2,84	<b>0,009</b>	1,98	1,28	3,09	<b>&lt;0,001</b>	1,91	1,22	2,99	<b>0,005</b>	2,02	1,30	3,14	<b>0,002</b>
Comorbilidad previa (SI vs NO)	1,21	0,76	1,94	0,428	1,10	0,69	1,76	0,676	1,20	0,75	1,93	0,439	1,15	0,72	1,82	0,557

**Tabla nº43:** Análisis multivariante de **hipofosforemia** datos de natremia sérica.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia Sérica (SI vs NO)</b>	1,19	0,72	1,96	0,506	1,15	0,66	2,00	0,632	1,38	0,74	2,60	0,312	1,83	0,84	3,98	0,128
Edad	1,01	1,00	1,03	0,146	1,01	1,00	1,03	0,139	1,01	1,00	1,03	0,119	1,01	1,00	1,03	0,120
Género femenino	1,08	0,67	1,74	0,748	1,10	0,68	1,76	0,702	1,10	0,69	1,76	0,691	1,12	0,70	1,80	0,641
Desnutrición severa (VGS C)	1,20	0,73	1,98	0,472	1,20	0,73	1,98	0,467	1,18	0,72	1,95	0,516	1,18	0,71	1,94	0,527
IMC	1,49	0,81	2,78	0,193	1,49	0,81	2,78	0,196	1,52	0,82	2,78	0,185	1,49	0,81	2,78	0,198
Aporte de Kcal ajustado por Kg	0,96	0,87	1,06	0,438	0,96	0,87	1,06	0,421	0,96	0,87	1,06	0,424	0,96	0,87	1,06	0,379
Aporte g de HC ajustado por Kg	1,73	0,80	3,71	0,161	1,76	0,82	3,76	0,146	1,77	0,83	3,76	0,141	1,83	0,86	3,90	0,118

**Tabla nº44:** Análisis multivariante de **hipofosforemia** datos de natremia sérica corregida por proteínas totales.

	Global				P25				P50				P75			
	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor	OR	I.C. 95%		p-valor
		Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior			Inferior	Superior	
<b>Natremia PT (SI vs NO)</b>	1,08	0,63	1,85	0,782	1,11	0,69	1,78	0,664	1,11	0,69	1,80	0,663	1,30	0,80	2,11	0,285
Edad	1,01	1,00	1,03	0,174	1,01	1,00	1,03	0,148	1,01	1,00	1,03	0,170	1,01	1,00	1,03	0,135
Género femenino	1,06	0,66	1,72	0,801	1,08	0,67	1,74	0,740	1,07	0,66	1,73	0,800	1,09	0,68	1,75	0,715
Desnutrición severa (VGS C)	1,29	0,78	2,14	0,321	1,21	0,74	1,99	0,453	1,27	0,76	2,10	0,362	1,18	0,72	1,95	0,515
IMC	1,39	0,75	2,56	0,293	1,49	0,81	2,78	0,199	1,41	0,75	2,63	0,285	1,54	0,83	2,86	0,176
Aporte de Kcal ajustado por Kg	0,95	0,86	1,05	0,286	0,96	0,87	1,06	0,371	0,95	0,86	1,05	0,314	0,96	0,87	1,06	0,392
Aporte g de HC ajustado por Kg	1,95	0,90	4,23	0,092	1,79	0,84	3,81	0,131	1,94	0,90	4,21	0,093	1,81	0,85	3,84	0,123

## 6. DISCUSIÓN

### 6.1 DISCUSIÓN GENERAL

La NP es una modalidad de soporte nutricional especializado que consiste en administrar los nutrientes por vía intravenosa con el fin de mantener o restaurar el estado nutricional. Entre las principales indicaciones para su administración se encuentran: el tratamiento primario en el fallo intestinal (diarrea grave, vómitos intratables, obstrucción e íleo intestinal, etc), el tratamiento electivo de soporte para reposo intestinal (cirugía abdominal mayor, fístulas digestivas) y el aumento de los requerimientos nutricionales (en pacientes críticos, grandes quemados, etc.). La composición de la NP se individualiza en función de los requerimientos del paciente, los cuales son calculados siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica (2,6).

La NP es un tratamiento útil en la práctica clínica, pero no está exento de complicaciones. Los pacientes con NP requieren de un estrecho seguimiento, tanto clínico como analítico, para evitar la aparición de dichas complicaciones, y en el caso de que estas aparezcan, instaurar un tratamiento precoz de las mismas (6). Las complicaciones a las que puede dar lugar la NP pueden ser mecánicas, metabólicas y/o infecciosas. Dentro de las complicaciones metabólicas se encuentran las alteraciones electrolíticas, entre las que destacamos la hiponatremia (nivel plasmático de sodio  $< 135$  mmol/L), ya que no solamente es importante por su elevada prevalencia, sino también por la mayor morbimortalidad que asocia (55,64,65). Se dispone de los datos de un reciente estudio retrospectivo con 222 pacientes en el que se objetivó una prevalencia de hiponatremia en los pacientes con NP de un 52,8%. Además, se observó que la tasa de mortalidad era significativamente superior en el grupo de pacientes que desarrollaron hiponatremia (68).

La hiponatremia se produce por una ganancia neta de agua independientemente

de la cantidad corporal de sodio (33). En la gran mayoría de las ocasiones, se debe a una hipersecreción no osmótica de la ADH que evita la eliminación renal de agua libre, con la consecuente dilución del sodio plasmático (66). Los pacientes con NP pueden presentar un elevado riesgo de desarrollar hiponatremia debido a que en ellos confluyen varias circunstancias que favorecen el desarrollo de la misma. A su patología basal se suman con frecuencia circunstancias que favorecen la antidiuresis (náuseas, vómitos, dolor, estrés, etc). Por otra parte, estos pacientes reciben un mayor aporte de fluidos que pueden no ser eliminados adecuadamente por el riñón (66). Adicionalmente, estos pacientes presentan habitualmente niveles bajos de PT (secundarios a múltiples causas como la cirugía, enfermedades intestinales, desnutrición, etc). Esta hipoproteinemia interfiere en la determinación del sodio plasmático mediante el MI de medición de electrolitos. De tal manera, que sobreestima la cifra real de natremia (130,131). En estas circunstancias, para evitar infradiagnosticar la hiponatremia, es necesario determinar la natremia por el MD de medición de electrolitos o en su defecto corregir la natremia sérica por nivel de PT (128).

Por otra parte, la hiponatremia tiene importantes consecuencias clínicas asociadas. En diversos estudios se ha observado mayor tasa de mortalidad en los pacientes hiponatrémicos frente a eunatrémicos (55,64,65). Asocia numerosas manifestaciones neurológicas, derivadas del edema celular que produce a nivel neuronal (63). También favorece la pérdida de hueso (117) y altera el metabolismo celular del hepatocito a consecuencia del edema celular (126,127). A su vez, se ha demostrado que la ADH, cuyos niveles se encuentran elevados en gran parte de los pacientes hiponatrémicos, interfiere en el metabolismo de la glucosa (118,123,124) y tiene actividad inmunomoduladora (118,125).

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral es conocer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes que reciben NP. En segundo lugar, se pretende conocer la prevalencia de hiponatremia en los pacientes con NP tras corregir el valor de la natremia sérica por el valor de las proteínas totales. Otro de los

objetivos es describir cómo influyen las características demográficas, patología basal, situación nutricional, indicación y composición de la NP en el desarrollo de la hiponatremia. Así como conocer si la hiponatremia influye en el resto de complicaciones metabólicas (principalmente hiperglucemia, hipofosforemia y alteraciones hepáticas) y en las complicaciones infecciosas.

## **6.2 OBJETIVO PRINCIPAL: Describir la prevalencia de hiponatremia en los pacientes con NP.**

A pesar de que la hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en el medio hospitalario, su prevalencia se encuentra subestimada por la ausencia de diagnóstico y codificación de la misma.

La hospitalización implica un mayor riesgo de hiponatremia por la exposición de los pacientes a situaciones que dificultan la acuarecesis (dolor, náuseas, fármacos que estimulan la liberación de ADH, etc) y la presencia de patologías que inducen SIADH. Estas situaciones, combinadas con el exceso de aporte de fluidos, hacen que se exceda la capacidad renal de eliminar agua, dando lugar al desarrollo o empeoramiento de la hiponatremia. De hecho, se ha observado que la media de natremia en pacientes hospitalizados es hasta 5-6 mmol/L menor que en pacientes ambulatorios (87). Los pacientes que reciben NP presentan con frecuencia las situaciones de antidiuresis previamente descritas junto a un aporte de líquidos extra por la propia NP y por la medicación intravenosa.

Los datos de los estudios sobre prevalencia de hiponatremia en población hospitalaria varían según el punto de corte de natremia empleado. En el estudio prospectivo de Hoorn et al., en el que se incluyeron 2.900 pacientes, un 30% de los pacientes tuvo al menos un episodio de hiponatremia (natremia < 136 mmol/L) durante el periodo de estudio (55). La prevalencia de hiponatremia descrita por Hawkins et al., en su estudio con 120.000 pacientes, fue del 42,6% (natremia < 136 mmol/L) (89). Waikar et al., en su estudio con 98.400 pacientes, documentaron una cifra algo inferior (19,7%), habiendo considerado como punto de corte natremia < 135 mmol/L (64). Por otra parte, los datos publicados

sugieren que la mayoría de las hiponatremias detectadas al ingreso son leves, mientras que la hiponatremia moderada y grave habitualmente se adquiere durante la hospitalización (55,89). De esta manera, en el estudio de Hawkins et al. se observa como la hiponatremia grave (natremia  $< 126$  mmol/L) aumenta del 2,5% en el momento del ingreso, al 6,2% durante todo el período de hospitalización (89). En el estudio de Hoorn et al., un 3% de los episodios de hiponatremia detectados durante el estudio fueron graves, desarrollándose la mitad de ellos durante el ingreso hospitalario (55). Teniendo en cuenta los datos anteriormente expuestos, se puede concluir que durante el ingreso hospitalario es frecuente que se adquiera o se agrave la hiponatremia.

En el caso de pacientes que reciben soporte nutricional con NP, los datos de prevalencia de hiponatremia son escasos, por lo que se desconoce la prevalencia de hiponatremia durante la administración de la misma. Se dispone únicamente del estudio retrospectivo realizado por Gómez Hoyos et al. en el que se analizaron 222 pacientes hospitalizados en tratamiento con NP y se compararon con otro grupo de pacientes hospitalizados sin NP, en este estudio se observó que la frecuencia de hiponatremia durante todo el periodo de ingreso en los paciente con NP fue significativamente superior a la del grupo control (52,8% vs 35,8%) (68).

El presente estudio ha sido realizado a partir de los datos de 543 pacientes hospitalizados en tratamiento con NPT y se ha observado que el 29,8% de los pacientes desarrolló hiponatremia (natremia  $< 135$  mmol/L) en algún momento durante el periodo de estudio. Esta cifra es superior a la descrita por Waikar et al. (19,7%) en su amplio estudio prospectivo en población general hospitalaria, donde el corte de natremia utilizado fue el mismo (natremia  $< 135$  mmol/L) (64). Sin embargo, es similar a la objetivada por Hoorn et al. (30%), a pesar de utilizar un punto de corte de hiponatremia ( $< 136$  mmol/L) diferente (55). Por último, es inferior a la descrita por Hawkins et al. (42,6%) (89). Las anteriores disimilitudes pueden deberse a diferencias en la población de estudio. Por otra parte, en comparación con el estudio previo realizado en pacientes con NP (68), la frecuencia de hiponatremia objetivada en nuestro estudio fue menor (30 vs 52%). La diferencia con este último estudio queda justificada por las disimilitudes

existentes en el diseño del estudio: mientras que en el actual hablamos de frecuencia de hiponatremia únicamente durante la administración de la NP, en el anterior se hace referencia a frecuencia de hiponatremia durante todo el período de ingreso del paciente.

En resumen, la hiponatremia afecta a un alto porcentaje de los pacientes hospitalizados y esta cifra es superior en los pacientes hospitalizados que reciben soporte nutricional con NP.

Respecto al momento de aparición de la hiponatremia, al inicio de la NP el 14% (77/543) de los pacientes presentaban hiponatremia. Esta cifra aumentó durante la administración de la misma a un 18%. De tal manera que 85 de los 466 pacientes sin hiponatremia al inicio de la NP, desarrollaron hiponatremia durante la administración de la NP. El mayor porcentaje de hiponatremia tras el inicio de la NP, probablemente esté justificado por el mayor aporte de líquidos que reciben estos pacientes a consecuencia de la NP, que en presencia de una previa alteración basal de la eliminación renal de agua libre, favorece la dilución plasmática del sodio y, por tanto, la aparición de hiponatremia.

Al inicio de la NP, la gran mayoría de los pacientes (75%) presentaban cifras de natremia comprendidas entre 136-145 mmol/L. Únicamente, presentaron cifras de natremia inferiores a 125 mmol/L (hiponatremia grave) un 0,4% de los pacientes. Al considerar todo el periodo de administración de la NP, la cifra de hiponatremia grave ascendió a un 0,7%, cifra muy inferior al 6,2 % descrito por Hawkins (89) y al 3% descrito por Hoorn (55), probablemente justificado por el hecho de que el tratamiento con dicho soporte nutricional implica una mayor vigilancia analítica, con la consecuente prevención de descensos tan marcados de la natremia.

Sobre la persistencia de hiponatremia, no existe ninguna definición ni criterio sobre el número de natremias inferiores a 135 mmol/L necesarias para establecer la presencia de hiponatremia mantenida. En función del porcentaje de natremias < 135 mmol/L que consideremos para definirla, la frecuencia de hiponatremia mantenida variará entre un 7% (75% de las natremias < 135

mmol/L), un 14% (50% de las natremias <135 mmol/L) y 22% (25% de las natremias < 135 mmol/L). Estas cifras son similares a las observadas por Gómez-Hoyos et al. (3%, 16% y 27%, respectivamente) (68). Esta persistencia de la hiponatremia podría estar justificada por una ausencia de diagnóstico y tratamiento correcto de la misma de manera precoz. Sin embargo, tiene gran relevancia, ya que en el artículo de Gómez-Hoyos et al. (68), se asoció mayor mortalidad a la hiponatremia mantenida (75% de las natremias inferiores a 135 mmol/L), [OR 7,38 (1,07-50,78)] ajustado por el índice de comorbilidad de Charlson, edad, género e IMC. En cambio, en otras publicaciones con una sola cifra de natremia inferior a 135-136 mmol/L ya se observó mayor morbimortalidad (64,108), aunque sin llegar a dilucidar si esa cifra de hiponatremia fue aislada o si se encontraba en el contexto de una hiponatremia mantenida.

