



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**ETIOLOGÍA DE HIPONATREMIA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL.
MORBIMORTALIDAD ASOCIADA**

Presentada por Cristina Isabel Serrano Valles para optar al grado de

Doctora por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:

Daniel A. de Luis Román

Emilia Gómez Hoyos

VALLADOLID, 2023

AGRADECIMIENTOS

A todas aquellas personas que, de un modo u otro, han colaborado en este proyecto.

Especialmente, agradecer a mis directores de tesis el Dr. Daniel de Luis y la Dra. Gómez Hoyos por su invaluable orientación y apoyo incondicional durante todo este proceso. Su experiencia y dedicación han sido fundamentales para el éxito de este trabajo.

A mi mentora y compañera Emilia, por tantos conocimientos que me trasladaste durante mi residencia principalmente sobre el tema de la presente tesis. Gracias por tu paciencia y por motivarme a dar lo mejor de mí; ha sido una verdadera suerte coincidir contigo.

A todo el Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico Universitario de Valladolid donde realicé la residencia. Desde compañeros médicos hasta el equipo de enfermería y auxiliares, cada uno de ellos, de una u otra forma, ha contribuido a la elaboración de este proyecto. En especial a mis compañeros de residencia, por haber crecido y aprendido juntos durante ese periodo y por la amistad que se forjó. Sin duda, ha sido una parte fundamental en mi crecimiento como médico.

A mis compañeros de Endocrinología del Complejo Hospitalario de Soria, por brindarme su apoyo y comprensión durante estos últimos años.

Y por último a mi familia, a mis padres, mi hermano y amigos de toda la vida, por comprenderme y animarme a no rendirme a pesar de las adversidades y por celebrar mis logros.

Muchas gracias

INDICE GENERAL

Abreviaturas	10
Índice de tablas	11
Índice de figuras	13
Resumen.....	15
Introducción.....	22
I. ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	27
1. Fisiopatología de la hiponatremia.....	29
1.1. Hiponatremia mediada por ADH.....	29
1.2. Hiponatremia no mediada por ADH	36
2. Epidemiología de la hiponatremia	37
3. Mortalidad y estancia media hospitalaria asociadas a hiponatremia	45
3.1. Mortalidad intrahospitalaria	45
3.2. Estancia media hospitalaria	53
4. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia	55
5. Diagnóstico diferencial y etiológico de la hiponatremia	56
5.1. Confirmación de la hiponatremia y de la cifra real de natremia	56
5.2. Clasificación del tipo de hiponatremia y diagnóstico etiológico	57
5.2.1. Valoración de la volemia	57
5.2.2. Datos de laboratorio e historia clínica	60
5.2.3. Diagnóstico etiológico de la hiponatremia	60
5.2.3.1. Hiponatremia hipervolémica	60
5.2.3.2. Hiponatremia hipovolémica	61
5.2.3.3. Hiponatremia euvolémica	63
6. Tratamiento de la hiponatremia	69

6.1. Límites de corrección de la hiponatremia	71
6.2. Tratamiento de la hiponatremia grave	73
6.3. Tratamiento de la hiponatremia no grave	74
6.3.1. Tratamiento de la hiponatremia hipovolémica.....	75
6.3.2. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica	86
6.3.2.1. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica mediada por ADH	77
6.3.2.2. Tratamiento del SIADH	77
6.3.2.3. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica no mediada por ADH	82
6.3.3. Tratamiento de la hiponatremia hipervolémica	83
6.4. Tratamiento de la hiponatremia en nutrición enteral	84
7. Nutrición artificial por vía enteral	89
7.1. Indicaciones y contraindicaciones	89
7.2. Tipos de acceso de la nutrición enteral	92
7.3. Cálculo de los requerimientos	97
7.4. Tipos y selección de la fórmula de nutrición enteral	98
7.4.1. Criterios mayores	100
7.4.2. Criterios menores	101
7.4.3. Criterios accesorios	102
7.5. Seguimiento y monitorización del paciente con nutrición enteral	105
7.6. Complicaciones de la nutrición enteral	105
7.6.1. Complicaciones gastrointestinales	107
7.6.2. Aspiración	107
7.6.3. Complicaciones metabólicas	109
7.6.3.1. Hiperglucemia	109
7.6.3.2. Antelación del equilibrio electrolítico	111
II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL.....	113
III. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	116
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	119
1. Diseño del estudio	121
2. Población a estudio	121

2.1. Criterios de inclusión	121
2.2. Criterios de exclusión	122
2.3. Cálculo del tamaño muestral	122
3. Protocolo del estudio	122
3.1. Proceso de selección	122
3.2. Consideraciones éticas	123
3.3. Recogida de datos	123
3.4. Protocolo de inicio de la nutrición enteral	124
3.5. Seguimiento	126
4. Variables incluidas	127
4.1. Variables principales (relacionadas con la natremia e hiponatremia)	127
4.2. Variables secundarias	134
4.3. Variables terciarias	137
5. Estudio estadístico	137
6. Búsqueda bibliográfica	138
7. Tratamiento informático y control de calidad de los datos	139
V. RESULTADOS	140
1. Descripción de la población a estudio	142
1.1. Características demográficas: Sexo, edad	142
1.2. Características clínicas previas al inicio de la nutrición enteral	142
1.2.1. Patologías asociadas al inicio de la nutrición enteral	142
1.2.2. Valoración del estado nutricional al inicio de la nutrición enteral	144
1.3. Variables relacionadas con la nutrición enteral y el aporte de sueroterapia	145
1.3.1. Indicación del inicio de la nutrición enteral	145
1.3.2. Tipo de preparado de la nutrición enteral	146
1.3.3. Duración de la nutrición enteral	146
1.3.4. Composición de la nutrición enteral	146
1.3.5. Aporte de líquidos extras a la nutrición enteral	146
2. Prevalencia de la hiponatremia.....	148
2.1. Natremia e hiponatremia al inicio de la nutrición enteral	148

2.2. Natremia y frecuencia de hiponatremia durante la administración de nutrición enteral	149
2.2.1. Frecuencia de hiponatremia adquirida tras el inicio de la nutrición enteral y tiempo medio transcurrido hasta la aparición de hiponatremia	149
3. Descripción del tipo y etiología de la hiponatremia.....	151
3.1. Valoración de la volemia	151
3.2. Estudio bioquímico de hiponatremia.....	152
3.3. Etiología de la hiponatremia	154
3.3.1. Etiología de la hiponatremia hipovolémica	154
3.3.2. Etiología de la hiponatremia euvolémica	155
3.3.3. Etiología de la hiponatremia hipervolémica	156
4. Tratamiento pautado y eficacia en los pacientes con hiponatremia	157
4.1. Descripción del tipo de tratamiento	157
4.1.1. Fecha de inicio del tratamiento de la hiponatremia	157
4.1.2. Tipo de tratamiento administrado a los pacientes con hiponatremia	157
4.1.3. Variables en relación a la nutrición enteral y aporte de sueroterapia en pacientes que reciben tratamiento para hiponatremia	158
4.1.4. Tratamientos en función del tipo de la hiponatremia	159
4.1.5. Tratamiento adecuado ajustado al tipo de hiponatremia	160
4.2. Eficacia del tratamiento pautado a los pacientes con hiponatremia	161
4.2.1. Incremento de natremia y porcentaje de eunatremia a las 48-72 horas y a la semana del inicio de tratamiento	161
4.2.2. Comparación de la media de natremia antes y después del tratamiento de la hiponatremia	163
4.2.3. Eficacia del tratamiento	164
4.2.4. Eficacia del tratamiento adecuado	164
4.2.5. Factores predictores de respuesta al tratamiento adecuado en el SIADH	166
5. Morbimortalidad asociada a la hiponatremia en pacientes con NE	167
5.1. Relación de la natremia y la hiponatremia en la mortalidad Intrahospitalaria	167
5.1.1. Influencia de variables demográficas, clínicas y relacionadas con	

la NE en la mortalidad intrahospitalaria	167
5.1.2. Influencia de la hiponatremia en la mortalidad: Análisis de regresión logística univariante y multivariante	168
5.2. Relación de la natremia y la hiponatremia en la estancia hospitalaria	169
5.2.1. Influencia de variables demográficas, clínicas y relacionadas con la NE en la estancia hospitalaria	169
5.2.2. Estancia hospitalaria en función de la presencia de hiponatremia: análisis de regresión logística	171
VI. DISCUSIÓN	172
1. Discusión general	174
2. Descripción de la población estudiada	177
3. Primer objetivo principal: Describir la prevalencia de la hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral	180
4. Segundo objetivo principal: Conocer el tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral.....	183
5. Primer objetivo secundario: Tratamiento pautado y efectividad en los pacientes con hiponatremia	190
6. Segundo objetivo secundario: Papel de la hiponatremia en la morbimortalidad asociada en pacientes con nutrición enteral	196
6.1. Mortalidad	196
6.2. Estancia hospitalaria	198
7. Fortalezas y limitaciones del estudio	200
VII. CONCLUSIONES	202
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	205
ANEXOS.....	220

ABREVIATURAS:

AAs: Aminoácidos

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

ADH: Hormona antidiurética

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

BiIT: Bilirrubina total

Ca: Calcio

Cl: Cloro

CRH: Hormona liberadora de corticotropina

FA: Fosfatasa alcalina

FC: Frecuencia cardiaca

GEB: Gasto energético total

GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa

HC: Hidratos de carbono

HCUV: Hospital Clínico Universitario de Valladolid

HR: Hazard Ratio

IC: Intervalo de confianza

IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: índice de masa corporal

ISP: Insuficiencia suprarrenal

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

K: Potasio

KS: Potasio sérico

KU: Potasio urinario

MNA: Mini-Nutritional Assessment

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

Na: Sodio

NaS: Natremia sérica

NaU: Sodio urinario

NE: Nutrición enteral

NP: Nutrición parenteral

OR: Odds Ratio

OsmP: Osmolalidad plasmática

OsmU: Osmolalidad urinaria

P: Fósforo

PA: Presión arterial

PCR: Proteína C reactiva

PVY: Presión venosa yugular

RR: Riesgo relativo

RH: Restricción hídrica

RIQ: Rango intercuartílico

SDO: Síndrome de desmielinización osmótica

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SIADH: Síndrome de secreción inadecuada de ADH

SSF: Suero salino fisiológico

SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

TSH: Hormona estimulante del tiroides

VCE: Volumen circulante efectivo

VGS: Valoración global subjetiva

INDICE DE TABLAS

1.Principales estudios sobre prevalencia de hiponatremia a nivel hospitalario.....	38
2. Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia	49
3. Mortalidad intrahospitalaria. Análisis multivariante. Adaptada de Morbimortalidad asociada a hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral: Estudio multicéntrico	51
4. Análisis multivariante de estancia hospitalaria ajustado por edad, sexo, estado nutricional, duración de la NP y complicaciones	55
5. Clasificación del tipo de hiponatremia en base al examen físico de la volemia clínica	58
6. Clasificación del tipo de hiponatremia en base al examen físico de la volemia clínica	66
7.Etiología del SIADH	66
8. Diagnóstico diferencial de la etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial	69
9. Factores de riesgo de desarrollo de síndrome de desmielinización osmótica con la corrección de una hiponatremia crónica	72
10. Límites y objetivos de corrección de la hiponatremia en las primeras 24-48 horas del inicio de tratamiento	72
11. Estimación de la duración del SIADH según su etiología.....	78
12. Recomendaciones de tratamiento de la hiponatremia no grave en SIADH	82
13. Tratamiento de la hiponatremia no grave asociada a SIADH	88
14. Principales indicaciones de la nutrición enteral	91
15. Situaciones clínicas con riesgo de broncoaspiración	96
16. Clasificación de las fórmulas de nutrición enteral	99
17. Controles bioquímicos recomendados durante la administración de la NE	105
18. Factores de riesgo de aspiración en pacientes con NE	108

19. Factores de estrés de la enfermedad, por el cual se multiplica el gasto energético basal (GEB) para obtener el gasto energético total (GET)	125
20. Tipo de hiponatremia y etiologías de cada tipo de hiponatremia	131
21. Opciones terapéuticas adecuadas para cada tipo de hiponatremia	133
22. Diagnostico principal al ingreso en grupo control y estudio	143
23. Características relacionadas con la valoración nutricional	144
24. Distribución de la hiponatremia en función de los diagnósticos principales.....	148
25. Determinaciones bioquímicas del estudio de hiponatremia	152
26. Determinaciones bioquímicas del estudio de hiponatremia estratificado por tipo de volemia	153
27. Tratamientos en función del tipo de hiponatremia	159
28. Factores predictores de respuesta a tratamiento en pacientes con SIADH	166
29. Características demográficas, clínicas y relacionadas con la nutrición enteral según la presencia de mortalidad intrahospitalaria	168
30. Análisis de regresión logística multivariante: riesgo ajustado de mortalidad intrahospitalaria	169
31. Características demográficas, clínicas y relacionadas con la nutrición enteral según la estancia hospitalaria	170
32. Análisis de regresión logística multivariante: riesgo ajustado de estancia hospitalaria mayor de 22 días	171

INDICE DE FIGURAS

1. Acciones de la ADH a nivel renal	31
2. Diferencia en la secreción de ADH en respuesta al aumento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático.....	32
3. Tipos de SIADH (A, B, C y D) en función de la respuesta de niveles circulantes de AVP a la infusión de suero salino hipertónico.....	35
4. Eliminación renal de agua libre en función de la excreción diaria de soluto	37
5. Etiología de hiponatremia en población general. Estudio prospectivo (enero-octubre 2015	42
6.Descripción de etiología de hiponatremia en pacientes con NP.....	44
7. Relación entre nivel de natremia sérica y duración de hospitalización	47
8. Asociación entre el nivel de natremia y la mortalidad intrahospitalaria, ajustada por edad, sexo y diabetes	48
9. Clasificación de la clínica neurológica en pacientes con hiponatremia	70
10. Protocolo de inicio de tolvaptán en pacientes con SIADH nutrición artificial	87
11. Algoritmo para la elección de acceso en nutrición enteral	96
12. Distribución de las diferentes patologías principales en la muestra retrospectiva.....	143
13. Patología que indica el inicio de la nutrición enteral	145
14. Tipo de preparado de nutrición enteral administrado	146
15. Tipo de sueroterapia administrada	147
16. Rangos de natremia al inicio de la nutrición enteral	149
17. Rangos de natremia durante la administración de la nutrición enteral	150
18. Volemia clínica de los pacientes con hiponatremia	151
19. Etiología de la hiponatremia hipovolémica	155
20. Etiología de la hiponatremia euvolémica	155
21. Principales causas de SIADH	156

22. Tipos de tratamiento de la hiponatremia	158
23. Distribución de pacientes con tratamiento adecuado según tipo de hiponatremia	160
24. Incremento de natremia a las 48-72h y a la semana en los pacientes con hiponatremia que recibieron tratamiento	161
25. Eficacia del tratamiento ($\text{NaS} \geq 135 \text{ mmol/L}$) a las 48-72 horas y a la semana del inicio del tratamiento	163
26. Natremias antes del tratamiento y a las 48-72 horas, a la semana y a las 2 semanas del inicio del tratamiento	164
27. Porcentaje de pacientes con tratamiento adecuado que alcanzaron la eunatremia en función del tipo de hiponatremia	167

RESUMEN

RESUMEN

Introducción:

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en la práctica clínica, definiéndose como una reducción de la concentración sérica de sodio o natremia (NaS). En cuanto al mecanismo implicado se trata de una disregulación del balance de agua, debido fundamentalmente a una ganancia neta de agua sin que esto implique una mayor o menor cantidad de sodio corporal.

De forma general suele existir una alteración en la secreción de la hormona antidiurética (ADH), hormona que regula el metabolismo hídrico. En población hospitalizada la prevalencia de este trastorno iónico se estima en un 15-30%. Otro de los aspectos importantes, además de su elevada frecuencia, es que se asocia a un incremento de la morbimortalidad. Esta mayor morbimortalidad asociada a la hiponatremia puede disminuir tras la administración de terapias que logren la corrección de la hiponatremia. La respuesta eficaz al tratamiento únicamente se conseguirá si éste se pauta en base al tipo y etiología de la hiponatremia (tratamiento adecuado). De este modo, un correcto diagnóstico de la hiponatremia es crucial para establecer la terapia mas adecuada.

Se ha evaluado la repercusión de la hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral (NP), en este grupo de pacientes se ha objetivado una mayor frecuencia de hiponatremia respecto al resto de pacientes hospitalizados.

En el caso de pacientes con nutrición enteral (NE), se ha valorado de forma retrospectiva la prevalencia de hiponatremia siendo esta mayor al inicio de la NE que durante la administración de la misma. Sin embargo, no existen estudios documentados acerca del tipo y etiología de la hiponatremia en esta población específica.

Objetivos:

Los objetivos principales del estudio son describir la prevalencia de la hiponatremia en pacientes no críticos con NE y conocer el tipo y etiología de la hiponatremia en esta población. Los objetivos secundarios son:

1) Describir el tipo de tratamiento pautado y la eficacia del mismo; 3) Valorar la morbimortalidad asociada a la presencia de hiponatremia.

Material y métodos:

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV) con soporte nutricional artificial por vía enteral desde enero de 2014 hasta enero de 2020. Los pacientes fueron reclutados en la Unidad de Nutrición Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV.

Posteriormente, se realizó un estudio prospectivo, de casos y controles y realizado en el mismo centro. La estimación del tamaño muestral fue de 80 pacientes. Se incluyeron pacientes de planta de hospitalización durante la práctica clínica habitual, a los que se iniciaba NE, durante un periodo de 24 meses. La administración de NE y el seguimiento clínico-analítico debía de seguir el protocolo de estudio. En el total de los pacientes se recogieron datos demográficos, de patología que motivo el ingreso hospitalario, variables antropométricas y de valoración nutricional, composición de la NE, datos clínicos relacionados con la hiponatremia y datos analíticos. Así mismo, se registró la cifra de natremia al inicio de la NE y todas las determinadas durante su administración. En los pacientes con hiponatremia ($\text{NaS} < 135 \text{ mmol/L}$) se valoró la volemia clínica (hipovolemia, euolemia o hipervolemia) y se solicitó el estudio analítico de la misma (función renal, iones-osmolalidad en plasma y orina, cortisol basal y hormonas tiroideas). El tratamiento de la hiponatremia se pautó en función de la práctica clínica habitual y también se especificó en el cuaderno de recogida de datos. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la incidencia, tipo y etiología de la hiponatremia, así como del tipo de tratamiento pautado y la respuesta al mismo. Por otra parte, en modelos de regresión múltiple se identificaron los principales factores de riesgo de desarrollo de la hiponatremia, así como la asociación de la hiponatremia con la morbimortalidad asociada tras el ajuste por factores de confusión.

Resultados:

En el análisis retrospectivo se reclutaron 1651 pacientes, siendo el 53,9% varones y la mediana de edad de 76,8 [RIQ 65,7-85,3] años.

Para el estudio prospectivo se seleccionaron 174 pacientes repartidos en dos grupos correspondientes casos y controles. De ellos el 37,9% eran mujeres con una mediana de edad de 76 [67-84] años. En cuanto al diagnóstico principal más frecuente que motivó el ingreso hospitalario, en la fase retrospectiva la patología más frecuente fue la neurológica, sin embargo, en la cohorte prospectiva, en ambos grupos la patología más frecuente que motivó el ingreso hospitalario fue infecciosa, representando un 36,8% de los sujetos del grupo de estudio y el 35,6% en el grupo control. Respecto al estado nutricional previo al inicio de la NE, un 69% de los pacientes presentaban desnutrición en el grupo de estudio y 62,1% en el grupo control.

Las principales indicaciones de la NE fueron la disfagia de origen neurológico en el grupo de estudio (47,1%) y la baja ingesta en el grupo control (49,4%).

En cuanto a la presencia de hiponatremia, en los 1651 pacientes del análisis retrospectivo, esta fue detectada en un 26,1% del total de pacientes

En la cohorte prospectiva, un 62,1% de los pacientes presentaban hiponatremia al inicio de la NE y un 37,9% la desarrollaron durante la administración de la misma. La frecuencia de hiponatremia grave (< 120 mmol/L) fue del 1,1%.

El tipo de hiponatremia más frecuente fue la euvolémica (86,2%), seguido de la hipovolémica (7,0%) y la hipervolémica (5,8%). Respecto a la etiología de la misma, entre los pacientes con hiponatremia hipovolémica, el 83,3% fue secundaria a pérdidas digestivas y en los pacientes con hiponatremia hipervolémica el 100% fue por insuficiencia cardíaca. En pacientes con hiponatremia euvolémica, el 19,7% fue secundario a una elevación fisiológica de la ADH (dolor, náusea, estrés post-cirugía) y el resto (65,8%) por SIADH. De este modo, el SIADH fue la etiología más frecuente de hiponatremia en pacientes con NE.

De los 87 pacientes del grupo con hiponatremia, 46 (52,9%) recibieron tratamiento.

De ellos, 40 disponían de una determinación de natremia a las 48-72 horas del inicio del tratamiento, momento en el que se alcanzó la eunatremia (tratamiento eficaz) en un

39,1%. No se encontraron diferencias significativas en la eficacia del tratamiento al comparar los tres tipos de hiponatremia. Sobre el tipo de terapia, el más frecuente fue el incremento de sodio en la NE, bien de forma aislada o combinado con otro tratamiento, en los pacientes hipovolémicos (42,9%) y euvolémicos (38,2%). Sin embargo, en los pacientes con hiponatremia hipervolémica el tratamiento más frecuente fue la reducción de líquidos extras (80,0%).

En relación al tratamiento adecuado (ajustado al tipo y etiología de la hiponatremia) fue pautado en hasta un 86,7% de los pacientes. Al evaluar la frecuencia de tratamiento adecuado en función del tipo de hiponatremia, éste fue inferior en los pacientes euvolémicos sin presentar diferencias estadísticamente significativas.

Respecto a la eficacia del tratamiento adecuado, se alcanzó en al menos un 74,3% de los pacientes. En el 100% de los sujetos con hiponatremia hipervolémica e hipovolémica se pautó un tratamiento adecuado. Sin embargo, en los sujetos euvolémicos el tratamiento adecuado solo fue prescrito en el 76,9%. En este último grupo, el porcentaje de eunatremia fue superior en pacientes con tratamiento adecuado (83,3%) frente a aquellos sin el mismo (66,0%).

Un 34,5% de los pacientes fallecieron durante el periodo de hospitalización en el grupo de estudio, siendo el 33,7% en el grupo control sin que se objetivaran diferencias significativas. Los pacientes fallecidos presentaron mayor edad frente a los que no fallecían, y además existía una mayor frecuencia de hiponatremia marcada ($\text{NaS} < 130$ mmol/L) al inicio de la NE en los pacientes fallecidos frente a los no fallecidos (18,8% vs 7,2; $p=0,037$). Únicamente la edad se relacionó con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa con una OR de 1,05 [IC 95%: 1,02-1,09], ($p=0,002$). En el análisis multivariante ajustado, la ausencia de hiponatremia marcada al inicio de la NE se pudo establecer como factor protector de riesgo de mortalidad de forma independiente (OR de 0,33 IC 95%: 0,101- 1,092], $p=0,07$).

Centrándonos en la estancia hospitalaria, la mediana fue de 22 [12-44] días. En cuanto a la presencia de hiponatremia no se encontró asociación con la estancia hospitalaria. Del mismo modo, sí que se obtuvo asociación entre la estancia hospitalaria y la edad; y

también con la duración de la NE siendo este último dato interpretado como consecuencia en lugar de como causa.

Conclusiones:

De forma retrospectiva, la hiponatremia se detectó en un tercio de los pacientes con NE.

En el análisis prospectivo, aproximadamente dos tercios de los pacientes con NE que presentaron hiponatremia, lo hicieron al inicio de la NE. La hiponatremia euvolémica fue el tipo de hiponatremia más frecuente y el SIADH la etiología principal. En cuanto a su tratamiento, la gran mayoría fue ajustado al tipo y etiología de la hiponatremia, alcanzándose la eunatremia a la semana en casi el ochenta por ciento. Por otra parte, la presencia de hiponatremia marcada ($\text{NaS} < 130 \text{ mmol/L}$) al inicio de la NE podría influir negativamente en la mortalidad hospitalaria.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más común en la práctica clínica. Se trata de una alteración importante debido a su asociación con un incremento de la morbimortalidad, además, de su elevada prevalencia. Uno de los aspectos fundamentales en el manejo de la hiponatremia es la realización de un correcto diagnóstico del tipo y etiología de la misma para indicar la terapia adecuada (ajustada al tipo y etiología de la hiponatremia). Con un tratamiento adecuado se han descrito mayores tasas de corrección de la hiponatremia, lo cual se puede relacionar a un descenso de morbimortalidad.

En pacientes con nutrición enteral (NE), el abordaje diagnóstico-terapéutico de la hiponatremia recomendado por las guías de práctica clínica de las principales sociedades es similar al de la población general, con las particularidades de ajuste de líquidos y sodio que permite la NE.

En el caso de la nutrición parenteral (NP) se han realizado estudios donde se ha valorado la prevalencia de hiponatremia en este grupo de pacientes, observándose en los primeros análisis retrospectivos una prevalencia de hiponatremia de hasta dos veces más en los pacientes con NP respecto a sus controles. Posteriormente, en un estudio prospectivo multicéntrico se ha corroborado esta mayor frecuencia de hiponatremia en pacientes con NP y además se ha valorado el tipo y etiología de la hiponatremia, así como los diferentes tipos de tratamiento empleados en la práctica clínica habitual y la eficacia de los mismos.

Centrándonos en los pacientes con NE, la prevalencia de hiponatremia a penas se ha estudiado. Motivados por la ausencia de trabajos en este campo y, siendo una población en la que pueden coexistir varios factores de riesgo que favorezcan la aparición de hiponatremia, se realizó un primer análisis retrospectivo en 1651 pacientes no críticos con NE en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En este estudio se objetivó que hasta un tercio de los pacientes con NE presentaron hiponatremia tanto al inicio como en el transcurso de su administración. Por otra parte, en este trabajo se describió como la presencia de hiponatremia fue hasta dos veces más frecuente en los pacientes desnutridos. Entre las limitaciones del estudio que promovían la continuación en la investigación del tema, se señalaba la ausencia de la valoración del tipo y etiología de la

hiponatremia. Al tener un carácter retrospectivo, no se realizó una valoración de la volemia, ni se pudieron recoger los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de la hiponatremia, ni tampoco había un estudio analítico específico de la misma. Por otra parte, tampoco se pudo analizar la respuesta a los tratamientos administrados.

A raíz de este trabajo y de los numerosos interrogantes e hipótesis que desencadenó, surgió la idea de elaborar el presente trabajo prospectivo. Inicié la colaboración en este estudio durante mi residencia en Endocrinología y Nutrición, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), con el liderazgo del Dr. Daniel de Luis y la Dra. Gómez Hoyos. En este hospital me promovieron la inquietud en la investigación en este campo, finalizando con la elaboración de la presente tesis doctoral.

La investigación en el campo de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral ha dado lugar, hasta el momento, a un artículo y dos comunicaciones a congresos nacionales y una a congreso internacional.

Artículo: Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral

Autores: Cristina Serrano Valles, Emilia Gómez Hoyos, Ana Ortolá Buigues, David Primo Martín, Rebeca Jiménez Sahagún, Susana García Calvo, Juan José López Gómez, Esther Delgado García, Beatriz Torres Torres, Olatz Izaola Jáuregui, Marta Sánchez Ibáñez4, María Ángeles Castro, Daniel de Luis Román.

Publicación: Nutrición Hospitalaria. 2022;39(4):723-727.

Título: Hyponatremia among patients with total enteral tube feeding: prevalence and associated clinical factors.

Autores: Cristina Serrano Valles, Susana García Calvo, Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos Ana Ortolá Buigues, Juan José López Gómez, Beatriz Torres Torres, M.ª Ángeles Castro Lozano, Olatz Izaola Jáuregui, Manuel Martín Sánchez, Silvia Rodríguez Gómez Daniel A. de Luis Román.

Congreso: 41 ESPEN Congress on Clinical Nutrition and Metabolism. Cracovia. Del 31 de agosto al 3 de septiembre de 2019.

Tipo de comunicación: Poster. Nutr Hosp 2022 Aug 25;39(4) 723-727.doi:10.20960/nh.03964.

Título: Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral.

Autores: Cristina Serrano Valles, Susana García Calvo, Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos Ana Ortolá Buigues, Juan José López Gómez, Beatriz Torres Torres, M.ª Ángeles Castro Lozano, Manuel Martín Sánchez, Silvia Rodríguez Gómez Daniel A. de Luis Román.

Congreso: XXVIII Congreso Regional SCLEDYN (Sociedad Castellano-leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición). Segovia. Del 6 al 7 de octubre de 2017.

Tipo de comunicación: Poster

Título: Morbimortalidad asociada a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral.

Autores: Cristina Serrano Valles, Susana García Calvo, Rebeca Jiménez Sahagún, Emilia Gómez Hoyos Ana Ortolá Buigues, Juan José López Gómez, Beatriz Torres Torres, M.ª Ángeles Castro Lozano, Manuel Martín Sánchez, Silvia Rodríguez Gómez Daniel A. de Luis Román.

Congreso: XXXIII Congreso Nacional SENPE (Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral). Las Palmas de Gran Canaria. Del 17 al 19 de mayo de 2018. **Tipo**

de comunicación: Poster (P.023)

I.ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.FISIOPATOLOGIA DE LA HIPONATREMIA

La hiponatremia es un trastorno que implica una disregulación del balance de agua, debido fundamentalmente a una ganancia neta de agua sin que esto implique una mayor o menor cantidad de sodio corporal.

Este exceso de agua corporal, en la mayoría de las ocasiones es debido a la secreción no osmótica de la ADH. La elevación no osmótica de la ADH evita la eliminación de agua libre y favorece la dilución del sodio plasmático (1–3). En situaciones en las que no exista elevación de la ADH, la aparición de la hiponatremia sucederá únicamente si el riñón no dispone de la suficiente cantidad de soluto para eliminar todo el líquido aportado (4).

1.1. Hiponatremia mediada por ADH:

La hormona antidiurética humana (ADH) es un nonapéptido formado por un anillo de seis aminoácidos, con un enlace cisteína-cisteína y una cola de tres aminoácidos.

Es sintetizado por el cuerpo de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo donde migra a través de sus axones hacia la hipófisis posterior. En ella es almacenado en los gránulos produciéndose su liberación cuando se incrementa la osmolalidad plasmática.

El núcleo supraóptico del hipotálamo está compuesto principalmente por neuronas magnocelulares; el 80-90% sintetizan ADH (el resto oxitocina) y todos los axones se proyectan hacia la neurohipófisis. Por su parte, solo un 15-20% de las neuronas del núcleo paraventricular sintetizan ADH, y su composición es más compleja. Está dividido en dos partes: parte dorsolateral, formada por neuronas magnocelulares que sintetizan sobre todo ADH y oxitocina; y parte dorsomedial constituida por neuronas parvocelulares que sintetizan además otros péptidos, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), de tirotropina (TRH), somatostatina, y opioides. Las neuronas parvocelulares se proyectan hacia la eminencia media, tronco cerebral y medula espinal, donde ejercen su función (5) .