### **6.3 PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO: Conocer la diferencia de prevalencia de hiponatremia entre la NaS y la NaS-PT tanto al inicio como durante la administración de la NPT.**

Podemos distinguir dos técnicas de laboratorio para medir el sodio plasmático: el método indirecto y el método directo. El MI es el que se emplea en la mayoría de los hospitales españoles y determina la cantidad de sodio de la fracción líquida del suero en el volumen total del suero (incluida la fracción sólida). Mientras que el MD mide únicamente la cantidad de sodio en la fracción líquida del suero. Este último es más preciso cuando la fracción líquida del suero está modificada (ejemplo: hipoproteïnemia). Este hecho es lo que conlleva a una medición errónea de los electrolitos por el MI (129).

A causa de lo anteriormente expuesto, el MI sobrestima la NaS real (medida por el MD) en pacientes con hipoproteïnemia (fracción líquida del suero aumentada), y la infraestima en pacientes con hiperproteïnemia (fracción líquida del suero disminuida).

Entre ambos métodos se han descrito diferencias en torno a los 4 mmol/L, y se ha observado que esto puede llegar a afectar al 8% del total de las muestras de

pacientes adultos hospitalizados y al 25% de las muestras de pacientes críticos (131). En pacientes críticos afecta a un porcentaje superior de pacientes dado que la prevalencia de hipoproteinemia en este tipo de paciente es muy elevada (85%) (130).

Este hecho también es relevante en los pacientes que reciben NP, dado que es frecuente que estos pacientes presenten situaciones que puedan originar o cursar con hipoproteinemia (cirugías, infecciones graves, malabsorción, desnutrición, etc).

En el presente estudio, la prevalencia de hipoproteinemia ( $PT < 6,5$  g/dL) en los pacientes con NP llega a afectar a casi el 95%. Este valor es similar al objetivado en los pacientes críticos (85%) (130), y superior al objetivado en pacientes hospitalizados (52%) (131), aunque el punto de corte utilizado en nuestro estudio para definir la hipoproteinemia ( $< 6,5$  g/dL) fue discretamente mayor al utilizado en los estudios previamente citados ( $< 6$  g/dL). Esta cifra de hipoproteinemia podría estar justificada por la patología de base que presentan los pacientes, ya que más de la mitad de los pacientes del estudio eran oncológicos, un 37,4% de los pacientes presentaban un tracto digestivo no funcionando y al menos el 36,5% eran pacientes que habían sido sometidos a cirugía. Además, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes presentaba desnutrición según la VGS.

Dada la alta proporción de pacientes con hipoproteinemia en la muestra y la imposibilidad de determinar la natremia sérica por el MD, se estimó la natremia sérica real (natremia corregida por PT) aplicando la siguiente fórmula de corrección:  $[NaS \times 93 / 99,1 - (0,7 \times PT)]$ . Esta corrección arrojó unos valores de NaS corregida (NaS-PT) significativamente inferiores a los de NaS, tanto en el dato de natremia al inicio de la NP, como en los valores de natremia media en los distintos percentiles (p25, p50 y p75). Las diferencias entre NaS-PT y la NaS oscilaron entre los 2,90-3,28 mmol/L. Estas diferencias no pudieron validarse con la medición de natremia por el método de determinación directa de electrolitos, al no estar disponible en la mayoría de los centros que participaron en el estudio. Aun así, estos valores son similares al encontrado por Chow et al. en pacientes

críticos (3,5 mmol/L) tras comparar la cifra determinada de natremia por los dos métodos (130).

Consecuentemente, la prevalencia de hiponatremia diagnosticada con los datos de NaS-PT fue superior a la hiponatremia diagnosticada con los datos de NaS no ajustada por PT. Al inicio de la NP, el porcentaje de hiponatremia fue de un 14% según la NaS, significativamente inferior al 43% objetivado tras corregir la NaS por PT, por lo que se infradiagnosticó hiponatremia al inicio de la NP a un 29% de los pacientes. Un valor similar al 28% de infradiagnóstico de hiponatremia encontrado en el estudio realizado en pacientes críticos en el que se comparó el MD frente al MI (130). Durante la administración de la NP, se infradiagnosticó al 14% de los pacientes, pero al considerar de forma global todo el período de estudio (hiponatremia global), se subestimó el diagnóstico de hiponatremia en el 43% de los pacientes, debido a la ausencia de corrección de la NaS por el valor de PT. Las diferencias entre ambos métodos fueron en todos los casos estadísticamente significativas. Del mismo modo, la cifra de pacientes en rango normal de natremia (136-145 mmol/L) disminuyó al corregir la NaS por PT del 75,5 % al 51,1%.

Sobre la hiponatremia mantenida las diferencias también fueron estadísticamente significativas al considerar los datos de NaS-PT frente a los de NaS. En el percentil 75 la diferencia fue del 26%. Este dato es de gran relevancia si tenemos en cuenta que la persistencia de hiponatremia en este percentil se ha relacionado con un aumento de la mortalidad (68). Aunque, para confirmar la relevancia de este hallazgo es necesario demostrar la relación entre la hiponatremia corregida por proteínas totales y la mortalidad. Dato clínico que no se analizó en este estudio y puede considerarse una limitación del mismo. En el resto de percentiles, las diferencias entre la prevalencia de hiponatremia entre la NaS y NaS-PT fueron aún mayores y estadísticamente significativas. En el percentil 25 presentaron hiponatremia mantenida un 35% más de pacientes al considerar los datos de NaS-PT frente a los de NaS. En el percentil 50 la prevalencia de hiponatremia mantenida aumentó en un 28,5% al corregir los datos por el valor de PT.

La prevalencia de hiponatremia grave también fue superior al considerar los datos de NaS-PT, el porcentaje de pacientes diagnosticados de hiponatremia global grave aumentó significativamente de 0,7% a 3,1%. Esta última cifra se aproxima a la frecuencia de hiponatremia grave (3%) descrita por Hoorn et al. (55) y continúa siendo inferior a la objetivada (6,2%) por Waikar et al. (64). Este hallazgo podría ser de gran relevancia, ya que ante la ausencia de corrección de la natremia por PT se infradiagnostica un porcentaje significativo de hiponatremia grave. Este tipo de hiponatremia se asocia con elevada mortalidad, hasta de un 30% según Hoorn et al. (55). Disminuyendo esta frecuencia de mortalidad a un 12% cuando se trata de manera adecuada la hiponatremia grave (55). Aunque, por otra parte, para establecer correctamente la presencia de hiponatremia grave hay que tener en cuenta clínica neurológica. Ésta es más importante que la propia cifra de natremia a la hora de diagnosticar la hiponatremia grave (116,133). Por lo tanto, para confirmar la relevancia de estos resultados es necesario disponer de la valoración de la clínica neurológica de los pacientes. Dato clínico que no se valoró ni registró en el presente estudio y puede considerarse una limitación del estudio.

Con los datos anteriores nos reafirmamos en la importancia de medir la natremia por el MD de determinación de electrolitos y, en su defecto, corregir el valor de la natremia por PT en grupos de pacientes con alta prevalencia de hipoproteinemia. De este modo evitamos infradiagnosticar la hiponatremia hasta en un 42,6% de los pacientes. Así como, la presencia de hiponatremia grave en un 2,4%, y de hiponatremia mantenida (percentil 75) en un 26% de los pacientes. Estos valores son muy relevantes dada la elevada morbimortalidad que asocia la hiponatremia. Aunque será necesario en futuros estudios evaluar la repercusión de la hiponatremia corregida por PT en la mortalidad, además de validar la fórmula de corrección de la natremia por PT con la medición de natremia por el MD de determinación de electrolitos como prueba de referencia. Aun así, en pacientes con NP, dada la elevada prevalencia de hipoproteinemia, es necesario determinar la NaS por el MD, o en su defecto, realizar la corrección por PT de la NaS medida por el MI.

**6.4 SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO: Describir la población de estudio, los motivos de indicación de la NP, la composición de la NP, el tiempo que los pacientes están con NP y la sueroterapia que acompaña a la NP. Valorar el papel de estos factores en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP.**

#### Datos demográficos y patologías asociadas

En cuanto a edad, la mediana de nuestra muestra fue de 67 años, siendo el 60% de los pacientes varones, datos parecidos a los publicados en otro estudio multicéntrico de características similares (edad media 63,2 años, 56,7% varones) (51). Respecto a las comorbilidades previas, el 56% de los pacientes presentaba algún tipo de neoplasia, 9% insuficiencia renal, 4% insuficiencia hepática, 5% insuficiencia respiratoria, 6% insuficiencia cardíaca y el 16% diabetes conocida. El porcentaje de pacientes con alguna comorbilidad previa (excluyendo diabetes y neoplasias) fue del 19,3%, algo inferior al documentado en el artículo citado anteriormente, en el que el 24,6% de los pacientes presentaba alguna comorbilidad previa. En dicho estudio, el porcentaje de pacientes oncológicos fue muy inferior (18,8% vs 56%) al de nuestro estudio, y el de diabetes conocida fue similar (17,4%) (51,53).

#### Situación nutricional

La valoración nutricional debe formar parte integral de la historia y exploración clínica de cualquier paciente, más aún si precisa de soporte nutricional. Aunque la indicación de la NP viene dada por su incapacidad de alimentarse por vía digestiva no por la presencia de desnutrición, esta última acorta el tiempo estimado de ayuno necesario para su indicación de 7 a 5 días (4). En nuestro estudio se analizó la situación nutricional tanto por la VGS como por el valor de IMC, ya que ambas están relacionadas con una mayor morbimortalidad, principalmente la desnutrición por VGS. En nuestra muestra, al inicio de la NP más de dos tercios de los pacientes (69,5%) presentaron desnutrición moderada

o grave según la VGS, y aproximadamente un cuarto de los pacientes (23%) según el IMC. La media del IMC en nuestra muestra fue de 24,75 kg/m<sup>2</sup> (DS=5,0), similar a la de estudios previos (7,51). Los datos de desnutrición según la VGS fueron similares a los objetivados en el estudio de Oliveira et al., la mayor divergencia entre ambos estudios se encuentra el porcentaje de desnutrición grave según la VGS (36% en nuestro estudio frente a 24% en el de Oliveira et al.) (51,53). Este incremento del porcentaje de desnutrición grave es un dato importante, puesto que la desnutrición grave se asocia a un incremento mayor del riesgo de mortalidad (51).

#### Indicación última de la NP y duración de la NP

La NP es una herramienta terapéutica muy útil, pero no está exenta de complicaciones. Por ello es importante que se utilice cuando realmente existe una indicación apropiada.

La indicación general de NP es la imposibilidad de administrar nutrientes por vía oral o enteral durante un período superior a 7 días, que se reduce a 5 días si el paciente presenta desnutrición (4). En las guías de práctica clínica de la “American Society for Parenteral and Enteral Nutrition” (ASPEN) (2) se proponen indicaciones de NP en numerosos cuadros clínicos, previamente expuestos en el apartado de antecedentes y estado actual del tema. En nuestra serie, las principales indicaciones de la NP que encontramos fue la necesidad de reposo intestinal post-cirugía, seguida de íleo paralítico. Al igual que en otros estudios previos publicados con porcentajes muy similares en las indicaciones (7,8,51,53).

Encontramos una mediana de duración de la NP en nuestra muestra de 8 días, duración menor respecto a las medias obtenidas en otros estudios similares, de entre 12 y 14 días (7,51). Aunque en nuestra muestra sólo un 9% de los pacientes tuvieron una duración de la NP menor a 5 días, lo que nos hace suponer que la mayoría las indicaciones de inicio de NP fueron adecuadas.

### Composición de la NP, aporte de líquidos extra y electrolitos. Grado de cumplimiento de las guías.

Uno de los objetivos fundamentales de la terapia con NP es adecuar en cada momento los requerimientos calóricos del paciente a sus necesidades reales. Por esta razón es de gran relevancia estimar de manera correcta las necesidades energéticas del paciente. En el protocolo de nuestro estudio contemplamos la premisa previa y especificamos las recomendaciones para el cálculo de la composición de la NP, basándonos en las guías de práctica clínica actuales (5,6). A su vez, dejamos a criterio del facultativo su formulación según las características clínicas y analíticas del paciente, así como la disponibilidad del centro hospitalario. De tal manera que los pacientes recibieron una media de 25,9 kcal/kg peso ajustado, lo que coincide con otros trabajos publicados en España (7,51,53). Este aporte energético se ajustó en un amplio porcentaje al gasto energético total (GET) calculado según las indicaciones del protocolo del estudio (ecuación de Harris-Benedict multiplicada por factor de estrés). Así como, se ubicó dentro del rango de kcal/peso/día recomendado para pacientes hospitalizados no críticos (20-35 kcal/kg peso/día) (5).

Por otra parte, el aporte de macronutrientes también se ajustó a las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica. Al igual que la distribución entre kcal proteicas y no proteicas, que fue de 19,9% y 80,1%, respectivamente. De tal manera que se administró una media de 3 g/kg peso/día de glucosa, cumpliendo así con la recomendación de la guía ESPEN (6) de aportar más de 2 g/kg de carbohidratos al día. De esta forma se logra evitar o disminuir la gluconeogénesis a partir de aminoácidos musculares y la cetosis por degradación de grasas. El aporte medio de lípidos fue de 0,9 g/kg peso/día, respetando las cifras máximas de 2 g/kg de peso/día y de 1 g/kg/día recomendadas en las guías de práctica clínica (1,5). Así como, ubicándose dentro del rango (0,7g/kg-1,5g/kg) en el que pueden aportarse lípidos de forma segura (6). Los lípidos aportaron el 41,2 % de las Kcal no proteicas, siendo lo recomendado entre 30-50%. El aporte medio de aminoácidos fue de 1,3 g/kg

peso/día, que se corresponde de manera adecuada a un grado de estrés moderado, y se ajusta a las recomendaciones de las guías de práctica clínica (1,3-1,5 g/kg) (6). Finalmente, tanto el aporte energético como el de macronutrientes fueron muy similares al descrito en los estudios nacionales previamente citados (7,51,53).

Respecto al aporte de líquidos extras a la NP, la mayor parte de los pacientes (89%) recibieron líquidos extras. De tal forma que, al sumarlos al volumen aportado por la NP, la cantidad de volumen total de líquido administrado fue de 42,5 ml/kg de peso. Esta cifra es ligeramente superior a la recomendada en las guías de práctica clínica (entre 30-40 ml/kg peso/día) (5). En cuanto al aporte de electrolitos, también se excedió la cantidad recomendada de sodio al día (1-2 mEq/kg) (5). De tal forma, que el aporte total de sodio, teniendo en cuenta el aportado por la sueroterapia y la NP, fue de 2,8 mEq/kg. En cambio, si consideramos exclusivamente el sodio aportado por la NP, el aporte fue de 1,3 mEq/kg peso/día, valor dentro del rango recomendado. Estos resultados nos podrían indicar que no se tiene en cuenta de manera adecuada el aporte extra de volumen y sodio que supone la fluidoterapia extra a la NP. Por último, el aporte de potasio de la NP sí estuvo dentro de las recomendaciones (1 mEq/kg peso/día) (5).

#### Comparación de los datos demográficos, patologías asociadas, estado nutricional, indicación de la NP, aporte total de sodio y líquidos entre los pacientes con y sin hiponatremia desarrollada durante la administración de la NP

Al analizar las características anteriores entre los pacientes que desarrollaran hiponatremia tras el inicio de la nutrición parenteral y los que no, se observó que:

- La frecuencia de hiponatremia desarrollada durante la NP fue significativamente superior en el **género femenino** (56,5% vs 37%), dato corroborado con los datos de natremia corregida por PT. Esta

significación estadística se mantuvo en el análisis de regresión logística univariante, siendo el riesgo de desarrollar hiponatremia el doble en mujeres que en hombres [OR 2,2 (IC95% 1,4-3,6)], y se mantuvo también en los análisis multivariantes (con los datos de NaS y con los de NaS-PT). El hecho de que el género femenino sea un factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia, ya ha sido descrito con anterioridad en estudios sobre la hiponatremia asociada a fármacos (100–102,138). En el caso de los diuréticos, se relacionó el género femenino con un riesgo hasta 4 veces superior de desarrollar hiponatremia (102). Hay datos que sugieren que el metabolismo celular del sodio es diferente en función del género, siendo el femenino más sensible a la liberación osmótica de la ADH, y más susceptible a las complicaciones derivadas de la hiponatremia (139). Ello se justificaría por la interferencia de los estrógenos en los mecanismos de adaptación cerebral al edema celular, así como por una mayor sensibilidad a la acción vasoconstrictora de la ADH a nivel cerebral (93).

- Al contrario que en el estudio de Hawkins et al. (89) y a los resultados de otros estudios sobre la hiponatremia asociada a fármacos (98,99,101), en nuestro estudio no se ha identificado la **edad** como un factor de riesgo de hiponatremia. Entre los estudios de hiponatremia en pacientes de edad avanzada hay grandes diferencias en los resultados. La diferencia entre unos estudios y otros estriba en la edad de los pacientes del estudio y la definición de hiponatremia. De tal forma que, según la edad de la población estudiada y la definición de hiponatremia, la frecuencia de hiponatremia en la población anciana oscila desde un 10,5% (140) a un 25% (141). Por ejemplo, en uno de los numerosos estudios realizados por Miller et al. sobre hiponatremia en el paciente anciano, llevado a cabo en pacientes institucionalizados, de edad media 80 años, se objetivó una frecuencia de hiponatremia (< 135 mmol/L) de un 22% (142). En otro estudio en pacientes ancianos, en este caso hospitalizados, entre los que la media de edad fue de 82 años, la frecuencia de hiponatremia (< 130 mmol/L) fue del 13,5% durante la hospitalización (143). Por tanto, no se ha llegado a establecer un punto de corte de edad a partir de la cual se

incrementa el riesgo de hiponatremia. Está bien establecido que, a mayor edad, disminuye la cantidad de agua corporal y la capacidad renal de eliminar agua libre. Por lo tanto, ante mínimos incrementos del agua corporal en estos pacientes, la probabilidad de desarrollar hiponatremia aumenta significativamente. Siendo mayor esta probabilidad si coexisten otros factores de riesgo de hiponatremia como la presencia de dolor, polimedicación, neoplasia y patología (41–44). Con lo expuesto anteriormente, la ausencia de relación objetivada en nuestro estudio entre la hiponatremia y la edad, está probablemente justificada por la menor edad de la muestra (mediana de 67 años) y la presencia de otros factores de riesgo de hiponatremia con mayor peso, como el género y la desnutrición.

- La frecuencia de hiponatremia fue significativamente superior en los pacientes con **desnutrición según la VGS** (80% vs 64,4%), relación corroborada con los datos de natremia corregida por PT. La significación se mantuvo también en el análisis de regresión logística univariante [OR 2,2 (IC95% 1,3-3,9)]. Asimismo, los pacientes con desnutrición grave (grado C de la VGS) presentaron un porcentaje significativamente superior de hiponatremia que los normonutridos (grado A de la VGS) o con desnutrición moderada (grado B de la VGS). Estos hallazgos se podrían explicar por el aumento de agua extracelular que se produce en la desnutrición asociada a enfermedad, así como por un mayor grado de estrés inflamatorio (contemplado en el test de VGS), el cual se relaciona con un estímulo de la síntesis parvocelular de ADH (144). En un reciente estudio con pacientes en hemodiálisis, se ha relacionado la desnutrición (así como la inflamación y los signos de tercer espacio), con mayor presencia de hiponatremia (145). Por lo tanto, como hallazgo de interés, nuestros datos sugieren una relación entre la desnutrición asociada a enfermedad y el desarrollo de hiponatremia, aunque para establecer esta asociación serían necesarios estudios con parámetros que reflejen mejor la inflamación y estudios con medición de la distribución de líquidos corporales (bioimpedanciometría).

- La frecuencia de hiponatremia fue significativamente superior en los pacientes con **desnutrición según el IMC** (32,9% vs 19,4%). La significación se mantuvo también en el análisis de regresión logística univariante, siendo el doble el riesgo de desarrollar hiponatremia en los pacientes desnutridos según su IMC que en los normonutridos, [OR 2,0 (IC95% 1,2-3,4)]. Estos datos no fueron corroborados con los datos de natremia corregida por PT, pero este hecho no resta importancia al hallazgo, dado que la fórmula de corrección de la natremia por PT carece de validación. Además, el IMC fue significativamente inferior en los pacientes con desarrollo de hiponatremia frente a los eunatrémicos. El bajo peso podría influir en el desarrollo de hiponatremia, principalmente si se acompaña de una enfermedad crónica o aguda que implica un estado inflamatorio, como es el caso de los pacientes del presente estudio. Previamente, ya se ha expuesto como se modifican los líquidos corporales en la desnutrición asociada a enfermedad, en concreto un incremento del agua en el espacio extracelular. Este incremento podría ser aún mayor en los pacientes con bajo IMC, debido a un menor contenido de grasa corporal (146). Sin embargo, la desnutrición por IMC aislada (no asociada a enfermedad) no se correlaciona con un mayor riesgo de hiponatremia. De hecho, en un meta-análisis publicado en 2015 en el que se analizaba la hiponatremia causada por las tiazidas en pacientes ambulatorios, se concluyó que un bajo IMC no era factor de riesgo de desarrollar hiponatremia (147).
- En cuanto a la presencia de **neoplasia**, no se objetivaron diferencias entre los pacientes con y sin hiponatremia. Únicamente al analizar los datos de NaS corregida por PT, la presencia de neoplasia fue significativamente superior en los pacientes con hiponatremia frente a los eunatrémicos (56,8% vs 44,4%). Sin embargo, en el análisis multivariante, no se identificó la presencia de neoplasias como un factor de riesgo de hiponatremia. Lo anterior se debe a que, aunque la hiponatremia es una alteración frecuente entre los pacientes oncológicos, siendo su principal

causa el SIADH neoplásico, en su aparición también contribuyen otros factores: las náuseas y vómitos, el dolor y algunos fármacos para su control (opiáceos, carbamacepina), el uso de quimioterapia (algunos fármacos estimulan la secreción de ADH, otros originan pérdidas renales), y la radioterapia abdominal (estimula la liberación de ADH) (96). Por otra parte, no en todos los tumores es igual de frecuente el SIADH. Esta última consideración y la previa, podrían justificar la ausencia del papel de la neoplasia como factor de riesgo en el desarrollo de hiponatremia.

- Respecto a la presencia de otras **comorbilidades previas** como la insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, y diabetes no hubo diferencias entre aquellos con o sin desarrollo de hiponatremia. Únicamente en el caso del fallo hepático agudo se encontró una asociación significativa, pero no valorable por la mínima cantidad de pacientes. Por otra parte, tras analizar con los datos de NaS corregida por PT, los pacientes con insuficiencia renal aguda presentaron mayor riesgo de hiponatremia [OR 6,0 (IC95% 1,3-27,1)]. Hallazgo fisiopatológicamente justificado, debido a que la insuficiencia renal favorece la retención de agua. De tal manera, que el exceso de agua corporal origina hiponatremia acompañada de un aumento del volumen extracelular (143).
- Sobre la **indicación última de la NP** que motivó la prescripción, cabe destacar que se han relacionado los vómitos con un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. Esto puede deberse a que la sensación de náusea, con o sin vómito, es el estímulo de la secreción no osmótica de ADH más potente conocido (83). Por otro lado, la relación entre la cirugía y el riesgo de hiponatremia ha sido bien establecida en estudios previos (91,92), debido a la situación de antidiuresis que produce el acto quirúrgico, la frecuencia de náuseas y dolor frecuentes en el postoperatorio, que son estímulos no osmóticos de la ADH, al igual que lo puede ser la hipovolemia por pérdida de sangre (90). Sin embargo, en el análisis multivariante de nuestro estudio, tanto los vómitos como la cirugía (entendida su presencia a través de la indicación de NP por necesidad de

reposo intestinal post-cirugía) no se identificaron como factores de riesgo independientes de desarrollo de hiponatremia. Probablemente debido a la confluencia de ambas situaciones en la clasificación de la indicación última de la NP. De tal forma, que un paciente con NP por necesidad de reposo intestinal post-cirugía abdominal puede presentar a su vez náuseas y vómitos. Así como, un paciente con tracto intestinal no funcionante.

- Por último, en cuanto al **aporte total** (aporte de la NP más aportes de la fluidoterapia) de volumen y sodio, no se objetivaron diferencias significativas entre los pacientes con y sin desarrollo de hiponatremia. Únicamente, tras ajustar el valor de los aportes por Kg de peso se alcanzó la significación estadística, pero dado que las diferencias en mL y mEq son mínimas, estas diferencias no pueden considerarse clínicamente relevantes. En cuanto a la fisiología, el aporte de líquido no es suficiente para justificar una hiponatremia, es necesario que además el nivel de ADH esté elevado. Este incremento de la ADH en los pacientes con NP puede deberse a estímulos no osmóticos, como la cirugía, náuseas, vómitos, dolor, estrés inflamatorio, o a la presencia de un SIADH (66). De hecho, el SIADH se ha señalado como el responsable de la mayoría de las hiponatremias hospitalarias, y también está presente en los pacientes con NP e hiponatremia (148). Por lo tanto, el desarrollo de hiponatremia en los pacientes con NP probablemente esté relacionado con la presencia de una situación basal de antidiuresis, que ante el incremento del aporte de fluidos con la NP produce una dilución del sodio plasmático por la incapacidad de eliminación renal de agua libre. La cantidad de líquidos necesarios para producir hiponatremia es inversamente proporcional al grado de alteración en la excreción de agua libre, y viceversa. Si la ingesta de líquidos es extremadamente alta, un discreto deterioro de la dilución urinaria (incremento de ADH o disminución de la excreción de solutos) puede ser suficiente para expandir el agua corporal y disminuir el sodio plasmático. Por el contrario, si la capacidad de excreción de agua libre está muy disminuida (por ejemplo, osmolalidad urinaria de 1.000

mOsmol/L), incluso un consumo mínimo de agua puede ser suficiente para causar hiponatremia (85). Respecto al aporte de sodio, la ausencia de relación con el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NP era esperable. Se justifica por el aporte suficiente de osmoles derivados de la urea generada en el metabolismo de las proteínas administradas (10 g de proteínas generan 50 mmol de urea, 1 mmol de urea equivale a 1 mOsm). Estos osmoles, sin incluir los osmoles derivados del aporte de sodio y potasio, aseguran la eliminación de agua libre (50-60 mOsmol para eliminar un litro de agua), en ausencia de una situación basal de antidiuresis (elevación no osmótica de la AVP) (86). En nuestros pacientes el aporte de osmoles fue de  $687,7 \pm 115,4$  mOsm/día, lo que implica que el riñón, en ausencia de una elevación no osmótica de la ADH, es capaz de eliminar como mínimo 10 litros de agua. Únicamente un aporte de fluidos por encima de dicha cifra originaría hiponatremia. En nuestro estudio, ningún paciente recibió un aporte total de líquidos superior a dicha cifra, siendo el aporte total diario de fluidos de 2.649 [2.239,5 – 3.150,7] mL/día.

Finalmente, destacar que en el análisis multivariante con los datos de NaS, el género y la desnutrición grave continuaron siendo factores de riesgo de desarrollar hiponatremia, [OR 2,10 (1,29-3,42)] y [OR 1,75 (1,06-2,87)], respectivamente. La relación de la desnutrición con la hiponatremia no se corroboró al ajustar los datos de NaS por las PT. Sin embargo, este resultado no resta importancia al hallazgo previo debido a la ausencia de validación de la fórmula de corrección de la natremia por PT.

A la vista de los resultados anteriores, se concluye que es importante vigilar de manera estrecha la natremia tanto en las mujeres como en los pacientes con desnutrición grave asociada a enfermedad a los que se les prescribe NP, dado que estos grupos presentan mayor riesgo de desarrollar hiponatremia.

**6.5 TERCER OBJETIVO SECUNDARIO: Describir otras complicaciones asociadas a la administración de la NP. Analizar cómo influye la hiponatremia en el desarrollo de hiperglucemia, alteraciones hepatobiliares, complicaciones infecciosas e hipofosforemia.**

**6.5.1 Frecuencia de otras complicaciones durante la administración de la NP**

El 46,6% de los pacientes tuvo al menos una complicación metabólica; entre ellas la más frecuente fue la hiperglucemia (43,8%). Esta tasa de hiperglucemia se encuentra muy lejos del aproximadamente 80% descrito por Herranz et al. y Oliveira et al. (7,51). Dicha diferencia puede estar causada por la diferente definición de hiperglucemia en estos estudios (una única determinación de glucemia capilar  $\geq 140$  mg/dl) respecto a la del nuestro (dos determinaciones de glucemia capilar  $> 140$  mg/dl o una  $>$  de 180 mg/dl), y que uno de los objetivos principales de estos trabajos era el estudio de la frecuencia de hiperglucemia.

Por otra parte, se observaron alteraciones hepatobiliares, definidas estas como alteraciones analíticas de las enzimas hepáticas o de la bilirrubina tras el inicio de la NPT, en el 27,1% de los pacientes. Dato similar al de otro estudio publicado en pacientes hospitalizados (30%) (60), y superior al 14,5% observado por Herranz et al. (7). Las diferencias entre los distintos estudios pueden deberse a variabilidad en la definición de alteración hepatobiliar.

En cuanto a la hipertrigliceridemia (triglicéridos  $> 500$  mg/dl) se desarrolló sólo en el 2%, dato no comparable con las incidencias obtenidas en otros estudios españoles, como el de Herranz et al. (17,4%) o el de Llop et al. (26,2%), ya que en ambos se define la hipertrigliceridemia por encima de 250 mg/dl (7,59).