El estímulo de la secreción de la ADH actúa sobre el cuerpo de la neurona magnocelular, generando una respuesta rápida mediante un potencial de acción que se propaga por el axón hasta terminar en la neurohipófisis. Tras esto se produce un aumento del flujo de entrada de calcio que induce el movimiento de los gránulos neurosecretorios hasta fundirse con la membrana celular y secretar todo su contenido hacia el espacio perivascular, y posteriormente hacia el sistema capilar de la neurohipófisis.

Por otro lado, existen situaciones en las cuales se produce un descenso de la osmolalidad plasmática por debajo de 280 mOsmol/kg en las que, la secreción de ADH debería inhibirse y no se inhibe, conociéndose como secreción no osmótica de la ADH. Este tipo de secreción acontece con estímulos como: el descenso del volumen circulante efectivo, el estrés postquirúrgico, la náusea, el dolor, y la Secreción Inapropiada de ADH o SIADH (6).

Por otra parte, un déficit de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) va a conducir a descenso de la cortisolemia, en respuesta a esto se producirá una secreción hipotalámica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que se acompaña de un incremento de la ADH parvocelular (7,8), independientemente de la osmolalidad plasmática.

Una vez en el plasma, la ADH se une a sus receptores: V1 (vascular, hepático y adenohipófisis) y V2 (túbulo colector renal). Mediante la unión al receptor V2, situado en la membrana basolateral del túbulo colector, va a desempeñar su principal acción. Esta unión va a provocar la activación de la cascada de señalización intracelular (adenosín monofosfato cíclico (AMPC)/ proteína kinasa A) que origina un aumento significativo de los canales de agua (acuoporinas) en la membrana apical del túbulo colector, incrementándose de esta manera la permeabilidad al agua y por tanto su reabsorción (6). En la figura 1. se muestra la acción de la ADH a nivel renal en el túbulo colector.

Esta acción va a conducir una disminución del volumen urinario con un incremento de la osmolaridad urinaria. La secreción no osmótica de la ADH va a ser la responsable del incremento neto del agua corporal y por consiguiente del desarrollo de hiponatremia.

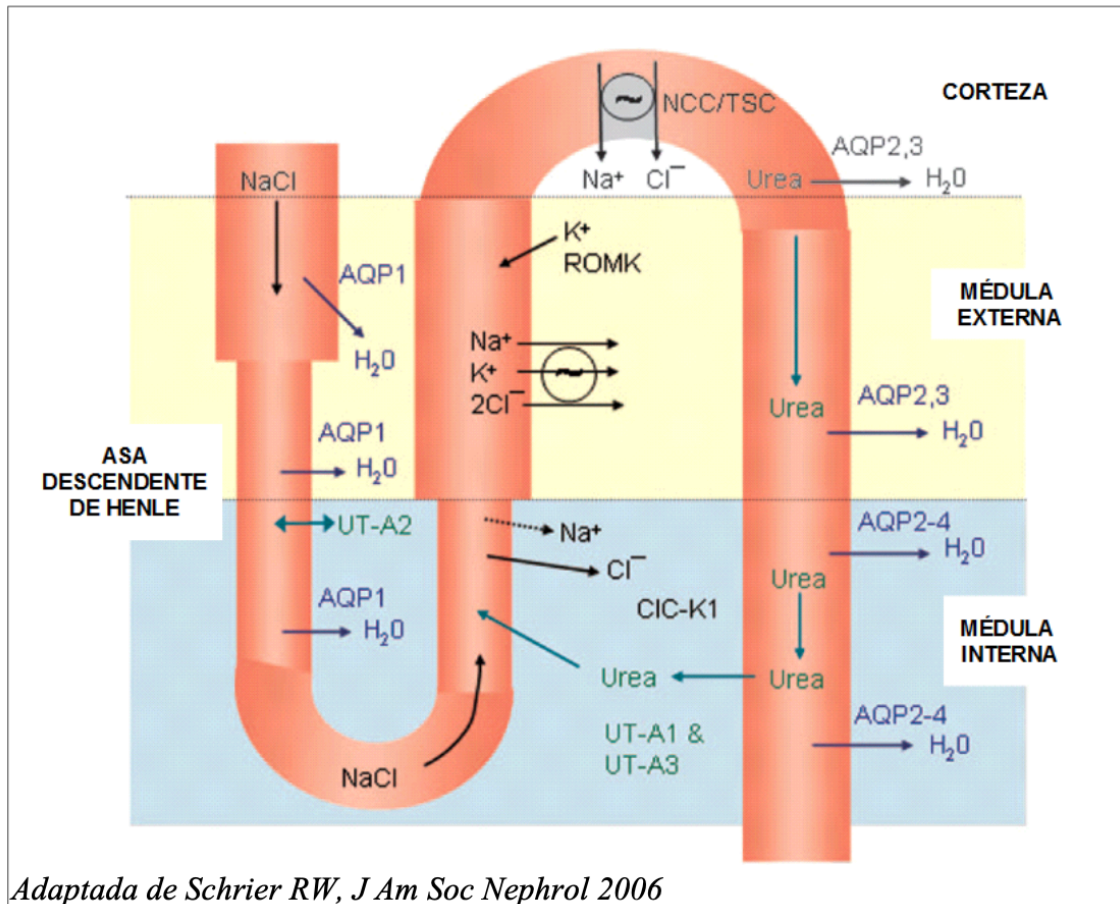


Figura nº 1: Acciones de la ADH a nivel renal. Los canales de agua (acuoporinas) aparecen reflejados en azul, los de iones en negro y el de urea en verde.

A continuación, se desarrollan los principales estímulos en la secreción no osmótica de la ADH:

a) Disminución del volumen plasmático circulante efectivo.

El déficit de volumen plasmático circulante efectivo que sucede en situaciones como hemorragias, pérdidas corporales de sodio, bajo gasto cardiaco va a estimular la secreción de ADH a través de los baroreceptores además de activar el Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA).

El aumento del volumen plasmático es el principal objetivo de la activación de estos dos sistemas mediante la reabsorción renal de sodio y agua.

Con frecuencia la hiponatremia aparecerá en relación a una mayor ganancia de agua con respecto al sodio, produciéndose una dilución plasmática.

El umbral de secreción de ADH para los cambios de volumen plasmático es mucho mayor que para la osmolalidad plasmática. Sin embargo, ante descensos moderados del mismo se produce un incremento muy significativo de la ADH. Esto se debe a un aumento de la sensibilidad de los osmorreceptores y del potencial de acción en las neuronas del núcleo supra-óptico, originado por angiotensina II. (9)

En la figura nº 2, se muestra la sensibilidad de la ADH a los cambios en el volumen plasmático y osmolalidad.

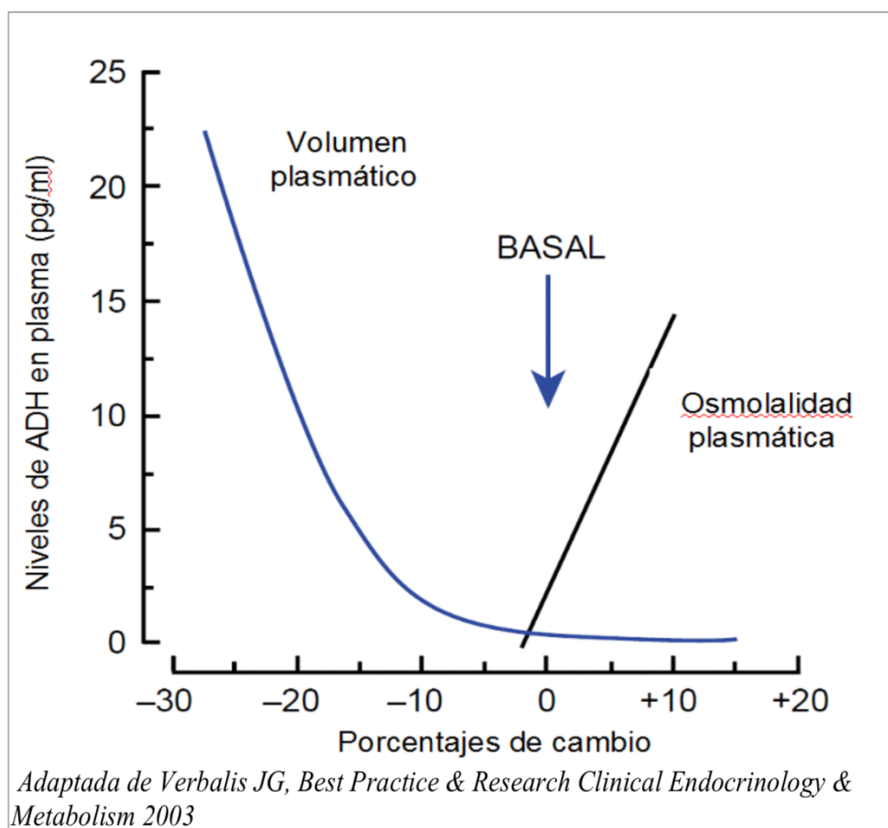


Figura nº2: Diferencia en la secreción de ADH en respuesta al aumento de osmolalidad plasmática y al descenso del volumen plasmático.

Todo ello es debido a un aumento de la sensibilidad de los osmorreceptores y del potencial de acción en las neuronas del núcleo supra-óptico, originado por la angiotensina II (10)

b) Otros estímulos:

Se han descrito otros estímulos no osmóticos como son: la náusea, el dolor, el estrés post-cirugía, la hipoglucemia y estados inflamatorios mediante la interleukina 6 (11–15). La sensación de náusea, con o sin vómito, es el estímulo más potente hasta ahora conocido. Mientras que un incremento mínimo en la osmolalidad plasmática induce una elevación plasmática de ADH entorno a 5-20 pg/ml, un descenso moderado del volumen plasmático de 10-100 ng/ml, la náusea causa una elevación de hasta 200-400 pg/ml (16). El mecanismo por el cual el estímulo nauseoso induce tal elevación no está bien definido, pudiendo estar relacionado la contracción del músculo liso abdominal con el estímulo de la ADH.

En situaciones de estrés, como por ejemplo el dolor, la hipoglucemia y la cirugía se produce una liberación de noradrenalina dentro de los núcleos hipotalámicos, que a su vez activara la secreción parvocelular de la ADH (6)

c) Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH).

En situaciones que pueden implicar una posible amenaza para el organismo como la náusea, la depleción del volumen plasmático, o tras la cirugía se va a producir una estimulación de la secreción de ADH con el objetivo de mantener el agua corporal. Sin embargo, en el SIADH se produce una secreción no osmótica de la ADH sin ninguna finalidad. A la hora de catalogar el SIADH, puede ser tanto ectópico (derivada del tejido tumoral) o eutópico (derivada de la neurohipófisis). En la mayor parte de las ocasiones, los niveles plasmáticos de la ADH se encuentran del rango de normalidad, pero estos son anormales en relación con la osmolalidad plasmática (17).

En la actualidad existen 4 patrones de secreción de ADH que se muestran en la figura nº 3 y que se han descrito en estudios en los que se ha medido la respuesta de la ADH a aumentos graduales de la osmolalidad con la administración de suero salino hipertónico en pacientes con SIADH (18)

-Tipo A: Sin regulación se produce una hipersecreción de ADH aleatoria. Constituye el 40% de los casos siendo el patrón de secreción anormal de ADH más frecuente, con especial importancia en la secreción ectópica tumoral.

-Tipo B: liberación basal mantenida de ADH, inadecuada y no suprimible, aunque con secreción normal en respuesta a unas variaciones osmolares superiores a la osmolalidad plasmática normal. Puede verse en la secreción ectópica, en el SIADH de causa farmacológica y en el SIADH de diversas etiologías.

-Tipo C: también denominado como “reset osmostat”; la secreción de ADH se produce a un umbral anormalmente bajo de osmolalidad plasmática, aunque con respuesta normal y relación lineal con aumentos de osmolalidad superiores a este umbral. De tal forma que estos pacientes no desarrollarán hiponatremias severas debido a que la secreción de ADH se suprime por debajo de un límite de osmolalidad.

Existen diferentes causas; genéticas, tumorales, farmacológicas y por enfermedad del sistema nervioso central, aunque su prevalencia es baja.

-Tipo D: presentan características clínicas de SIADH sin embargo los niveles de ADH son bajos o indetectables. Recibe también el nombre de síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada. Se ha postulado su relación entre las mutaciones activadoras del receptor de V2 o a un aumento de la sensibilidad a los efectos de la ADH.

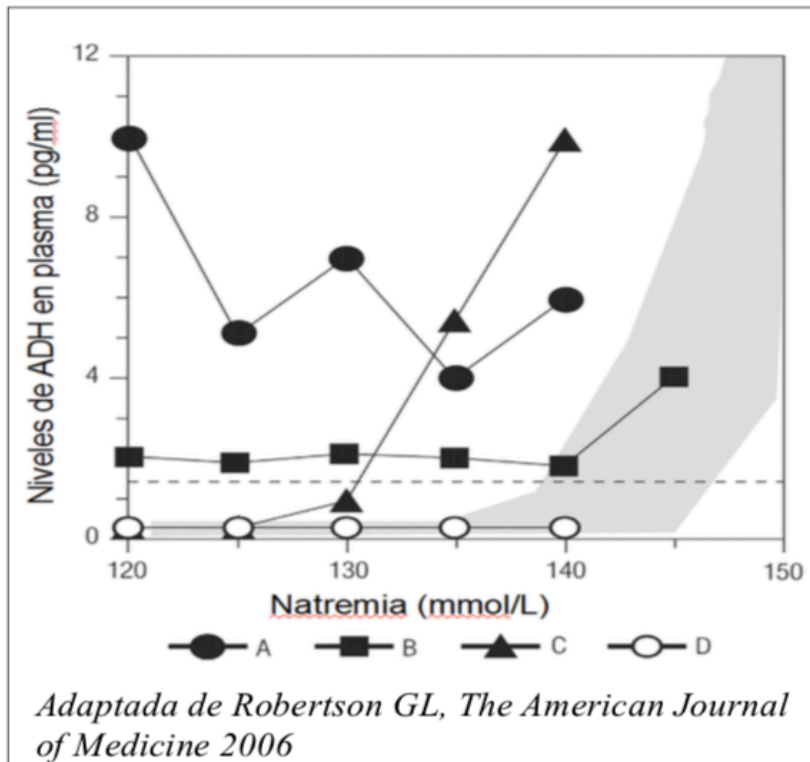


Figura nº 3: Se reflejan los diferentes tipos de SIADH (A, B, C y D) en función de la respuesta de niveles circulantes de ADH a la infusión de suero salino hipertónico. Los valores de ADH en condiciones de normalidad se representan mediante la zona sombreada.

En situaciones en las que se produce una secreción no osmótica de la ADH, la aparición de hiponatremia va a requerir un aporte extra de líquidos, bien mediante vía oral o vía parenteral. El volumen necesario de líquidos para causar hiponatremia es inversamente proporcional al grado de alteración en la excreción del agua libre y viceversa.

Un mínimo consumo de agua puede ser suficiente para causar hiponatremia si la capacidad de excreción de agua está muy disminuida (19) como sucede por ejemplo en algunos SIADH (principalmente de etiología farmacológica, y por producción ectópica de ADH) o en la elevación fisiológica de la ADH (nausea, dolor, estrés quirúrgico).

En la anti-diuresis mediada por ADH la expansión de agua corporal, inicialmente aumenta el volumen plasmático. Este incremento estimula la secreción del péptido natriurético atrial e inhibe el SRAA, que favorecen una mayor excreción renal de sodio. La finalidad de esta mayor natriuresis es contrarrestar el incremento del volumen extracelular, pero a su vez puede agravar la hiponatremia si existe un bajo aporte de sodio (20,21). Por otra parte, para limitar el descenso progresivo de la natremia, se pone en marcha un mecanismo de defensa “escape a la ADH”. Este mecanismo consta de la internalización del receptor V2 con la consecuente disminución de la transcripción y transporte de acuaporinas a la membrana apical. Así como, de la inhibición de los transportadores de sodio y urea, contribuyendo al aumento de la excreción de soluto y arrastre de agua (2) .

1.2. Hiponatremia no mediada por ADH:

En situaciones en las que no existe un estímulo osmótico para la secreción de ADH, la cantidad de soluto excretado es la que va a influir en la cantidad de agua libre eliminada por el riñón.

En la figura nº4 se muestra la eliminación renal de agua libre en función de la excreción diaria de soluto.

Para conseguir la eliminación efectiva de 1 litro de agua, se necesitan al menos 50-60 mOsmol de soluto. Cada mmol de sodio, potasio, cloro y urea contribuye a 1 mOsmol de soluto.

Derivada del metabolismo de las proteínas se genera la urea; cada 10 gramos de proteínas producen 50 mmol de urea. De tal forma que, sin estímulo osmótico para la ADH, una ingesta insuficiente de proteínas y/o sal dificultará la eliminación renal de agua libre, produciéndose así hiponatremia (4).

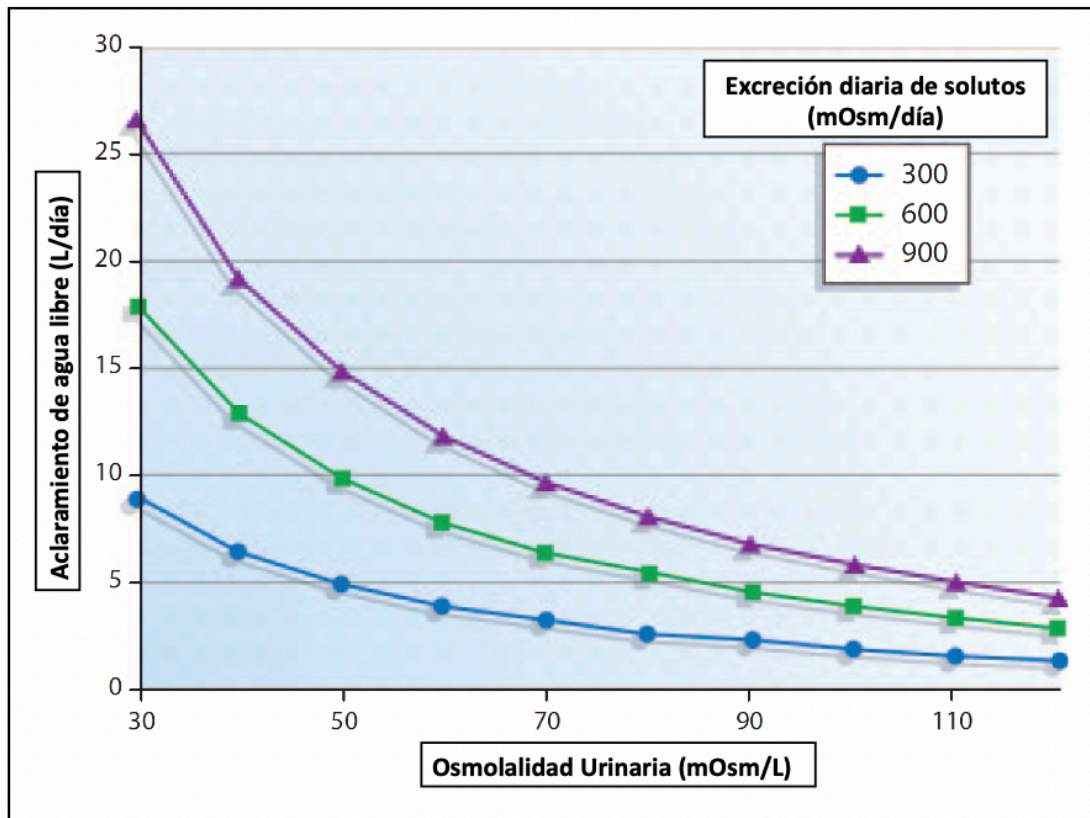


Figura nº 4. Eliminación renal de agua libre en función de la excreción diaria de soluto.

Adaptada de Berl T, J Am Soc Nephrol 2008

2. Epidemiología de la hiponatremia

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, tanto en el medio hospitalario como en el ambulatorio (22). Su prevalencia e incidencia varían según la definición de hiponatremia y la población estudiada. Los principales estudios realizados han sido principalmente en el contexto hospitalario. De hecho, se ha observado que la media de natremia en pacientes hospitalizados es hasta 5-6 mmol/L menos que en pacientes sanos ambulatorios (9). Se estima que la prevalencia de hiponatremia a nivel hospitalario está entre el 15% y el 30% (23–27). En la tabla nº 1 se describen los principales estudios publicados. En un metaanálisis posterior de Corona et al, donde se incluyeron 81 estudios (850.222 pacientes), la prevalencia obtenida fue de 17,4% (28). En general, dos tercios de los pacientes con hiponatremia ya la presentan al ingreso, y

el tercio restante la adquiere durante la hospitalización (23,25,26). Esta relación no se mantiene en los casos de hiponatremia moderada-grave, siendo más frecuente su desarrollo o empeoramiento tras el ingreso (23,24).

Tabla nº 1: Principales estudios sobre prevalencia de hiponatremia a nivel hospitalario.

	Natremia (mmol/L)	Tamaño muestral	Frecuencia total (%)	Frecuencia hiponatremia ingreso (%)	Frecuencia hiponatremia adquirida (%)
Hawkins et al (2003) (23)	<136	43249	42,6	28,2	14,4
	<126		6,2	2,5	3,7
	<116		1,2	0,5	0,7
Hoorn et al (2006)(24)	<136	5437	30,0	(-)	(-)
	<126		2,6	1,8	1,8
Waikar et al (2009)(25)	<135	98411	19,7	14,5	5,2
	<130		(-)	2,5	(-)
	<125		(-)	0,6	(-)
	<120		(-)	0,2	(-)
Wald et al (2010) (26)	<138	53236	57,9	37,9	20,0

En algunas patologías, por diferentes factores fisiopatogénicos y etiológicos, la incidencia de hiponatremia es mayor. Es el caso de la insuficiencia cardiaca, cuya prevalencia a nivel hospitalario se estima entre un 20% y 30% (29) o de la cirrosis hepática, que puede afectar hasta al 50-60%, siendo más frecuente en aquellos con ascitis (30). En pacientes con neoplasia, especialmente de pulmón y cabeza-cuello, se ha encontrado una prevalencia de hiponatremia al ingreso del 23% y durante la hospitalización de un 24% (31). También hay que nombrar determinadas enfermedades neurológicas, como la hemorragia subaracnoidea, donde la incidencia de hiponatremia

se estima entre el 30% y 60% (32,33), el traumatismo craneoencefálico entre el 14% y 17% (34,35), o la meningitis tuberculosa entre el 64-85% (36,37). En pacientes neuroquirúrgicos se ha comunicado hiponatremia hasta en un 50% de los casos (38). Y por su parte, en patología pulmonar, en pacientes hospitalizados por neumonía adquirida en la comunidad se ha observado una frecuencia de hiponatremia (natremia < 136 mmol/L) en torno a un 28% (39) y una frecuencia similar durante una agudización de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (40).

En un estudio retrospectivo reciente de Gómez et al, ha analizado la prevalencia de hiponatremia en pacientes hospitalizados con soporte nutricional por vía parenteral. Entre los hallazgos más relevantes destaca que, en los pacientes con nutrición parenteral la frecuencia de hiponatremia tras su inicio es del 28,7% (41). La hiponatremia es más prevalente en pacientes con nutrición parenteral frente a sus controles, 52,8% vs 35,8% ($p= 0,001$), respectivamente. Se observó también, que la presencia de hiponatremia fue aproximadamente dos veces mayor en pacientes con NP, independientemente de edad, sexo y comorbilidades, (OR 1,8 [95% CI 1,1-2,8] $p=0,006$).

El método de medición de la natremia es objeto a debate ya que, en diferentes estudios se ha visto como la corrección de la natremia sérica en función de las proteínas totales puede llegar a elevar la prevalencia de hiponatremia un 27% (25). La natremia sérica esta influenciada por las proteínas totales Estudios más recientes han encontrado prevalencias mayores de hiponatremia de hasta el 38% en pacientes hospitalizados con soporte nutricional por vía parenteral, al corregir la natremia sérica por PT (41). Esto en parte es debido a la mayor prevalencia de hipoproteïnemia en pacientes con nutrición parenteral, estimándose una prevalencia entorno al 93% frente al 85% en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos. Entre los posibles factores que influyen en el aumento de hipoproteïnemia en pacientes con nutrición parenteral se encuentran el aumento del catabolismo proteico que junto con la alteración de los capilares sanguíneos va a favorecer el paso de proteínas y su pérdida. Sin embargo, en un análisis reciente, en pacientes con NP, no se han objetivado diferencias en la morbimortalidad entre la natremia sérica y la natremia sérica corregida por proteínas.

En este mismo estudio se observó que la cantidad de sodio aportada en la nutrición

parenteral no se asocia con el desarrollo de hiponatremia (41). Este dato ha sido corroborado en un reciente estudio prospectivo multicéntrico a nivel nacional en el que se evaluó el desarrollo de hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral total. En este estudio se incluyeron todos los pacientes que iniciaban NP total, siendo reclutados un total de 543 pacientes de 19 centros españoles. Hasta un 18% desarrollaron hiponatremia tras el inicio del soporte nutricional por vía parenteral, siendo la media de sodio al diagnóstico de 133 (± 1.52) mmol/L, con un nivel mínimo de 126 mmol/L y un máximo de 134 mmol/L. Aquellos que desarrollaron hiponatremia lo hicieron en los primeros 4 días del inicio de la NP. En cuanto a los factores de riesgo, la presencia de hiponatremia fue significativamente mayor en el sexo femenino, en aquellos que presentaban una malnutrición severa, IMC bajo, pérdidas digestivas, náusea/vómito, edema/ascitis, así como, aquellos que recibían opiáceos y antidepresivos. Al realizar un análisis de regresión logística, solo el sexo femenino, la malnutrición severa, la toma de opiáceos y la náusea/vómitos se asociaban significativamente con mayor riesgo de desarrollar hiponatremia. La desnutrición severa fue el factor de riesgo más importante para el desarrollo de hiponatremia en este estudio con una OR de 2.15 (95% CI= 1.16-4.35) (42) , siendo superior al objetivado en estudios publicados previamente en 8.888 pacientes en hemodiálisis con una OR de 1,49 (95% CI= 1,30-1,70) (43).

En pacientes con nutrición enteral, al igual que en pacientes con nutrición parenteral, el desarrollo de hiponatremia es independiente de la cantidad de sodio y volumen de líquidos aportados. En un estudio retrospectivo reciente, en 921 pacientes no críticos, con nutrición enteral se observaron alteraciones electrolíticas en el 37% de los pacientes, siendo la disnatremia la más frecuente de ellas (27,9%). La hiponatremia fue el segundo trastorno iónico más prevalente de esta muestra (15,2%). En este mismo grupo de estudio también se observó la relación de un peor estado nutricional con el desarrollo de alteraciones electrolíticas. (44)

Posteriormente se analizó en esta misma muestra la prevalencia de hiponatremia y sus comorbilidades asociadas, objetivándose que hasta el 23,5% presentaban hiponatremia, 8,5% al inicio de la NE y 15% tras la administración de la NE (45). Este porcentaje es superior al observado en un estudio publicado con anterioridad, en 75 pacientes con

accidente cerebral vascular y nutrición enteral, donde el 16% presentaban hiponatremia (46). Esto podría estar en relación a que la muestra de pacientes del estudio fue más representativa ya que incluía todas las indicaciones de inicio de nutrición enteral, al contrario que este último donde solo se incluyeron pacientes con una única indicación para la NE.

Al evaluar la mortalidad intrahospitalaria de esta muestra, fue del 40,5%, 22,1% en los pacientes con hiponatremia y 29,5% en los normonatremicos ($p=0,026$). La presencia de hiponatremia se asoció con una mayor mortalidad de forma significativa (OR 1,479 [IC95%:1,05-2,09], $p=0,027$; al igual que la edad, patología infecciosa, diabetes mellitus y un menor IMC. Tras ajustar por factores de confusión en el análisis multivariante, se mantuvo la tendencia entre la presencia de hiponatremia y la mayor mortalidad (OR 1,47 [IC95%:0,82-2,62], $p=0,195$), aunque sin significación estadística. La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes con hiponatremia frente a los que no presentaban hiponatremia (23 vs 19) días, $p=0,001$. La presencia de hiponatremia se asoció significativamente con una mayor estancia hospitalaria (OR 1,61 [IC95%:1,13-2,29], $p=0,009$), que se mantuvo en el análisis multivariante (OR 1,67 [IC95%:0,95-2,94], $p=0,074$) (47).

La hiponatremia eurolémica es el tipo de hiponatremia más común en la población general, con una frecuencia de 34-48% (48,49). Dentro de las causas, la principal es la mediada por ADH, en el caso de pacientes con volumen circulante efectivo (VCEF) normal o elevado por una hipersecreción no osmótica de ADH. Este grupo engloba a los pacientes con SIADH, hiponatremia por déficit de ACTH (cortisol basal $< 11 \mu\text{dl}$ y en situaciones de estrés $< 17 \mu\text{dl}$), por hipotiroidismo severo y por estímulo fisiológico de la ADH (dolor, náusea, vómito y estrés postquirúrgico).

Respecto a las causas de hiponatremia la más frecuente descrita es el SIADH; en un estudio reciente observacional prospectivo se obtuvo una frecuencia de SIADH en pacientes hospitalizados del 43,5% (50).

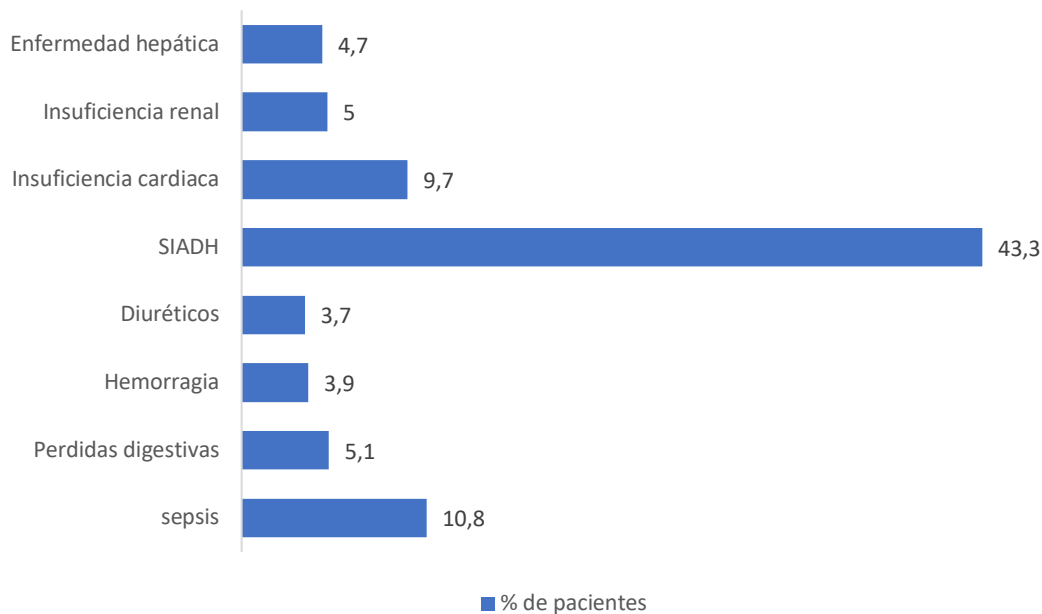


Figura nº 5: Etiología de hiponatremia en población general. Estudio prospectivo (enero-octubre 2015). N=1323 pacientes hospitalizados con hiponatremia. (50)

La etiología del SIADH ha sido descrita en un estudio con una cohorte de 573 pacientes, en la que la causa más común fue la enfermedad del sistema nervioso central (26%) seguida de la patología pulmonar (19%) y de las enfermedades malignas (18%) (51).