Respecto a la hipofosforemia, la hemos considerado un indicador indirecto del SRA, a pesar de las limitaciones que ello supone. El SRA se caracteriza por hipofosforemia, hipopotasemia e hipomagnesemia. Se produce a consecuencia del aumento en la secreción de insulina que favorece el anabolismo y la entrada de ciertos elementos (fósforo, potasio y magnesio) al interior celular, tras un periodo de ayuno, originando un descenso de sus concentraciones plasmáticas (46). De las anteriores alteraciones electrolíticas del SRA, la hipofosforemia es la más específica, debido a que es crucial en la patogénesis de este fenómeno clínico. Y dado que los niveles séricos de fosfato son fáciles de medir, puede usarse como un marcador del SRA.

En nuestro estudio su prevalencia fue del 18%. En cambio, en el trabajo de Hernández Aranda et al. encontraron una incidencia de SRA del 48 % en una cohorte de 148 pacientes con desnutrición de leve a severa a los que se les administró soporte nutricional (149). González et al. diagnosticaron SRA al 25 % de 107 pacientes oncológicos que recibieron NP o NE (48). Mientras que en el estudio de Herranz et al. en 312 pacientes con NP no se identificó ningún caso de SRA (7). Estas amplias variaciones en los resultados se deben a diferencias en la definición del SRA.

Por último, aproximadamente 1 de cada 4 pacientes presentó alguna complicación infecciosa. Con una incidencia menor a la documentada en otros estudios (150). La infección de catéter es considerada la complicación asociada a la NP más grave para el paciente por su fuerte impacto en morbimortalidad; en nuestro estudio fue la complicación infecciosa más frecuente (9,2%), con una prevalencia similar a la publicada por Herranz et al. (7).

En conclusión, la gran mayoría de los datos de complicaciones en nuestros pacientes concuerdan con los resultados de estudiosos previos de similar metodología y ámbito a nivel nacional. Las disimilitudes se deben principalmente a las diferencias existentes en las definiciones empleadas.

### 6.5.2 Relación entre las complicaciones asociadas a la NP (complicaciones infecciosas, hiperglucemia, alteraciones hepatobiliares e hipofosforemia) con la hiponatremia.

No hay estudios previos publicados que analicen cómo influye la hiponatremia en el resto de complicaciones de la NP, por lo que no es posible comparar los resultados de nuestro estudio con otros datos.

En general, observamos que los pacientes que desarrollan hiponatremia en algún momento de la administración de la NP (hiponatremia global) tienen mayor prevalencia de complicaciones. Algunos autores han señalado la hiponatremia como un marcador de gravedad de la enfermedad de base (105,108), mientras que otros la señalan como responsable de la disfunción orgánica, al demostrar que es un factor de riesgo independiente de mortalidad (110,151,152). La ausencia de datos sobre el potencial efecto de la hiponatremia en órganos y sistemas diferentes al cerebro, en combinación con la evidencia creciente del papel de la hiponatremia en la fisiopatología de la osteoporosis, sugieren que la hiponatremia puede tener otros efectos fisiológicos aún no desvelados (110).

Complicaciones infecciosas: los pacientes hiponatémicos tienen una tasa significativamente superior de complicaciones infecciosas frente a los eunatrémicos (30,9% vs 20,7%). Así como un riesgo significativamente superior de desarrollarlas [OR 1,71 (1,13-2,59)]. Al analizar la hiponatremia mantenida en el percentil 25, se sigue observando que existe una relación entre la hiponatremia y las complicaciones infecciosas, siendo la tasa de complicaciones infecciosas significativamente superior en los pacientes hiponatémicos frente a los normonatémicos (38,1% vs 19,8%) con una razón de riesgo de [OR 2,50 (1,60-3,88)]. Tras ajustar por varios factores (edad, género, desnutrición severa, comorbilidad previa y duración de la NP), se mantiene la relación entre la hiponatremia mantenida (percentil 25) y el riesgo de desarrollar complicaciones

infecciosas [OR 2,14 (1,35-3,40)]. En el resto de percentiles (p50 y p75), la prevalencia de complicaciones infecciosas es superior en los pacientes hiponatémicos, pero no se alcanza la significación estadística, probablemente debido a una menor “n” en los grupos de pacientes hiponatémicos.

Aunque los resultados previos no hayan sido corroborados con los datos de NaS-PT, esto no resta importancia al hallazgo dilucidado, debido a la ausencia de validación de la fórmula empleada para la corrección de la natremia por PT.

Como justificación fisiológica de la relación entre la hiponatremia y la infección, se ha demostrado en modelos animales que niveles elevados de ADH inducen descenso de mediadores pro-inflamatorios y reclutamiento de neutrófilos, con un consecuente aumento de la carga bacteriana, esto ha sido bien establecido en el pulmón y en el riñón (118,125). Adicionalmente, se ha descrito que citoquinas liberadas durante la infección estimulan la secreción de ADH (118). Esto podría explicar una relación bidireccional entre la hiponatremia y la infección, teniendo en cuenta que en la gran mayoría de las ocasiones la hiponatremia se debe a una hipersecreción no osmótica de la ADH (66).

Hiper glucemia: Al ajustar los datos por factores de confusión de la hiper glucemia (edad, género, desnutrición severa, IMC, diabetes, PCR, aporte de HC y comorbilidad previa) se ha observado mayor riesgo de desarrollar hiper glucemia en los pacientes que tiene hiponatremia en algún momento de la administración de la NP [OR 1,64 (1,02-2,66)]. Este riesgo es ligeramente superior en los pacientes que tienen el 25% de sus natremias < 135 mmol/L, [OR 1,84 (1,10-3,08)]. Sin embargo, no hemos encontrado ningún estudio previo en el que se haya analizado esta relación. No obstante, sí se ha descrito previamente la presencia en el hígado y en el páncreas de receptores de ADH que intervienen en el metabolismo de la glucosa elevando la glucemia plasmática (118). Esto puede darnos una explicación de la posible relación entre la hiponatremia,

causada por la hipersecreción de la ADH, y la hiperglucemia, en los pacientes que reciben NP.

Alteraciones hepatobiliares: Cabe esperar una relación entre las alteraciones hepatobiliares y la hiponatremia, debido a que en situaciones de hipo-osmolaridad (ejemplo: hiponatremia), inicialmente la célula aumenta su volumen celular, esto provocan edema en el hepatocito. En estudios con animales de experimentación, se ha observado que los hepatocitos tienen la capacidad de compensar esta alteración de su volumen celular mediante la extrusión de iones por transporte activo. Pero estas modificaciones del volumen celular afectan a su metabolismo. De hecho, se ha visto que el aumento del volumen celular actúa como una señal anabólica que activa la síntesis de proteínas, glucógeno, urea, ácidos grasos, etc (126,127). Sin embargo, en nuestro estudio no se ha observado que la hiponatremia afecte a la prevalencia de las alteraciones hepatobiliares. Probablemente, debido a que otros factores, como la inflamación (PCR), la duración de la NP o el IMC elevado, tienen mayor influencia que la propia hiponatremia.

Hipofosforemia: Las consecuencias de la hiponatremia a nivel celular objetivadas in vitro podrían justificar un posible papel de la misma en el SRA. Principalmente, por la modificación de la concentración de electrolitos intracelulares, a consecuencia de la adaptación de la célula al medio hipo-osmótico (153). Lo anterior origina una menor reserva de potasio en el medio intracelular de base, al igual que de calcio y probablemente también de magnesio. Ello podría facilitar, aún más la aparición de la hipopotasemia e hipomagnesemia características del SRA. Sin embargo, no se dispone en la literatura de estudios en los que se analice la influencia de la hiponatremia en el SRA. Por otro lado, en nuestro estudio no se encontraron diferencias entre los pacientes con y sin hiponatremia, mantenida o no mantenida, en el desarrollo de hipofosforemia. Al considerar la hipofosforemia un marcador de SRA, en

nuestro estudio no se ha observado relación entre la hiponatremia y el SRA, siendo una limitación del estudio el haber empleado la hipofosforemia como reflejo del SRA. Por ello, para corroborar las hipótesis previas basadas en experimentos in vitro, son necesarios estudios prospectivos donde se valore la influencia de la hiponatremia en el SRA, correctamente diagnosticado no únicamente con el indicador indirecto de hipofosforemia.

Finalmente, destacar que la presencia de hiponatremia en pacientes con NP es un factor de riesgo independiente para el desarrollo tanto de hiperglucemia como de complicaciones infecciosas. Lo que refuerza la necesidad de corregir de manera precoz esta importante alteración electrolítica. Aunque es necesario confirmar este resultado en estudios prospectivos donde se documente con precisión la secuencia temporal de estas complicaciones y se establezca así la relación causal. Por otra parte, a largo plazo sería conveniente demostrar si la corrección de la hiponatremia disminuye el riesgo tanto de hiperglucemia como de complicaciones infecciosas.

#### 6.5.3 Otros factores relacionados con la frecuencia de las complicaciones asociadas a la NP (complicaciones infecciosas, hiperglucemia, alteraciones hepatobiliares e hipofosforemia)

En el análisis de regresión logística multivariante se ha evidenciado la influencia de otros factores, ajenos a la hiponatremia, en las complicaciones de la NP.

Complicaciones infecciosas: en este estudio se ha observado que cuanto mayor es la duración de la NP, mayor es el riesgo de desarrollar complicaciones infecciosas. Lo anterior es debido a que el empleo de NP aumenta el riesgo de infección del catéter. Esto ya había sido observado en el estudio retrospectivo de Fonseca et al., en el que tanto la administración de la NP, como la duración de la cateterización, se

identificaron como factores de riesgo de las complicaciones infecciosas (40). Por otra parte, al contrario que en el estudio anteriormente nombrado, en el que se relacionó la diabetes, la neoplasia y la insuficiencia renal con mayor riesgo de complicaciones infecciosas, en nuestro estudio no se ha encontrado relación entre la presencia de comorbilidades previas y la incidencia de complicaciones infecciosas. Además, no se ha explorado la posible relación entre la hiperglucemia y las complicaciones infecciosas, que ha sido observada en trabajos previos (41,42).

Hiperglucemia: se ha observado relación entre la edad, la presencia de diabetes conocida, el aporte de HC (g/kg de peso), el valor de la PCR y el del IMC, con un aumento del riesgo de hiperglucemia durante la administración de la NP. La relación de los factores anteriores con la hiperglucemia, ya ha sido documentada en estudios previos sobre la hiperglucemia asociada a la NP (53,54). Esto es debido a que la capacidad de oxidación de la glucosa está disminuida en pacientes de edad avanzada, en pacientes estresados y en pacientes con enfermedades que afectan a la insulina (ej: diabetes). Es importante conocer estos factores de riesgo para poder anticiparnos a la hiperglucemia asociada a la NP, dado que se ha relacionado la hiperglucemia con aumento de la mortalidad en el paciente crítico y con aumento de las infecciones (6).

Alteraciones hepatobiliares: se ha observado que el riesgo de presentar alteraciones hepatobiliares aumenta con la inflamación (valor de PCR elevado), la duración de la NP y el valor del IMC. En publicaciones previas ya se había señalado que existe una la relación entre la duración de la NP y las alteraciones hepatobiliares (61,62). En dichas publicaciones, también se relacionaron estas alteraciones con desnutrición, sobrecarga calórica y sobrecarga de HC. Estos datos no han sido observados en nuestro estudio. La ausencia de relación entre las alteraciones

hepatobiliares y la sobrecarga calórica y de HC en nuestro estudio, puede justificarse debido a que las kcal y los g de HC aportados fueron ajustados a los requerimientos del paciente, según las indicaciones del protocolo de administración de la NP del estudio. Estas indicaciones estaban basadas en las recomendaciones de las guías de práctica clínica (2,6). La relación observada entre las alteraciones hepatobiliares y el IMC, puede deberse a la resistencia a la insulina que se produce en pacientes con elevado IMC; esto dificultaría el metabolismo de las grasas pudiendo favorecer su depósito en los hepatocitos.

Hipofosforemia: como se ha expuesto previamente, se ha considerado la hipofosforemia como indicador indirecto del SRA. No se ha objetivado ninguna relación con la edad, género, estado nutricional, valor de IMC, aporte de HC (g/kg de peso), ni con el aporte de kcal (kcal/kg de peso). Por el contrario, en el estudio de González Ávila et al. se relacionó la edad y la desnutrición con mayor riesgo de SRA (48). La posible justificación de que en nuestro estudio no se identificaran como factores de riesgo ni el aporte kcal, ni de HC, es el ajuste de kcal e HC en los pacientes con desnutrición grave, según las indicaciones del protocolo de administración de la NP del estudio. Por otra parte, en otros estudios se ha relacionado el nivel basal de fósforo y magnesio con el riesgo de desarrollar SRA. Pero en nuestro estudio no se pudieron valorar estas relaciones, debido a que los valores basales de estos iones no fueron recogidos.

Por lo tanto, los anteriores hallazgos confirman el riesgo de algunos factores ya conocidos en el desarrollo de hiperglucemia, infecciones y alteraciones hepatobiliares. Con el control de estos factores de riesgo clásico, así como la corrección de la hiponatremia, probablemente la frecuencia de estas complicaciones asociadas a la NP se vea disminuida. Aunque serían necesarios estudios prospectivos, donde se analice correctamente esta hipótesis.

## 7. CONCLUSIONES

1. La hiponatremia es una complicación electrolítica frecuente en los pacientes adultos no críticos que reciben NP. Tras la hiperglucemia, es la complicación metabólica más frecuente, afectando a un tercio de los pacientes.
2. La hipoproteinemia está presente en un elevado porcentaje de pacientes con NP. Por ello, es recomendable medir la natremia por el método directo de determinación de electrolitos. En su ausencia, la corrección de la natremia (determinada por el método indirecto) por el valor de proteínas totales, probablemente evite infradiagnosticar un 42,6% de hiponatremia y sobreestimar la cifra real de natremia en 3 mmol/L.
3. La aparición de hiponatremia tras el inicio de la NP fue independiente del volumen total de líquidos, cantidad total de sodio y osmoles aportados tanto por la NP como por la sueroterapia extra a la misma.
4. El género femenino y la desnutrición grave se han identificado como factores de riesgo de desarrollar hiponatremia en los pacientes con NP. La presencia de cualquiera de estos factores debería alertar al clínico y al equipo de soporte nutricional para anticiparse a la hiponatremia.
5. El desarrollo de complicaciones infecciosas asociadas a la NP fue dos veces más frecuente en los pacientes con hiponatremia en al menos el 25% de todas sus natremias que en los pacientes sin persistencia de hiponatremia, independientemente de la edad, género, desnutrición grave, comorbilidades previas y duración de la NP.

6. La aparición de hiperglucemia durante la administración de la NP fue casi dos veces más frecuente en los pacientes con hiponatremia que en los pacientes sin hiponatremia, independientemente de la edad, sexo, desnutrición grave, índice de masa corporal, PCR, presencia de diabetes conocida, aporte de hidratos de carbono y comorbilidades previas.