La hiponatremia hipervolémica tiene como causas principales la insuficiencia cardiaca y la cirrosis hepática con ascitis. Existen otras causas con menor implicación como el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal crónica/aguda con edemas(52).

En cuanto a la hiponatremia hipovolémica podemos diferenciar dos grupos, aquellas sin pérdidas renales de sodio y con pérdidas renales de sodio. Dentro del primer grupo, encontramos hiponatremias debidas a hemorragias, quemaduras y pérdidas gastrointestinales (diarreas, fistulas, obstrucción intestinal, íleo paralítico y vómitos). Aquellas que cursan con pérdidas renales de sodio, su causa más frecuente son los diuréticos del grupo tiazida. Se ha observado que hasta el 30% de los pacientes con hidroclorotiazida/clortalidona desarrollan hiponatremia (53). En el caso de la hiponatremia en relación a hipoaldosteronismo si o con déficit de glucocorticoideo (insuficiencia suprarrenal primaria) se va a acompañar de hiperpotasemia o niveles de

potasio en el límite alto de la normalidad, junto con acidosis metabólica. Por último, el síndrome pierde sal es una causa infrecuentes de hiponatremia hipovolémica; en un estudio retrospectivo reciente de 100 pacientes con hemorragia subaracnoidea e hiponatremia no se detectó ni un solo caso (54).

En los pacientes con nutrición artificial, la hiponatremia euvolémica mediada por ADH sea probablemente la etiología más frecuente. Entre otros motivos, por el tipo de paciente al que se prescribe este soporte nutricional. En el caso de la NP, la mayoría de los pacientes han sido sometidos previamente a cirugía abdominal (en la mayoría de los casos justificada por neoplasia digestiva) acompañada de náuseas, vómitos y dolor. Así como, de fármacos opiáceos para el control del dolor. En un estudio reciente prospectivo multicéntrico que evalúa la etiología de la hiponatremia en 142 pacientes con NP, la hiponatremia euvolémica fue la más frecuente (67,6%) siendo el SIADH la principal causa en un 42,4% seguida del estímulo fisiológico por la ADH en 25,2% de los pacientes. El hecho de que la hiponatremia relacionada por el estímulo fisiológico de la ADH mediado por el dolor y náusea/vómitos no se había descrito en estudios previos en población hospitalaria y pone en evidencia la importancia de la terapia analgésica y antiemética en estos pacientes. La frecuencia de hiponatremia euvolémica en este estudio fue superior a previos donde se había notificado una prevalencia del 43,5% frente al 67,6% de este último estudio. Esta discrepancia se ha atribuido al tipo de paciente con nutrición parenteral, en el cual el riesgo de presentar estímulos fisiológicos para la ADH es mayor (55).

Las diferentes etiologías de la hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral se detallan en la figura nº 6.

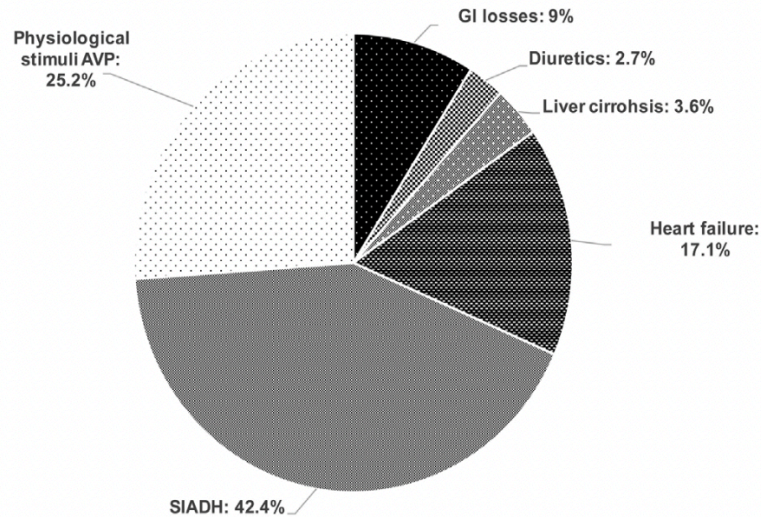


Figura nº 6: Descripción de etiología de hiponatremia en pacientes con NP (n=111). GI (gastrointestinal); AVP (Arginine Vasopressin); SIADH (Syn- drome Inappropriate Antidiuretic Hormone). (55)

En relación a las causas de SIADH en pacientes con nutrición parenteral se analizaron en la misma cohorte de pacientes del estudio previamente descrito siendo las causas principales de SIADH la enfermedad tumoral en un 55,3% de los pacientes, los fármacos en un 23,4% (antidepresivos, pregabalina, opiáceos), cuadros abdominales en 10,6% y enfermedad pulmonar en un 2,1%. (56)

En el caso de la NE, se trata de pacientes con alteración de la deglución habitualmente secundaria a patología neurológica de base (accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, hemorragia subaracnoidea, enfermedad degenerativa, etc.) y a patología neoplásica de cabeza y cuello tratada bien con cirugía o radioterapia (52). Hasta el momento en pacientes con nutrición enteral no se ha realizado un análisis acerca de la etiología de la hiponatremia.

3. Mortalidad y estancia media hospitalaria asociadas a hiponatremia

La hiponatremia se ha asociado con un incremento significativo de la morbilidad intrahospitalaria, a continuación, se describen los principales hallazgos en este contexto.

3.1 Mortalidad intrahospitalaria

En el caso de la hiponatremia grave ($\text{Na}^+ < 120\text{-}15 \text{ mmol/L}$), la mayor mortalidad observada (9,57–60) puede estar en relación tanto con el edema cerebral (57,61) como con el síndrome de desmielinización osmótica (SDO) que puede aparecer tras una corrección rápida de la hiponatremia crónica (59). Se ha demostrado una disminución de la mortalidad en aquellos pacientes con hiponatremia grave que presentan un incremento mínimo de 6 mmol/l y menor de 8-10 mmol/L en las primeras 24 horas de la corrección (60,62). Para lograrlo, se debe aplicar el tratamiento adecuado de forma precoz y monitorizar la respuesta al mismo. Con respecto a esto, Hoor et al, hallaron una menor mortalidad en los pacientes con hiponatremia grave que recibieron el tratamiento de forma correcta frente a aquellos que no recibieron tratamiento adecuado, 14 vs 36% ($p=0,04$) (24). Ayus et al, en 53 mujeres postmenopáusicas con hiponatremia crónica y encefalopatía hiponatrémica, observaron una reducción significativa de la mortalidad y secuelas neurológicas en el grupo que recibió tratamiento adecuado, frente al resto (63).

El SDO es un trastorno que se describió por primera vez en 1959; se trata de un cuadro poco frecuente siendo el 0,004%-0,56% de los ingresos hospitalarios por causa neurológica (64). Es potencial complicación de la sobre corrección rápida de una hiponatremia crónica con natremias por debajo de 115 mmol/L. Es poco frecuente si se monitoriza de forma estrecha las natremias y se evita la hipercorrección. Se estima que la hiponatremia es la patología que subyace a este cuadro en el 30-78% de los casos.

Por otro lado, existen factores de riesgo para el desarrollo de SDO como puede ser enfermedad hepática severa, hipopotasemia, el uso de diuréticos como tiazidas, el alcoholismo, la desnutrición y la hipoxia. Típicamente, existe un retraso de días o

semanas desde el momento de la corrección de la hiponatremia hasta la aparición de la sintomatología del síndrome de desmielinización osmótica. Los pacientes pueden presentar clínica muy variada; siendo las manifestaciones más comunes los cuadros de encefalopatía caracterizados por alteraciones del nivel de consciencia, delirium, alteraciones de la memoria o de la concentración. En otros casos el curso puede ser oligosintomático o asintomático (65). El diagnóstico de confirmación se obtendrá mediante una prueba de imagen, siendo la resonancia magnética la prueba con mayor sensibilidad. En cuanto al pronóstico, los primeros estudios en los años 80 reportaban una mortalidad del 90-100% de los casos, sin embargo, estudios más recientes describen una buena evolución hasta en el 33-50%. El hecho de que haya mejorado el pronóstico de esta patología es debido a múltiples factores que incluyen la detección precoz de SDO mediante resonancia magnética y a la mejora en los cuidados y tratamientos aplicados (64).

En pacientes con hiponatremia no grave (natremia > 125 mmol/L) e incluso en aquellos con hiponatremia leve (130-134 mmol/L), también se ha observado una mayor mortalidad, aunque con tasas inferiores a las de la hiponatremia grave. En un estudio prospectivo dirigido por Waikar et al, encontraron un incremento del riesgo de mortalidad en los pacientes con hiponatremia leve frente a los pacientes con natremias normales ajustando por edad, género y puntuación en el índice de Carlson (OR 1,37 [IC 95%: 1,23-1,52]). Además, observaron como este incremento de mortalidad se mantenía al año del alta hospitalaria (HR 1,35 [IC 95%: 1,28-1,43]) y a los cinco años del alta (HR 1,24 [IC 95%: 1,19-1,29]). En aquellos pacientes con hiponatremia persistente al alta, el riesgo de mortalidad fue mayor respecto a aquellos con normonatremia con una OR de 2,37 [IC 95%: 2,03-2,77] vs OR de 1,26 [IC 95%: 1,03-1,52] respectivamente (25).

Wald et al, en su estudio de cohortes, observaron un aumento del riesgo de mortalidad ajustado por edad, sexo, raza, servicio de hospitalización y comorbilidades, tanto en los pacientes con hiponatremia presente al ingreso (OR 1,52 [IC 95%: 1,36-1,69]) como en aquellos con hiponatremia adquirida durante la hospitalización (OR 1,66 [IC 95% 1,39-1,98]). Es importante resaltar que, hallaron una menor mortalidad en los pacientes con

natremia entre 138-142 mmol/l, intervalo que consideraron como nuevo rango de normonatremia(26).

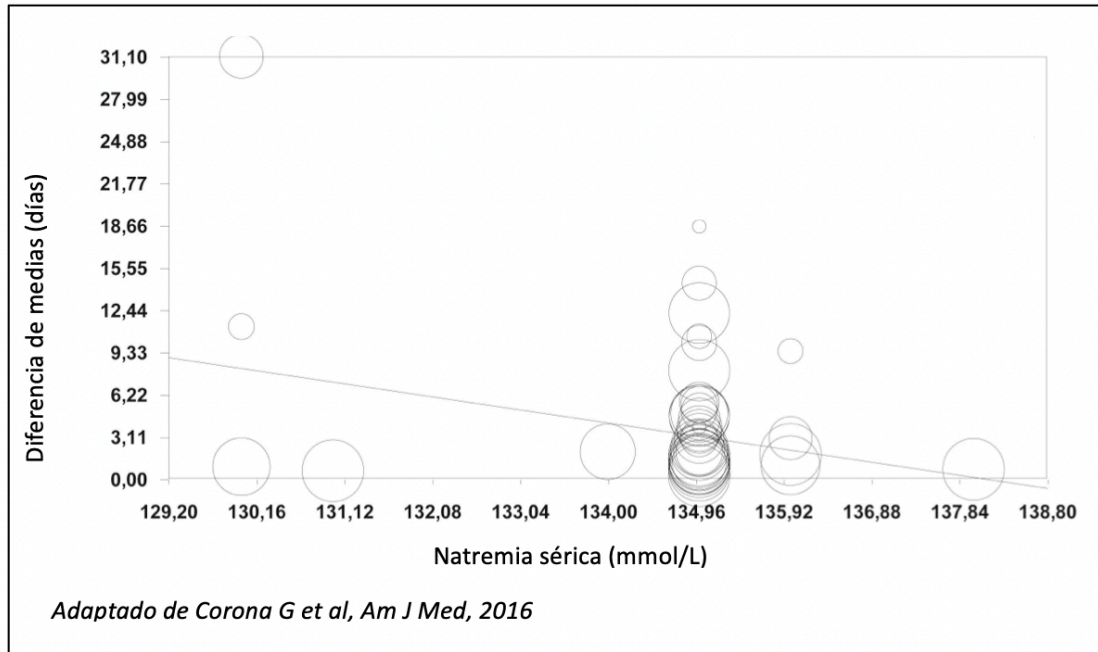


Figura nº 7: Relación entre nivel de natremia sérica y duración de hospitalización.

Posteriormente, definiendo hiponatremia como natremia inferior a 137 mmol/L, Balling et al. en un estudio retrospectivo con seguimiento durante 5 años, observaron una tasa de mortalidad significativamente superior en los pacientes con hiponatremia frente a lo que tenían natremias en rango de normalidad eunatrémicos (27,5% vs 17,7% al año y 79,3% vs 67,4% a los 5 años, $p < 0,001$). En este estudio, la presencia de hiponatremia se asoció a un mayor riesgo de mortalidad al año (HR 1,4 [IC 95%: 1,2-1,8]) y a los 5 años (HR 1,2 [IC 95%: 1,1-1,3]), independientemente de la edad, el género y otras comorbilidades (66).

En otro trabajo dirigido por Chawla et al, además de encontrar una mayor tasa de mortalidad en pacientes hiponatrémicos, observaron un incremento progresivo a medidas que la natremia descendía desde 134 a 120 mmol/L. Aunque, este aumento de mortalidad desaparecía con cifras inferiores a 120 mmol/L, llegando incluso a invertirse

la relación. Aquellos con natremia inferior a 120 mmol/L, se objetivó mayor presencia de encefalopatía hiponatrémica en los vivos frente a los fallecidos, así como una menor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson. No se constató ningún caso de SDO y el 75% de los pacientes de ambos grupos recibieron el tratamiento correcto. Debido a esto, los autores concluyeron que la mortalidad en presencia de hiponatremia estaba más influenciada por la enfermedad de base que por la gravedad de la alteración electrolítica (67).

Por otro lado, Corona et al realizaron un metaanálisis donde se observó como la hiponatremia se relacionaba con un incremento significativo del riesgo de mortalidad [RR 2,60 (IC 95%: 2,31-2,93), (p<0,0001)] ajustado por edad, sexo y diabetes. Este aumento de mortalidad fue más acentuado en pacientes con hiponatremia que presentaban un diagnóstico de infarto agudo de miocardio, infección pulmonar y cirrosis hepática. Al realizar un análisis de regresión múltiple, hallaron una correlación negativa entre la natremia y la mortalidad, ajustado por edad, sexo y diabetes, como se muestra en la figura nº 8. (28).

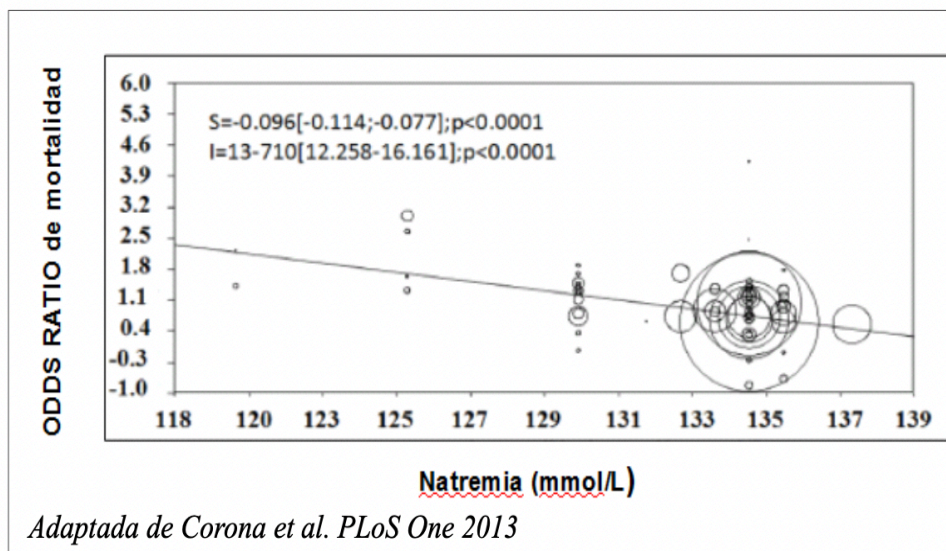


Figura nº 8: Asociación entre el nivel de natremia y la mortalidad intrahospitalaria, ajustada por edad, sexo y diabetes.

En la tabla nº 2 se describen los principales estudios que asocian un aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia en diferentes grados.

Tabla nº 2: Cronología de los principales estudios sobre mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiponatremia.

	Definición de hiponatremia (mmol/L)	Tamaño muestral	Tasa de mortalidad (%)	OR Mortalidad hiponatremia vs eunatremia
Tierney et al (1986) (57)	< 130	763	4,1	3,24 [IC 95%: 2,36-4,44]
Natkunam et al (1991) (58)	< 125	202	2,6	19,9 [IC 95%: 12,8-30,9]
Nzerue et al (2003) (59)	< 115	168	20	(-)
Clayton et al (2006) (60)	≤ 125	108	20	(-)
Gill et al (2006) (68)	< 125	104	27	3,73 [IC 95%: 1,66-8,38]
Hoorn et al (2006) (24)	< 125	74	19	(-)
Waikar et al (2009) (25)	< 135	98411	5,4	1,47 [IC 95%: 1,33-1,62]
Wald et al (2010) (26)	< 138	53236	3,4	1,72 [IC 95%: 1,51-1,97]
Chawla et al (2011) (67)	< 135	45693	6,1	2,76 [IC 95%: 2,62-2,90]

Recientemente, Cuesta et al, en un estudio prospectivo con 600 pacientes hospitalizados ha analizado la mortalidad asociada a la hiponatremia en pacientes con SIADH, comparado con el resto de tipos de hiponatremia. En este trabajo encontraron que la mortalidad fue mayor en los pacientes hiponatémicos frente a los eunatrémicos 9,1% vs 3,8% ($p < 0,001$). En concreto, la mortalidad en los pacientes por SIADH fue mayor 5,8% vs 3,8% ($p = 0,02$), con un incremento del riesgo de mortalidad hospitalaria de 1,76 veces frente a los pacientes con normonatremia ([IC 95%: 1,08-2,8], $p = 0,02$). En relación a la mortalidad en los diferentes tipos de hiponatremia, las tasas de mortalidad en hiponatremia hipovolémica (9,3%) y en hiponatremia hipervolémica (16,4%) fueron más elevadas en comparación con los pacientes con SIADH; siendo el estado de hipervolemia el que se asociaba a mayor riesgo de mortalidad en este estudio (50).

En el año 2020 la enfermedad por Coronavirus (COVID-19) fue declarada pandemia a nivel mundial. Han sido múltiples los trabajos publicados en los que la enfermedad por COVID-19 se ha asociado con varios síndromes clínicos, con alteraciones electrolíticas asociadas. Esta patología se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica

desencadenada por una elevación de citoquinas proinflamatorias como IL-6. Se ha postulado la asociación de la hiponatremia con esta reacción inflamatoria sistémica que actuaría como estímulo no osmótico para la producción de ADH. En un estudio prospectivo, publicado en 2021, en 799 pacientes hospitalizados con COVID-19 la presencia de hiponatremia al ingreso se detectó en hasta un 45,8% de los casos. Además, el riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaban hiponatremia fue hasta 3 veces superior que en los pacientes normonatremicos (12). Mas recientemente, un metaanálisis que incluye 52 estudios ha objetivado una prevalencia de hiponatremia en pacientes con COVID-19 del 25,8% con una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de hiponatremia y un mayor riesgo de mortalidad (OR 1,97 [IC 95%: 1,50-2,59]. Además, aquellos con hiponatremia presentaban hasta dos veces más riesgo de ingreso en una unidad de cuidados intensivos y de necesidad de ventilación mecánica, y por último presentaban un aumento significativo de hasta 5 veces la estancia hospitalaria (69).

Respecto a la mortalidad de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial, Gómez Hoyos et al. en un estudio multicéntrico a nivel nacional objetivaron una asociación entre la presencia de hiponatremia y mayor tasa de mortalidad ya que, hasta el 22,5% de los pacientes que fallecieron durante el estudio presentaban algún grado de hiponatremia frente al 9,8% en los pacientes que no fallecieron.

A su vez, en el análisis multivariante la hiponatremia se identificó como factor de riesgo independiente de mortalidad (figura nº 8, incrementándose aún más esta mortalidad en los pacientes con hiponatremia mantenida (definida como la presencia de hiponatremia en el 75% de las natremias) con una OR de 1,83 (70).

	Odds Ratio	IC 95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Hiponatremia	1,83	1,03	3,24	0,039
Sexo femenino	0,85	0,48	1,50	0,566
Edad	1,04	1,02	1,07	<0,001
Comorbilidades previas	1,75	0,94	3,23	0,075
Valoración global subjetiva	0,75	0,32	1,75	0,003
A (normonutrido)	2,32	1,08	4,98	0,509
B (desnutrición moderada)				0,031
C (desnutrición grave)				
Desnutrición por IMC	2,37	1,25	4,52	0,008
Duración de la NP	1,02	0,98	1,06	0,248
Complicaciones infecciosas	1,23	0,68	2,28	0,485
Complicaciones metabólicas	2,24	1,25	4,01	0,006

Tabla nº 3: Mortalidad intrahospitalaria. Análisis multivariante. Adaptada de Morbimortalidad asociada a hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral: Estudio multicéntrico. (70)

Con el fin de esclarecer el papel de la hiponatremia en la mortalidad, Tzoulis et al. realizaron un estudio de casos controles apareados. La tasa de mortalidad fue significativamente superior en los casos (pacientes con natremia < 128 mmol/L) frente a la de los controles normonatrémicos, 17,3% vs 1,7% ($p < 0,01$), con una OR de 11,89 [IC 95%: 2,75-51,51]. No se encontraron datos clínicos de encefalopatía hiponatrémica ni de SDO en ninguno de los 24 casos de pacientes fallecidos sin embargo, sí que se presentaban mayor gravedad de su enfermedad de base (71).

En sujetos con patologías asociadas a una mayor frecuencia de hiponatremia, también se ha objetivado un incremento de forma independiente del riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Entre ellas se encuentra la cirrosis hepática (30), la insuficiencia cardiaca (29,72,73), enfermedades neurológicas (74,75), o la neumonía (76). Sin embargo, en pacientes que presentan reagudización de una enfermedad pulmonar crónica la presencia de hiponatremia no se ha relacionado a una mayor mortalidad (40). En otro orden, en pacientes con nutrición parenteral, en el estudio retrospectivo de Gómez Hoyos et al, la presencia de hiponatremia frente a eunatremia se relacionó a mayor tasa de mortalidad (23,2% vs 11,8%), aunque solo la hiponatremia mantenida lo

hizo de manera independiente tras el ajuste por edad, sexo, IMC e índice de comorbilidad de Charson (OR 7,38 [IC 95%: 1,07 – 50,8]) (41).

Una vez comentados los estudios anteriores, se puede concluir que la hiponatremia se asocia a un incremento de mortalidad, aunque no está totalmente dilucidado su papel (factor de riesgo independiente vs marcador de gravedad de enfermedad subyacente). Para aclararlo, Hoorn et al. han postulado tres hipótesis no excluyentes entre si (77,78):

1. La hiponatremia refleja la gravedad de la enfermedad de base, contribuyendo menos en la mortalidad.
2. La hiponatremia podría ser causa directa de muerte.
3. La hiponatremia contribuye indirectamente al exceso de mortalidad a través de la disfunción orgánica que puede llegar a originar.

Según lo cual, Hoorn et al. proponen que la hiponatremia en algunos pacientes puede ser un simple marcador de gravedad y de alteración hemodinámica, como en el caso de la cirrosis hepática y de la insuficiencia cardiaca. De un modo opuesto, en otros pacientes la presencia de hiponatremia puede ser la causa principal de la muerte, como en el caso de la hiponatremia aguda con edema cerebral (77,78). Por el contrario, la tercera hipótesis es la más aceptada por diferentes autores, de esta forma se explica los numerosos estudios donde la hiponatremia actúa como factor de riesgo independiente de mortalidad (23–25,66,68). En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos no se han descrito de forma clara, aunque existen estudios experimentales que arrojan algún indicio. La presencia de hiponatremia, en modelos animales, puede reducir la contractilidad cardiaca mediante la inhibición de los canales de calcio del miocito (79), desarrollando una cardiomiopatía con fibrosis perivascular e intersticial (80) que empeora la tolerancia a la isquemia miocárdica por el incremento del estrés oxidativo (81). En otro trabajo se ha objetivado la relación entre los niveles bajos de natremia con la alteración de la función mitocondrial y la regulación del metabolismo del ATP, produciendo afectación a nivel cerebral (82). Asimismo, se ha observado que los niveles elevados de ADH en animales producen un descenso de mediadores proinflamatorios y del reclutamiento de neutrófilos, provocando cierto grado de inmunosupresión (83).

Finalmente, el efecto de la corrección de la hiponatremia no grave no está completamente aclarado. Ante la ausencia de estudios controlados aleatorizados, únicamente disponemos de un metaanálisis publicado en 2015, en él se analizaron 15 estudios (13816 pacientes). En él se observó una reducción del riesgo de mortalidad en los pacientes que presentaban incrementos de la natremia respecto a aquellos que no mejoraban, con una OR de 0,57 [IC 95% 0,40-0,81]. Además, se obtuvo mayor fuerza de asociación al incluirse solo los pacientes de 8 estudios en los que se definía la mejoría en la natremia como el alcanzar cifras mayores de 130 mmol/L (OR 0,51 [IC 95%: 0,31-0,86]. En sujetos de edad avanzada y con cifras menores de natremia la reducción de la mortalidad fue más acentuada (28).

3.2. Estancia media hospitalaria

Se han realizado varios estudios sobre la morbimortalidad asociada a la hiponatremia en los cuales se ha descrito una mayor estancia hospitalaria en los pacientes con esta alteración iónica (26,66,71,84–86).

En el estudio de Zilberberg et al, se objetivó una estancia hospitalaria significativamente mayor en pacientes con hiponatremia al ingreso frente aquellos eunatrémicos, $8,6 \pm 8,0$ vs $7,2 \pm 8,2$ días ($p < 0,001$). Al realizar el análisis multivariante ajustado por otros factores de confusión, detectaron un incremento de 1 día extra de hospitalización en los pacientes hiponatrémicos ($p < 0,001$) (84). Mas adelante, Wald et al, también observaron una estancia hospitalaria mayor en pacientes con natremias inferiores a 138 mmol/L frente a pacientes sin hiponatremia, con una OR de 1,64 [IC 95%: 1,60-1,68] ajustada por edad, género, raza e índice de comorbilidad de Charlson. Así mismo, detectaron una relación directa entre el empeoramiento de las cifras de natremia y el aumento de la estancia hospitalaria, con una OR ajustada de 3,46 [IC 95%: 3,01-3,98] para natremias inferiores a 127 mEq/L (26). Sin embargo, Callahan et al, a pesar de objetivar mayor duración de la estancia hospitalaria al comparar pacientes con hiponatremia respecto a pacientes sin hiponatremia (8 vs 6 días; $p < 0,001$), no hallaron diferencias entre hiponatremia al ingreso leve (129-134 mmol/L) y moderada (< 129 mmol/L) (86). En esta

misma línea, Amin et al, tras una regresión multivariante hallaron un incremento significativo de la duración del ingreso en pacientes con hiponatremia del 10,9% (85). Recientemente, en dos trabajos de Tzolulis et al y Balling et al, se ha objetivado un aumento significativo de la estancia media en los pacientes hiponatrémicos frente aquellos que presentaban normonatremias, de 4 y 2 días, respectivamente (66,71).

Por último, los hallazgos de todos estos estudios se han confirmado en un metaanálisis publicado en 2016, en el cual se han incluido 46 artículos con 3.940.042 pacientes. En él se ha observado como la presencia de hiponatremia se relaciona con una mayor duración de la hospitalización: 3,30 [IC 95%: 2,90-3,71] días de media, siendo mayor en hombres y en edad avanzada. Además se encontró una asociación negativa entre la natremia sérica y la duración de la hospitalización (87).

Respecto a la influencia de la hiponatremia sobre la estancia hospitalaria en pacientes con nutrición artificial, únicamente en pacientes con nutrición parenteral se ha objetivado un mayor incremento de la estancia hospitalaria en los que presentaban hiponatremia mantenida (75% de las natremias inferiores a 135 mmol/L) frente a los que no desarrollaron hiponatremia durante la NP, 33 vs 23,5 días ($p=0,001$) (41). A su vez, la hiponatremia se ha identificado como factor de riesgo independiente para una estancia hospitalaria mayor de 20 días (Tabla nº 4) (70).

En cuanto a los pacientes con nutrición enteral, hasta el momento no se ha analizado la relación de hiponatremia con la comorbilidad.

	Odds Ratio	IC 95%		Valor p
		Inferior	Superior	
Hiponatremia	1,83	1,15	2,91	0,010
Sexo femenino	0,96	0,63	1,46	0,842
Edad	0,99	0,98	1,01	0,477
Comorbilidades previas	1,54	0,91	2,61	0,107
Valoración global subjetiva	1,27	0,76	2,13	0,078
A (normonutruido)	0,70	0,40	1,23	0,360
B (desnutrición moderada)				0,217
C (desnutrición grave)				
Desnutrición por IMC	0,76	0,44	1,31	0,326
Duración de la NP	1,28	1,21	1,36	<0,001
Complicaciones infecciosas	2,49	1,51	4,11	<0,001
Complicaciones metabólicas	0,91	0,59	1,39	0,654

Tabla nº 4: Análisis multivariante de estancia hospitalaria ajustado por edad, sexo, estado nutricional, duración de la NP y complicaciones (64)

4. Manifestaciones clínicas de la hiponatremia:

La clínica neurológica es la principal forma de manifestación de la hiponatremia. Esta se produce en relación al edema cerebral que es inducido por el movimiento de agua al espacio intracelular (22). La clínica neurológica puede comprender desde manifestaciones inespecíficas como cefalea, letargia y confusión hasta cuadros más graves como la disminución del nivel de consciencia, coma, convulsiones y muerte (88). El grado de severidad de la hiponatremia y la velocidad de instauración de la misma van a condicionar la gravedad de la clínica neurológica. Una disminución rápida (en menos de 24-48 horas) y moderada (> 10 mmol/L) de la natremia, produce edema cerebral, con un incremento del volumen neuronal de hasta un 180%. Todo ello puede conducir a una herniación cerebral por la incapacidad de expansión cerebral en la cavidad craneal. Uno de los mecanismos que existen para contrarrestar esta situación es la activación de mecanismos de defensa inmediatos (extrusión de iones) que logran reducir el edema

cerebral pasadas las primeras 48 horas (89). Transcurrido este tiempo la hiponatremia se considera ya crónica

En el caso de la hiponatremia crónica, la clínica neurológica se caracteriza por ser de menor severidad debido a que se han completado los mecanismos de adaptación cerebral. El cuadro se va a caracterizar por una mayor inestabilidad en la marcha, caídas y deterioro cognitivo (90,91). Se ha objetivado que la corrección de la hiponatremia produce una mejoría de la inestabilidad de la marcha y de la capacidad cognitiva (90,92). Asimismo, la hiponatremia crónica se puede asociar con el desarrollo de osteoporosis (93). En este sentido, se ha observado una mayor incidencia de fractura en pacientes hiponatremicos que se ha relacionado con el mayor riesgo de caídas y de osteoporosis (94,95). Para concluir, en los últimos años se han realizado diversos estudios donde se ha observado una mayor frecuencia de hiponatremia grave en aquellos que previamente presentaban hiponatremia crónica (96).

5. Diagnostico diferencial y etiológico de la hiponatremia

5.1. Confirmación de la hiponatremia y de la cifra real de natremia

Una correcta valoración de la hiponatremia implica descartar aquellos procesos intercurrentes que pueden producir hiponatremias no verdaderas como es el caso de la hiponatremia traslocacional secundaria a hiperglucemia y la pseudohiponatremia que se puede producir en casos de hipertrigliceridemia, con cifras de triglicéridos superiores a 400 mg/dl. Para determinar la presencia de estas situaciones, la osmolalidad plasmática medida con el osmómetro tiene mucha utilidad, ya que la osmolalidad plasmática estará elevada en la hiponatremia traslocacional ($Osmp > 290 \text{ mOsmol/kg}$), normal en la pseudohiponatremia ($Osmp \text{ } 280\text{-}290 \text{ mOsmol/kg}$) y habitualmente disminuida en la hiponatremia verdadera ($Osmp < 280 \text{ mOsmol/kg}$) (97).

Posteriormente, es importante saber realizar las correcciones necesarias para conocer la cifra real de hiponatremia. Esto va a suceder en situaciones de hiperglucemia y de

hiper-/hipo-proteinemia, en los cuales es necesario corregirla por los niveles de glucosa y de proteínas totales séricas. El ajuste de natremia por glucemia se debe realizar añadiendo 1,6 mmol/L a la cifra de natremia sérica determinada por cada 100 mg/dl de glucemia superior a 100 mg/dl. Además, cuando la glucemia sobrepase la cifra de 400 mg/dl se añadirán 4 mmol/L en lugar de 1 mmol/L (98).

5.2. Clasificación del tipo de hiponatremia y diagnóstico etiológico

5.2.1 Valoración de la volemia

La clasificación correcta de la volemia clínica del paciente es un aspecto fundamental para lograr un correcto diagnóstico y por tanto la prescripción de un tratamiento adecuado.

Se requiere de la realización de un examen físico adecuado donde se pueden detectar signos que ayudan a diferenciar los diferentes estados de volemia. Dentro estos signos se encuentran: la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC), la presión venosa yugular (PVY), la tensión ocular (92) y signos de tercer espacio como la ascitis, edema pulmonar y edemas periféricos (valorables en ausencia de hipoalbuminemia moderada). Los hallazgos en la exploración física sugestivos de tercer espacio, si están presentes, orientaran hacia una hiponatremia hipervolémica. Sin embargo, cuando estos están ausentes y existe ortostatismo, hipotensión, PVY disminuida y FC elevada, estaremos ante una hiponatremia hipovolémica. En aquellas situaciones en las que no existen claros signos de hipovolemia y tampoco de tercer espacio, hablaremos de hiponatremia euvolémica. La tabla nº 5 muestra la clasificación del tipo de hiponatremia en base al examen físico de la volemia.

Tipo de hiponatremia	Hipervolémica	Hipovolémica	Euvolémica
Exploración física característica	TERCER ESPACIO (ascitis, edema pulmonar, edemas periféricos)	<ul style="list-style-type: none"> - PA disminuida - FC cardiaca elevada - Ortostatismo - Tensión ocular disminuida - PVY baja (onda del pulso por debajo del ángulo del esternón) 	AUSENCIA DE TERCER ESPACIO Y DE SIGNOS DE HIPOVOLEMICA

Tabla nº 5: Clasificación del tipo de hiponatremia en base al examen físico de la volemia clínica. Adaptada de Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo (52)

PA= Presión arterial; FC= Frecuencia cardiaca; PVY= Presión venosa yugular

Existen situaciones en las cuales resulta difícil diferenciar entre la hiponatremia hipovolémica y euvolémica. En estos casos, es de utilidad valorar la evolución de parámetros analíticos como son la urea y la creatinina (99).

De tal manera, que en los pacientes con hiponatremia hipovolémica se observa una relación inversa entre las cifras de natremia y los valores de urea y creatinina. De forma opuesta, en los pacientes con hiponatremia euvolemia, conforme descenden las cifras de sodio sérico también se reducen los niveles de urea y creatinina (92). El sodio en orina no es un marcador que pueda discernir el tipo de hiponatremia, únicamente diferencia entre hiponatremia hipovolémica por pérdidas renales o extrarrenales.

5.2.2. Datos de laboratorio e historia clínica

El diagnóstico completo de hiponatremia requiere la valoración de una serie de parámetros analíticos además de evaluar algunos datos importantes de la historia clínica.

Los parámetros analíticos más destacados son: la osmolalidad plasmática (OsmP), la osmolalidad urinaria (Osm U) y los iones (sodio y potasio) en una muestra aislada de orina. Como hemos comentado anteriormente, el valor de la osmolalidad plasmática es de utilidad en la detección de la hiponatremia traslocacional y de la pseudohiponatremia.

Por otro lado, el valor de la osmolalidad urinaria nos informa de manera indirecta acerca de los niveles de ADH, así que estará elevada en todos los pacientes con hiponatremia

salvo en aquellos en los cuales este la ADH suprimida como en la polidipsia primaria y en situaciones con baja ingesta de soluto.

Tanto la osmolalidad plasmática como la urinaria, junto al potasio sérico y urinario, son esenciales para el diagnóstico del hipoaldosteronismo mediante el cálculo del gradiente transtubular de potasio o GTTK (100).

En cuanto al sodio urinario, nos permite discernir entre hiponatremia hipovolémica por pérdidas renales (>20 mmol/L) y extrarrenales (< 20 mmol/L).

Además, es posible predecir el grado de respuesta al tratamiento con restricción hídrica (< 1 litro de líquidos) en el SIADH mediante los valores de sodio y potasio urinarios y séricos (101).

Por último, para el diagnóstico de SIADH en pacientes con hiponatremia euvolémica es necesario la determinación de cortisol basal y hormonas tiroideas (TSH y T4 Libre). Fundamentalmente el cortisol basal, debido a que se ha observado en un estudio prospectivo que hasta un 3,8% de los pacientes con hiponatremia euvolémica clasificados como SIADH fueron finalmente diagnosticados de insuficiencia suprarrenal secundaria (49). Por el contrario, la hiponatremia euvolémica secundaria a hipotiroidismo es infrecuente, sobre todo en pacientes con hipotiroidismo no grave (TSH < 100) (102).

En cuanto a la historia clínica, se debe recopilar antecedentes de neoplasia (tumores con producción ectópica de ADH), enfermedades pulmonares y neurológicas. Así como la toma de diuréticos (fundamentalmente del grupo de las tiazidas) y aquellos fármacos que produzcan una estimulación de la ADH (opiáceos, carbamacepina, fluoxetina ...). Finalmente, también es importante investigar acerca de cuadros compatibles con un tercer espacio (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico ...) y elevación fisiológica de la ADH (náuseas, vómitos, dolor y estrés post-cirugía).

5.2.3. Diagnostico etiológico de la hiponatremia

5.2.3.1 Hiponatremia hipervolémica

Entre las causas más frecuentes de hiponatremia hipervolémica se encuentran la insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal aguda y la cirrosis hepática. A continuación, comentamos cada una de ellas:

- **Insuficiencia cardiaca:** En este caso se produce un aumento de la secreción no osmótica de ADH en relación al descenso del volumen circulante efectivo y en respuesta al estímulo adrenérgico. Todo ello va a conducir hacia una retención hídrica y una hiponatremia secundaria (103).
- **Insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico:** En este caso, aunque se relacione la aparición de hiponatremia con el descenso del volumen circulante efectivo, el papel de la secreción no osmótica de ADH no está bien documentado. La incidencia de hiponatremia en el síndrome nefrótico es baja, probablemente relacionado a que mantiene una función renal conservada. Sin embargo, la sobrecarga de volumen inhibe la secreción de ADH, con un descenso de albumina marcado que puede conducir hacia un descenso del volumen circulante efectivo (97).
- **Cirrosis hepática:** en los casos de cirrosis avanzada la hiponatremia es frecuente, pero no suele aparecer si no está presente el componente de ascitis (104). Su desarrollo se asocia a la hipertensión portal y a la vasodilatación de la circulación esplácnica (105). Debido a esto, el volumen circulante efectivo desciende y, por tanto, aumenta la actividad del SRAA, del sistema nervioso simpático, y de la liberación no osmótica de ADH (considerado también principal mediador en la aparición de hiponatremia).

5.2.3.2 Hiponatremia hipovolémica

En el caso de la hiponatremia hipovolémica, existe una pérdida de sodio con una mayor reabsorción renal de agua que de sodio. Las causas de este tipo de hiponatremia se van a diferenciar en función del origen de la pérdida de sodio, renal o extrarrenal.

- **Hiponatremia hipovolémica con pérdidas extrarrenales de sodio:** existe una pérdida de sodio a nivel extrarrenal que se asocia a un aumento de secreción de ADH en respuesta al descenso del VCE. En la mayoría de las ocasiones, en el desarrollo influye la reposición de volumen con líquidos hipotónicos.

Las principales etiologías son:

- **Perdidas gastrointestinales:**
 - Diarrea
 - Vómitos
 - Fistulas intestinales
 - Íleo paralítico
 - Pancreatitis
- **Hemorragia**
- **Quemaduras**

Hiponatremia hipovolémica con pérdidas renales de sodio:

-Uso de diuréticos:

- Tiazidas: Se trata de los diuréticos que con mayor frecuencia producen hiponatremia. En cuanto al mecanismo de producción, se ha postulado que estos fármacos producen una reducción de la capacidad de dilución del túbulo distal, un aumento de secreción no osmótica de ADH vía barorreceptor por la depleción de volumen, y por la entrada de sodio al interior de las células secundaria a la pérdida de potasio (106). En estudios se ha observado que aproximadamente el 30% de los pacientes con tiazidas desarrollan hiponatremia (53), con un tiempo variable desde el inicio del tratamiento (107), siendo en general más frecuente en mujeres de edad avanzada (108).

- Diuréticos de asa: se trata de una causa poco frecuente de hiponatremia ya que su mecanismo de acción consiste en el bloqueo en la reabsorción de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, con lo que se facilita la eliminación de agua y no interfiere con el mecanismo de dilución renal en los segmentos distales de la nefrona. En otro sentido, cuando desciende el VCE, estos fármacos permiten la reabsorción de sodio en el túbulo distal y de agua en el túbulo colector. Se ha realizado una revisión sobre hiponatremias asociadas a diuréticos y tan solo en el 8% estaba presente un diurético de asa sin que se pudiera establecer causalidad (no se descartaban otras causas como la insuficiencia cardiaca ...). Además suele aparecer tras varios meses de tratamiento (107).

-Hipoaldosteronismo (acidosis tubular renal tipo IV): se caracteriza por la presencia de hiperpotasemia o niveles potasio en el límite alto de la normalidad junto con acidosis metabólica. Es considerado causa poco frecuente de hiponatremia, pero se debe de tener en cuenta que es una patología frecuentemente infradiagnosticada.

En estudios en pacientes hospitalizados se ha detectado hasta en un 3,8% de los pacientes (109). Un correcto diagnóstico requiere descartar la insuficiencia suprarrenal primaria (ISP 1º). Posteriormente, se debe calcular el gradiente transtubular de potasio (GTTK) mediante la fórmula: $(\text{potasio urinario (KU)} \times \text{Osmolalidad plasmática (OsmP)}) / (\text{Osmolalidad urinaria (OsmU)} \times \text{potasio sérico (KS)})$. Valores resultantes inferiores a 5 confirman que existe disfunción del receptor mineralcorticoide. En el caso de que no se produzca un incremento del GTTK tras la administración de 0,05 de fludrocortisona sugiere una resistencia del receptor mineralcorticoide. Por el contrario, el aumento del GGTK indica un déficit de aldosterona (100).

En cuanto al origen del hipoaldosteronismo, se puede catalogar como primario con renina elevada (fármacos inhibidores del SRAA, heparina...) o secundario con cifras de renina bajas (AINEs, nefropatía diabética ...).

-Insuficiencia suprarrenal primaria: en esta patología se produce un déficit de glucocorticoide y mineralcorticoide por lo que se presenta como una hiponatremia hipovolémica con hiperpotasemia y acidosis metabólica. Para su diagnóstico es preciso

determinar una cifra de cortisol basal baja (cortisol basal < 5 mcg/dl) y/o pico de cortisol tras estímulo con ACTH < 18 mcg/dl, junto con cifras elevadas de ACTH plasmática.

-Síndrome pierde sal cerebral: este cuadro se ha descrito en hemorragias subaracnoideas, daño cerebral o procedimientos neuroquirúrgicos. Se ha atribuido un descenso de reabsorción renal de sodio en el túbulo proximal como elemento inicial, acompañado de un aumento en la excreción de ácido úrico y urea. Se produciría una estimulación de la secreción de ADH derivada de la depleción de volumen asociada a la pérdida renal de sodio. En la actualidad, se trata de una causa atípica de hiponatremia hipovolémica. En un estudio prospectivo de 100 pacientes con hemorragia subaracnoidea e hiponatremia, no se detectó ningún caso (54).

5.2.3.3 Hiponatremia euvolémica

Se trata del tipo de hiponatremia más común en la población hospitalaria, con una frecuencia de un 43-48% (48,49). En este caso, siempre se produce un exceso de agua corporal total.

Una de las causas principales es la mediada por ADH o “familia ADH”, en la que se produce una hipersecreción no osmótica de ADH no mediada por estímulo de barorreceptores.

Otras causas de hiponatremia euvolémica no mediada por la secreción no osmótica de la ADH son la polidipsia primaria, baja ingesta de soluto, tiazidas, intoxicación aguda por agua, hipotiroidismo grave.

- Hiponatremia euvolémica mediada por ADH: en este caso, aunque existe una hipoosmolaridad osmótica, esta no tiene capacidad suficiente para inhibir la secreción de ADH. La elevación de los niveles de ADH, a través de su unión al receptor V2, condiciona un incremento de canales de acuaporina 2 en la membrana apical del túbulo colector, con la correspondiente reabsorción de agua. Una vez alcanzado un suficiente número de canales de acuaporina 2, la osmolalidad del túbulo colector distal entra en equilibrio con la de la medula

renal (110). Por lo que podemos decir que, la osmolalidad urinaria refleja de forma directa la osmolalidad de la medula renal, y de forma indirecta nos informa de los niveles de ADH circulantes. En el caso de una hiponatremia euvolémica mediada por ADH la osmolalidad urinaria será inapropiadamente elevada (> 100 mOsm/kg) para la baja osmolalidad que existe el plasma, junto con un sodio urinario > 40 mEq/L (con aporte de soluto suficiente) (111,112).

1. **Hiponatremia inducida por estímulos fisiológicos de la ADH (postcirugía, dolor, náuseas/vómitos, estrés):** se trata de fuertes estímulos para la secreción de ADH. En situaciones donde el incremento de la secreción es debido al dolor, esta liberación de ADH se produce fundamentalmente a través de la porción parvocelular (113).
2. **Déficit de ACTH (insuficiencia suprarrenal secundaria):** a diferencia de la ISP 1º, el VCE permanece normal ya que la secreción de aldosterona, controlada por el SRAA, no se altera. Se produce un aumento de la secreción de la CRH (y también de la ADH), en la porción parvocelular del núcleo paraventricular medial del hipotálamo ,como consecuencia de la reducción del feedback negativo del cortisol sobre el hipotálamo (7,8). De ahí que el cuadro clínico que se genera es semejante al SIADH y puede infradiagnosticarse. En un estudio prospectivo recientemente publicado en un hospital de Irlanda, se diagnosticaron de déficit de ACTH el 3,8% de hiponatremias euvolémicas inicialmente consideradas SIADH (50). Si este déficit de ACTH se acompaña de un déficit parvocelular hipotalámico, no se originará hiponatremia. El diagnostico se realiza con un cortisol basal < 5 mcg/dl y/o < 18 mcg/dl tras estímulo con ACTH o hipoglucemia insulínica, junto a una ACTH baja o inadecuadamente normal. La hipoglucemia insulínica esta contraindicada en aquellos casos en los cuales se sospecha un déficit de ACTH agudo (hemorragia subaracnoidea, traumatismo cráneo-encefálico, neurocirugía...). Además, el test de ACTH no es valorable ya que no existe atrofia cortical. En estos casos se podría considerar

- un posible déficit de ACTH ante la presencia de un cortisol basal < 10 mcg/dl al considerarse infrafisiológico con la situación de estrés (54).
3. **Hiponatremia euvolémica por tiazidas:** se da lugar en aquellos casos en los que predomina la acción de la ADH por estímulo de la tiazida, sobre el déficit de VCE causado por la pérdida renal de sodio (114). Asimismo, los pacientes con diuréticos pueden tener un SIADH de base, que no se podrá diagnosticar hasta que no se retire el diurético (97).
 4. **Hipotiroidismo grave:** se trata de una causa poco frecuente de hiponatremia. Solamente en aquellos casos en los que existe un hipotiroidismo grave y criterios de coma mixedematoso van a poder producir hiponatremias euvolémicas ante la dificultad de excreción de agua (115,116). Se ha postulado que la reducción de la excreción de agua podría deberse a la alteración de la perfusión renal secundaria al descenso de volumen de eyección cardiaco y la resistencia vascular periférica, con el estímulo secundario de la ADH. Se ha descrito en un estudio que por cada aumento de 1 mUI de TSH, el descenso de la natremia solo era de 0,14 mmol/L (102)
 5. **Secreción inadecuada de ADH (SIADH):** es la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica (48) y en la población general hospitalaria es el motivo más frecuente de hiponatremia (51). El diagnóstico de esta patología es un diagnóstico de exclusión, descartando previamente la toma de diuréticos en las 48 horas previas, la presencia de insuficiencia renal o de estímulos de liberación no osmótica de ADH (náuseas, vómitos y/o dolores no controlados), el déficit de ACTH y un hipotiroidismo grave. Los criterios diagnósticos descritos en 1967 por Bartter y Schwartz están detallados en la tabla nº 6 (117). En cuanto al origen del SIADH, este puede ser muy diverso, estando resumidas sus múltiples causas en la tabla nº 7.

Tabla nº 6: Criterios diagnósticos del SIADH

Osmolalidad plasmática < 275 mOsm/kg
Osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada (> 100 mOsm/kg con función renal normal)
Euvolemia clínica (ausencia de signos de hipovolemia o hipervolemia)
Sodio urinario > 20-30 mmol/L (si ingesta adecuada de soluto)
Ausencia de otras causas de hiponatremia euvolémica: déficit de ACTH, hipotiroidismo
Función renal normal, con ausencia de uso de diuréticos, particularmente de tiazidas

Adaptado de Verbalis et al, American J Med, 2013.

Tabla nº 7: Etiología del SIADH

Neoplásico	<ul style="list-style-type: none">• Pulmonares y mediastínicos (carcinoma broncogénico, timoma, mesotelioma)• Extratorácicos (tracto gastrointestinal, páncreas, genitourinario, orofaringe, leucemia/linfoma, sarcoma)
Pulmonar	<ul style="list-style-type: none">• Infecciones (neumonía, absceso, aspergilosis, tuberculosis)• Trastornos mecánicos y ventilatorios (insuficiencia respiratoria, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, asma, ventilación mecánica a presión positiva, aumento presión intraabdominal)
Neurológico	<ul style="list-style-type: none">• Masas (tumores, abscesos, hematomas)• Enfermedades degenerativas desmielinizantes (Guillain-Barré, lesiones medulares, esclerosis múltiple)• Enfermedades inflamatorias (encefalitis, meningitis, lupus, porfiria aguda intermitente)• Otros (hemorragia subaracnoidea, traumatismo craneal, psicosis aguda, delirium tremens, hidrocefalia, lesión tallo hipofisario)
Farmacológico	<ul style="list-style-type: none">• Efectos renales y/o potenciación efectos antidiuréticos de la ADH (desmopresina, oxitocina, inhibidores síntesis de prostaglandinas)• Estimulación de la liberación de ADH (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos)

	<ul style="list-style-type: none"> • Acciones mixtas o inciertas (inhibidores de la enzima convertora de la angiotensina, clorpropamida, carbamacepina y oxcarbazepina, anti-psicóticos, inhibidores de la recaptación de serotonina, ciclofosfamida, omeprazol, vincristina)
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Senil • Síndrome de inmunodeficiencia adquirida • Idiopático

6. **Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (NSIAD):**

trastorno genético motivado por una mutación en el gen del receptor de la ADH tipo 2 (AVPR2), que conduce a una activación constante del V2 en las células del túbulo colector renal. Se debe pensar en en aquellos pacientes jóvenes con criterios diagnósticos de SIADH que presenten niveles bajos o indetectables de ADH. El diagnóstico certero se logra con el hallazgo de una mutación en el gen AVPR2 (118).

- **Otras causas de hiponatremia euvolémica:**

7. **Polidipsia primaria:** es poco frecuente que solo una ingesta excesiva de agua motive una hiponatremia cuando la función renal esta conservada. Los pacientes con esta patología suelen presentar natremias en el rango bajo de la normalidad, o discretamente inferiores a 135 mmol/L, en tanto que la baja tonicidad del plasma continúe inhibiendo la secreción de ADH y se compense con poliuria. Aunque, estos pacientes podrán desarrollar una hiponatremia de forma marcada en el caso de que la ingesta excesiva de agua se asocie con un bajo aporte de solutos (sal, proteínas...) (4) o de un aumento en la secreción de ADH secundario a estímulos no osmóticos (dolor, náusea, estrés, fármacos, psicosis aguda, tiazidas ...). Del mismo modo, puede aparecer hiponatremia transitoria en situaciones de polidipsia de grandes cantidades de líquido (> 1000 ml/h) en un

tiempo limitado ya que, aunque la capacidad de excreción renal de agua puede alcanzar los 20 litros/día, no suele poder exceder de 800-1000 ml. Por lo común, en los pacientes con polidipsia primaria el NaU es menor de 20 mmol/L, incluso de 10 mmol/L, y la OsmU menor de 100 mOsm/Kg (97).

8. **Intoxicación aguda de agua:** el mecanismo de desarrollo de la hiponatremia es superponible al comentado en la polidipsia primaria. Se puede producir en situaciones como por ejemplo una intoxicación enólica por excesivo consumo de litros de cerveza o en las preparaciones para colonoscopia. La gravedad de la hiponatremia la indicara la velocidad de descenso de la natremia al igual que la persistencia de agua en el tracto gastrointestinal que pueda provocar un empeoramiento. En estas situaciones la natremia de una gasometría arterial es más precisa (el sodio se diluye primero en sangre arterial) (119). En general encontraremos el NaU por debajo de 20 mmol/L y la OsmU inferior a 100 mOsm/Kg, sin embargo, pueden estar más elevados debido al estímulo de ADH inducido por la náusea o distensión gástrica.
9. **Baja ingesta de soluto:** un paciente con bajo aporte de sal desarrollara hiponatremia si no dispone del suficiente soluto en la medula renal para eliminar todo el líquido aportado, en ausencia de pérdidas corporales de sodio o una elevación no osmótica de la ADH. En un riñón normal, para que la nefrona pueda eliminar 1 litro de agua se necesitan al menos 60 mOsm de soluto (4). Normalmente, en estos casos, el NaU suele ser < 20 mmol/L y la OsmU < 100 mOsm/kg.

Finalmente, en la tabla número 8 se resume el diagnóstico diferencial de las causas de hiponatremia en pacientes con nutrición artificial, con algunas peculiaridades añadidas a lo ya previamente comentado en la población general (120).

Tabla nº 8: Diagnóstico diferencial de la etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial.

Tipo de hiponatremia	Etiología de la hiponatremia	
Hipovolémica	NaU (mmol/L) > 20	NaU (mmol/L) < 20
	Diuréticos IS 1ª (Enfermedad de Addison) Hipoaldosteronismo (KS elevado o en límite alto): tras descartar Addison, GTTK (OsmP/OsmU x KU/KS) <5	Pérdidas gastrointestinales (diarrea, fístulas, ileostomía...)
Euvolémica	OsmU (mOsmol/kg) > 100	OsmU (mOsmol/kg) < 100
	Elevación fisiológica de la ADH por náusea/dolor/estrés post-cirugía Hipotiroidismo grave (TSH >100) Déficit de ACTH o IS 2º SIADH tras descartar los diagnósticos previos y presentar NaU > 40 mmol/L	Polidipsia primaria Bajo aporte de sodio
Hipervolémica	Síndrome nefrótico Insuficiencia renal oligo-anúrica Cirrosis Hepática con ascitis Insuficiencia cardíaca congestiva	

NaU (sodio urinario), IS (insuficiencia suprarrenal), OsmP (Osmolalidad plasmática), OsmU (Osmolalidad Urinaria), KU (potasio urinario), KS (potasio sérico), ADH (hormona antidiurética), ACTH (hormona corticotropa), TSH (hormona tiroidea), SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH), GTTK (Gradiente transtubular de Potasio)

6. Tratamiento de la hiponatremia

La presencia o ausencia de clínica neurológica grave determinará el objetivo del tratamiento de la hiponatremia mediante dos tipos de abordajes.

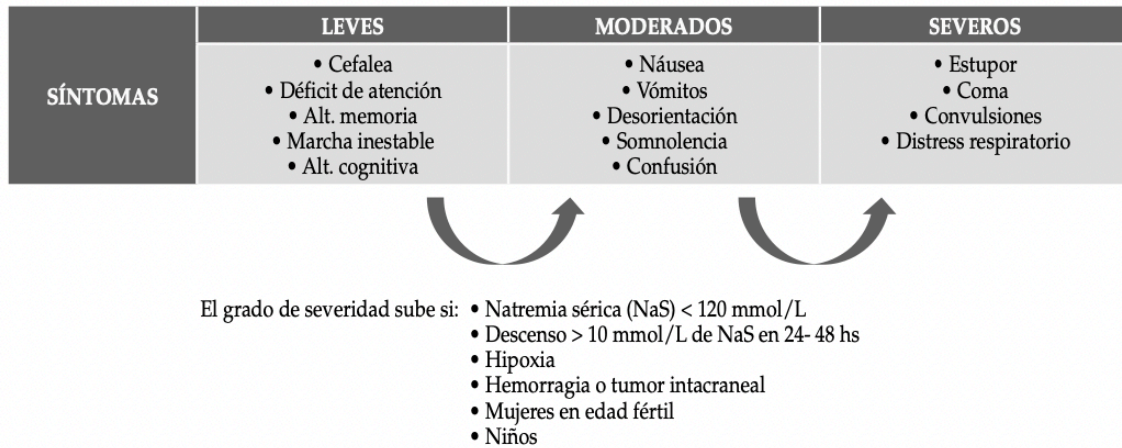
Por tanto, la valoración de la clínica neurológica del paciente se debe realizar en primer lugar.

Como se ha comentado previamente los objetivos variaran en función de la clínica neurológica, de este modo en pacientes con hiponatremia grave (disminución del nivel de consciencia, convulsiones...), el principal objetivo es revertir la clínica neurológica del paciente. Pero en el caso de que no exista clínica neurológica grave, el fin último será corregir la hiponatremia (97,98).

Otro punto a tener en cuenta, es que pueden confluír otros factores que por sí solos incrementan la gravedad de la hiponatremia, es decir, su presencia hace que una hiponatremia con clínica neurológica leve pase a ser moderada, y de moderada a grave. Estos factores son: hiponatremia aguda (duración < 48 horas), hipoxemia, lesión cerebral expansiva, NaS < 120 mmol/L (54,97).

En la figura nº 9 se refleja la diferente sintomatología neurológica asociada a la hiponatremia y su gravedad (92).

Figura nº 9: Clasificación de la clínica neurológica en pacientes con hiponatremia.



Adaptada de Runkle I et al. Reviews in Clinical Gerontology 2015.

Una corrección eficaz de la hiponatremia se alcanzara si se administra un tratamiento adecuado, es decir, ajustado al tipo (hipovolémica, euvolémica o hipervolémica) y etiología de la misma (97,98).

Por ello, para seleccionar la terapia más adecuada se debe valorar la volemia del paciente, así como los datos de la historia clínica y las determinaciones del estudio analítico (función renal, iones y osmolalidad en sangre y orina, cortisol, TSH).

El uso de fórmulas de cálculo de déficit de sodio para el tratamiento de la hiponatremia puede inducir errores en el tratamiento y por tanto no se recomienda su empleo de forma general.

Esto se comprende ya que, en la gran mayoría de los casos la hiponatremia es producida por una alteración del metabolismo del agua (105,121).

6.1. Límites de corrección de la hiponatremia

Un aspecto fundamental a la hora de iniciar el tratamiento de la hiponatremia es el objetivo de corrección de la natremia en las primeras 24 – 48 horas, que variará en función de la velocidad de instauración de la misma y de la existencia de factores de riesgo para el síndrome de desmielinización osmótica (SDO).

En el caso de la hiponatremia aguda (duración inferior a 24-48 horas), no hay límite de corrección de la natremia (98).

Por el contrario, en los pacientes con hiponatremia crónica (duración mayor de 48 horas o desconocida), se debe limitar el incremento por el riesgo de desarrollo de SDO.

En la patogénesis de SDO se ha relacionado la disminución de la capacidad de adaptación cerebral ante un aumento marcado de osmolalidad.

Como se ha comentado anteriormente, en una hiponatremia con baja tonicidad plasmática se produce la salida de electrolitos y osmolitos orgánicos de las células (inositol, glutamato, taurina ...) que arrastran el agua, de esta forma se logra reducir el edema cerebral (122). Debido a esto, el paso rápido hacia la hipertonicidad del plasma puede conducir a una deshidratación y muerte celular de los oligodendrocitos, con rotura funcional de la barrera hematoencefálica y entrada de proteínas activadas del complemento que producen un daño celular secundario con mielinolisis (123).

Se ha observado, en modelos animales, que las regiones cerebrales con mayor lentitud en la recuperación de osmolitos son las que con mayor frecuencia se afectan por SDO (como por ejemplo la protuberancia) (124).

El SDO se localiza en la región pontina en el 80-90% de los casos, siendo el resto de localización extrapontina. Para realizar el diagnóstico de SDO solo nos podemos servir de la clínica ya que, las lesiones desmielinizantes no son visibles en la resonancia magnética hasta pasadas las 4 semanas. El cuadro característico es la aparición de clínica neurológica (tetraparesia, parálisis pseudobulbar, ataxia, confusión, disfagia, disartria, alteraciones pupilares, crisis comiciales...) transcurridos 2-6 días de la hipercorrección de la natremia, tras un periodo inicial de mejoría. Las lesiones son habitualmente irreversibles.

El límite de corrección de una hiponatremia crónica se recomienda establecer en función de la presencia o no de factores de riesgo para SDO (ver tabla nº 9) (125).

Tabla nº 9: Factores de riesgo de desarrollo de síndrome de desmielinización osmótica con la corrección de una hiponatremia crónica

-Natremia sérica < 105 mmol/L
-Hipopotasemia (potasio sérico < 3.5 mmol/L)
-Alcoholismo
-Malnutrición
-Insuficiencia hepática avanzada

El riesgo de desarrollo de SDO se asocia la cuantía del incremento de natremia a las 24 y 48 horas, pero no con el incremento en las primeras 6 horas, ni tampoco con el tipo de tratamiento administrado.