## 8. CONSIDERACIONES FINALES

1. En relación a la corrección de la natremia sérica, determinada por el método indirecto, por el valor de proteínas totales se han encontrado diferencias significativas respecto a la natremia sérica sin corregir tanto en la cifra de natremia como en el porcentaje de pacientes con hiponatremia. Sin embargo, la fórmula empleada para corregir la natremia sérica por nivel de proteínas totales aún no ha sido correctamente validada con el método directo de determinación de electrolitos. Aunque los resultados de las diferencias obtenidas se aproximan a los obtenidos en otros estudios que han utilizado el método directo en pacientes con hipoproteinemia. De todas formas, para reafirmar nuestros resultados, consideramos necesarios estudios que validen la fórmula empleada para corregir el valor de natremia obtenido por el método indirecto por el valor de las proteínas totales.
2. La repercusión de la hiponatremia real (hiponatremia corregida por proteínas totales) en la morbimortalidad no ha podido valorarse, al carecer de estos datos. Únicamente se ha estudiado su influencia en el desarrollo de las complicaciones asociadas a la NP, sin objetivarse ningún hallazgo significativo. Aun así, continúa siendo necesario investigar la repercusión clínica de la hiponatremia real, tanto de la determinada por el método directo de determinación de electrolitos como de la hiponatremia corregida por proteínas totales.
3. Se ha observado que los pacientes hiponatremicos, aquellos que desarrollan hiponatremia en algún momento de la administración de la NP, tienen un riesgo mayor de desarrollar otras complicaciones asociadas a la NP, como complicaciones infecciosas e hiperglucemia. Aunque no es

posible establecer con contundencia esta asociación por desconocerse la secuencia temporal de las mismas.

4. Como hallazgo relevante, se ha observado que el género femenino y la presencia de desnutrición grave asociada a enfermedad son factores de riesgo independientes de desarrollar hiponatremia durante la administración de la NP. Sin embargo, no se ha podido confirmar el papel de otros factores de riesgo clásico de hiponatremia, como son la cirugía y la presencia de vómitos. Esto es debido a que su influencia se ha interpretado a través de la causa última de indicación de la NP. De tal manera, que ambos factores de riesgo se solapaban entre ellos en la mayoría de los casos.

## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Merino Torres JF. Manual de Nutrición Artificial del hospital la Fe. Hospital Universitari i Politècnic La Fe; 2015.
2. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):255-9.
3. Mesejo A. Manual básico de nutrición clínica y dietética. Hospital clínico universitario de valencia. 2 Ed. Hospital Clínico Universitario de Valencia; 2012.
4. Requejo Salinas H y Leon Sanz M. Pautas de prescripción en Nutrición Parenteral. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(2):54-60.
5. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr.* 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
6. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr.* 2009;28(4):387-400.
7. Herranz S, Alvarez V, Blasco M, García MDC, Gimeno MDC. Nutritional support with parenteral nutrition. Course and associated complications. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93.
8. Badia-Tahull MB, Leiva-Badosa E, Llop-Talaverón J, Figueras-Suriol A, Quirante-Cremades A, Tubau-Molas M, et al. Liver function test alterations associated with parenteral nutrition in hospitalized adult patients: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):1279-85.
9. Llop-Talaverón J, Gracia-García B, Machí-Ribes JJ, Perayre-Badia M, Badia-Tahull MB, Jódar-Masanés R. Pharmaceutical interventions in metabolic and nutritional follow-up of surgical patients receiving parenteral nutrition. *Farm Hosp.* 2008;32(4):216-25.

10. Garcia de Lorenzo A, Álvarez J, Planas M, Burgos R, Araujo K. Multidisciplinary consensus on the approach to hospital malnutrition in Spain. *Nutr Hosp.* 2011;26:701-10.
11. Álvarez J, Planas M, León M, García A, Celaya S, García P, et al. Prevalence and costs of malnutrition in hospitalized patients; the PREDyCES Study. *Nutri Hosp.* 2012;27(4):1049-59.
12. De Luis D, Lopez Guzman A, Nutrition Group of Society of Cstilla-Leon (Endocrinology, Diabetes and Nutrition). Nutritional status of adult patients admitted to internal medicine departments in public hospitals in Castilla y Leon, Spain - A multi-center study. *Eur J Intern Med.* 2006;17(8):556-60.
13. Velasco C, García E, Rodríguez V, Frias L, Garriga R, Alvarez J, et al. Comparison of four nutritional screening tools to detect nutritional risk in hospitalized patients: a multicentre study. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):269-74.
14. Gómez-Candela C, Serrano Labajos R, García-Vazquez N, Valero Pérez M, Morato Martínez M, Santurino Fontecha C, et al. [Complete process of implantation of a nutritional risk screening system in the University Hospital La Paz, Madrid]. *Nutr Hosp.* 2013;28(6):2165-74.
15. De Ulíbarri Pérez JI, Fernández G, Rodríguez Salvanés F, Díaz López AM. Nutritional screening; control of clinical undernutrition with analytical parameters. *Nutr Hosp.* 2014;29(4):797-811.
16. Van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Guaitoli PR, Jansma EP, de Vet HCW. Nutrition screening tools: does one size fit all? A systematic review of screening tools for the hospital setting. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2014;33(1):39-58.
17. De Luis, D, Bellido D, Garcia-Luna P. *Dietoterapia, Nutrición Clínica y Metabolismo.* Diaz de Santos; 2010.
18. Garcia-Almeida J, Gavilán I. *Manual de Nutricion Clínica y Dietetica.* Diaz de Santos; 2007.
19. Kruizenga HM, Wierdsma NJ, van Bokhorst M a. E, de van der Schueren null, Haollander HJ, Jonkers-Schuitema CF, et al. Screening of nutritional status in The Netherlands. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2003;22(2):147-52.

20. Kulminski AM, Arbeev KG, Kulminskaya IV, Ukraintseva SV, Land K, Akushevich I, et al. Body mass index and nine-year mortality in disabled and nondisabled older U.S. individuals. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(1):105-10.
21. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M. Consensus statement of the Academy of Nutrition and Dietetics/American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *J Acad Nutr Diet.* 2012;112(5):730-8.
22. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, Fouque D, Himmelfarb J, Kalantar-Zadeh K, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int.* 2013;84(6):1096-107.
23. Soeters PB, Reijven PLM, van Bokhorst-de van der Schueren MAE, Schols JMGA, Halfens RJG, Meijers JMM, et al. A rational approach to nutritional assessment. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 2008;27(5):706-16.
24. Kato TS, Cheema FH, Yang J, Kawano Y, Takayama H, Naka Y, et al. Preoperative serum albumin levels predict 1-year postoperative survival of patients undergoing heart transplantation. *Circ Heart Fail.* 2013;6(4):785-91.
25. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr.* 1998;17(6):571-8.
26. Guigoz Y, Lauque S, Vellas BJ. Identifying the elderly at risk for malnutrition. The Mini Nutritional Assessment. *Clin Geriatr Med.* 2002;18(4):737-57.
27. Dent E, Chapman I, Piantadosi C, Visvanathan R. Nutritional screening tools and anthropometric measures associate with hospital discharge outcomes in older people. *Australas J Ageing.* 2015;34(1):E1-6.
28. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1987;11(1):8-13.
29. Middleton MH, Nazarenko G, Nivison-Smith I, Smerdely P. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two Sydney teaching hospitals. *Intern Med J.* 2001;31(8):455-61.

30. Lim SL, Ong KC, Chan YH, Loke WC, Ferguson M, Daniels L. Malnutrition and its impact on cost of hospitalization, length of stay, readmission and 3-year mortality. *Clin Nutr.* 2012;31(3):345-50.
31. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A, et al. The Subjective Global Assessment Predicts In-Hospital Mortality Better than Other Nutrition-Related Risk Indexes in Noncritically Ill Inpatients Who Receive Total Parenteral Nutrition in Spain (Prospective Multicenter Study). *J Acad Nutr Diet.* 2013;113(9):1209-18.
32. Miles JM. Energy expenditure in hospitalized patients: implications for nutritional support. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):809-16.
33. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471-503.
34. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol.* 2008;108(3):46-59.
35. Gil MJ, Franch G, Guirao X, Oliva A, Herms R, Salas E, et al. Response of severely malnourished patients to preoperative parenteral nutrition: a randomized clinical trial of water and sodium restriction. *Nutrition.* 1997;13(1):26-31.
36. Sterns RH, Silver SM. Salt and water: read the package insert. *QJM.* 2003;96(8):549-52.
37. Shafiee MA, Bohn, D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM.* 2003;96(8):601-10.
38. Gavin NC, Button E, Keogh S, McMillan D, Rickard C. Does Parenteral Nutrition Increase the Risk of Catheter-Related Bloodstream Infection? A Systematic Literature Review. *J Parenter Enteral Nutr.* 2017;148607117714218.
39. Aguilera Vizcaíno MJ, Valero Zanuy MÁ, Gastalver Martín C, Gomis Muñoz P, Moreno Villares JM, León Sanz M. [Incidence of catheter-related infection and associated risk factors in hospitalized patients with parenteral nutrition]. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):889-93.

40. Fonseca G, Burgermaster M, Larson E, Seres DS. The Relationship Between Parenteral Nutrition and Central Line-Associated Bloodstream Infections. *J Parenter Enteral Nutr.* 2017;148607116688437.
41. Lin L-Y, Lin H-C, Lee P-C, Ma W-Y, Lin H-D. Hyperglycemia correlates with outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Med Sci.* 2007;333(5):261-5.
42. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2367-71.
43. Fuji S, Kim S-W, Mori S, Fukuda T, Kamiya S, Yamasaki S, et al. Hyperglycemia during the neutropenic period is associated with a poor outcome in patients undergoing myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2007;84(7):814-20.
44. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
45. Lee H, Koh SO, Park MS. Higher dextrose delivery via TPN related to the development of hyperglycemia in non-diabetic critically ill patients. *Nutr Res Pract.* 2011;5(5):450-4.
46. Fernández López MT, López Otero MJ, Alvarez Vázquez P, Arias Delgado J, Varela Correa JJ. Refeeding syndrome. *Farm Hosp.* 2009;33(4):183-93.
47. Nutrition support for adults: oral nutrition support, enteral tube feeding and parenteral nutrition | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 7 de enero de 2018]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg32>
48. González Avila G, Fajardo Rodríguez A, González Figueroa E. [The incidence of the refeeding syndrome in cancer patients who receive artificial nutritional treatment]. *Nutr Hosp.* 1996;11(2):98-101.
49. Rio A, Whelan K, Goff L, Reidlinger DP, Smeeton N. Occurrence of refeeding syndrome in adults started on artificial nutrition support: prospective cohort study. *BMJ Open.* 2013;3(1).

50. Walmsley RS. Refeeding syndrome: screening, incidence, and treatment during parenteral nutrition. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28 Suppl 4:113-7.
51. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral nutrition–associated hyperglycemia in non–critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6.
52. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 1. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2004;61(18):1938-49.
53. Study Group Of Hyperglycemia in Parenteral Nutrition. Nutrition Area Of The Spanish Society Of Endocrinology And Nutrition SEEN, Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomer MD, et al. Prevalence of diabetes, prediabetes, and stress hyperglycemia: insulin therapy and metabolic control in patients on total parenteral nutrition (prospective multicenter study). *Endocr Pract.* 2015;21(1):59-67.
54. Martínez TG, Pauls BM, Cabrera AMV, Granell CL, Piqueres RF. Factores predictivos de hiperglucemia en adultos hospitalizados con nutrición parenteral total. *Farm Hosp.* 2017;41(06):667-73.
55. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):70-6.
56. Leibovici L, Yehezkelli Y, Porter A, Regev A, Krauze I, Harell D. Influence of diabetes mellitus and glycaemic control on the characteristics and outcome of common infections. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 1996;13(5):457-63.
57. Llop J, Vuelta M, Sabin P. Triglicéridos y nutrición parenteral. *Endocrinol Nutr.* 2005(52):290-6.
58. Hartl WH, Jauch KW, Parhofer K, Rittler P, Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Association for Nutritional Medicine. Complications and monitoring - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 11. *Ger Med Sci.* 2009;7.

59. Llop J, Sabin P, Garau M, Burgos R, Pérez M, Massó J, et al. The importance of clinical factors in parenteral nutrition-associated hypertriglyceridemia. *Clin Nutr.* 2003;22:577-83.
60. Grau T, Bonet A, Rubio M, Mateo D, Farré M, Acosta JA, et al. Liver dysfunction associated with artificial nutrition in critically ill patients. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(1):R10.
61. Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E, Elizondo Armendáriz J. Hepatopatía asociada a nutrición parenteral y emulsiones lipídicas. *Endocrinol Nutr.* 2015;62(6):285-9.
62. Moreno Villares JM. Complicaciones hepáticas asociadas al uso de nutrición parenteral. *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl 2):25-33.
63. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9.
64. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122(9):857-65.
65. 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;95(5):335.
66. 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;102(2):164-8.
67. Laycock JF. Perspectives on vasopressin. Imperial College Press; London. 2009
68. Gómez-Hoyos E, Cuesta M, Del Prado-González N, Matía P, Pérez-Ferre N, De Luis DA, et al. Prevalence of Hyponatremia and Its Associated Morbimortality in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2017;71(1-2):1-7.
69. Cowen LE, Hodak Sp, Verbalis JG. Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):349-70.
70. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 12.<sup>a</sup> ed. S.A. Elsevier España; 2011.

71. Alcázar A, Tejedor A, Quereda A. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. Nefrología. 2011;2(6):3-14.
72. 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;102.
73. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia Revisited: Translating Physiology to Practice. *Nephron Physiol.* 2008;108(3):p46-59.
74. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471-503.
75. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19:1076-18.
76. Laycock JF. Perspectives on vasopressin. Imperial College Press; London. 2009
77. Kovács KJ, Földes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci.* 2000;20(10):3843-52.
78. Aguilera G, Liu Y. The Molecular Physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol.* 2012;33:67-84.
79. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Larsen. Williams tratado de Endocrinología. 11ª Ed. Elsevier Saunders; 2009.
80. Robertson GL. The regulation of vasopressin function in health and disease. *Recent Prog Horm Res.* 1976;33:333-85.
81. Zhang Z, Bourque CW. Amplification of transducer gain by angiotensin II-mediated enhancement of cortical actin density in osmosensory neurons. *J Neurosci.* 2008;28(38):9536-44.
82. Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976;42(4):613-20.
83. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int.* 1979;16(6):729-35.

84. Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14(1):55–88.
85. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* 1953;32:868–878.
86. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1076-8.
87. Owen JA, Campbell DG. A comparison of plasma electrolyte and urea values in healthy persons and in hospital patients. *Clin Chim Acta.* 1968;22(4):611-8.
88. Baran D, Hutchinson TA. The outcome of hyponatremia in a general hospital population. *Clin Nephrol.* 1984;22:72-6.
89. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337(1-2):169-72.
90. Tejedor A, Alexandru S, Tejedor Bravo M. Hiponatremia postquirúrgica. *Nefrología.* 2011;2(6):35-47.
91. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Postoperative hyponatremia. A prospective study. *Arch Intern Med.* 1986;146(2):333-6.
92. Roberts M, Robinson A, Hoffman G et al. Vasopressin transport regulation is coupled to the synthesis rate. *Neuroendocrinology.* 1991;53(4):416-22.
93. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstrual women. *Ann Intern Med.* 1992;117(11):891-7.
94. Caramelo C, Tejedor A, Criado C, Alexandru S, Rivas S, Molina M, et al. [Fluid therapy in surgical patients: composition and influences on the internal milieu]. *Nefrología.* 2008;28(1):37-42.
95. Leung AA, McAlister FA, Rogers SO, Pazo V, Wright A, Bates DW. Preoperative hyponatremia and perioperative complications. *Arch Intern Med.* 2012;172(19):1474-81.

96. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in hospitalized cancer patients and its impact on clinical outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):222-8.
97. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 1999;8:192–197.
98. Leppik IE. Metabolism of antiepileptic medication: newborn to elderly. *Epilepsia.* 1992;33 Suppl 4:S32-40.
99. Kutluay E, McCague K, D’Souza J, Beydoun A. Safety and tolerability of oxcarbazepine in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* 2003;4(2):175-80.
100. Barclay TS, Lee AJ. Citalopram-associated SIADH. *Ann Pharmacother.* 2002;36(10):1558-63.
101. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications. A review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev.* 2002;21(1-2):17-29.
102. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993;103(2):601-6.
103. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas).* 2004;40(10):935-42.
104. Wang YX, Crofton JT, Miller J, Sigman CJ, Liu H, Huber JM, et al. Sex difference in urinary concentrating ability of rats with water deprivation. *Am J Physiol.* 1996;270(3): R550-555.
105. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM.* 2006;99(8):505-11.
106. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia - a hospital based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65(2):246-9.

107. Wald R, Jaber BL, Price LL. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med.* 2010;170:294-302.
108. 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;6(5):960-5.
109. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. 2015;10(4):e0124105.
110. Tzoulis P, Bagkeris E, Bouloux PM. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(3):401-7.
111. Arieff AI, Llach F & Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore).* 1976;55:121-9.
112. Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Semin Nephrol.* 1998;18(1):3-19.
113. Ayus JC, Armstrong D & Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: Effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. *Kidney Int.* 2006;1319–1325.
114. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119(1):71.
115. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ & Lechleitner M. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology.* 2012;58:430–440.
116. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, de Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol.* 2015;25(1):31–52.
117. Tamma R, Sun L, Cuscito C, Lu P, Corcelli M, Li J, et al. Regulation of bone remodeling by vasopressin explains the bone loss in hyponatremia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(46):18644-9.

118. Mavani GP, DeVita MV, Michelis MF. A review of the nonpressor and nonantidiuretic actions of the hormone vasopressin. *Front Med.* 2015;2:19.
119. Barsony J, Sugimura Y, Verbalis JG. Osteoclast response to low extracellular sodium and the mechanism of hyponatremia-induced bone loss. *J Biol Chem.* 2011;286(12):10864-75.
120. Verbalis JG, Barsony J, Sugimura Y, Tian Y, Adams DJ, Carter EA, et al. Hyponatremia-induced osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2010;25(3):554-63.
121. Hoorn EJ, Rivadeneira F, van Meurs JB, Ziere G, Stricker BH, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1822-8.
122. Tolouian R1, Alhamad T, Farazmand M & Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol.* 25(5):789-93.
123. Yibchok-anun S, Abu-Basha EA, Yao C-Y, Panichkriangkrai W, Hsu WH. The role of arginine vasopressin in diabetes-associated increase in glucagon secretion. *Regul Pept.* 2004;122(3):157-62.
124. Pasquali R, Gagliardi L, Vicennati V, Gambineri A, Colitta D, Ceroni L, et al. ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes.* 1999;23(4):419-24.
125. Chassin C, Hornef MW, Bens M, Lotz M, Goujon JM, Vimont S, et al. Hormonal control of the renal immune response and antibacterial host defense by arginine vasopressin. *J Exp Med.* 2007;204(12):2837-52.
126. Häussinger D, Schliess F, Warskulat U, vom Dahl S. Liver cell hydration. *Cell Biol Toxicol.* 1997;13(4-5):275-87.
127. Häussinger D. The role of cellular hydration in the regulation of cell function. *Biochem J.* 1996;313 (3):697-710.
128. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious Electrolyte Disorders: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):50-7.

129. Dimeski G, Barnett RJ, others. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. 2005;7:12-15.
130. Chow E, Fox N, Gama R. The effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci.* 2008;65:128-31.
131. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: Estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care.*2012;27(3):326.
132. Hillier TA, Abbot RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106(4):399–403.
133. Verbalis J, Goldsmith S, Greenberg A, Korzelius C, Schrier R, Sterns R et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126(10 Suppl 1):S1-42.
134. Schrier RW, Gross P, Gheorghide M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2099–2112.
135. Hauptman PJ, Burnett J, Gherghiade M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with tolvaptan. *J Card Fail.* 2013;19(6):390-7.
136. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética: algoritmo multidisciplinar. *Nefrologia.* 2014;34(4):439-50.
137. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Ruíz Gracia T, de Miguel Novoa MP, Molino González A, Díaz Pérez JA et al. Manejo diagnóstico y terapéutico de la hiponatremia (HN) por el Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) por el Servicio de Endocrinología y Nutrición (EN) del Hospital Clínico San Carlos. *Endocrinol Nutr.* 2013;60 (Especial Congreso SEEN 2013):32.

138. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* febrero de 1999;47(2):211-7.
139. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Med Kaunas Lith.* 2004;40(10):935-42.
140. Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD. Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J.* 1973;35(5):527-30.
141. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people due to syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) possibly related to aging. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(6):788-92.
142. Miller M, Morley JE, Rubishtein LZ. Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1410-3.
143. Lim JK, Yap KB. Hyponatraemia in hospitalised elderly patients. *Med J Malaysia.* 2001;56(2):232-5.
144. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118(2):45-51.
145. Dekker MJ, Marcelli D, Canaud B, Konings CJ, Leunissen KM, Levin NW, et al. Unraveling the relationship between mortality, hyponatremia, inflammation and malnutrition in hemodialysis patients: results from the international MONDO initiative. *Eur J Clin Nutr.* 2016;70(7):779-84.
146. Ohashi Y, Tai R, Aoki T, Mizuiri S, Ogura T, Tanaka Y, et al. The Associations of Malnutrition and Aging with Fluid Volume Imbalance between Intra- and Extracellular Water in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Nutr Health Aging.* 2015;19(10):986-93.
147. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, et al. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol.* 2015;79(4):566-77.

148. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Fernández Capel F, Ruiz Gracia T, Matía Martín P, Rubio Herrera MA, et al. Diagnosis and Management of Patients presenting Hyponatremia while receiving parenteral nutrition. *Endocr Abstr Th Eur Congr Endocrinol.* 2013;32:Abstrac nº457.
149. Hernández-Aranda JC, Gallo-Chico B, Luna-Cruz ML, Rayón-González MI, Flores-Ramírez LA, Ramos Muñoz R, et al. [Malnutrition and total parenteral nutrition: a cohort study to determine the incidence of refeeding syndrome]. *Rev Gastroenterol Mex.* 1997;62(4):260-5.
150. Wischmeyer PE, Weitzel L, Mercaldi K, Zaloga G, Hise M, Pontes-Arruda A, et al. Characteristics and current practice of parenteral nutrition in hospitalized patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(1):56-67.
151. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med.* 2010;170(3):294-302.
152. Balling L, Gustafsson F, Goetze JP, Dalsgaard M, Nielsen H, Boesgaard S, et al. Hyponatremia at hospital admission is a predictor of overall mortality. *Intern Med J.* 2015;45(2):195-202.
153. Squecco R, Luciani P, Idrizaj E, Deledda C, Benvenuti S, Giuliani C, et al. Hyponatraemia alters the biophysical properties of neuronal cells independently of osmolarity: a study on Ni(2+) -sensitive current involvement. *Exp Physiol.* 2016;101(8):1086-100.

## ANEXOS



# Hyponatremia in patients receiving parenteral nutrition: the importance of correcting serum sodium for total proteins. The role of the composition of parenteral nutrition in the development of hyponatremia

Emilia Gómez-Hoyos<sup>1</sup> · Silvia Fernández-Peña<sup>1</sup> · Martín Cuesta<sup>2</sup> · Ana Ortolá<sup>1</sup> · Pilar Matía<sup>1</sup> <sup>2</sup> · Natalia Pérez-Ferre<sup>2</sup> · Daniel De Luis<sup>1</sup> · Alfonso Calle-Pascual<sup>2</sup> · Miguel Ángel Rubio<sup>2</sup> · Isabelle Runkle-De la Vega<sup>2</sup>

Received: 31 March 2017 / Revised: 31 July 2017 / Accepted: 21 September 2017  
© Macmillan Publishers Limited, part of Springer Nature 2017

## Abstract

**Background/objectives** Hyponatremia is the most common electrolyte disorder, and is associated with high-morbimortality rates. The true prevalence of hyponatremia in patients on parenteral nutrition (PN) is unknown, and the relationship between PN composition and development of hyponatremia has yet to be studied. Hypoproteinemia, a common finding in patients receiving PN, induces an overestimation of serum sodium (SNa) levels, when using indirect electrolyte methodology. Thus, SNa should be corrected for serum total protein levels (TP).

The objective was to accurately determine the prevalence of hyponatremia (indirect SNa corrected for TP) and evaluate the relationship between the composition of PN and the development of hyponatremia.

**Subjects/methods** Medical records of 222 hospitalized patients receiving total PN during a 7-month period were reviewed. Composition of PN, indirect SNa-mmol/l<sup>-</sup>, and SNa corrected for TP (SNa-TP)-mmol/l<sup>-</sup>, both upon initiation and during PN administration, were analyzed.

**Results** Hyponatremia (SNa < 135 mmol/l) was present in 81% of subjects when SNa was corrected for TP, vs. 43% without correction ( $p = 0.001$ ). In total 64% of patients that were eunatremic upon initiation of PN developed hyponatremia during PN administration, as detected by SNa-TP, vs. 28% as detected by uncorrected SNa ( $p < 0.001$ ). There were no significant differences in volume, osmolarity, sodium or total osmols administered in PN between patients who developed hyponatremia and those who remained eunatremic.

**Conclusions** A majority of patients receiving PN present hyponatremia, when indirect SNa levels are corrected for TP. The development of hyponatremia during PN is not related to the composition of the PN.

## Introduction

Hyponatremia is the most frequently encountered electrolyte disorder in hospitalized patients. The prevalence of

hyponatremia ranges from 30 to 42% when defined as the presence of a serum sodium level (SNa) below 136 mmol/l [1, 2], with a prevalence of 19.7% when defined as a SNa below 135 mmol/l [3]. Hyponatremia is associated with an elevated mortality rate in hospitalized patients [3–5]. However, active therapy of marked hyponatremia reduces mortality to a third [1]. Thus, detection and correct volumetric classification and diagnosis of the cause of hyponatremia is important, as it permits adequate therapy of this common disorder [6].

Hyponatremia is usually caused by a reduction in the renal capacity to excrete free water (antidiuresis). This antidiuresis is due to the presence of “normal” or elevated circulating levels of arginine vasopressin (AVP), the human

✉ Emilia Gómez-Hoyos  
emiliagomezhojos@gmail.com

<sup>1</sup> Endocrinology and Nutrition Department, Pharmacy Department, Hospital Clínico Universitario de Valladolid-IEN, Facultad de Medicina Universidad de Valladolid, Valladolid, Spain

<sup>2</sup> Endocrinology and Nutrition Department, CIBERDEM, Hospital Clínico San Carlos- IdiSSC, Facultad de Medicina Universidad Complutense, Madrid, Spain

antidiuretic hormone (ADH), levels that are not suppressed by a lowering of plasma osmolality [7]. This non-osmotic AVP secretion, combined with increased oral or intravenous fluid administration, induces a decrease in plasma osmolality, with the development or exacerbation of prior hyponatremia [8]. Thus, hospitalized patients are at increased risk for hyponatremia [9]. Parenteral nutrition (PN) patients, given the increase in intravenous fluids intrinsic to this therapy, should be at an increased risk as well.

PN is indicated in patients that need nutritional support, and in whom the gastrointestinal (GI) tract cannot be used, often due to major GI surgery (cancer, GI obstruction, or ischemia and so on), or due to other GI disorders such as pancreatitis, resistant vomiting, diarrhea [10, 11]. In these disorders, the development of the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) is frequent. Furthermore, physiological non-osmotic stimuli of AVP secretion, such as pain, and nausea, are often present. In this context, the increase in intravenous fluid therapy caused by PN can induce a descent in SNa. Furthermore, patients receiving PN can also present an increase in extrarenal sodium loss, secondary to fever, fistulae, drainage, as well as to direct GI loss.

To correctly assess natremia, SNa must be corrected for glycemia, hypertriglyceridemia and total proteins (TP). Hyperglycemia induces translocational hyponatremia, and SNa levels must be adjusted for serum glucose levels [12]. Marked hypertriglyceridemia induces pseudohyponatremia, and triglyceride levels higher than 400 mg/dl should be detected. The method used to determine electrolyte serum levels must be taken into account. Many hospitals use automated indirect electrolyte serum methodology (IEM) to measure SNa, giving results as a function of total serum volume, not distinguishing the solid and liquid fractions. Direct electrolyte measurement (DEM) determines only the concentration of sodium in the liquid fraction. Thus, variations in TP will directly influence SNa as measure by IEM, whereas DEM is more precise [13]. In patients with low TP, with an increase in the serum liquid fraction, IEM has been found to give falsely high sodium levels, with the opposite occurring in patients with hyperproteinemia [14]. The former has been found to be more frequent in hospitalized patients than the latter, with up to 85% of critical patients presenting low TP [15]. In fact, hyponatremia was not detected by IEM in 27% of patients found to present hyponatremia by DEM [15]. Therefore SNa should be corrected for TP when measured by IEM, and a formula has been published permitting an accurate estimation of natremia [16]. In patients on PN, circumstances favoring hypo-proteinemia are frequent, including surgery, acute state, and malnutrition. Furthermore, hyperglycemia and hypertriglyceridemia are often found in patients on PN. Thus, in patients on PN, as in other hospitalized patients, glycemia,

triglyceride levels, and TP must be taken into account to accurately detect and assess hyponatremia.

The first aim of this study was to evaluate the true prevalence of hyponatremia in patients receiving PN, correcting SNa as indicated above. The second aim was to ascertain whether there is relationship between the composition of the PN formula and the development or worsening of hyponatremia.

## Methods

### Study design

Observational, retrospective analytical study. This study was approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain.

### Population studied

The study included all patients receiving total PN as indicated by the Nutrition Unit of the Hospital Clínico San Carlos (Madrid, Spain) between November 1st 2011 and June 1st 2012. Patients in Intensive Care units, below 18 years of age, pregnant women, and patients receiving supplementary PN were excluded.