Al revisar los casos de SDO publicados, se ha observado como en el 50% de los casos el incremento de la natremia fue mayor de 25 mmol/L en 48 horas y en la mayoría, superior a 12 mmol/L, en las primeras 24 horas (126).

Las recomendaciones más recientes de los límites de corrección a partir de los cuales se considera “hipercorrección de la hiponatremia” se recogen en la tabla nº10 (98).

Tabla nº 10: Límites y objetivos de corrección de la hiponatremia en las primeras 24-48 horas del inicio de tratamiento.

Tipo de hiponatremia	Objetivos de corrección	Límites de corrección
Hiponatremia aguda (duración < 24-48 horas)	Reducir clínica neurológica (mínimo 4-6 mmol)	No hay límite
Hiponatremia crónica (duración > 24-48 horas o desconocida) CON algún factor de riesgo de SDO	4 – 6 mmol cada 24 horas	8 mmol cada 24 horas
Hiponatremia crónica (duración > 24-48 horas o desconocida) SIN factores de riesgo de SDO	4 – 8 mmol cada 24 horas	10 – 12 mmol cada 24 horas 18 mmol cada 48 horas

SDO= *síndrome de desmielinización osmótica*

En el caso de producirse una corrección excesiva de la natremia, está indicado descender la natremia hasta el límite preestablecido, al objetivarse prevención de SDO en estudios experimentales con animales (127).

Para lograr este descenso, se recomienda administrar suero glucosado al 5% (3 ml/kg/hora) y desmopresina (2-4 mcg cada 8 horas), hasta lograr el descenso buscado, con controles de natremia cada 3 horas (98).

Otra de las medidas recomendadas, es la suspensión temporal del tratamiento activo de la hiponatremia cuando se hayan alcanzado los objetivos de ascenso diarios en las primeras 24 horas, asociando incluso desmopresina cada 6-8 horas para reducir la acuarexis y frenar el ascenso. De esta forma, se previene una posible hipercorrección (98).

6.2. Tratamiento de la hiponatremia grave

Ante una hiponatremia grave (clínica neurológica grave o clínica moderada + NaS < 120 mmol/L, duración < 48 horas, hipoxemia o lesión cerebral expansiva) el tratamiento debe ser precoz, y su principal finalidad es restablecer la sintomatología neurológica mediante la reducción del edema cerebral. Se ha demostrado que una elevación discreta de la natremia, de aproximadamente 4 a 6 mmol/L, reduce el edema cerebral hasta un 50%. Para lograr esto, es preciso iniciar el tratamiento con una solución que presente la suficiente osmolaridad (solución salina hipertónica al 3 %) para desplazar el agua del espacio intracelular al extracelular (128). La forma de administración de la solución hipertónica puede ser mediante bolos (100 ml cada 10 minutos con un máximo de 3 bolos) o en perfusión continua (ritmo de 0,5 a 2 ml/kg/h, en función de la gravedad) (54,98,129). En un estudio prospectivo reciente, con 50 pacientes con hiponatremia grave por SIADH se objetivo que , el uso de hasta dos bolos de 100 ml de solución salina hipertónica frente a la perfusión continua con 20 ml/h, incrementaba de forma más rápida la natremia a las 6 horas de tratamiento junto con una mejoría del nivel de conciencia (130). Por otro lado, en el estudio SALSA se observó similar tasa de eficacia

pero con menor necesidad de medidas correctoras con el uso de bolos de SSH3% a dosis de 2-4 ml/kg en 20-40 minutos frente a la estrategia de perfusión continua a dosis de 0,5-1 ml/kg/h , en pacientes con natremia inferior a 125 mmol/L (131).

Mientras se administra la solución hipertónica se debe mantener monitorizado tanto la clínica neurológica como los niveles de natremia mediante controles seriados cada 2 horas, suspendiéndose tras obtener una mejoría significativa de la clínica neurológica y/o un incremento en la natremia igual o superior a 6 mmol/L. Tras lo cual, se aconseja medir la natremias cada 6-8 horas y a las 24 horas post-retirada para detectar un redescenso o hipercorrección.

No se debe comenzar ningún tratamiento que sea capaz de incrementar aún más la natremia durante la administración de la solución salina hipertónica al 3% ni en las primeras 24 horas post-retirada (54). A este respecto, existen excepciones como los pacientes con hiponatremia hipervolémica, en los que se deberá iniciar tratamiento con furosemida durante y tras la retirada de la solución salina hipertónica; así como la presencia de una hipopotasemia moderada, donde será necesario reponer el potasio, y en el caso de la insuficiencia suprarrenal, en el que se debe administrar corticoterapia.

Transcurridas las primeras 24 horas, tras mejorar la clínica neurológica y lograr los objetivos de ascenso (ver tabla nº 10), se iniciará el manejo de la hiponatremia no grave, que se detalla a continuación.

6.3. Tratamiento de la hiponatremia no grave

En pacientes sin clínica neurológica grave, el tratamiento debe enfocarse en base al tipo de hiponatremia (hipovolémica, hipervolémica y euvolémica) denominado tratamiento adecuado. El empleo del tratamiento adecuado en pacientes con nutrición parenteral e hiponatremia ha demostrado eficacia, alcanzando la eunatremia en el 71,4 % de los pacientes que recibieron tratamiento adecuado frente al 45,9 % de pacientes en los que el tratamiento no se ajustó al tipo ni a la etiología de la hiponatremia ($p= 0,014$) (132). Por otra parte, en estos pacientes sin hiponatremia grave también deben respetarse los

límites y objetivos de incremento de natremia citados previamente (97,98) (tabla nº 10). En todos los casos se deben seguir las medidas de prevención y tratamiento de la hipercorrección si se precisa, como se detalla en el apartado 6.1. La finalidad de este tratamiento es alcanzar y mantener la eunatremia, y si no es posible, evitar el empeoramiento o el desarrollo de hiponatremia grave.

6.3.1. Tratamiento de la hiponatremia hipovolémica

La medida más importante en este tipo de hiponatremia es la reposición de la volemia mediante solución salina isotónica, expansores del plasma y hemoconcentrados si hemorragia.

En el caso de que la reposición de la volemia se realice mediante la administración de solución salina isotónica, es importante asegurar un aporte suficiente de esta para restituir la volemia. Este hecho ha sido analizado recientemente por Ruiz-Sánchez et al. que ha observado una asociación directamente proporcional entre la cantidad de solución salina aportada y el incremento de la natremia a las 24 horas del inicio de la infusión; con incrementos de natremia entre 4-7 mmol/L manteniendo un ritmo de administración de solución salina entre 23 y 30 ml/Kg/día (133) .

Así se logra inhibir la secreción de ADH inducida por el estímulo barorreceptor, y el exceso relativo de agua se corrige por sí mismo mediante un aumento espontáneo de acuaresis. Cada 24-48 horas se debe reevaluar la volemia y cifras de natremia para reajustar la pauta elegida de expansión de volumen (98).

Así mismo, cobra importancia la etiología por si se requiere una terapia específica (98), por ejemplo:

- i. **Uso de diuréticos (principalmente tiazidas):** se ha de retirar el fármaco, teniendo en cuenta que no es nada infrecuente la rápida corrección de la natremia (mayor en hidroclorotiazida que con clortalidona). Además, se debe añadir suplementación con cloruro potásico en el caso de hipopotasemia. Ante

la persistencia de la hiponatremia pasados varios días tras la suspensión del diurético, es necesario plantear otros diagnósticos, con reevaluación de la volemia y pruebas bioquímicas (por ejemplo: SIADH en paciente en tratamiento con tiazidas).

- ii. **Perdidas gastrointestinales:** en el caso de que exista hipopotasemia, se debe añadir cloruro potásico. El tratamiento con cloruro potásico restablece la natremia de forma similar al cloruro sódico, ya que el potasio se intercambia con el sodio intracelular. Así mismo, se debe valorar la necesidad de antieméticos, antidiarreicos...
- iii. **Insuficiencia suprarrenal primaria:** en este caso es indispensable añadir hidrocortisona a dosis de estrés (hasta 50 mg cada 8 horas intravenosa). Con ella se consigue la activación de los receptores mineralocorticoides, y con el descenso progresivo hasta alcanzar dosis sustitutiva fisiológica (20-30 mg al día aproximadamente), cuando se valorará si se precisa la adición de fludrocortisona.
- iv. **Hipoaldosteronismo:** en el caso que sea de origen farmacológico, se ha de retirar el fármaco relacionado siempre que sea factible (IECAs, AINEs, espironolactona, amiloride, heparina, cotrimoxazol...). En algunos casos puede ser necesario iniciar fludrocortisona (0,05 a 0,10 mg/día), especialmente si no se puede suspender el fármaco (ej: heparina, tacrolimus ...) o si no hay respuesta al tratamiento inicial (97).

6.3.2. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica

La finalidad principal del tratamiento de la hiponatremia euvolémica es conseguir la conseguir la eliminación de agua libre. En la mediada por ADH, también se debe mantener un aporte adecuado de sodio para compensar las pérdidas renales.

A continuación se explican las opciones terapéuticas según la etiología de la hiponatremia euvolémica (98), con especial mención en el tratamiento del SIADH.

6.3.2.1. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica mediada por ADH

- I. **Hiponatremia mediada por estímulos fisiológicos de la ADH (post-cirugía, dolor, náuseas/vómitos):** es fundamental controlar el dolor y las náuseas en todos los pacientes con hiponatremia. Se debe iniciar tratamiento con antieméticos y analgesia para reducir dicha sintomatología (aunque no sea la única etiología de la hiponatremia). Mediante esto se reduce la secreción parvocelular de ADH y aumenta la acuaresis.
- II. **Déficit de ACTH:** es necesario administrar hidrocortisona por vía oral (20 mg/8 horas) o intravenosa (20-50 mg/8 horas), con reducción progresiva hasta la dosis sustitutiva fisiológica (15-20 mg a día aproximadamente). Al principio no se debe añadir otro tratamiento para la corrección de la natremia ya que con solo los corticoides se suele incrementar de forma significativa la natremia en las primeras 24-72 horas. Por lo tanto, es importante la vigilancia analítica de las cifras de natremia, con controles al menos a las 12 y 24 horas del inicio, añadiendo medidas de redescenso si se precisa (apartado 6.1). En el caso de que pasadas 72 horas del inicio del tratamiento con corticoides persista la hiponatremia, se debe reevaluar el diagnóstico del paciente, como, por ejemplo, la coexistencia de un SIADH.
- III. **Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada (NSIAD):** a efectos prácticos se trata como el SIADH, que se comenta en el siguiente apartado. Es importante resaltar que en este caso, los vaptanes no parecen ser efectivos y sin embargo, con urea se han obtenido mejores resultados (134).

6.3.2.2. Tratamiento del SIADH

El manejo del SIADH debe ser individualizado como se recomienda en los últimos consensos (54,97,98,135).

El tipo de tratamiento empleado va a depender de los siguientes factores: osmolalidad urinaria, la capacidad renal para eliminar agua libre (según la fórmula de Furst), las

limitaciones del paciente para cumplir la restricción hídrica y la duración estimada de la causa del SIADH (transitorio o crónico) (tabla nº 11) (54,97,98).

En un estudio con 43 pacientes con SIADH, se observó la eficacia del tratamiento pautado según los criterios previamente citados (136). Se debe asegurar un aporte mínimo de sodio (8 gr de sal o 136 mEq de sodio) para compensar las pérdidas renales de sodio, independientemente de la terapia elegida.

Tabla nº 11: Estimación de la duración del SIADH según su etiología

Etiología del SIADH	Estimación de la duración del SIADH	Riesgo relativo de SIADH crónico
Tumores productores de ADH ectópicos	Indefinida, según evolución del tumor	1
Inducido por fármacos con continuación de su uso	Según la duración del tratamiento	1
Hemorragia subaracnoidea	1-4 semanas	0,8
Tumores cerebrales	Según la evolución del tumor	0,8
Idiopático (senil)	Indefinida	0,6
Accidente cerebrovascular	1-4 semanas	0,5
Insuficiencia respiratoria (EPOC)	Según respuesta a su tratamiento	0,5
Lesiones cerebrales inflamatorias	Según respuesta a su tratamiento	0,4
Infeción VIH	Según respuesta a su tratamiento	0,2
Traumatismo craneoencefálico	2-7 días a indefinido	0,2
Inducido por fármacos con suspensión de su uso	Según la duración del tratamiento	0
Neumonía	2-5 días	0
Náuseas, dolor, ejercicio prolongado	Variable, según la causa	0
Hiponatremia postoperatoria	2-3 días	0

Adaptado de Verbalis et al, J Endocrinol Nutr 2010

SIADH= Síndrome de secreción inadecuada de ADH; ADH= arginina-vasopresina; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH= virus de la inmunodeficiencia humana

A continuación, se detallan las diferentes formas de tratamiento para el SIADH (tabla nº 12):

1. Restricción hídrica (RH): se denomina RH a la reducción del aporte de todos los líquidos (sueroterapia, NP y líquidos orales, diluciones de la medicación intravenosa) hasta un máximo de 0,5-1 litros al día. Esta medida solo rentable en el caso de que los pacientes conserven una mínima capacidad renal para eliminar agua libre. Esta capacidad se va a calcular a través de la fórmula de Furst $[(NaU + KU) / NaS]$ (136), la osmolaridad urinaria y el volumen de diuresis.

En el caso de que los pacientes presenten un índice de Furst cuyo resultado sea mayor de 1 significará que la RH no será válida porque su nefrona no puede eliminar el agua libre de electrolitos. Por el contrario, aquellos pacientes con un resultado inferior a 0,5 se podrá garantizar una respuesta a una RH de 1 litro/día, y en aquellos con un valor que oscile entre 0,5 y 1 podrán responder a una RH igual o menor a 0,5 litros.

Se recomienda evitar los líquidos no necesarios, en el caso de índice de Furst por encima de 1, para no agravar la hiponatremia. En estos casos existen otros predictores de ausencia de respuesta a restricción hídrica < 1 litro al día como son la osmolaridad urinaria elevada (> 500 mOsm/Kg) y un ritmo de diuresis inferior a 1500 ml al día. Se denomina respuesta eficaz a la RH cuando el incremento de la natremia sea un mínimo de 2 mmol/L cada día durante dos días consecutivos (54).

En los consensos internacionales, a diferencia del recién publicado consenso del grupo del Agua de la SEEN, la RH es considerada todavía como primera línea de abordaje terapéutico del SIADH. Aunque se ha observado como en al menos el 60 % de los pacientes con SIADH existe uno o más predictores de ausencia de respuesta a RH (101). En algunas circunstancias puede resultar inviable llevar a cabo la RH, como por ejemplo si precisan de nutrición artificial o de medicación intravenosa necesaria. Además, si es necesario realizar una RH a menos de 0,5 litros al día, puede conducir a empeorar la palatabilidad de la comida y por ende empeorar el estado nutricional del paciente si se prolonga durante varios días (97).

2. Urea: su mecanismo de acción es a nivel renal y consiste en aumentar la eliminación del agua libre junto con el descenso de la natriuresis, que conlleva a un aumento del sodio plasmático. Existen varios estudios retrospectivos donde se ha objetivado la eficiencia de este tratamiento (134,137,138) pero debemos de tener en cuenta varios aspectos negativos como son: el desarrollo de azotemia a altas dosis, mala palatabilidad que conlleva a peor adherencia, mayor riesgo de deshidratación con hipernatremia en pacientes sin acceso al agua de forma libre (137,139).

3. Furosemida: en los pacientes con SIADH que presente una osmolaridad urinaria mayor de 350 mOsm/kg va a conducir a una eliminación de agua libre modificando el gradiente osmótico entre la medula renal y el túbulo colector (140,141). Para que este hecho se produzca es importante mantener un adecuado aporte de sodio a la medula renal (mínimo 7-8 gramos de sal al día). En cuanto a las dosis de furosemida, pueden variar de entre 20 mg cada 8 a 24 horas en forma intravenosa, o 40 mg cada 8 a 24 horas en forma oral (140,141). En situaciones en las que se prevé un SIADH transitorio, como en pacientes hospitalizados (por ejemplo, SIADH secundario a neumonía), la furosemida es de utilidad (54). Como efectos adversos frecuentes destacan la hipopotasemia, que puede manejar mediante la suplementación de potasio y que, además, desaparece al suspender el fármaco.

Un aspecto que se debe de tener en cuenta es que su eficacia disminuye tras la administración varios días consecutivos.

4. Antagonistas del receptor de vasopresina (vaptanes): su mecanismo de acción consiste en el bloqueo competitivo del receptor V2 en el túbulo colector conduciendo a una mayor eliminación de agua libre. En varios ensayos clínicos rdbdomizados , tanto el conivaptan (uso intravenoso) como el tolvaptan (uso oral) han demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la hiponatremia secundaria a SIADH así como en la hiponatremia hipervolémica (142). En Europa solo disponemos de tolvaptán y únicamente está aprobado su uso en la hiponatremia asociada a SIADH. En base a las recomendaciones del algoritmo

multidisciplinar español de manejo de la hiponatremia en el SIADH y del reciente consenso sobre el manejo de la hiponatremia de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (135), las indicaciones para el uso de tolvaptán serían las siguientes: pacientes no candidatos a tratamiento con RH y furosemida, ausencia de respuesta a dichos tratamientos y previsión de duración del cuadro de varias semanas o más, como sucede en el SIADH crónico (Tabla nº 11) (54).

Se recomienda su manejo por personal entrenado en el campo de la hiponatremia y su inicio debe realizarse en el ambiente hospitalario para permitir una adecuada actuación en caso de hipercorrección.

Se aconseja dosis iniciales de 7,5 mg ; con un régimen de monitorización de la natremia durante 2 días seguidos que ha demostrado una tasa de éxito en consecución de eunatremia del 66,7% en 48 horas, con una tasa de hipercorrección del 0% (143). Se han notificado los mayores incrementos de natremia en aquellos con cifras de natremia de inicio más bajas, en torno a 120 mmol/L, por tanto, el seguimiento en estos casos debe ser más estrecho.

Inicialmente es recomendado continuar con un seguimiento estrecho del paciente de forma ambulatoria mediante controles analíticos y clínica.

Además, al inicio no se debe administrar otros tratamientos que eleven la natremia y tampoco se recomienda iniciar el tolvaptán inmediatamente después de la suspensión del suero salino hipertónico.

Así mismo, los pacientes deben mantener una ingesta libre de agua para compensar la acuarexis inicial.

Transcurridas las primeras 24 del inicio de tratamiento, la dosis se ajustará en función de los controles diarios de natremia hasta alcanzar la eunatremia (natremia > 135 mmol/L), siendo infrecuente necesitar dosis de mantenimiento mayores de 30 mg al día.

El efecto adverso más frecuentemente documentado en pacientes con SIADH, es el incremento de la sensación de sed, sin embargo en estos no se ha documentado hipertransaminasemia (142) que si se han descrito en algún paciente con poliquistosis renal tratado con dosis de 120 mg/día.

Tabla nº 12: Recomendaciones de tratamiento de la hiponatremia no grave en SIADH

Terapia	Indicaciones
Restricción hídrica	- Índice de Furst* < 1 (si Furst < 0,5: RH < 1 litro/día; si Furst 0,5-1: RH < 0,5 litro/día) - OsmU < 500 mOsm/kg - Diuresis > 1500 ml/día - Capacidad de cumplimiento (tener en cuenta el resto de fluidos y el estado nutricional)
Furosemida	- OsmU > 350 mOsm/kg - SIADH transitorio
Tolvaptán	- Ausencia de respuesta a RH o incapacidad para su cumplimiento - Ausencia de respuesta a furosemida - Índice de Furst* > 1 - OsmU < 350 mOsm/kg
Urea	- Síndrome nefrogénico de antidiuresis inapropiada

* Índice de Furst = $[(NaU + KU) / NaS]$

RH = restricción hídrica; SIADH = síndrome de secreción inadecuada de ADH; OsmU = osmolalidad urinaria; NaU = sodio urinario; KU = potasio urinario; NaS = natremia sérica.

6.3.2.3. Tratamiento de la hiponatremia euvolémica no mediada por ADH

- **Polidipsia primaria:** en estos casos la hiponatremia se corrige al reducir la ingesta de líquidos. Aunque, no es una tarea sencilla en pacientes con patología psiquiátrica en los que su centro de la sed se ha ajustado para activarse a menores osmolalidades. La clozapina es el antipsicótico que ha demostrado mejores resultados en casos clínicos (144).
- **Intoxicación aguda de agua:** se debe de tratar como toda hiponatremia aguda, es decir, con suero salino hipertónico (ver apartado 6.2.). Se recomienda el empleo de bolos en lugar de perfusión continua por su mayor experiencia y eficacia documentada (145).
- **Hipotiroidismo grave:** su tratamiento es la terapia sustitutiva con hormona tiroidea. Al ser solamente causa de hiponatremias leves, la RH puede ser útil para una corrección de la natremia más rápida.
- **Baja ingesta de soluto:** la forma de corregirlo es aumentando la ingesta de soluto, tanto de electrolitos como de proteínas.

6.3.3. Tratamiento de la hiponatremia hipervolémica

Se recomienda como tratamiento inicial en estos pacientes, la restricción de líquidos junto con el empleo de diuréticos. Aunque, se debe de tener en cuenta que, esta medida va ser menos efectiva con el transcurso del tiempo, debido al aumento del efecto antidiurético secundario a un incremento no osmótico de la ADH, en respuesta a descensos del volumen plasmático. En estas circunstancias otra opción terapéutica posible son los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina como se describe a continuación.

En función de la etiología de la hiponatremia es importante resaltar ciertos puntos (98):

- a. **Insuficiencia cardíaca:** de forma general el tratamiento está orientado a promover el descenso del consumo de sal, la restricción de fluidos, el uso de diuréticos (en concreto diuréticos de asa), betabloqueantes e inducir el bloqueo del SRAA. El objetivo último de la terapia es aumentar el VCE mediante la reducción de la post-carga con el bloqueo del SRAA y la precarga con los diuréticos. De esta forma se consigue inhibir el estímulo barorreceptor de la ADH. Sin embargo, la consecución de la eunatremia en pacientes hiponatremicos resulta difícil, debido en parte a la resistencia a la acción de la furosemida en presencia de un bajo aporte de sodio (146).

Por ello, se debe asegurar un aporte mínimo de sodio al día mediante el consumo de 7,5-8 gramos de sal al día (128-136 mEq/día). De hecho, se ha demostrado que la perfusión con solución salina hipertónica junto con altas dosis de furosemida produce una respuesta eficaz y segura, tanto en hiponatremias graves como en no graves (147).

Por otro lado, los antagonistas del receptor V2 de la vasopresina han demostrado que su uso junto con los diuréticos de asa en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda es seguro. En concreto, en pacientes con natremias menores de 130 mmol/L se ha observado que el tratamiento con tolvaptan se asocia a una mayor corrección de la hiponatremia, con mejoría significativa de la clínica, reducción de la tasa de mortalidad y de reingreso (148).

- b. **Cirrosis hepática:** la terapia consiste en la reducción del consumo de sal, restricción de fluidos, diuréticos (diuréticos de asa junto con espironolactona), paracentesis evacuadora y albumina. La restricción de fluidos es necesaria para mejorar la natremia ya que, esta suele ser más intensa y más difícil de mantener en valores de normalidad. En el caso de los vaptanes, también podrían ser una alternativa terapéutica sobre todo en ascitis refractarias en las que la restricción y los diuréticos no son suficientes (149). Aunque, se ha retirado su indicación tras documentarse un incremento de la frecuencia de hemorragia digestiva alta en los pacientes tratados con tolvaptan.

- c. **Insuficiencia renal aguda, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico:** en este caso la restricción de fluidos también se considera como la base de la terapia convencional. En cuanto a la eficacia de los vaptanes en este grupo de pacientes, aun no se ha demostrado, pero podría ser una alternativa siempre y cuando no exista un deterioro grave de la función renal.

6.4. Tratamiento de la hiponatremia en nutrición enteral

La prevalencia de hiponatremia en los pacientes con nutrición artificial es superior a la descrita en población hospitalaria general.

El tratamiento de la hiponatremia en los pacientes con nutrición se abordará con las mismas bases que las explicadas anteriormente, teniendo en cuenta la gravedad y tipo de hiponatremia (hipovolémica, euvolémica, hipervolémica).

En el caso de la hiponatremia grave, el inicio del tratamiento no debe demorarse ya que su finalidad es la mejoría de la clínica neurológica mediante la reducción del edema cerebral.

En aquellos pacientes sin clínica neurológica grave (natremia > 120 mmol/L) el tratamiento se ajustará al tipo y etiología de la hiponatremia; siendo el principal objetivo el alcanzar y mantener la eunatremia.

Tras realizar la valoración clínica de la volemia es necesario solicitar un estudio con parámetros analíticos, al igual que en pacientes sin nutrición artificial, como son la osmolalidad plasmática, la osmolalidad urinaria, iones en orina (sodio y potasio).

Además, será preciso recabar algunos datos de la historia clínica como los antecedentes de neoplasia (tumores con producción ectópica de SIADH), enfermedades pulmonares y neurológicas, así como el consumo de diuréticos (fundamentalmente tiazidas) y fármacos que estimulen la producción de ADH (opiáceos, carbamacepina, fluoxetina...). Para finalizar, es útil obtener información sobre historia compatible con cuadros de tercer espacio (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico...), hipovolemia (hemorragia, diarrea, fistulas intestinales, ostomías...) y elevación fisiológica de la ADH (náuseas, vómitos, dolor y estrés post-cirugía).

A continuación, se exponen los diferentes tratamientos en función del tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial:

-Hiponatremia hipovolémica: La primera medida a establecer es la reposición de la volemia, de esta forma se inhibe la secreción de ADH inducida por el estímulo barorreceptor. En pacientes con NE se realizará de la misma forma que en aquellos sin nutrición artificial, es decir, mediante la administración de solución salina isotónica (SSF al 0,9%). Se deberá valorar la indicación de este tratamiento a las 24-48 horas de su inicio, en función de la restauración de la volemia y de la velocidad de ascenso de la natremia. Al igual que en pacientes sin nutrición artificial, también se deberá valorar en algunos casos la retirada de diuréticos, así como el inicio de tratamiento con hidrocortisona en insuficiencia adrenal primaria y en los pacientes con hipoadosteronismo, se debe retirar el fármaco causante (IECAS, espironolactona, amiloride, AINES).

-Hiponatremia hipervolémica: De forma general se inicia una terapia convencional en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca mediante el empleo de furosemida, la reducción del consumo de sal, la restricción de líquidos y el bloqueo del SRAA.

Con estos tratamientos se pretende aumentar el volumen circulante efectivo para así, inhibir el estímulo barorreceptor de la ADH. A pesar de ello, en la gran mayoría de pacientes con hiponatremia no se alcanza la eunatremia. Este hecho se ha relacionado a la posible resistencia a la acción de la furosemida que sucede cuando el consumo de sal es bajo (146) . Por tanto, en pacientes con NE además del tratamiento diurético y el

bloqueo neurohormonal, sería conveniente disminuir el aporte de líquidos mediante el empleo de fórmulas hipercalóricas y asegurar un aporte mínimo de 7,5-8 g de ClNa (128-136 mEq de sodio), para así garantizar la acción terapéutica de la furosemida.

-Hiponatremia euvolémica: La finalidad al instaurar el tratamiento de la hiponatremia euvolémica es facilitar la eliminación renal de agua libre y a la vez asegurar un aporte adecuado de sodio para compensar las pérdidas renales. Además, se debe de tratar la etiología de la misma. Es importante asegurar un adecuado control de la náusea y el dolor, para así inhibir la secreción parvocelular de ADH y favorecer la eliminación renal de agua libre. Una vez controlado estos factores, si persiste hiponatremia probablemente esté asociada a SIADH y, por tanto, sea preciso intensificar el tratamiento. El diagnóstico definitivo de SIADH, al igual que en pacientes si soporte nutricional artificial, precisa previamente excluir la presencia de una insuficiencia adrenal secundaria.

En los pacientes con nutrición artificial, según el reciente consenso del grupo del Agua de la SEEN (135), se recomienda reducir el aporte total de líquidos a < 1 L/día si es factible. En la gran mayoría de las ocasiones esta terapia no es factible en pacientes con este tipo de soporte nutricional por lo que, en aquellos pacientes con un índice de Furst $> 0,5$, se recomienda añadir furosemida si la OsmU es > 350 mOsm/kg, acompañado de un aporte mínimo de sodio de 136 mEq/día para garantizar su acción terapéutica.

En pacientes con NP de un estudio multicéntrico a nivel nacional se observó que el aporte de líquidos de los pacientes a los que se les pautó RH fue de 2,5 L y tan solo un 40% alcanzaron la eunatremia a las 72 horas. De forma opuesta, esta cifra fue del 100% en aquellos que recibieron furosemida o tolvaptan. Un dato importante hallado en este estudio, es que hasta el 70% de los pacientes con NP presentaban OsmU > 350 mOsm/kg (predictor de respuesta a furosemida) por lo que se debería de considerar el uso inicial de furosemida (150).

En aquellas situaciones en las que no se alcance la eunatremia con estas medidas, se insta al inicio de tratamiento con tolvaptan o urea por la sonda nasogástrica o por la gastrostomía. En el caso de tolvaptan, se trata de un fármaco que ha demostrado eficacia y seguridad en el tratamiento de la hiponatremia asociada a SIADH (151) . En cuanto al protocolo del inicio de tolvaptan en pacientes con nutrición artificial precisa de la asociación de una perfusión de suero glucosado durante las primeras 24-48 horas

del inicio del fármaco. Esta solución glucosada es necesaria debido a que los pacientes con nutrición artificial no disponen de la capacidad para tomar agua libremente si desarrollan sed y poder así compensar la acuuresis inicial. En la figura nº 10 se muestran las indicaciones del algoritmo multidisciplinar adaptado.

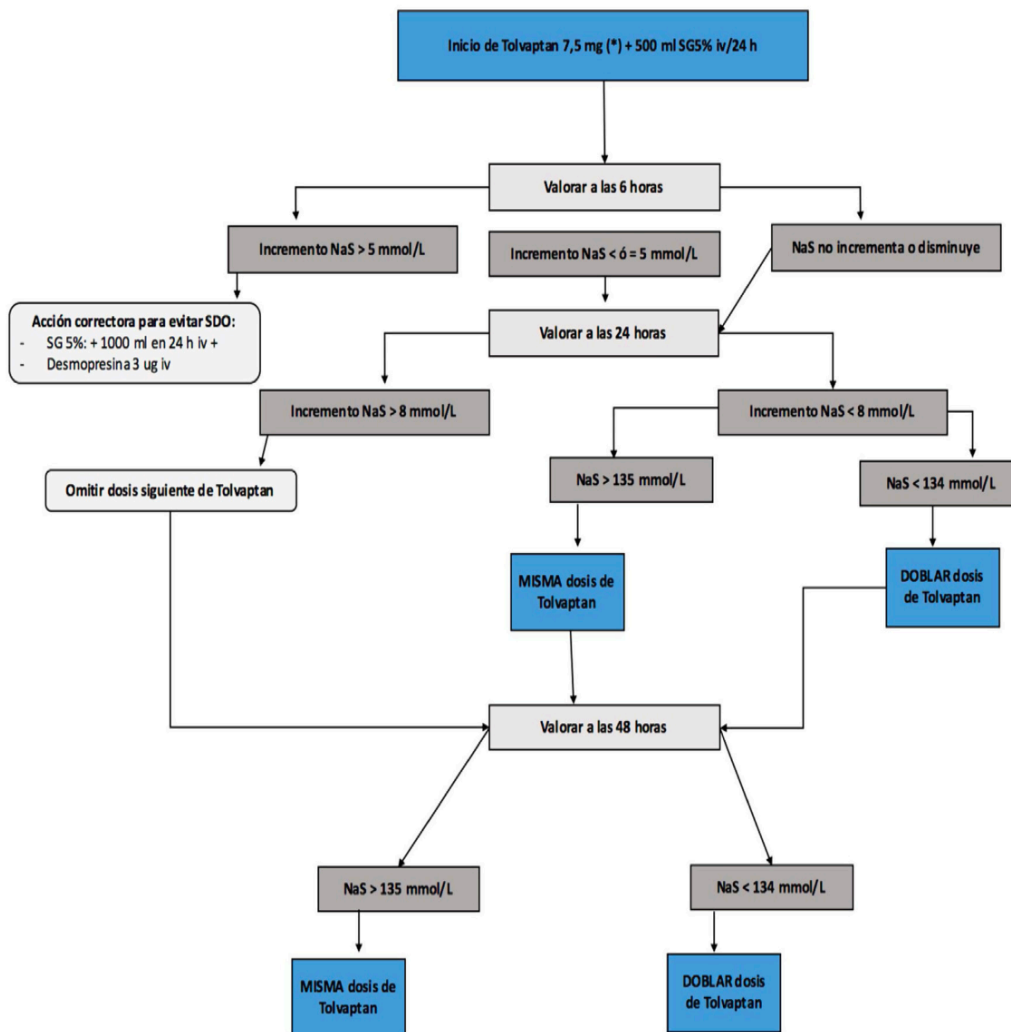


Figura nº 10: Protocolo de inicio de tolvaptán en pacientes con SIADH nutrición artificial (135).

DDAVP: desmopresina; NaS: natremia sérica; SG: suero glucosado

Por otro lado, si se emplea urea, se recomienda comenzar con 15 g/día, con control de la natremia cada 24 horas. Si el incremento de la natremia es inferior a 8mEq/día y persiste la hiponatremia, se recomienda aumentar la dosis a 30 g/día. En el supuesto de que persista la hiponatremia a las 48 horas, se recomienda incrementar la dosis a 45 g/día (135).

Se deberá reevaluar de nuevo al paciente tras la retirada de la nutrición artificial y en el caso de que persista la hiponatremia asociada a SIADH, seleccionar el tratamiento más adecuado (Tabla nº13)

Terapia	Indicaciones	Precauciones
Restricción hídrica	Fórmula Furst (NaU+ KU/NaS): < 0,5 (RH a 1 L); 0,5-1 (RH 0,5 L); > 1 (No respuesta RH) Capacidad de cumplimiento (medicación iv, sueroterapia, suplementos orales)	RH < 0,5 L disminuye la palatabilidad de la comida (evitar en pacientes desnutridos)
Furosemida	OsmU > 350 mOsm/kg SIADH transitorio	Incrementar significativamente el consumo de sal para mantener eficacia (con cuidado en HTA, monitorizar PA) Vigilar potasio plasmático
Tolvaptan	Ausencia de respuesta a RH e incapacidad para su cumplimiento Ausencia de respuesta a Furosemida OsmU < 350 mOsmol/kg y Furst > 1 SIADH crónico	A su inicio, evitar la administración conjunta con otras terapias que eleven la natremia (Furosemida, RH)
Urea	Mutación activadora del receptor V2(sospechar ante la ausencia de respuesta a tolvaptan)	Mala palatabilidad con inducción de la náusea (evitar en pacientes desnutridos) Riesgo de deshidratación e hipernatremia en pacientes sin capacidad para beber agua libremente (ancianos, pacientes institucionalizados, deterioro cognitivo...)

NaU (sodio urinario); NaS (sodio sérico); KU (potasio urinario); RH (restricción hídrica); OsmU (osmolalidad urinaria); HTA (hipertensión arterial); PA (presión arterial); SIADH (síndrome de secreción inadecuada de ADH).

Tabla nº 13: Tratamiento de la hiponatremia no grave asociada a SIADH (120)

En un reciente estudio prospectivo multicéntrico en 162 pacientes no críticos que recibían nutrición parenteral se observó que hasta el 61,7% de los pacientes alcanzaron la eunatremia a las 48-72 horas del inicio de tratamiento. Y además objetivaron que, en aquellos que recibieron tratamiento adecuado el porcentaje de eunatremia fue significativamente superior respecto a los pacientes sin tratamiento adecuado (152). Estos resultados confirman una vez más la importancia de establecer un tratamiento adecuado en base al tipo y etiología de la hiponatremia.

7. Nutrición artificial por vía enteral

En base a la definición de la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN), basada en una norma reguladora de la Comisión Directiva Europea 1999/21/EC, de 25 de marzo de 1999, la nutrición enteral (NE) se define como aquella modalidad de nutrición artificial que implica “el uso de alimentos dietéticos artificiales para propósitos médicos específicos” independientemente de que su administración se realice por vía oral o a través de una sonda (153).

Otra forma de definir esta modalidad es referirse a ella como la técnica de soporte de nutrición artificial indicada en aquellos pacientes que no pueden satisfacer sus necesidades nutricionales con la ingesta oral habitual y presentan una función conservada y suficiente del tracto gastrointestinal (154).

A efectos prácticos, cuando se utiliza el término de NE habitualmente se hace referencia a la administración de nutrientes, directamente en el tubo digestivo, a través de una sonda, mediante fórmulas completas de composición definida, elaboradas por la industria farmacéutica. Puede ser el único medio de administración de nutrientes (NE total) o complementar una dieta oral insuficiente y, en ocasiones, puede ser simultánea a una NP; en ambos casos, se habla de NE complementaria (155).

7.1. Indicaciones y contraindicaciones

De forma general, la indicación de nutrición enteral viene derivada de la incapacidad para lograr aportar los requerimientos energéticos por vía oral, manteniendo una adecuada función del tracto gastrointestinal.

Existen múltiples patologías que se pueden beneficiar de la indicación de una NE. En la mayoría de las ocasiones este soporte será transitorio, de forma que se mantendrá hasta que se restituya la ingesta oral.

Sin embargo, existen situaciones en las que la ingesta oral no se puede recuperar o se prevé que se recupere a largo plazo, por lo que se plantea este soporte como un modo permanente de nutrición.

En la actualidad, este tipo de soporte nutricional es seguro y eficaz gracias a la disponibilidad de diferentes tipos de sondas, de fórmulas enterales y de formas de administración. Todo esto ha hecho que se pueda mantener la NE fuera del medio hospitalario de forma segura.

A la hora de decidir el inicio de un tratamiento con nutrición enteral se debe de tener en cuenta los riesgos y beneficios de esta técnica en relación con el diagnóstico del paciente, el estado clínico y pronóstico del mismo. Además, hay que tener en cuenta los deseos del paciente y/o familia (156).

En la tabla nº 12 se reflejan las principales ejemplos de indicaciones de la NE (155).

La patología más frecuente que motiva el inicio de la NE suele ser una enfermedad neurológica (secuelas de accidentes cerebrovasculares, traumatismos o cirugías, esclerosis lateral amiotrófica, entre otros procesos). Este grupo de patologías suelen cursar con pérdida de seguridad y eficacia para la deglución, o con alteración del nivel de conciencia, con incapacidad para la alimentación oral.

En un segundo lugar se sitúan las lesiones de cabeza y cuello (traumatismos, tumores, secuelas de cirugía, quimio o radioterapia) que causan una alteración de la funcionalidad de la cavidad orofaríngea o mucositis severas, que impiden una correcta masticación y/o deglución (155).

Tabla nº 14: Principales indicaciones de la nutrición enteral

Alteraciones de la capacidad de ingesta	<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones mecánicas de la deglución• Alteraciones neuromotoras de la deglución
Aumento de las necesidades nutricionales	<ul style="list-style-type: none">• Quemados• Sepsis• Politraumatizados• Anorexia/caquexia y SIDA• Encefalopatía hepática• Insuficiencia renal• Preparación para la cirugía• Ventilación mecánica
Alteraciones en la absorción de nutrientes	<ul style="list-style-type: none">• Resecciones parciales de intestino• Síndrome de intestino corto• Fístulas de intestino delgado
Necesidad relativa de reposo intestinal	<ul style="list-style-type: none">• Postcirugía digestiva alta• Pancreatitis aguda grave• Enfermedad inflamatoria intestinal grave• Quimioterapia• Enteritis radica

Adaptada de Nutrición enteral: concepto, indicación, fórmulas, seguimiento y complicaciones: Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. 3º edición. aula médica; 2017.

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos, las contraindicaciones para el uso de NE son cada vez menores. Estas contraindicaciones se pueden clasificar en absolutas, cuando la vía intestinal no es posible; y relativas siendo necesario valorar cada caso individualmente. Por otro lado, las contraindicaciones absolutas suelen ser transitorias, por lo que, una vez resuelto el cuadro, se debe realizar una reevaluación de la situación.

Las contraindicaciones absolutas se enumeran a continuación:

-Obstrucción completa del intestino delgado o grueso

- Perforación gastrointestinal con peritonitis difusa.
- Síndrome de intestino corto grave (conservando menos de 100 cm de intestino delgado)
- Hemorragia digestiva aguda grave activa.
- Isquemia gastrointestinal no quirúrgica y en fase de shock.
- Fistulas entéricas de alto débito.
- Imposibilidad de acceder al tubo digestivo.
- Cuando no se aprueba o no se desea una intervención agresiva.

En cuanto a las contraindicaciones relativas, en algunos casos si se realiza una adecuada selección del dispositivo de acceso y formula de nutrición enteral, se podría utilizar la nutrición enteral. Entre estas situaciones destacan el íleo paralítico, las fistulas, cuadros de enteritis aguda grave por radiación o por infección, enfermedad inflamatoria intestinal grave activa, pancreatitis aguda grave necrosante, diarrea acuosa persistente o vómitos incoercibles.

7.2. Tipos de acceso de la nutrición enteral

La elección de la vía de acceso a los distintos tramos del tubo digestivo va a depender de la enfermedad, del estado nutricional del paciente, de la duración estimada del soporte nutricional, del riesgo de broncoaspiración y de las necesidades del paciente y/o familia.

En función de todo lo anteriormente relatado los tipos de accesos de la nutrición enteral son:

- Acceso transnasal
 - a. **Sonda nasogástrica:** es el método más utilizado para el aporte de NE a corto y medio plazo, al ser más fisiológica. Se trata de un método sencillo ampliamente utilizado en el medio hospitalario ya que se puede realizar a pie de cama, sin embargo, no está exento de riesgos como se detallará en el apartado 7.6.

Es el acceso de elección para soporte nutricionales con un tiempo estimado de duración inferior a 4-6 semanas, aunque en la actualidad el uso de sondas de calibre fino y material biocompatible, permite mantenerlo más tiempo sin complicaciones asociadas.

Está indicado en pacientes con funcionalidad y anatomía gástrica conservada, reflejo del vomito intacto y adecuado nivel de consciencia.

Por otro lado, esta contraindicada en pacientes con riesgo de broncoaspiración por reflujo gastroesofágico, retraso del vaciamiento gástrico, íleo intestinal y hemorragia digestiva alta por varices esofágicas durante las primeras 72 horas tras el sangrado.

De forma general se utilizan sondas de poliuretano intentando evitar aquellas de PVC. La longitud empleada suele ser de 75-90 cm con fiador interno y un calibre de 8-12 Fr (1 French = 0,33 mm)

- b. **Sondas nasoenterales (Nasoduodenal y nasoyeyunal):** este tipo de acceso se emplea cuando se prevé un tratamiento con nutrición enteral a corto plazo y además se necesita infundir la nutrición pasado el píloro. Está indicada en aquellos casos en los que exista un mal vaciamiento gástrica por ejemplo postoperatorio inmediato y/o alto riesgo de broncoaspiración (Tabla nº 13), pacientes con náuseas y vómitos, fistulas gastroesofágicas y pancreatitis. Mediante esta técnica se reduce el riesgo de reflujo y también minimiza la incidencia de desintubaciones involuntarias o voluntarias, por ejemplo, con las náuseas, los vómitos o con la tos.

En los casos de cirugía mayor digestiva, la perfusión en intestino delgado permite iniciar el soporte enteral de forma precoz al verse afectado el yeyuno por el íleo paralítico postquirúrgico.

A diferencia de la sonda nasogástrica, en este tipo de sondas la forma de administración de la nutrición debe ser continua ya que el intestino delgado no tolera de forma adecuada la sobrecarga de nutrición que supone la nutrición en bolos.

Las sondas postpilóricas son del mismo material que las sondas nasogástricas, y similar calibre, pero con una mayor longitud para alcanzar el ángulo de Treitz (110-140 cm).

- Acceso invasivo al tubo digestivo:

Las enterostomías están indicadas en aquellos procesos funcionales u orgánicos del tracto digestivo superior que producen disfagia (estenosis orofaríngeas, esofágicas o gástricas, enfermedades neurológicas degenerativas) o cuando se prevea un tiempo de administración de la NE superior a 4-6 semanas.

Las enterostomías más utilizadas son la gastrostomía y la yeyunostomía.

En relación a sus contraindicaciones, no están indicadas cuando existen alteraciones de la coagulación, procesos infecciosos graves, insuficiencia cardíaca y/o pulmonar descompensada. Las contraindicaciones locales son la presencia de ascitis, hipertensión portal, peritonitis o infecciones abdominales activas, procesos inflamatorios o tumorales en el trayecto fistuloso.

Existen diferentes técnicas de ostomías, siendo actualmente de elección las técnicas percutáneas (endoscópica o fluoroscópica), quedando reservada la técnica quirúrgica (por laparoscopia o abierta) para aquellos casos en los que no son viables las anteriores, como ocurre en las obstrucciones completas del esófago.

- **Gastrostomía endoscópica:** se trata de la vía de elección para mantener el aporte nutricional si la necesidad de NE se prolonga. Es una técnica sencilla y de bajo coste, con menor morbimortalidad asociada respecto a la técnica quirúrgica, ya que se utiliza anestesia local que se asocia a menor frecuencia de íleo.

Las sondas de gastrostomía son de poliuretano y el calibre oscila entre los 12 y 14 Fr. En ellas se distinguen tres zonas, un extremo proximal con uno o dos orificios de entrada, un tope externo para ajustarlo a la pared abdominal, y un tope interno, que puede ser rígido o flexible.

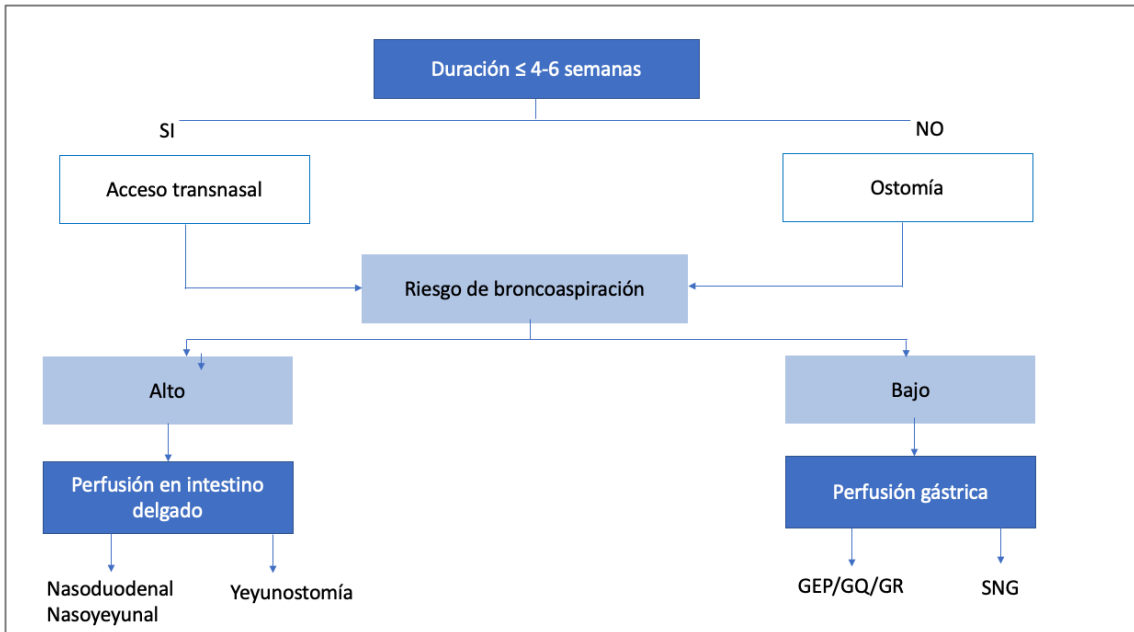
Si la duración de la NE se prevé prolongada en el tiempo, se puede reemplazar la sonda inicial por una de bajo perfil o botón de alimentación, mejor tolerada en los pacientes con una vida social/laboral activa.

La sonda de gastrostomía puede retirarse cuando la nutrición por esta vía no este indicada, cerrando el trayecto fistuloso en 24 horas.

Existen tres técnicas de colocación, siendo la técnica de Ponsky-Gauderer o por tracción la más utilizada.

- **Yeyunostomía endoscópica:** está indicada principalmente en pacientes con riesgo de aspiración por regurgitación gástrica. Las sondas utilizadas también son de poliuretano de 8 a 12 Fr y de 13 a 120 cm de longitud. La técnica de colocación es similar a la técnica de tracción empleada en las gastrostomías. Las principales complicaciones de este tipo de sondas son: la obstrucción, la extracción accidental, la pérdida de jugo intestinal, cuadros infecciosos, y cuadros de dolor, distensión abdominal y diarrea.

Figura nº 11: Algoritmo para la elección de acceso en nutrición enteral (NE)



GEP= gastrostomía endoscópica; GQ= gastrostomía quirúrgica; GR= gastrostomía radiológica; SNG= sonda nasogástrica

Tabla nº 15: Situaciones clínicas con riesgo de broncoaspiración.

Adaptado de Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. Tercera edición. 2017. Páginas 753-762

-
- Pacientes ancianos (demencia o caquexia grave).
 - Pauta de alimentación nocturna.
 - Pacientes con posición persistente de decúbito.
 - Retraso del vaciamiento gástrica.
 - Laparotomía y postoperatorio inmediato.
 - Traumatismo craneoencefálico.
 - Hipercalcemia.
 - Mixedema.
 - Diabetes mellitus.
 - Tratamiento farmacológico: opiáceos, anticolinérgicos, anticomiciales.
 - Ventilación mecánica.
-

7.3. Cálculo de los requerimientos

De forma general, el cálculo de requerimientos energéticos totales en pacientes hospitalizados se realiza mediante la fórmula de Harris-Benedict (cálculo del gasto energético basal), multiplicando por un factor de estrés entre 1,1 y 1,3 según la patología que motiva la indicación de la nutrición artificial (157)

Una alternativa es calcular los requerimientos diarios en función del peso, entre 20-30 kcal/kg peso/día, teniendo en cuenta también el factor de estrés de la enfermedad para elegir el intervalo más adecuado (158). En ambas formulas está indicado utilizar el peso real, exceptuando en pacientes obesos, en los que se recomienda el peso ajustado.

Tras la estimación de los requerimientos energéticos totales, se debe realizar el cálculo de los requerimientos proteicos, restando las calorías resultantes (procedentes de las proteínas) al total. Después de esto, el total de las calorías no proteicas se reparten entre hidratos de carbono y lípidos en porcentajes que pueden oscilar desde un 60% de hidratos de carbono y 40% de lípidos hasta un máximo de 60% de lípidos y 40% de hidratos de carbono.

En cuanto a los requerimientos hídricos, las necesidades de agua pueden variar en función de las circunstancias. De forma general se estima que los requerimientos de agua de un adulto oscilan entre 30 y 40 ml/kg/día o entre 1 y 1,5 ml de agua por cada kcal de alimentación (159).

Esta estimación se realizara de forma individualizada teniendo en cuenta aspectos como: el balance hídrico diario mediante el volumen total de líquidos que recibe el paciente y las perdidas por diuresis, sondajes, drenajes y perdidas insensibles (aproximadamente 800 ml/día); la volemia clínica del paciente ; la presencia de situaciones que conlleven elevación no osmótica de la ADH, es decir, que produzcan antidiuresis (postquirúrgico, náuseas, dolor, fármacos ...); la presencia de fiebre (aumento 10% adicional por cada 1°C de incremento de temperatura corporal); las variaciones de la natremia sérica (159).

Es importante mantener el equilibrio hídrico en los pacientes hospitalizados ya que, tanto el déficit como el exceso de aporte de agua puede derivar en complicaciones como la hiponatremia sobrecarga de fluidos hipotónicos (24).

Por último, los requerimientos diarios de electrolitos en adultos van a estar supeditados a las pérdidas que pueden existir de los mismos y de la existencia de un déficit previo. De forma general se recomienda un aporte diario de 1-2 mEq/kg de sodio y potasio, 10-20 mEq de calcio, 8-20 mEq de magnesio y 20-40 mEq de fosfato (160).

7.4. Tipos y selección de la fórmula de nutrición enteral

En función del cálculo de los requerimientos energéticos la elección del tipo de fórmula de nutrición enteral se individualizará en cada caso y situación clínica concreta. La selección de una u otra fórmula dependerá de la patología, comorbilidades del paciente y situación gastrointestinal.

La definición correcta de una fórmula de NE es la mezcla de macro y micronutrientes en cantidades variables pero equilibradas para poder cubrir el 100% de las necesidades nutricionales del paciente.

De forma general, las fórmulas nutricionales se pueden clasificar como (154):

-Completas nutricionalmente: son aquellas fórmulas que aportan la cantidad suficiente de macro y micronutrientes si se administran en la cantidad calórica adecuada. Estas pueden ser utilizadas como fuente única nutricional o como suplemento.

-Incompletas nutricionalmente: van a aportar los macro y micronutrientes de forma parcial con algún fin. Solo pueden ser utilizadas como suplemento nutricional.

En los últimos años el número de fórmulas ha experimentado un extraordinario incremento. Debido a esto, es necesario realizar una clasificación práctica y sencilla que permita agrupar los productos de similares características e indicaciones clínicas para facilitar la selección de la mejor fórmula según la situación clínica.

Desde el punto de vista clínico la clasificación más útil es aquella que utiliza como criterios mayores de clasificación la fuente y cantidad de proteínas de la fórmula. Entre los criterios menores, que complementan esta clasificación se encuentra la densidad energética entre otros.

En la tabla nº 16 se detallan tanto los criterios mayores como los menores de las fórmulas de NE.

1.Criterios principales

1.1. Primario: Complejidad de las proteínas

Polimérica

Oligomonomérica (peptídica-monomérica)

1.2. Secundario: Cantidad de proteínas

Normoproteicas (< 18% = relación kcal no proteicas/g N > 120)

Hiperproteicas (> 18% = relación kcal no proteicas/g N < 120)

2.Criterios menores:

Densidad energética

Isocalórica (0,9-1,1 kcal/ml)

Hipocalóricas (< 0,9 kcal/ml)

Concentradas (>= 1,1 kcal/ml)

Contenido en fibra

Sin fibra

Con fibra

3.Criterios accesorios: Presentación

Sabor

Osmolaridad

Consistencia-viscosidad

Contenido en ciertos nutrientes: MCT, aminoácidos, etc

Normativa territorial

4.Fórmulas específicas

Tabla nº 16: Clasificación de las fórmulas de nutrición enteral.

7.4.1. Criterios mayores:

-Complejidad de las proteínas:

a) Fórmulas poliméricas: se trata de una fórmula que contiene las proteínas en su forma intacta o péptidos grandes. Este tipo de fórmulas se pueden emplear en todos aquellos pacientes que tengan una función intestinal adecuada. La proteína suele provenir de la leche (caseinato sódico y cálcico) y de la soja. De forma general, estas fórmulas están exentas de lactosa y gluten.

En este tipo de fórmulas los carbohidratos se obtienen a través de la maltodextrinas y siropes de maíz. Las fuentes de lípidos son aceites de canola, soja y/o cártamo ricos en ácidos grasos insaturados, aunque en la actualidad también existen preparados que aportan ácido oleico.

b) Fórmulas oligoméricas: son aquellas en las que la fuente nitrogenada consiste en un hidrolizado de proteínas. Se utiliza el termino peptídica en el caso de que se utilicen péptidos pequeños y monomérica o elemental cuando se aportan aminoácidos libres.

Hasta hace unos años se consideraba que la tolerancia de una formula oligomérica, su digestión y absorción, era superior a las de los preparados poliméricos y se solía recomendar para patologías como la enfermedad inflamatoria intestinal, la diarrea o la malabsorción. En la actualidad se ha demostrado que la mayoría de los pacientes pueden ser tratados con fórmulas poliméricas, reservándose las oligomonomérica para la primera fase de alimentación del intestino corto o situaciones de intolerancia a las poliméricas.

-Cantidad de proteínas

Según la clasificación consensuada por Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, se definen las fórmulas hiperproteicas como aquellas que aportan más del 18% de las calorías en forma de proteínas. Por otro lado, las fórmulas normoproteicas son aquellas que aportan menos del 18% sobre el valor calórico total (VCT) (161). Sin embargo, otras sociedades científicas como la europea (ESPEN, *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) o la americana (ASPEN, *American Society for Parenteral and Enteral*

Nutrition) establecen el límite para considerar hiper o normoproteicas en el 20% del VCT (153,160).

En el caso de que el preparado de nutrición enteral aporte menos del 10% del VCT se considera una fórmula hipoproteica.

7.4.2. Criterios menores:

-Densidad energética:

En función de la densidad energética los preparados de NE se clasifican en formulas isocalóricas o normocalóricas (0,9-1,1 kcal/ml), hipercalóricas (> 1,1 kcal/ml) e hipocalóricas o diluidas (< 0,9 kcal/ml).

De forma habitual se suelen utilizar las fórmulas isocalóricas, también denominadas estándar, ya que van a aportar la cantidad de nutrientes y de líquido adecuada a la situación fisiológica del paciente.

Se seleccionará una fórmula concentrada si la situación clínica del paciente implica una restricción de líquidos (signos de tercer espacio), o en el caso de pacientes con requerimientos energéticos muy elevados que precisan volúmenes excesivos. De forma general, si se requieren volúmenes superiores a 1500-1800 ml para cubrir los requerimientos energéticos de un paciente, se debe escoger un preparado hipercalórico, ya que volúmenes elevados son difíciles de tolerar.

-Contenido de fibra:

La fibra, tanto en forma soluble como insoluble, es un polisacárido vegetal que el ser humano no puede digerir. La fibra soluble fermentable se fermenta mediante la acción de la microbiota intestinal en la porción más distal del intestino, dando lugar a ácidos grasos de cadena corta (AGCC). Estos AGCC son utilizados por el colonocito como fuente de energía y, además estimulan el crecimiento de la mucosa intestinal lo que favorece la absorción de agua y sodio (162).

En la actualidad, las fuentes de fibras más utilizadas son mezclas que provienen de diferentes orígenes. Además, se suelen utilizar en diferentes proporciones de fibra soluble e insoluble.

El polisacárido de soja es la fuente más clásicamente utilizada, es parcialmente fermentable e insoluble. Otras fuentes utilizadas son la goma guar, goma arábica, pectina y fructooligosacáridos.

Las fórmulas comercializadas en España contienen una cantidad de fibra que varía desde 5-22 g/l, siendo lo más habitual que presenten entre 10-15 g/l.

El uso de la fibra soluble en los preparados de nutrición enteral puede ser beneficioso en el control de la diarrea ya que, como se ha comentado anteriormente, los AGCC aumentan la reabsorción de agua y de sodio. Por otro lado, la fibra insoluble favorece la reducción del tiempo de tránsito al aumentar el peso de las heces.

7.4.3. Criterios accesorios:

Existen otros criterios como el sabor; existiendo formulas saborizadas o neutras. Otro aspecto a tener en cuenta es la viscosidad y la osmolaridad. Esta última puede ser relevante en la elección de un tipo u otro de preparado en algunos casos en concreto. La osmolaridad viene determinada por el número de partículas por unidad de volumen, por lo que, es de esperar que la osmolalidad de las fórmulas oligomonómicas sea mayor que la de las poliméricas.

La osmolalidad de las soluciones de nutrición enteral oscila entre los 270 y los 700 mOsm/kg.

7.5. Seguimiento y monitorización del paciente con nutrición enteral

Durante la administración de la nutrición enteral es importante la vigilancia de esta basándose en dos pilares fundamentales: el estudio de la situación clínica y metabólica del paciente, y la valoración de la tolerancia del paciente al preparado.

Para ello es fundamental establecer protocolos de seguimiento de la NE para garantizar que el soporte nutricional se realiza con eficacia y seguridad.

Dentro de los controles acerca de la valoración del estado general, es importante evaluar la tolerancia a la NE. Este aspecto es de importancia ya que se ha observado que hasta un 32% de los pacientes con NE presentan algún tipo de intolerancia abdominal (163).

Para evaluar la tolerancia a un preparado de NE en primer lugar, se valorará la clínica digestiva del paciente como dolor abdominal, pesadez estomacal y sensación de náuseas. Posteriormente, se evaluarán signos relacionados con la exploración física gastrointestinal (vómitos, diarrea, estreñimiento, distensión abdominal) y signos generales (edemas, auscultación cardiopulmonar patológica) (154).

Finalmente, en aquellos pacientes en progresión de la nutrición o de riesgo se realizará un control del residuo gástrico. Esta medición se realizará cada 4 horas en el caso de nutrición continua en perfusión y antes de las tomas en el caso de la nutrición intermitente o con bolos.

Se dice que un residuo gástrico es significativo cuando supera los 250 ml. En esta situación se recomienda detener la nutrición continua durante 1 hora y reevaluar. Si transcurrida una hora persiste el residuo gástrico superando los 250 ml; se deberá reiniciar la nutrición con una velocidad reducida a la mitad y utilizar estrategias que ayuden a reducir el riesgo de broncoaspiración como:

- Eleva el cabecero de la cama a 30°
- Mantener una adecuada higiene de la cavidad oral.
- Vigilar de forma frecuente la localización de la sonda
- Mantener un control glucémico adecuado para evitar la gastroparesia.
- Reducir el uso de narcóticos y sedantes.

- Prevenir estados prolongados de estreñimiento.
- Valorar la colocación, si es posible, de dispositivos postpilóricos.

Otro parámetro importante a monitorizar son los balances hídricos sobre todo al inicio del soporte nutricional o cuando existan datos clínicos que puedan alterar el estado de hidratación.

En resumen, clínicamente se debe de monitorizar:

- Evaluar tolerancia a NE mediante evaluación de clínica digestiva.
- Peso y otros parámetros antropométricos (perímetros de brazo y pantorrilla) al menos al inicio de la NE y a lo largo del tratamiento, teniendo en cuenta factores de distorsión (edemas, ascitis)
- Balances hídricos frecuentes
- Constantes vitales (temperatura, presión arterial, frecuencia cardiaca) cada 8 horas.
- Control de glucemias capilares cada 8 horas.
- Control del residuo gástrico durante la progresión de la NE o en pacientes de riesgo.
- Vigilancia diaria de diuresis y frecuencia de deposición.