### Data collection

Data were registered on the PN database of the Nutrition Unit, as well as on the hospital's computer databases (laboratory and medical records). Patient data collected included gender, age, principal diagnosis (CIE-9-MC), Charlson co-morbidity index, weight, height, Body Mass Index (BMI), date of detection of hyponatremia, dates of initiation and discontinuation of PN, indication for PN, composition of PN (energy in kcal, volume in ml, sodium and potassium in mEq, glucose in grams, proteins in grams, nitrogen in grams, lipids in grams, osmolarity in mOsm/l, osmols in mOsm). Osmols were calculated as the sum of urea (50 mmol of urea for every 10 g of proteins administered), sodium chloride (NaCl) and potassium chloride (KCl), with 1 mOsm for every mmol of urea, and 2 mmol for every mmol of NaCl and of KCl [17]. Laboratory tests: indirect SNa was measured by indirect ion-selective electrode (ISE) potentiometry (Olympus 2.700; Beckman Diagnostics). SNa was corrected for TP using the following formula:  $SNa \times 93 / (99.1 - (0.7 \times PT))$  [16], glycemia in mg/dl, TP in g/dl, triglycerides in mg/dl both upon initiation, and every three days during administration of PN. Effective glomerular filtration (MDRD-4-IDMS) was determined upon initiation of PN.

## Hyponatremia

Hyponatremia was defined as a SNa below 135 mmol/l, after correction for glycemia, when serum triglyceride levels were below 400 mg/dl. Correction for glycemia was done as follows: adding 1.6 mmol/l of SNa for every 100 mg of glycemia over 100 mg/dl up until a glycemia of 400 mg/dl, from which point 4 mmol/l were added for every 100 mg/dl increment in glycemia [12]. SNa levels were corrected for TP, as outlined above.

## Statistical analysis

Continuous variables are described as means  $\pm$  standard deviation (SD) for normally distributed variables or as medians with interquartile range in non-normal distributions. The comparisons between the qualitative variables were made using the Chi-squared test, with Fisher's correction when necessary. The distribution of the quantitative variables was examined with the Kolmogorov–Smirnov test. The differences between the quantitative variables were analyzed with the Student's *t* test, using nonparametric tests (Mann–Whitney), when the study variables did not follow a normal distribution. For all calculations, significance was set at  $P < 0.05$  for two tails. Statistical analyses were performed using SPSS 15.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

## Results

A total of 222 patients receiving PN were studied. The median age of the population studied was 75 (IR: 61–82) years, and 127 subjects (57.2%) were males. Mean BMI was 25.3 (SD 4.5) kg/m<sup>2</sup>, with 14.3% of subjects presenting malnutrition (BMI below 22 in patients over 65 years of age, or BMI below 18.5 in patients below 65 years of age). In 203 patients, TP were determined before the start of PN, with a mean level of 5.25 (SD 0.76) g/dl, and 93% presenting hypoproteinemia (TP below 6.5 g/dl).

The mean Charlson Index was 3.31 (SD 2.42). Following classification by principal diagnosis, 43% of patients had non-malignant GI disease (intestinal obstruction, diverticulitis, ischemic colitis, intestinal fistulae, acute pancreatitis, inflammatory bowel disease). In total 39% had GI neoplasia, with gastric and colon cancer the most frequent GI tumors. Seven percent had hematological neoplasia, 4% bladder cancer, 3.5% gynecological cancer, 2% central nervous system cancer, and 1.5% head and neck cancer, and 8.5% other cancers, including lung, breast, and renal cancer. The most common indications for PN were GI surgery (42.7%), bowel rest (26.1%), bowel obstruction (14%), oral mucositis (5.85%), vomiting (4.5%), malabsorption (3.25), or various causes (3.6%).

The median duration of PN was 8 days (IR 5–14). The osmolarity, total volume, energy, macronutrients, osmols and electrolytes received by PN is presented in Table 1.

Hyponatremia was present during PN in 81% of subjects when SNa was corrected for TP(SNa-TP), vs. 43% without correction ( $p = 0.001$ ). Pre-PN, hyponatremia was present in 48%, when SNa was corrected for TP; vs. 20% without correction ( $p < 0.001$ ), with a significantly lower mean SNa-TP of 134.6 (SD 4.5) mmol/l vs. a mean uncorrected SNa of 138.1 (SD 4.6) mmol/l, ( $p < 0.001$ ). The median difference between SNa-TP and uncorrected SNa was 3.6 (IR 4.1–3) mmol/l. The maximum drop was 8 mmol/l and the minimum was 0.79 mmol/l.

In total 64% of patients that did not present hyponatremia upon initiation of PN developed hyponatremia during the period of PN administration as detected by SNa-TP, vs. 28% as detected by uncorrected SNa ( $p < 0.001$ ). Median SNa-TP during PN was significantly lower than median uncorrected SNa, 135 (132–136) mmol/l vs. 138 (136–140) mmol/l ( $p < 0.001$ ). The median difference between SNa-TP and uncorrected SNa was 3.5 (IR 4.2–2.6) mmol/L. The maximum drop was 6.8 mmol/l and the minimum was 1.2 mmol/l.

Those patients who developed hyponatremia did so within 3 days of initiation of PN as determined by SNa-TP (IR 1–14), within 4 days as detected by uncorrected SNa (IR 2–7), ( $p = 0.05$ ). Severe hyponatremia (natremia  $< 125$  mmol/l) was present in 2.6%, when SNa was corrected for TP; vs. 0.60% without TP correction ( $p = 0.062$ ).

No significant differences could be found between patients presenting hyponatremia (SNa-TP  $< 135$  mmol/l) and eunatremic subjects as regards age, gender, Charlson

**Table 1** Description of the osmolarity parenteral nutrition (PN), total volume, energy, macronutrients, osmols and electrolytes received by PN

	Total intake/day	Weight-adjusted intake/day
Energy (kcal)	1520 (256.8)	22.7 (5.1)
Nitrogen (g)	9 (9–12)	0.15 (0.13–0.19)
Proteins (g)	56.3 (56.3–75)	0.96 (0.80–1.2)
Glucose (g)	200 (187–200)	2.85 (2.5–3.2)
Lipids (g)	50 (50–56)	0.74 (0.62–0.86)
Volume (mL)	2500 (2000–2500)	33.7 (27.7–40)
Sodium (mEq)	53 (53–95)	0.9 (0.8–1.3)
Potassium (mEq)	60 (57–60)	0.9 (0.7–1.0)
Osmolarity (mOsm/l)	750 (750–1500)	–
Osmols (mOsm)	507 (507–625)	–

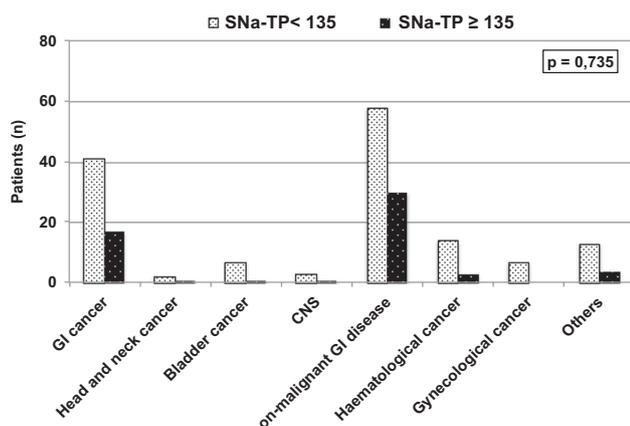
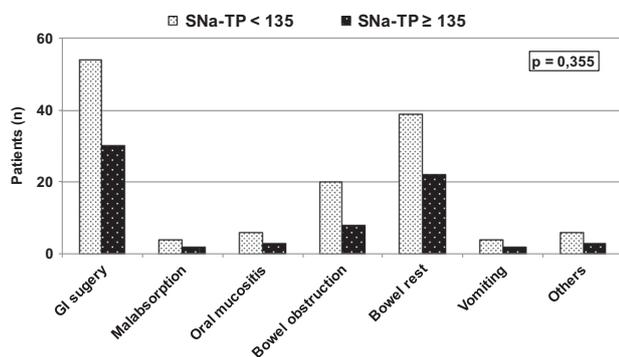
Data are described as medians (interquartile range) or as means (standard deviation)

Kcal Kilocalories, g grams, ml milliliters, mEq milliequivalent, mOsm miliosmol, l liter

**Table 2** Age, gender, Charlson index and malnutrition by body mass index (BMI) in patients on parenteral nutrition with and without hyponatremia (serum sodium < 135 mmol/l)

Serum Sodium-TP (mmol/l)	< 135 (n = 157)	≥ 135 (n = 44)	P value
Age (year)	75 (62–83)	71 (64–82)	0.643
Gender: female/male	74 (47)/83 (53)	15 (34)/29 (56)	0.124
Charlson index	2 (2–6)	3 (2,3)	0.603
Manutrition by BMI	22 (15)	6 (15)	0.595

Data are described as medians (interquartile range) or as n (%); mmol milimol, l liter, TP total protein

**Fig. 1** Distribution of patients on parenteral nutrition with and without hyponatremia by group according to principal diagnosis. CNS central nervous disorder, GI gastrointestinal, SNa serum sodium, TP total protein. The p value corresponds to the result of the chi-square test that compares the frequency of hyponatremia between groups according to principal diagnosis**Fig. 2** Distribution of patients on parenteral nutrition with and without hyponatremia by group according to indication for PN. GI gastrointestinal, SNa serum sodium, TP total protein. The p value corresponds to the result of the chi-square test that compares the frequency of hyponatremia between PN groups according to indication

index, or the presence/absence of malnutrition (Table 2). Nor were there significant differences between hypo and eunatremics as regards diagnostic group (Fig. 1), and the indication for PN (Fig. 2).

When analyzing the 65 patients that developed hyponatremia during PN, with normal renal function (EGF > 60 ml/min), as compared with those who did not develop hyponatremia, no significant difference could be found as regards total PN volume, total formula sodium, osmols, nor osmolarity (Table 3).

## Discussion

The current study has found that a majority of patients receiving PN develop hyponatremia. The prevalence of hyponatremia is higher in hospitalized patients receiving PN than in the general hospitalized population, of the order of 43 % vs. 19.7% [3] as determined by indirect electrode methodology. However, the true prevalence of hyponatremia in PN patients is even higher, 81%, as revealed when correcting SNa for TP. Previous studies of intensive-care patients have shown that correction of SNa by TP increased the prevalence of hyponatremia by 27% [15], whereas in this study of PN patients, the increase is of the order of 38%. This difference can be explained by the higher prevalence of hypoproteinemia found in PN patients: 93%, vs. the 85% described in intensive care patients [15]. The extremely high rate of hypoproteinemia found in PN could be due to the fact that many patients were receiving PN following major GI surgery. Increased protein catabolism together with altered capillary permeability, permitting extravasation of protein from plasma to the interstitial space, contribute to low total protein levels [18–20]. On the other hand, we found a trend towards a higher frequency of severe hyponatremia in the SNa-PT vs. SNa. However, this finding is of less interest, because the severity of hyponatremia is established mainly based on the presence of signs of neurological dysfunction (such as somnolence or seizures), rather than the concentration of natremia by itself.

Regarding the utility of plasma osmolality, this may be useful to avoid misdiagnosing normonatremia in patients with low PT. However, not all patients with true hyponatremia (hypotonic hyponatremia) have plasma hypo-osmolality. The plasma osmolality we measured or calculated includes urea concentration (non-effective osmol) and does not represent plasma tonicity. Therefore, in patients with true hyponatremia and elevated levels of urea, we did not find the plasma osmolality decreased. Thus, direct electrolyte methodology or correction of SNa for PT must be applied to accurately detect the presence of hyponatremia on PN and help to assess the severity of this.

The amount of sodium in the PN formula was not associated with hyponatremia. This finding should not come as a surprise, given that protein-derived urea provides sufficient osmols in urine to assure the elimination of free water (60–100 mOsm/l), when added to the osmols from

**Table 3** Osmolarity parenteral nutrition (PN), total PN volumen, sodium and osmols in patients with normal renal function who developed or not hyponatremia during PN

Serum sodium-TP (mmol/l)	< 135 (n = 41)	≥ 135 (n = 24)	P value
Volume (ml)	2500 (2250–2500)	2350 (2250–2500)	0.465
Osmolarity (mOsm/l)	750 (750–1500)	1125 (750–1500)	0.511
Sodium (mEq)	53 (53–105)	56 (53–105)	0.536
Osmols (mOsm)	507 (507–663)	586 (507–767)	0.378

Data are described as medians interquartile range; *mmoL* milimol, *l* liter, *ml* milliliters, *mEq* milliequivalent, *mOsm* miliosmol, *TP* total protein

NaCl and KCl, even when the quantity of sodium administered is low, unless an underlying antidiuresis is present [17]. Total sodium administered in the PN, 0.9 (0.8–1.3) mEq/kg/day, was slightly below what is recommended in clinical guidelines (1–2 mEq/kg/day) [10, 11]. The total volume, energy, and macronutrients administered in the PN were within limits established in clinical guidelines [10, 11]. Yet low sodium intake alone cannot justify hyponatremia in these patients, given that the total osmols administered were elevated: 507 (507–625) mOsm/day, when including all ions and urea. A normally functioning kidney is able to eliminate up to 10 liters of free water, when receiving this quantity of osmols (1 liter per 50 mOsm) [17]. Thus, only patients receiving >10 liters would develop hyponatremia, which was not the case in these subjects. In the presence of sufficient osmols to assure the elimination of free water, hyponatremia should not develop unless underlying antidiuresis (non-osmotic AVP secretion) is present.

The finding that hyponatremia was more frequent following initiation of PN, and the fact that a majority of patients presented clinical diagnoses often associated with non-osmotic AVP secretion support the hypothesis that underlying antidiuresis could be present in many patients developing hyponatremia. Non-osmotic AVP secretion is found in patients with hyper- and hypovolemic hyponatremia, as well as in a majority of patients with euvoletic hyponatremia. Patients with GI electrolyte losses are often hypovolemic, with baroreceptor-induced hypersecretion of AVP. Physiological stimuli of non-osmotic AVP secretion such as pain and nausea are frequent in PN patients, and can induce euvoletic hyponatremia. SIADH, the most common cause of euvoletic hyponatremia [21], can be found in GI cancer patients [20–25], and has been considered to be a frequent cause of hyponatremia in patients on PN. In fact, 46.5% of the patients in this series presented GI malignancy. However, not all patients with a given GI tumor present SIADH, although an increase in fluid administration is a risk factor for its development in patients with ectopic AVP secretion [8, 26]. Thus, the fact that there were no significant differences in primary diagnoses when comparing those with and without hyponatremia could be explained by the presence of non-osmotic AVP secretion in those with hyponatremia.