En cuanto a los controles analíticos, estos serán frecuentes al inicio de la NE, sobre todo en pacientes con alteraciones electrolíticas o desnutrición severa. De forma protocolizada se realizarán controles analíticos al inicio de la NE y posteriormente semanales que incluirán niveles de proteínas de vida media corta (prealbúmina, proteína ligada al retinol, transferrina) que servirán como marcadores de síntesis de proteína visceral. Por el contrario, los niveles de albúmina sérica no son útiles en el seguimiento nutricional a corto plazo debido a su vida media más larga (21 días).

En la tabla nº 17 se reflejan los controles bioquímicos que se deben realizar durante la administración de la NE.

Tabla nº 17: Controles bioquímicos recomendados durante la administración de la NE.

Determinación analítica	Periodicidad del control
Glucosa	Glucemia capilar cada 8 horas hasta normoglucemia Al inicio y cada 3-4 días. Diario en pacientes inestables.
Hemograma	Al inicio y semanal
Proteínas totales, albúmina, prealbúmina, transferrina	Al inicio y semanal
Función hepática	Al inicio y semanal
Urea y creatinina	Al inicio y semanal
Calcio, fósforo, magnesio	Al inicio y semanal

Por último, se planteará la retirada de la NE en los casos en que exista posibilidad para iniciar tolerancia por vía oral, cuando exista una contraindicación para el uso de la vía digestiva o ante una situación terminal-final en la que la continuidad de este tipo de soporte no implique ningún tipo de beneficio.

7.6. Complicaciones de la nutrición enteral

7.6.1 Complicaciones gastrointestinales

-Náuseas y vómitos: Se estima que entre un 7% y un 26% de los pacientes que reciben NE desarrollan náuseas y/o vómitos. Se considera vómitos la presencia de alimento en la cavidad oral o nasal con o sin la exteriorización de la misma. La presencia de vómitos aumenta el riesgo de aspiración pulmonar, neumonía y sepsis. Existen múltiples etiologías de las náuseas y vómitos de la NE, pero el problema más frecuente es el retraso del vaciamiento gástrico. Están documentadas múltiples causas implicadas en el retraso del vaciamiento gástrico como: hipotensión, sepsis, estrés, anestesia y cirugía, enfermedades autoinmunes, vagotomía quirúrgica, pancreatoduodenectomía, analgésicos opiáceos, anticolinérgicos, neoplasia gástrica infiltrativa, infusión excesivamente rápida.

-Distensión abdominal: tanto la distensión abdominal como el aumento del residuo gástrico son dos causas frecuentes de la interrupción de la NE.

La presencia de distensión se asocia con síntomas de meteorismo y dolor cólico, obstrucción, impactación fecal, ascitis y síntomas diarreicos.

El diagnóstico se realiza mediante la exploración física, así como, por la sintomatología referida del paciente.

-Diarrea: se trata de la complicación más importante en el paciente con NE por su prevalencia y por las consecuencias asociadas. Se ha observado en diferentes estudios que la prevalencia de diarrea en pacientes con NE puede oscilar entre 11,3 al 66,1%, en función de la definición usada (164).

No existe una definición universal de la diarrea. De forma general, se define diarrea como el aumento en la frecuencia de deposiciones junto con un aumento del volumen total de las mismas con una alteración de su consistencia.

Esta complicación tiene su importancia debido a la alteración hidroelectrolítica a la que conduce asociando además de la malabsorción de nutrientes.

Las causas más frecuentes de diarrea en el paciente que recibe NE son la medicación (medicamentos líquidos con sorbitol, antibióticos, etc) y la infección (C. difficile y bacterias no clostrídicas). Por otro lado, es más infrecuente la intolerancia causada por las características de la fórmula (osmolalidad, contenido grado) o por componentes específicos de la dieta (lactosa): Actualmente la mayoría de las fórmulas no contienen lactosa ni tampoco excesivas cantidades de gasa, por lo que debe investigarse una causa médica de la diarrea.

-Estreñimiento: complicación frecuente en el paciente con NE. Su definición es difícil de acotar ya que un patrón normal puede variar desde cuatro deposiciones al día a una deposición cada 4 o 5 días.

Una posible definición de estreñimiento es la defecación infrecuente y dificultosa. Esta complicación tiene unas incidencias que oscilan entre 15 y 83% según varios estudios (165).

Son causas frecuentes de estreñimiento la deshidratación y un contenido inadecuado o excesivo de fibra en la dieta. Para evitar la deshidratación es importante proporcionar una cantidad adecuada de líquido durante la NE.

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de estreñimiento en los pacientes con NE destacan el paciente anciano encamado, el uso de fármacos (benzodiazepinas y opiáceos), mala hidratación, ingesta insuficiente de fibra y la inactividad física (166).

El manejo del estreñimiento se puede abordar desde diferentes vías, una de ellas sería mediante el incremento de fibra o añadiendo fibra insoluble (167).

Otra forma de actuación es aumentando el aporte de líquido con agua o utilizando fórmulas de NE menos concentradas. Y, por último, se pueden realizar modificaciones del tratamiento farmacológico como reducir o retirar aquellos fármacos que favorezcan el estreñimiento.

7.6.2 Aspiración

Se define como la inhalación de cualquier material en la vía respiratoria. Esta complicación en el paciente con soporte nutricional enteral puede derivar en el desarrollo de neumonía y la contaminación bacteriana del tracto respiratorio.

La sintomatología clínica que puede aparecer asociada a la aspiración es la disnea, la presencia de sibilancias, esputo espumoso o purulento, cianosis, ansiedad y agitación. A su vez, también puede desarrollar fiebre, taquicardia, hipoxia... etc.

Su incidencia se ve aumentada conforme disminuye el nivel de conciencia (pacientes encamados largo tiempo) y aumenta el grado de estrés (unidades de críticos). Otros factores relacionados con la aspiración son la edad, la función inmunológica y la comorbilidad existente. En la tabla nº 18 se resumen los principales factores de riesgo para la aparición de aspiración en nutrición enteral (155).

La aspiración pulmonar de la solución enteral es una de las complicaciones más graves de la NE, ya que, puede desembocar en una enfermedad pulmonar aguda.

También puede producirse por inhalación de las secreciones orofaríngeas y de las gástricas, aunque no se ha demostrado que es una consecuencia de un residuo gástrico elevado.

No existe actualmente un método fiable para la detección de la aspiración pulmonar que pueda emplearse en la práctica clínica. La forma más habitual es mediante la exploración orofaríngea para detectar la presencia de contenido de nutrición.

Uno de los métodos más adecuados para evitar la aspiración es el uso de medidas preventivas de forma protocolizada como identificar a pacientes de alto riesgo, mantener el cabecero de la cama elevado (30-45º), asegurar una correcta manipulación del sistema de infusión, el control del residuo gástrico y evitar el uso innecesario de antibióticos.

Tabla nº 18: Factores de riesgo de aspiración en pacientes con NE.

Factores facilitadores
Sondas de calibre grueso
Características del paciente
-Nivel de conciencia disminuido
-Disfagia
-Gastroparesia, RGE
-Edad avanzada
Lugar de perfusión
-Gástrico > que en intestino delgado
Modo de perfusión
-Bolus > que perfusión continua
Posición del paciente
-Decúbito > que semiincorporado

RGE= *reflujo gastroesofágico*

Adaptada Manual de Endocrinología y Nutrición» Capítulo 107. Nutrición enteral: indicaciones, vías de acceso, seguimiento y complicaciones

7.6.3. Complicaciones metabólicas

7.6.3.1. Hiperglucemia

La hiperglucemia es la complicación metabólica más frecuente relacionada con la nutrición enteral. De forma general, la hiperglucemia es un signo clínico muy frecuente en el ámbito hospitalario que se ha reportado en hasta el 21,5 % de los pacientes que ingresan en un centro hospitalario (168).

La hiperglucemia asociada a soporte nutricional es difícil de evaluar ya que existen diversos factores que pueden precipitar su aparición.

Uno de ellos puede ser el aumento de la producción hepática de glucosa y la reducción del consumo a nivel periférico, mediado todo ello por el estrés y los elevados niveles de citoquinas y hormonas como cortisol, glucagón y catecolaminas.

También se ha observado como los pacientes que desarrollan hiperglucemia asociada a la NE, presentan mayor edad. Se ha postulado que esta asociación se deba a que este grupo de pacientes presenten una alteración más marcada del metabolismo hidrocarbonado (169).

Otro aspecto que también puede influir en la aparición de esta complicación es el aporte de hidratos de carbono que reciben a través de la NE (170). La composición de la fórmula de NE puede influir de forma trascendental en el desarrollo de la hiperglucemia, aunque el aporte calórico también es importante.

El estudio dirigido por Valizadeh et al. mostró un 14.5% de hiperglucemia asociada a la NE, siendo llamativo que las tasas más altas de esta complicación se daban en aquellos pacientes que recibían mayores aportes calóricos y que estaban hospitalizados en servicios de medicina interna (171).

Finalmente, la utilización de determinados tratamientos farmacológicos en situaciones de enfermedad aguda como los corticoides pueden favorecer su aparición.

Se ha reportado que más del 34.5% de los pacientes con NE desarrollan hiperglucemia durante la administración de la misma (172), sin embargo muy pocos estudios diferencian entre pacientes con diabetes y sin diabetes mellitus. También se ha

objetivado en estudios en población hospitalizada con nutrición enteral como hasta el 50% de los que desarrollaban hiperglucemia, no tenían el diagnóstico previo de diabetes mellitus (169,173).

Esta situación de hiperglucemia puede asociarse con una mayor morbimortalidad asociada. El incremento de la tasa de complicaciones asociadas a la hiperglucemia diagnosticada durante el soporte nutricional enteral está bien establecido en diferentes estudios que se han desarrollado (169,171).

Recientemente se ha evaluado el efecto de la hiperglucemia durante la administración de la NE en pacientes hospitalizados por accidente cerebrovascular de origen isquémico. Se trata de un estudio retrospectivo, realizado en pacientes sin diabetes mellitus con nutrición enteral. Este estudio muestra una mayor mortalidad en aquellos pacientes con hiperglucemia asociada a la NE de forma independiente a la hiperglucemia de estrés (174). Además, en aquellos que mantenían cifras de glucemias no controladas transcurridos 7 días del evento isquémico presentaban hasta 7 veces más riesgo de mortalidad frente a los que tenían normoglucemia.

Por tanto, se recomienda realizar una monitorización estrecha del control glucémico en pacientes con soporte nutricional enteral sobre todo al inicio de este, como se ha reflejado en el apartado 7.6. En el caso de que aparezca hiperglucemia asociada a la nutrición o existencia previa de diabetes mellitus se recomienda el control mediante insulina subcutánea y el control de los posibles factores potenciadores del mal control glucémico. Existe la opción de emplear fórmulas específicas para diabetes que han demostrado mejoría del control glucémico, reduciendo la variabilidad glucémica y puede llegar a reducir las necesidades de insulina (175,176).

7.6.3.2. Alteración del equilibrio electrolítico

Se ha descrito que la alteración electrolítica más frecuente en el paciente con NE es la hipopotasemia, pudiendo alcanzar el 30% de los pacientes con este tipo de soporte.

Las causas relacionadas con el déficit de potasio son varias como, la alteración entre el espacio extra e intravascular, tratamiento farmacológico asociado, déficit de aporte o síndrome de realimentación. Por el contrario, la hiperpotasemia suele ser menos frecuente y se va asociar al desequilibrio entre los aportes (nutrición enteral, terapia intravenosa) y la eliminación (insuficiencia renal).

Las alteraciones electrolíticas más relacionadas con el aporte suelen ser las relacionadas con el fosfato, como la hipofosfatemia por déficit en el aporte o por el síndrome de realimentación. En el caso de la hiperfosfatemia suelen relacionarse al exceso de aporte o por patología relacionadas.

En un estudio retrospectivo en 621 pacientes con NE se detectaron hasta un 37 % de alteraciones electrolíticas en este grupo de pacientes. De las cuales, la hipopotasemia representaba un 13,7%. Se observó también como la disnatremia en su conjunto era la alteración electrolítica más frecuente. Dentro de las alteraciones de la natremia, la hipernatremia ($\text{NaS} > 145 \text{ mmol/L}$) fue la más frecuente (15%). Entre las causas más importantes en el desarrollo de hipernatremia está el estado de hidratación.

Por otro lado, la hiponatremia fue detectada en un 12,8% de los pacientes evaluados. En este estudio los pacientes que con alteraciones electrolíticas presentaron mayor edad y peor estado nutricional ($p=0,001$) (177).

En otro análisis realizado en la misma población de estudio se objetivó una prevalencia de hiponatremia global del 23,5% en los pacientes con NE, siendo el 15% detectada al inicio de la NE y el 8,5% restante durante su administración (178).

En cuanto a la distribución de la hiponatremia por patologías, esta fue más frecuentemente asociada con la patología digestiva (28%) y patología infecciosa (27%). Por otro lado, la desnutrición se asoció de manera independiente con la aparición de hiponatremia durante la administración de la nutrición enteral, hallazgo similar al objetivado en los pacientes con nutrición parenteral.

En 2017 se presentó un trabajo prospectivo con un tamaño muestral reducido de pacientes con NE, donde la etiología más frecuente de la hiponatremia fue el SIADH (67,5%) y la causa principal la neurológica (40,7%) (179). Estos resultados son similares a los objetivos en el estudio multicéntrico de pacientes con nutrición parenteral, donde el SIADH fue la causa de hiponatremia en el 42,4% de los pacientes (180).

Por tanto, para evitar el desarrollo de alteraciones electrolíticas en los pacientes con nutrición enteral es importante el conocimiento de la patología de base del paciente.

En el caso de la hiponatremia, para alcanzar la eunatremia es imprescindible realizar una adecuada valoración del estado de la volemia clínica para así poder catalogar correctamente el tipo de hiponatremia. Tras tipificar de forma apropiada la hiponatremia se podrá instaurar un tratamiento ajustado a cada tipo.

Por lo anteriormente comentado, es importante analizar la influencia de la hiponatremia en la morbimortalidad de los pacientes con NE y compararlo con aquellos pacientes con mismo soporte nutricional que no desarrollan hiponatremia. Así mismo, sería interesante corroborar la influencia de la desnutrición en el desarrollo de la hiponatremia, al igual que en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral (42).

II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Justificación

La hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en la práctica clínica habitual. En el paciente hospitalizado coexisten varios factores de riesgo por los cuales la incidencia de hiponatremia se ve incrementada.

Existen múltiples artículos que han objetivado la asociación entre la presencia de hiponatremia en el paciente hospitalizado con el incremento de la morbimortalidad, tanto en población general como específicamente en pacientes con nutrición parenteral. Sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que describan la prevalencia de hiponatremia en pacientes con nutrición enteral, así como tampoco disponemos de datos sobre la influencia en la mortalidad y estancia hospitalaria.

Planteamos este estudio de práctica clínica habitual para conocer la prevalencia de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral y en un segundo término analizar cómo influye su presencia en la mortalidad y estancia hospitalaria.

De esta manera, pretendemos conocer de forma más amplia las características de los pacientes que presentan hiponatremia y también analizar los tratamientos empleados con el fin de mejorar el diagnóstico y tratamiento adecuado de esta patología y poder así disminuir complicaciones y estancia hospitalaria.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.HIPÓTESIS

- 1) La prevalencia de hiponatremia en pacientes que reciben nutrición enteral en plantas de hospitalización en España es muy elevada y existen factores que contribuyen a su aparición, como son la náusea y el estímulo doloroso de la ADH (hormona antidiurética), administración de fluidos hipotónicos, pérdidas de sodio (drenajes, fistulas, diarrea) y administración de fármacos que estimulan la ADH.
- 2) La hiponatremia euvolémica es el tipo mas frecuente de hiponatremia en pacientes con nutrición enteral, al igual que en población general hospitalaria. Las etiologías principales son la elevación fisiológica de la ADH y el Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH (SIADH).
- 3) La administración de un tratamiento adecuado (en base al tipo y etiología de la hiponatremia), se relaciona a mayor eficacia en la corrección de la hiponatremia.
- 4) En pacientes con nutrición enteral, la presencia de hiponatremia se asocia a mayor mortalidad y estancia hospitalaria.

2.OBJETIVOS:

2.1. Objetivo principal

- 1) Describir la prevalencia de hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral en planta de hospitalización.
- 2) Conocer el tipo y etiología de la hiponatremia pacientes no críticos que reciben nutrición enteral en planta de hospitalización.

2.2. Objetivos secundarios

- 1) Descripción del tipo de tratamiento pautado a los pacientes con hiponatremia que reciben NE en planta de hospitalización, y análisis de la eficacia del mismo.
- 2) Valorar la relación entre la natremia y la hiponatremia durante la administración de NE, con la estancia media y mortalidad intrahospitalaria.

IV. MATERIAL Y METODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se diseñó un estudio observacional retrospectivo en pacientes hospitalizados en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid desde enero de 2014 hasta enero de 2020. Los pacientes fueron reclutados durante la valoración por el servicio de Endocrinología y Nutrición de dicho centro.

Para una segunda fase de este estudio, se realizó un estudio prospectivo, de casos y controles que fueron reclutados de la misma forma que se ha descrito en la fase retrospectiva.

2. POBLACION A ESTUDIO

2.1. Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes de forma retrospectiva con nutrición enteral total prescrita por la Unidad de Nutrición del Servicio de Endocrinología y Nutrición del HCUV durante el periodo de estudio.

Posteriormente, durante un periodo de dos años de reclutamiento se incluyeron todos los pacientes en planta de hospitalización que recibieron NE total y presentaron hiponatremia. En cuanto a los controles, se seleccionaron en el mismo periodo de estudio pacientes pareados por sexo, edad con una variación de +/- 5 años y similar patología al ingreso.

-Pacientes ingresados en planta de hospitalización que reciban nutrición enteral total (definida como aquella situación en el que el aporte de enteral representa más del 70% de los requerimientos energéticos estimados diarios por vía enteral)

-Edad mayor de 14 años.

2.2. Criterios de exclusión

- Pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos y de la Unidad de Reanimación
- NE de duración igual o menor a 48 horas.
- Pacientes con NE y nutrición parenteral suplementaria.
- Pacientes menores de 14 años o gestantes.

2.3. Cálculo de tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral, se estimó la frecuencia de SIADH de un 45% en los pacientes con NE e hiponatremia, con lo que se debían reclutar 80 sujetos con nutrición enteral e hiponatremia, asumiendo una precisión del 10% y un intervalo de confianza asintótico normal del 95% bilateral. A su vez, se debían reclutar el mismo número de controles.

3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

3.1. Proceso de selección

Para el estudio retrospectivo, se seleccionaron pacientes hospitalizados con nutrición enteral valorados por la Unidad de Nutrición del Servicio de Endocrinología del HCUV durante el periodo de enero de 2014 hasta enero de 2020.

A continuación, se incluyeron pacientes de planta de hospitalización durante su práctica clínica habitual, a los que se iniciaba NE total y cumplían criterios de inclusión para el estudio prospectivo, durante un periodo de 24 meses.

Definición de hiponatremia (natremia < 135 mmol/L), caso y control:

- **Hiponatremia:** definida como natremia basal inferior a 135 mmol/L, corregida por glucemia (incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, a partir de aquí corregir 4 mmol/L por cada 100 mg/dl) tras descartar pseudohiponatremia (triglicéridos > 400 mg/dl).
- **Definición de Caso:** paciente con soporte enteral que presente al menos un episodio de hiponatremia durante la administración del soporte nutricional
- **Definición de Control:** paciente con el mismo sexo, rango de edad (+/- 5 años) y patología que motivo la indicación de soporte enteral de cada caso, y sin desarrollo de hiponatremia durante la administración de la nutrición enteral.

3.2. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del HCUV (anexo nº 1) y todos los sujetos incluidos firmaron previamente el Consentimiento Informado (anexo nº 2).

3.3. Recogida de datos

Durante la primera fase del estudio, se recogieron datos sobre edad, sexo y diagnóstico principal que motivó el ingreso. Además, se analizó la antropometría de los sujetos mediante la determinación del peso, la talla y el índice de masa corporal (peso (kg)/talla x talla (m^2)). Se valoró el estado nutricional con la herramienta *Mini Nutritional Assessment*.

Para la fase prospectiva, se elaboró un cuaderno de recogida de datos que se fue completando a lo largo de la valoración de cada paciente (anexo nº 3).

Los pacientes fueron valorados por un miembro de la Unidad de Nutrición perteneciente al Svo. de Endocrinología y Nutrición del HCUV al inicio de la NE y durante la administración de la misma. Además, el facultativo se encargó de registrar todos los datos especificados en el formulario.

Una vez cumplimentado los cuadernos de recogida de datos se trasladaron a una base de datos diseñada a tal efecto.

3.4. Protocolo de inicio de la nutrición enteral

Se indicó el inicio de la NE según la práctica clínica habitual teniendo en cuenta las recomendaciones del protocolo de estudio, que 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 la fórmula anterior se empleó el peso real hasta IMC de 27 kg/m² y el peso ajustado para IMC > 27 kg/m². El peso ajustado se calcula a partir de la fórmula:

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

El peso ideal se puede obtener mediante fórmulas matemáticas o mediante la consulta de tablas de peso ideal para la población española.

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

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

Los requerimientos calóricos totales (gasto energético total-GET) se obtienen mediante la aplicación de 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 nº 19)

Tabla nº 19: Factores de estrés de la enfermedad, por el cual se multiplica el gasto energético basal (GEB) para obtener el gasto energético total (GET).

	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

3.5. Seguimiento

Seguimiento clínico:

Los pacientes incluidos fueron valorados diariamente por los facultativos de la Unidad de Nutrición Clínica de HCUV (de lunes a viernes, excepto festivos).

En todos los sujetos, el seguimiento incluía:

- Medición de peso (en kg) al inicio de la NE.
- Cálculo de balance hídrico diario (en ml) con recogida de: diuresis, débito de líquidos corporales (drenajes, fistulas, sonda nasogástrica...), aporte extra de líquidos (sueroterapia, diluciones de medicación intravenosa).
- Recogida de datos de constantes vitales: temperatura, presión arterial y frecuencia cardiaca.

En los pacientes en los que se detectaba hiponatremia ($\text{NaS} < 135 \text{ mmol/L}$, tras corrección por glucemia) tanto al inicio como durante la administración de la NE, se debía evaluar la volemia clínica del paciente mediante la exploración física.

Para ello se recomendaba valorar:

- La presión venosa yugular, diferenciando entre: baja (onda de pulso venoso por debajo del ángulo del esternón), elevada (onda del pulso venoso 3 cm por encima del ángulo del esternón) o normal.
- Tensión ocular (presión con un dedo sobre cada uno de los globos oculares por parte del explorador), diferenciando entre: baja (muy depresible), elevada (poco depresible), y normal.
- Presencia o ausencia de edemas y/o ascitis.

Además, en estos sujetos de debía valorar la indicación de inicio de tratamiento dirigido a la corrección de la hiponatremia, según la práctica clínica habitual.

Seguimiento analítico:

Se realizaron controles analíticos habituales en todos los pacientes con NE con:

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

En los pacientes que presentaban hiponatremia, se debía solicitar una analítica sanguínea para su estudio, mediante la determinación de sodio, potasio, creatinina, urea, osmolalidad plasmática, ácido úrico, cortisol basal (si no recibían tratamiento con corticoides), TSH y T4L; así como una muestra aislada de orina con determinación de sodio, potasio y osmolalidad urinaria.

4.VARIABLES INCLUIDAS

4.1. Variables principales (relacionadas con la natremia e hiponatremia)

Datos analíticos generales en relación a la natremia e hiponatremia:

Todas las natremias (NaS) se corrigieron por la glucemia de la misma analítica mediante el incremento de 1,6 mmol/L de sodio por cada 100 mg/dl de glucemia por encima de 100 hasta 400 mg/dl, y posteriormente con el incremento de 4 mmol/L por cada 100

mg/dl. Se desestimaron las natremias en caso de niveles de triglicéridos mayores de 400 mg/dl.

Las determinaciones de natremia sérica fueron analizadas por potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE).

Las variables analíticas en relación a la natremia fueron:

- **Natremia basal** (cuantitativa continua; en mmol/L): calculadas a partir de las determinaciones de sodio y glucosa de la analítica previa más cercana al inicio de la NE.
- **Natremias durante la NE** (cuantitativas continuas, en mmol/L): calculadas a partir de todas las determinaciones de sodio y glucosa realizadas durante la administración de la NE.
- **Hiponatremia inicio NE** (categórica binaria, si o no): natremia basal < 135 mmol/l en la analítica previa más cercana al inicio de la NE.
- **Hiponatremia durante NE** (categórica binaria, si o no): natremia basal < 135 mmol/l en cualquiera de las natremias durante la NE (en ausencia de hiponatremia inicio NE).
- **Hiponatremia marcada** (categórica binaria, si o no): natremia al inicio de la NE < 130 mmol/L.
- **Hiponatremia grave** (categórica binaria, si o no): definida como natremia sérica < 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 NE.
- **Tiempo hasta aparición de hiponatremia** (cuantitativa discreta; en días): calculado a partir de la fecha de inicio de la NE y la fecha de aparición de hiponatremia.

Datos analíticos para la valoración del tipo de hiponatremia y su etiología:

Únicamente en los casos se obtuvieron datos a partir de la analítica solicitada, lo más cerca posible de la fecha de aparición de la hiponatremia. No se tuvieron en cuenta los resultados en los que la natremia de esta analítica diagnóstica ya fuera igual o superior a 135 mmol/L. Los métodos de laboratorio utilizados fueron los de referencia de cada centro, siendo la potenciometría indirecta con electrodos selectivos (ISE) la usada en todos los centros para la determinación de natremia.

- **Natremia diagnóstica** (cuantitativa continua; en mmol/L).
- **Potasio diagnóstico (KS)** (cuantitativa continua; en mmol/L).
- **Creatinina diagnóstica** (cuantitativa continua; en mg/dl).
- **Urea diagnóstica** (cuantitativa continua; en mg/dl).
- **Osmolalidad plasmática (OsmP)** (cuantitativa continua; en mOsm/kg).
- **Ácido úrico** (cuantitativa continua; en mg/dl).
- **Sodio urinario (NaU)** (cuantitativa continua; en mmol/L): determinación de sodio en muestra aislada de orina.
- **Potasio urinario (KU)** (cuantitativa continua; en mmol/L): determinación de potasio en muestra aislada de orina.
- **Osmolalidad urinaria (OsmU)** (cuantitativa continua; en mOsm/kg): determinación de osmolalidad en muestra aislada de orina.
- **Hipotiroidismo primario grave** (categórica binaria; si o no): definido como TSH >50 μ IU/ml y T4L por debajo del límite de la normalidad.
- **Insuficiencia suprarrenal** (categórica binaria; si o no): diagnóstico realizado por el facultativo, tras solicitud del cortisol basal (en los casos sin tratamiento corticoideo) y test de estímulo con ACTH si precisaba.

Datos clínicos para la valoración del tipo de hiponatremia y su etiología:

- **Tipo de hiponatremia** (categórica, de tres categorías; hipovolémica, euvolémica e hipervolémica): especificada tras valoración de la volemia clínica y los datos analíticos del estudio de hiponatremia. (Tabla nº 20)

- **Etiología de la hiponatremia hipovolémica, euvolémica e hipervolémica** (categorías; ver tabla nº 20): determinada tras la valoración en cada paciente de todos los siguientes datos, como, por ejemplo, en ausencia de la analítica diagnóstica de hiponatremia):
 - a) Comorbilidades previas (insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardiaca, neoplasia).
 - b) Otros cuadros clínicos antes y durante la administración de la NE (dolor, náuseas o vómitos, diarrea, fistulas, obstrucción intestinal, íleo paralítico, ascitis o edemas).
 - c) Intervención quirúrgica previa a de la aparición de hiponatremia (< 48 horas)
 - d) Administración de fármacos (diuréticos, AINEs, IECAs, antiepilépticos, gabapentina/pregabalina, antidepresivos, cotrimoxazol, opiáceos).
 - e) Media del aporte total de sodio/día y del aporte total de volumen/día, teniendo en cuenta la NP y la sueroterapia extra.
 - f) Evolución de las natremias séricas durante la administración de la NP.
 - g) Analítica diagnóstica de hiponatremia (iones y osmolalidad en suero y orina, función renal, ácido úrico, GTTK, cortisol basal, hormonas tiroideas).

Tabla nº 20: Tipo de hiponatremia y etiologías de cada tipo de hiponatremia

Datos clínicos y analíticos		
TIPO de Hiponatremia	Específicos de cada tipo de hiponatremia	ETIOLOGÍA de la hiponatremia
Hiponatremia Hipovolémica	-Hipotensión y frecuencia cardiaca elevada	1. Peridas renales por diuréticos o hipoaldosteronismo
	-Tensión ocular y PVY bajas. -NaU < 20 mmol/L, salvo perdidas renales (diuréticos...)	2. Peridas digestivas 3. Hemorragia 4. Insuficiencia suprarrenal
Hiponatremia euvolémica	-Tensión ocular normal o elevada, PVY normal -Ausencia de signos de hipovolemia y de tercer espacio -NaU > 40 mmol/L	1. SIADH 2. Elevación fisiológica de la ADH por náuseas, dolor o estrés postquirúrgico
Hiponatremia hipervolémica	-Signos de tercer espacio (ascitis, edemas periféricos, edema pulmonar, ...) -NaU variable	1. Insuficiencia cardiaca 2. Cirrosis hepática con descompensación hídrica

NaU= sodio urinario, PVY= presión venosa yugular; ADH= arginina-vasopresina; SIADH= secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Datos clínicos del tratamiento de la hiponatremia durante la NE:

- **Tratamiento de la hiponatremia** (categórica binaria; si o no): indicación o no de tratamiento en los pacientes con hiponatremia, tanto al inicio como durante la NE.
- **Tipo de tratamiento de la hiponatremia** (categórica de 9 categorías; incremento de Na en la NE, reducción de volumen de la NE, SSF 0,9%, reducción de fluidos extras, retirada de diurético, furosemida, tolvaptán, urea, otros)
- **Fecha de inicio del tratamiento de la hiponatremia** (día, mes y año)
- **Tratamiento adecuado** (categórica binaria; si o no): definido como tratamiento ajustado al tipo de hiponatremia, determinado tras la valoración del tratamiento administrado y su correspondencia con la volemia clínica. Las opciones terapéuticas consideradas adecuadas para cada tipo de hiponatremia se detallan en la tabla nº 21.
- **Tratamiento eficaz** (categórica binaria; si o no): se consideró tratamiento eficaz el alcanzar la eunatremia ($\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$) a las 48-72 horas y a la semana de la fecha de inicio de la terapia.

Tabla nº 21: Opciones terapéuticas adecuadas para cada tipo de hiponatremia

TIPO de hiponatremia	Opciones de tratamientos adecuados
Hiponatremia hipovolémica	-Expansión de volumen (SSF 0,9%) -Retirada de diurético
Hiponatremia euvolémica	-Incremento de Na en la NE + reducción de volumen (de la NE o de fluidos extra) -Furosemida -Tolvaptán -Urea -Tratamiento sintomático para reducir los estímulos fisiológicos de la ADH (analgesia, antieméticos)
Hiponatremia hipervolémica	-Reducción de volumen (de la NE o de fluidos extra) -Furosemida

NE= nutrición enteral; Na= sodio; SSF= suero salino fisiológico.