In fact, non-osmotic AVP secretion was found to be responsible for the development of hyponatremia in all subjects in a small prospective study of 20 patients on medical wards presenting hyponatremia during PN. Thirteen were found to have euvoletic hyponatremia: 10/20 due to SIADH, 2/20 secondary to pain, 1/20 secondary to thiazide administration. Two patients were hypovolemic, secondary to GI losses, and 4 were hypervolemic secondary to congestive heart failure. In all patients, eunatremia (SNa ≥ 135 mmol/l) was attained, while on PN following specific therapy directed towards correction of hyponatremia based on volemic classification and diagnosis [27]. To accurately diagnose the presence of hyponatremia, clinical volemia, plasma and urine osmolality, urine sodium, thyroid and adrenal function must be obtained. Without this data we cannot correctly establish the diagnosis of SIADH [6, 28].

This study describes better the true prevalence of hyponatremia in patients on PN for the first time. Hyponatremia cannot be accurately detected when indirect electrolyte methodology is used. Without Direct electrolyte measurement, or the use of a formula that permits correction for TP, hyponatremia will be underdiagnosed. When taking into account TP, most patients on PN present hyponatremia. This finding is of great interest, although it has some limitations. One of them is the absence of the same dilution ratio for all samples analyzed. Another limitation of the present study is that it was not possible to compare the formula that permits correction for TP with the direct method determination and thus check the validity of formula. On the other hand, we have not been able to evaluate the clinical significance of the changes in natremia when corrected by TP.

For the first time, this study finds that the development of hyponatremia is not related to the composition of PN. This questions a common practice in the treatment of hyponatremia in these patients: simply adding more sodium to the formula. In fact, our data suggest that underlying non-osmotic AVP secretion (antidiuresis) could be the basis for hyponatremia development in PN patients, who will need to be accurately diagnosed to receive correct therapy for their hyponatremia. However in this retrospective study, not all pertinent clinical and laboratory data are reflected. Without

these data a correct classification of hyponatremia and its underlying diagnosis are not possible.

In patients on PN with hypoproteinemia, prospective studies are needed to establish the true prevalence of hyponatremia with direct electrolyte methodology, to check the validity of the correction formula for PT and its clinical significance. Prospective studies are also necessary to better define the main causes of hyponatremia in PN, and to confirm whether, as occurs in the case of hyponatremia in other hospitalized patients, SIADH is in fact the most frequent cause.

## Conclusions

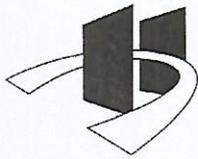
Most patients receiving parenteral nutrition present hyponatremia. To correctly assess hyponatremia, direct electrolyte methodology should be used, or indirect electrolyte values corrected for total proteins. The development or absence of this electrolyte disorder is not a function of the composition of the parenteral nutrition formula, and could be induced by non-osmotic AVP secretion.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no competing interest.

## References

- Hoom EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:70–6.
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. 2003;337:169–72.
- Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med*. 2009;122:857–65.
- Wald R, Jaber BL, Price LL. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170:294–302.
- Corona G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS ONE*. 2013;8:e80451
- Verbalis J, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013;126:S1–S42
- Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2003;17:471–503.
- Hoom EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol*. 2008;108:46–59.
- 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;102:164–8.
- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:255–9.
- Singer P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28:387–400
- Hillier A, Abbot R, Barrett B. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399–403.
- Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care*. 2012;27:326.e9–e16.
- Dimeski G, Barnett RJ. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. *Crit Care Resusc*. 2005;7:12–5.
- Chow E, Fox N, Gama R. The effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci*. 2008;65:128–31.
- Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious electrolyte disorders: a diagnostic challenge for clinicians. *Am J Nephrol*. 2013;38:50–7.
- Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:1076–8.
- Crook MA. Hypoalbuminemia: the importance of correct interpretation. *Nutrition*. 2009;25:1004–5.
- Crook MA. *Clinical Chemistry and Metabolic Medicine*. 7th ed. London: Hodder Arnold; 2006. p. 280–300.
- Smith G, Weidel SE, Fleck A. Albumin catabolic rate and protein–energy depletion. *Nutrition*. 1994;10:335–41.
- Cuesta M, et al. The contribution of undiagnosed adrenal insufficiency to euvoalaemic hyponatraemia: results of a large prospective single-centre study. *Clin Endocrinol*. 2016;0:1–9
- Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med*. 1995;238:97–110.
- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer*. 1999;8:192–7.
- Yoon J, Hee Ahn S, Yoo Lee Y, Min Kim C. Hyponatremia as an independent prognostic factor in patients with terminal cancer. *Support Care Cancer*. 2015;23:1733–40.
- Choi JS, et al. Prognostic impact of hyponatremia inpatients with colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2015;15:409–16
- Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2007;15:1341–7.
- Gómez Hoyos E., et al. Diagnosis and management of patients presenting hyponatremia while receiving parenteral nutrition. *Endocrine Abstract 15th European Congress Endocrinology 2013*;32:Abstract no. 457.
- Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2016;30:175–87.



**COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA  
ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE (CEIC-VA-ESTE-HCUV)**

Valladolid a 26 de Febrero de 2015

En la reunión del CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE del 26 de Febrero de 2015, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 15-225  CINV 15-06	INCIDENCIA Y TIPO DE HINONATREMIA EN PACIENTES NO CRÍTICOS CON NUTRICIÓN PARENTERAL EN ESPAÑA: ESTUDIO MULTICÉNTRICO.	I.P.: EMILIA GOMEZ HOYOS Y DANIEL DE LUIS ROMAN. EQUIPO: ENRIQUE ROMERO, AURELIA VILLAR, JUAN JOSÉ GÓMEZ, BEATRIZ TORRES, GONZALO DÍAZ, M <sup>a</sup> ÁNGELES CASTRO, MANUEL MARTÍN, SILVIA RODRÍGUEZ ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN. APROBACIÓN POR LA COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN EL 13-02-2015 RECIBIDO: 19-02-2015
-----------------------------	---	---

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIC ÁREA DE SALUD VALLADOLID – ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.



F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.

CEIC Área de Salud Valladolid Este –  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,  
47005 Valladolid

[alvarez@med.uva.es](mailto:alvarez@med.uva.es), [jalvarezgo@saludcastillayleon.es](mailto:jalvarezgo@saludcastillayleon.es) tel.: 983 423077

## DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN

### HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

#### SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

**INVESTIGADOR RESPONSABLE: EMILIA GOMESZ HOYO Y DA DE LUIS ROMAN**

#### **TÍTULO DEL PROYECTO: Incidencia y tipo de Hiponatremia, en pacientes no críticos con Nutrición Parenteral en España: estudio Multicéntrico**

##### **Finalidad:**

Para un adecuado avance en la investigación biomédica es necesario realizar estudios recogiendo datos de pacientes para identificar los factores que influyen en el desarrollo de las enfermedades. Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a mejorar la indicación y seguimiento de los pacientes con enfermedades (neurológicas, oncológicas, inflamatorias, etc) que precisan nutrición parenteral y presentan una hiponatremia (sodio en sangre bajo) durante su tratamiento. Por ello recogeremos sus datos clínicos y bioquímicos relacionados con el soporte nutricional parenteral.

##### **Descripción del proceso:**

Es importante que Vd., como potencial participante en este estudio, conozca que el proceso constará de las siguientes fases:

A) Los datos clínicos que habitualmente son registrados en su Historia Clínica van a ser utilizados para realizar estudios de investigación sobre la utilidad de la nutrición parenteral. Usted va a recibir una fórmula parenteral para su uso en pacientes con desnutrición. Durante los días que recibirá estos productos se recogerán estos datos en una base y se analizarán para valorar la utilidad de este soporte nutricional y la presencia de hiponatremia.

Después de firmar este documento, el médico le realizará una exploración nutricional y una analítica de rutina que también se realizará en la siguiente visita de control. La participación en el estudio no conlleva ningún riesgo adicional, al de recibir nutrición parenteral según su indicación clínica,

B) Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad.

##### **Otras consideraciones:**

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

E) La información obtenida se almacenará en una base de datos, en soporte informático, y registrada en la Agencia Española de Protección de Datos, según lo indicado en la legislación vigente sobre protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre). Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el donante tendrá derecho de acceso, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador Principal del Estudio, Dr Daniel A de Luis Román. Los datos serán guardados de forma indefinida, al menos hasta la consecución de los fines científicos del proyecto.

F) La información estará codificada de forma que la identidad del participante nunca estará disponible para los investigadores.

H) Conforme al artículo 70 punto 2 de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, sus datos podrán ser empleados en estudios de Investigación Biomédica en Nutrición clínica realizados por este u otros centros, nacionales o extranjeros, siempre que: 1) hayan sido considerados de interés científico, 2) que cumplan los requisitos establecidos por la Comisión de Investigación del HCUV.

I) No se empleará su información con fines distintos a los definidos en el apartado previo. En caso de que se plantee un uso diferente, deberá Vd. dar su consentimiento por escrito. En caso de que esto suponga un esfuerzo no razonable o sea imposible, un comité de ética competente deberá decidir si permite o no el uso de sus datos para fines distintos a los expresados en el apartado anterior, de acuerdo con lo previsto en la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

J) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

K) Es posible que los estudios realizados sobre sus datos aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla si lo desea, y puede ser conveniente que se trasmita a sus familiares.

L) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

## DECLARACIONES Y FIRMAS

### Declaración del participante:

He sido informado por el profesional de salud abajo firmante:

- Sobre las ventajas e inconvenientes de la participación en este estudio.
- Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales.
- Que mis datos personales serán proporcionados de forma codificada a los investigadores que trabajen con ellas.
- Que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento y solicitar la eliminación o anonimización de todos mis datos personales que permanezcan almacenados o distribuidos. Esta eliminación no se extendería a los datos resultantes de las investigaciones que ya se hubieran llevado a cabo.
- Que en cualquier momento, yo, mi Representante Legal, ó Tutor, de conformidad con lo establecido en el artículo 4, punto 5 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, puedo solicitar información sobre los resultados que se obtengan a partir del análisis de mis datos.
- Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

### Consiento en:

- El fin para el que se utilizarán mis datos personales (estudios biomédicos que cumplan todos los requisitos que exige la ley).
- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos. ...SI..... NO
- Yo, mi Representante Legal o Tutor, accedo (márquese sí o no) a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID me contacten en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares ...SI..... NO

**Nombre del Paciente.** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

Ó

**Representante Legal del Paciente** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

**Lugar:** \_\_\_\_\_ **Fecha:** \_\_\_\_\_

**Declaración del profesional de salud médica de que ha informado debidamente al donante-**

Nombre: ..... Firma:.....

---

### APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Yo,.....revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado, con fecha.....

**Firma:**

**DATOS A RECOGER :**

Hospital:		Fch:	
<b>Datos demográficos y clínicos</b>			
Número de historia:		Fch de nacimiento:	
Género (1= varón; 2= mujer):		Edad (años):	
Motivo de ingreso:			
Si intervención quirúrgica: SI/NO			
Patologías asociadas al inicio de la NP, código: .....			
1 (Inf. renal crónica)			
2 (Inf renal aguda)			
3 (Inf hepática crónica)			
4 (Inf. hepática aguda)			
5 (Inf respiratoria crónica)			
6 (Inf. respiratoria crónica reagudizada)			
7 (Inf. cardíaca crónica)			
8 (Inf. cardíaca aguda)			
9 (diabetes mellitus)			
Fch inicio de NP en planta:		Fch de retirada :	

Indicación de la NP (causa última), código: .....			
1 (vómitos intratables)			
2 (diarrea intratable)			
3 (mucositis severa)			
4 (íleo paralítico)			
5 (estrés severo, hipermetabolismo e hipercatabolismo, necesidades aumentadas no cubiertas con nutrición enteral)			
6 (obstrucción intestinal)			
7 ( malabsorción severa)			
8 (necesidad de reposo intestinal)			
9 (terapia de soporte o necesidades no cubiertas mediante nutrición enteral)			
10 (otros)			
<b>Valoración del estado nutricional</b>			
Valoración Global Subjetiva, código:			
0 (A); 1 (B); 2 (C)			
Peso actual (kg):	Estimado (0)/medido (1):	Peso habitual (kg):	
Talla (metros):	Estimado (0)/medido(1):		
IMC con peso actual (kg/m2):	Estimado (0)/medido(1):		
Requerimientos de energía estimados al inicio de la NP	Basal(HB):		
	Totales (HB x Factor de estrés):		

<b>Datos de la composición de la NP administrada</b>	
g medios de lípidos (total lípidos infundidos / n° días con NP): .....	
g medios de HC (total HC infundidos / n° días con NP): .....	
g medios de AA (total AA infundidos / n° días con NP): .....	
mEq medios de Na (total de Na infundido/n° de días de NP):.....	
mEq medios de K (total de Na infundido/n° de días de NP):.....	
ml medios de volumen (total de volumen/n° de días de NP):.....	
mOsmol/kg medios (total de mOsmol/n° de días de NP):.....	
<b>Aporte extra de fluidos</b>	
Tipo de fluido aportado, código: ..... 0 (no); 1 (solución glucosalina); 2 (solución salina al 0,9%); 3 (solución salina al 0,45%); 4 (suero glucosado); 5 ingesta oral de líquidos	
Cantidad de fluido extra (Total de fluidos extra /n° de días de NP): .....	
<b>Complicaciones durante la administración de NP (al menos 1 día de esa complicación): 0 (No), 1 (Si).</b>	
Alteraciones hepato biliares: ..... Tras el inicio de la NP alguno de los siguientes valores, que estaban previamente bien y en ausencia de patología de base, se elevan por encima de: GOT, GPT y GGT > 90, FA > 400, Bilirrubina total > 2,5.	
Infecciosas: .....; Tipo de infección, código..... 0 (no); 1 (infección del catéter o flebitis); 2 (sepsis); 3 (neumonía); 4 (infección de la herida quirúrgica).	
Mecánicas:.....; Tipo de complicación, código:..... 0 (no); 1 (canalización infructuosa); 2 (neumotórax); 3 (punción de la arteria); 4 (embolismo del catéter); 5 (trombosis).	
Metabólicas : .....	
Hipertrigliceridemia (Tg > 500 mg/dl): .....	
Uremia (Urea >80 mg/dl): ..... No contabilizar como complicación de la NP, si existía como parte de una Inf.renal aguda o crónica previa a la instauración de la NP o en caso de sangrado digestivo agudo.	
Sde de realimentación : .....	Creatinina > 1,2 mg/dl:.....
Hiper-Na (Na >150 mEq/L):.....	Hipo-Na (Na < 135 mEq/L):.....
Hiper-K (K > 5,5 mEq/L):.....	Hipo-K ( k < 3 mEq/L):.....
Hipo-P (P < 2 mg/dl):.....	Hipo- Mg (Mg < 1,2 mg/dl):.....
Hiper- Cl (>120 mEq/L):.....	
Hiperglucemia : ..... Valores de glucemia plasmática > 200 mg/dl o de glucemia capilar > 180 (1 determinación) o > 140 mg/dl (2 determinaciones).	
Hipocalcemia : ..... Calcio corregido < 8 mg/dl. Calcio corregido = calcio medido – (0,676 x PT) + 4.87.	