Datos del tratamiento de la hiponatremia en relación a la NE y la fluidoterapia extra (solo si tratamiento de la hiponatremia)

- **Media del aporte total de volumen/día durante el tratamiento de la hiponatremia** (cuantitativa continua; en mililitros): calculada a partir de la suma de la media del aporte de volumen/día en la NE y la media del aporte de líquidos extra/día durante los días tras el inicio del tratamiento de la hiponatremia.
- **Media del aporte de sodio/día en la NE durante el tratamiento de la hiponatremia** (cuantitativa continua, en miliequivalentes).

Datos en relación a los factores predictores de respuesta al tratamiento adecuado en el SIADH (solo SI hiponatremia euvolémica por SIADH):

- **Índice de Furst > 1** (cuantitativa continua) calculado a partir de la fórmula de Furst $[(NaU + KU) / NaS]$.
- **Respuesta a restricción hídrica** (categórica de 3 categorías, respuesta a 1 litro/día, respuesta a 0,5 litro/día y no respuesta)
- **Osmolaridad urinaria > 350 mOsm/kg** (categórica binaria; si o no)

4.2. Variables secundarias

Datos sociodemográficos:

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

Datos clínicos de la historia médica y del ingreso actual:

- **Diagnóstico principal al ingreso** (categórica de 4 categorías): patología por la que ingreso; patología tumoral, patología neurológica, patología infecciosa, patología digestiva y otros.
- **Fecha de ingreso** (día, mes y año).
- **Fecha de alta** (día, mes y año): fecha del alta hospitalaria o de la defunción en su caso.
- **Destino al alta hospitalaria** (categórica de 3 categorías: a domicilio, a residencia/centro de continuidad de cuidados, o defunción).

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/m²): calculado a partir de la fórmula del “peso (kg) / talla² (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 kg/m² en sujetos con igual o más de 65 años.
- **Diagnóstico de desnutrición por MNA** (categórica de 3 categorías; normonutrición, riesgo de desnutrición o desnutrición): cuestionario estructurado para la evaluación del estado nutricional que tiene en cuenta la pérdida ponderal, la capacidad funcional y una exploración física básica. La puntuación final permitió clasificar a los pacientes en: Estado nutricional normal (24-30 puntos), riesgo de desnutrición (17-23,5 puntos) y desnutrición (< 17 puntos).
- **Gasto energético basal (GEB):** (cuantitativa continua; en kcal).
- **Gasto energético total (GET):** (cuantitativa continua, en kcal).

Datos relacionados con la administración de la nutrición enteral:

- **Fecha de inicio de la NE** (día, mes y año)
- **Fecha de retirada de la NE** (día, mes y año)
- **Duración de la NE** (cuantitativa discreta; en días): calculada a partir de la fecha de inicio y la fecha de retirada de la NE.
- **Patología que indica el inicio de la NE** (categórica de 4 categorías; disfagia neurológica (ACVs, deterioro cognitivo, neurocirugías), disfagia mecánica (neoplasia de la esfera ORL), obstrucción del tracto digestivo superior, baja ingesta).

Datos de la composición de la nutrición enteral:

- **Tipo de fórmula de NE** (categórica de dos categorías; normocalórica e hipercalórica).
- **Media del aporte de sodio/día en la NE** (cuantitativa continua; en miliequivalentes)
- **Media del aporte de volumen/día en la NE** (cuantitativa continua; en mililitros): media de volumen infundido por la NE al día.

Datos del aporte extra de líquidos:

- **Tipo de líquido extra administrado** (categórica de dos categorías; solución isotónica y solución hipotónica): en base a la osmolaridad de la solución, el tipo de sueroterapia administrada se clasificó en: solución isotónica (suero salino fisiológico, suero oral) solución hipotónica (suero glucosado, suero glucosalino, agua, suero hiposalino).
- **Media del aporte de líquidos extra al día durante la NE** (cuantitativa continua; en mililitros): incluía la sueroterapia.

Datos analíticos generales (en las primeras 24-48 horas de administración de la NE)

Todas las determinaciones analíticas se realizaron según los métodos de laboratorio, en las primeras 24-48 horas del inicio de la NE.

- Proteína C reactiva (cuantitativa; en mg/dl)
- Albúmina (cuantitativa; en g/dl)
- Prealbúmina (cuantitativa; en mg/dl)
- Leucocitos (cuantitativa; en número x 10³/μl)
- Triglicéridos (cuantitativa; en mg/dl)
- Colesterol total (cuantitativa; en mg/dl)
- Urea (cuantitativa; en mg/dl)
- Creatinina (cuantitativa; en mg/dl)

4.3. Variables terciarias

- **Estancia hospitalaria** (cuantitativa discreta; en días): calculada a partir de la fecha de ingreso y la fecha de alta hospitalaria.
- **Mortalidad intrahospitalaria** (categórica binaria; si o no): mortalidad durante el periodo de hospitalización.

5. ESTUDIO ESTADISTICO

El análisis de datos se llevó a cabo utilizando el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, 2009) con licencia oficial de la Universidad de Valladolid.

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 \pm desviación estándar, 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; Wilcoxon en caso de dos categorías apareadas; Kruskal- Wallis si más de dos categorías. 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 que puedan influir en el desarrollo de hiponatremia durante la administración de la NE se realizó, para cada uno de ellos, un análisis de regresión logística univariante. Se consideró como variable dependiente la hiponatremia marcada al inicio de la NE ($\text{NaS} < 130 \text{ mmol/L}$).

En un momento posterior se realizó un análisis de regresión logística multivariante para la misma variable dependiente, que incluyó las variables con asociación estadísticamente significativa o en el límite de la asociación en el análisis univariante, variables clínicamente relevantes (duración de la NE), la edad y el sexo.

Para valorar la influencia de las variables sobre el riesgo de mortalidad intrahospitalaria o estancia hospitalaria por encima de la mediana (22 días), las asociaciones significativas en el análisis univariante fueron posteriormente analizadas mediante modelos de regresión logística multivariante y además se ajustaron por otras variables clínicamente relevantes como la edad, el sexo, estado nutricional según MNA y la duración de la NE. 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.

6. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la realización de la revisión bibliográfica se ha utilizado un servicio de acceso libre a la Base de datos Medline proporcionado por la National Library of Medicine (NL) como es la búsqueda a través la página de Internet PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed>). Para la búsqueda se han usado términos libres y vocabulario controlado: (MeSH) restringiéndola a un término o ampliándola a varios si ha sido preciso (Hiponatremia, hormona antidiurética (ADH), soporte nutricional artificial, nutrición enteral, desnutrición). Los términos de búsqueda han sido relacionados mediante operadores lógicos (and, or y not) e implementado mediante truncadores, en idioma español o inglés, investigación en adultos y artículos con resumen. De los artículos recuperados han sido seleccionados los que nos aportaban la mejor información según criterio propio.

Por otro lado, se ha utilizado la Biblioteca *Cochrane* Plus(www.bibliotecacochrane.net), con acceso libre y gratuito en todo el territorio español gracias a una suscripción

realizada por el Ministerio de Sanidad y Política Social para la búsqueda de revisiones sistémicas y metaanálisis.

7. TRATAMIENTO INFORMÁTICO Y CONTROL DE CALIDAD DE LOS DATOS

Para el tratamiento informático de los datos, se utilizó un ordenador personal portátil MacBook Air M2 2022, sistema operativo macOS Ventura y herramientas de Microsoft Office 2022. La búsqueda bibliográfica se efectuó a través de Internet en Safari y Google Chrome. Los datos recogidos fueron introducidos en una base de datos Excell (2026) diseñada ex profeso y exportados a SPSS para Windows versión 17., 2013 SPSS INC, Chicago III, EEUU. Para el tratamiento de los datos hemos contado con el departamento de Apoyo a la Investigación del HCUV. Los datos han sido comprobados en varias ocasiones por al menos dos investigadores para asegurar la calidad de estos, intentando evitar errores por duplicidad u omisión de datos o posibles errores.

V. RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

1.1 Características demográficas: Sexo, edad

En el análisis retrospectivo se reclutaron 1651 pacientes de los cuales el 53,9% eran varones. La mediana de edad de los pacientes se situó en 76,8 [RIQ 65,7-85,3] años.

Para el estudio prospectivo, se incluyeron 174 pacientes, procedentes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, repartidos en dos grupos correspondientes casos (87) y controles (87). De ellos 54 (62,1%) eran hombres y 33 (37,9%) eran mujeres. La mediana de edad fue de 76 [RIQ 67-84] años.

1.2. Características clínicas previas al inicio de la nutrición enteral

1.2.1. Patologías asociadas al inicio de la nutrición enteral

En cuanto a los diagnósticos principales al ingreso en la fase retrospectiva, en la figura 12 se refleja su frecuencia, siendo más prevalente la patología neurológica.

Por otro lado, durante el análisis prospectivo, el diagnóstico principal más frecuente que motivó el ingreso hospitalario, tanto en el grupo de estudio como en los controles, fue la patología infecciosa siendo el 36,8% en el grupo de estudio y 35,6% en el grupo control.

La distribución de la frecuencia de las diferentes patologías en ambos grupos se detalla en la tabla nº 22.

Figura 12: Distribución de las diferentes patologías principales en la muestra retrospectiva.

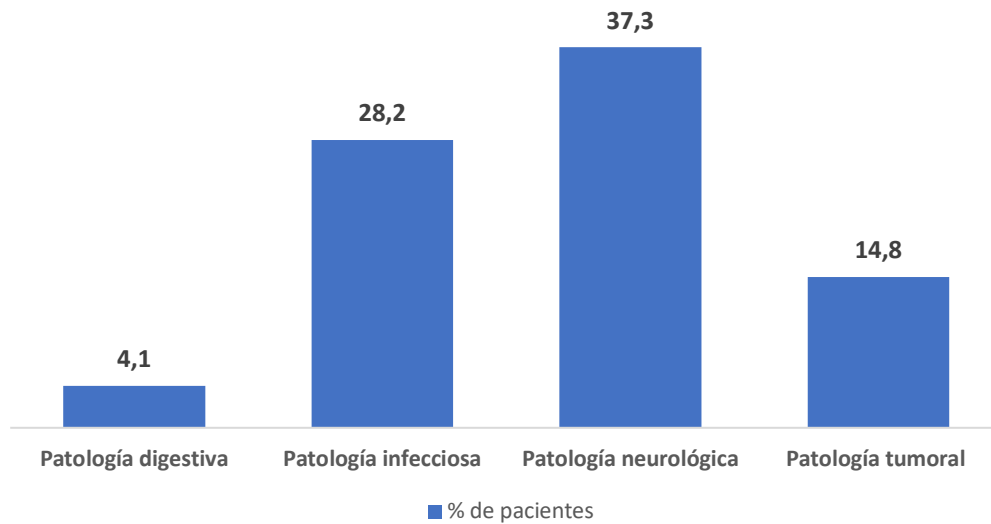


Tabla nº 22: Diagnostico principal al ingreso en grupo control y estudio en la cohorte prospectiva.

	GRUPO CONTROL	GRUPO ESTUDIO
	N=87 (%)	N=87 (%)
Patología Tumoral	18 (13,8)	17 (19,5)
Patología Neurológica	21 (24,1)	22 (25,3)
Patología Infecciosa	32 (36,8)	31 (35,6)
Patología Digestiva	1 (1,1)	2 (2,3)
Otros	15 (17,2)	15 (17,2)

1.2.2. Valoración del estado nutricional al inicio de la nutrición enteral

Según el índice de masa corporal (IMC), considerando desnutrición si $IMC < 20$ en < 65 años, y si $IMC < 22$ en ≥ 65 años, aproximadamente un tercio de los pacientes de ambos grupos presentaban desnutrición.

Sin embargo, según el MNA, el porcentaje se eleva hasta el 69% en el grupo de estudio y 62,1% en el grupo control. En la tabla nº 23 se muestran los resultados relacionados con la valoración nutricional.

Por otro lado, la mediana del gasto energético total fue de 1305,0 [RIQ 1177,6-1476,2] kcal/día en el grupo control y de 1504,0 [RIQ 1366,0-1715,0] kcal/día en el grupo de estudio.

Tabla nº 23: Características relacionadas con la valoración nutricional

Variable	Grupo Control	Grupo Estudio
Datos antropométricos		
Peso (Kg)	60,4 ± 12,4	62,07 ± 12,7
Talla (cm)	162 [157-165]	165 [158-170]
IMC (kg/m ²)	22,6 ± 3,8	22,9 ± 4,4
Valoración del estado nutricional		
Desnutrición según MNA		
Desnutrición	54 (62,1)	60 (69)
Riesgo de desnutrición	26 (29,9)	20 (23)
Normonutrición	7 (8)	7 (8)
Desnutrición según IMC (*)		
No	53 (66,7)	58 (66,7)
Si	34 (33,3)	29 (33,3)

Los datos se expresan como n (%), en mediana [RIQ] ó en media ± DE. IMC = Índice de masa corporal; MNA = Mini Nutritional Assessment.

*Se considera desnutrición si $IMC < 20$ en < 65 años y si $IMC < 22$ kg/m² en ≥ 65 años

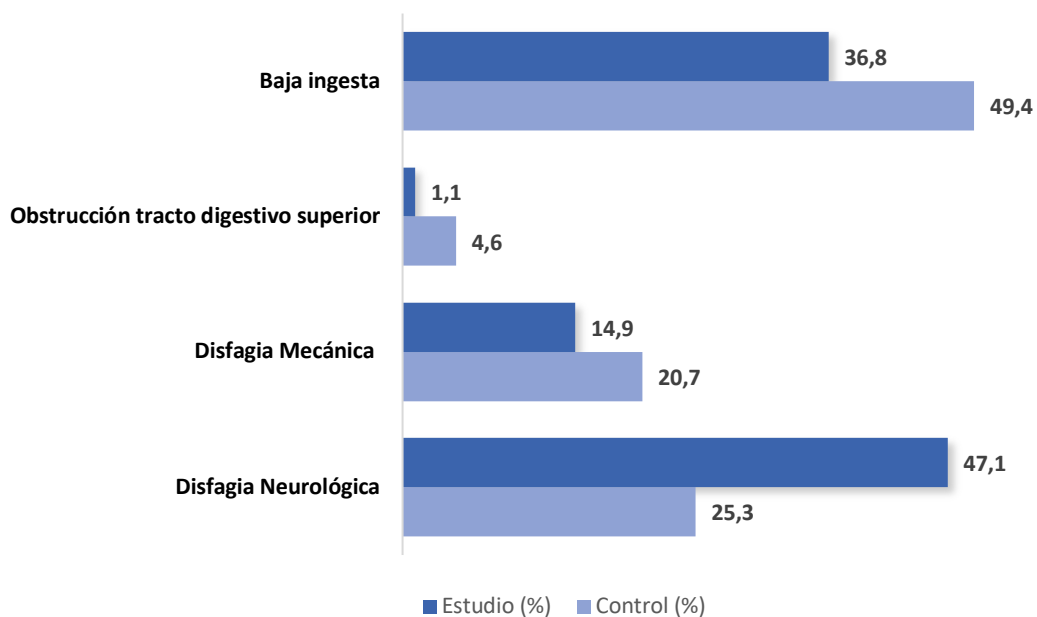
1.3. Variables relacionadas con la nutrición enteral y el aporte de sueroterapia

1.3.1. Indicación del inicio de la nutrición enteral

La principal patología que motivó el inicio de la NE fue la disfagia de origen neurológico (accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo, neurocirugías) en el grupo de estudio (47,1%) y la baja ingesta en el grupo control (49,4%).

En la figura nº 12 se detallan las principales indicaciones de inicio de NE en ambos grupos.

Figura nº 13: Patología que indica el inicio de la nutrición enteral



1.3.2 Tipo de preparado de la nutrición enteral

En cuanto al tipo de preparado de NE, en ambos grupos se utilizaron con mayor porcentaje formulas normocalóricas, siendo las fórmulas hipercalóricas utilizadas en segundo lugar.

La frecuencia de uso de los tipos de preparado de NE se muestra en la figura nº 14.

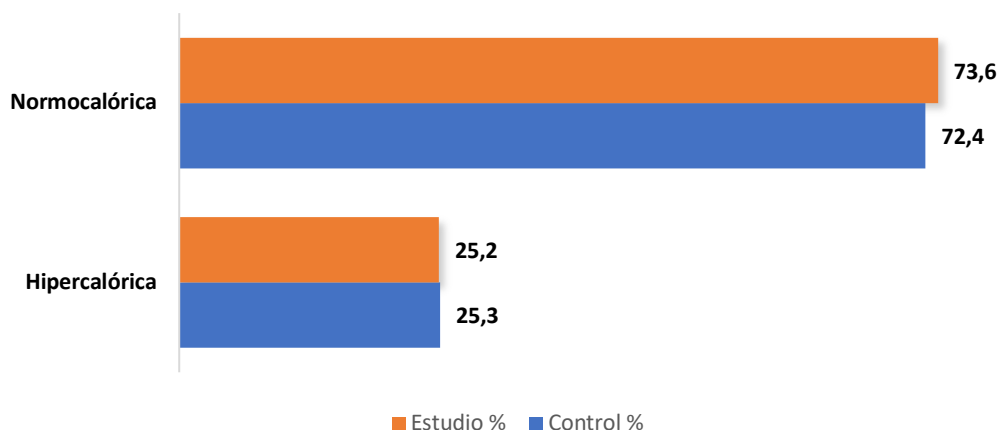


Figura nº 14: Tipo de preparado de nutrición enteral administrado

1.3.3. Duración de la nutrición enteral

La mediana de duración de la NE fue de 13 [RIQ 7 – 30] días en el grupo de estudio y 12.50 [RIQ 5 – 21] días en los controles.

1.3.4 Composición de la nutrición enteral

En el grupo de estudio se analizó la composición de la nutrición enteral en cuanto a la media/mediana de aporte diario de volumen y miliequivalentes (meq) medios de sodio aportado a través de la nutrición enteral previo al tratamiento de la hiponatremia. La mediana de volumen de NE aportada fue de 1200 [RIQ 1000 – 1500] ml/día; en cuanto al aporte medio de meq de sodio fue de $41,2 \pm 18$ meq/día.

1.3.5. Aporte de líquidos extras a la nutrición enteral

En el grupo de estudio se documentó si recibieron aporte de líquidos extra a la NE (sueroterapia, agua), a 87 (100%) si se les administró. En cuanto al tipo de

sueroterapia administrada en base a la osmolaridad, estos sujetos recibieron una mediana de 500,0 [RIQ 250,0-600,0] ml/día a expensas de solución isotónica (suero salino fisiológico, suero oral). La mediana de volumen aportado por las soluciones hipotónicas (suero glucosalino, suero glucosado, agua o suero hiposalino) fue de 300 [RIQ 300,0-600,0] ml/día.

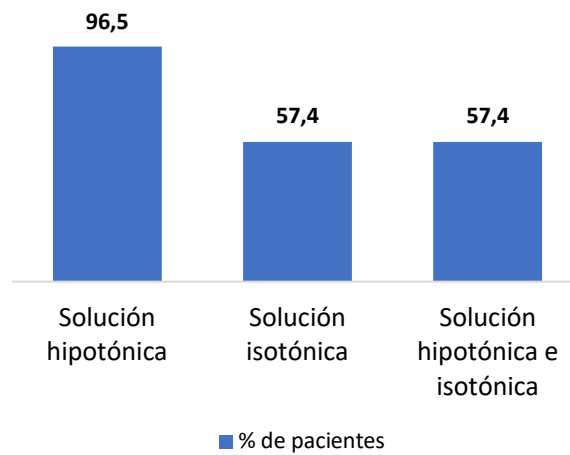


Figura nº 15: Tipo de sueroterapia administrada.

RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO PRINCIPAL

- ◇ Describir la prevalencia de hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral.

2. Prevalencia de hiponatremia

En cuanto a la presencia de hiponatremia, en los 1651 pacientes del análisis retrospectivo, esta fue detectada en un 26,1% del total de pacientes.

Se realizó una comparativa entre la frecuencia de las diferentes patologías evaluadas en los pacientes con y sin hiponatremia, observándose que la patología neurológica fue estadísticamente más frecuente en el grupo de pacientes con eunatremia (42,18% vs. 28,48%; $p < 0,001$) que, en el grupo con hiponatremia, no encontrándose diferencias en el resto de patologías según se refleja en la tabla nº 24.

Tipo de patología	Hiponatremia	No Hiponatremia	Valor p
Patología tumoral	12,9%	87,1%	0,124
Patología neurológica	12,2%	87,8%	0,003
Patología infecciosa	19,3%	80,7	0,189
Patología digestiva	20,1%	79,9%	0,524

Tabla nº 24: Distribución de hiponatremia en función de los diagnósticos principales

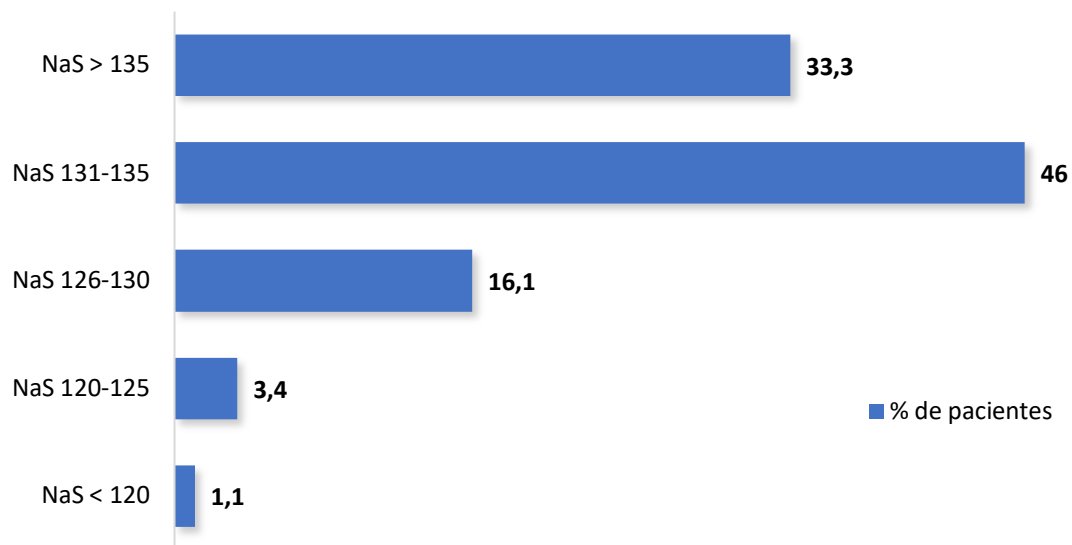
2.1. Natremia e hiponatremia al inicio de la nutrición enteral

La mediana de natremia al inicio de la NE fue de 133,9 [RIQ 114- 156] mmol/L.

54 pacientes (62,1%) tenían hiponatremia ($\text{NaS} < 135$ mmol/L) al inicio de la NE.

Al evaluar las natremias en el grupo de estudio, aproximadamente la mitad de los pacientes (46%) presentaban hiponatremias leves (NaS 131-135 mmol/L). La presencia de hiponatremias graves ($\text{NaS} < 120$ mmol/L) fue poco frecuente. En la Figura nº 16 se detalla la distribución de los pacientes en función de los rangos de natremia al inicio de la NE.

Figura nº 16: Rangos de natremia al inicio de la nutrición enteral



2.2. Natremia y frecuencia de hiponatremia durante la administración de nutrición enteral

2.2.1. Frecuencia de hiponatremia adquirida tras el inicio de la nutrición enteral y tiempo medio transcurrido hasta la aparición de hiponatremia

La mediana de natremia de todos los pacientes del grupo de estudio durante la administración de NE fue de 132,1 [RIQ 117,0 – 134,6] mmol/L

Tras el inicio de la NE, 33 pacientes (37,93%) desarrollaron hiponatremia, alcanzando cifras de gravedad en 1 de ellos (1,1%).

La mediana de tiempo transcurrido desde el inicio de la NE hasta la aparición de hiponatremia fue de 1,0 [RIQ 0 – 35] días.

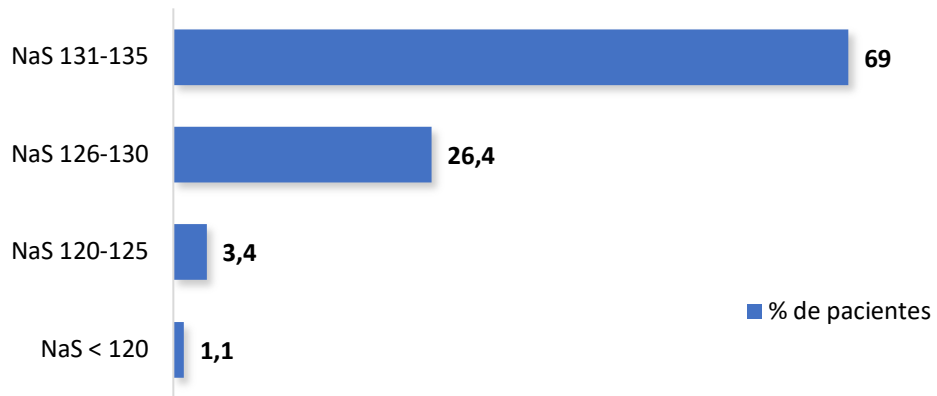


Figura nº 17: Rangos de natremia durante la administración de la nutrición enteral

RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO PRINCIPAL

- ◇ Conocer el tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral

3. Descripción del tipo y etiología de la hiponatremia . Tipo de hiponatremia

3.1 Valoración de la volemia

De los 87 pacientes diagnosticados de hiponatremia, a todos ellos se les valoró la volemia clínica según la exploración física (hipovolemia, euvolemia, hipervolemia).

En la figura nº 18 se muestra la distribución de estos pacientes en base al tipo de volemia clínica, destacando el mayor porcentaje de hiponatremia euvolémica (86,2%).

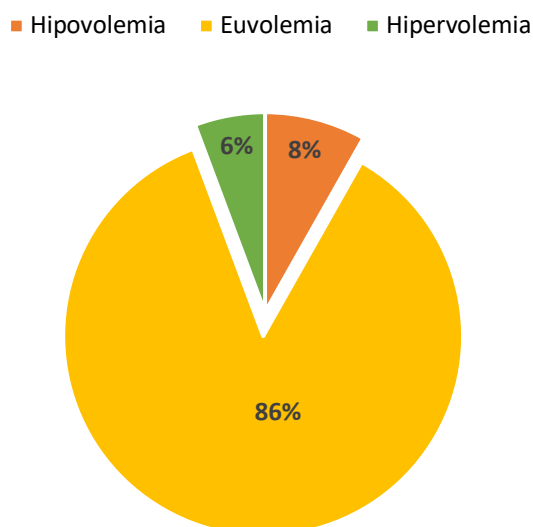


Figura nº 18: Volemia clínica de los pacientes con hiponatremia

3.2. Estudio bioquímico de hiponatremia

En todos los pacientes pertenecientes al grupo de estudio se solicitó estudio bioquímico completo de hiponatremia que constaba de función renal, iones y osmolalidad en sangre y orina, hormonas tiroideas y cortisol. Los resultados de las diferentes variables analíticas del estudio completo de hiponatremia se detallan en la tabla nº 25.

Tabla nº 25: Determinaciones bioquímicas del estudio de hiponatremia.

	N= 87
NaS (mmol/L)	132,0 [130,0-133,7]
NaU (mmol/L)	79,0 [4,0-110,0]
KS (mmol/L)	4,4 [3,8-4,8]
KU (mmol/L)	27,0 [17,0-40,0]
Ácido úrico (mg/dl)	3,1 [2,3-4,1]
Urea (mg/dl)	35,0 [26,0-45,0]
Creatinina (mg/dl)	0,6 [0,4-0,8]
OsmP (mOsm/Kg)	274,0 [267,0-279,0]
OsmU (mOsm/Kg)	432,0 [316,0-543,0]
TSH	1,7 [0,86-3,1]
T4 Libre	1,3 [1,0-1,5]
Cortisol	17,6 [14,6-20,5]

Los datos están expresados como mediana [RIQ]. NaS = natremia sérica; KS = potasio sérico; OsmP = osmolalidad plasmática; NaU = sodio urinario; KU = potasio urinario; OsmU = osmolaridad urinaria; TSH = hormona estimulante del tiroides.

El porcentaje de pacientes que presentaron hipotiroidismo en la analítica de inicio del estudio de hiponatremia fue del 1,3%. A su vez, se objetivó la presencia de insuficiencia suprarrenal en el 1,3% de los pacientes.

En cuanto a la osmolalidad plasmática, en un 19,5% de pacientes se determinaron cifras de osmolalidad plasmática normal (OsmP 280-295 mOsm/Kg), considerándose como

pseudohiponatremia. Este porcentaje fue elevado debido a que se realizó osmolalidad calculada y no medida.

Por último, en 2 pacientes (2,3%) se objetivaron cifras de osmolalidad plasmática elevada (OsmP > 295 mOsm/Kg) que fueron atribuidas a hiponatremia traslocacional.

Se analizaron las principales determinaciones analíticas del estudio completo de hiponatremia de forma estratificada por tipo de volemia clínica como se refleja en la tabla nº 26.

	n	Resultado	p valor
NaS (mmol/L)			
Total	87		
Hipovolemia	6	133,0 [128,0-133,4]	
Euvoolemia	76	132,1 [130,0-133,8]	0,942
Hipervolemia	5	132,0 [131,4-132,0]	
NaU (mmol/L)			
Total	87		
Hipovolemia	6	35,0 [18,0-39,0]	
Euvoolemia	76	88,0 [48,0-113,0]	0,020
Hipervolemia	5	36,0 [28,0-74,0]	
KS (mmol/L)			
Total	87		
Hipovolemia	6	4,2 [3,1-4,6]	0,416
Euvoolemia	76	4,4 [3,9-4,8]	
Hipervolemia	5	4,9 [3,5-5,0]	
KU (mmol/L)			
Total	87		
Hipovolemia	6	27,0 [23,0-29,7]	0,793
Euvoolemia	76	29,0 [17,0-42,8]	
Hipervolemia	5	19,6 [15,5-27,7]	
Ácido úrico (mg/dl)			
Total	87		
Hipovolemia	6	2,8 [2,3-3,3]	0,083
Euvoolemia	76	3,1 [2,2-4,1]	
Hipervolemia	5	4,5 [4,5-5,9]	
Urea (mg/dl)			
Total	87		
Hipovolemia	6	37,0 [19,0-63,0]	0,115
Euvoolemia	76	35,0 [25,0-44,0]	
Hipervolemia	5	48,0 [44,0-77,0]	
Creatinina (mg/dl)			
Total	87		
Hipovolemia	6	0,70 [0,40-1,07]	0,211
Euvoolemia	76	0,60 [0,40-0,77]	
Hipervolemia	5	1,04 [0,70-1,10]	
OsmP (mOsm/Kg)			
Total	87		
Hipovolemia	6	277,0 [274,0-282,0]	
Euvoolemia	76	273,0 [266,0-278,0]	0,023
Hipervolemia	5	281,0 [278,0-283,0]	
OsmU (mOsm/Kg)			
Total	87		
Hipovolemia	6	463,0 [245,0-600,0]	
Euvoolemia	76	439,0 [320,0-543,0]	0,576
Hipervolemia	5	334,0 [309,0-403,0]	
TSH (mU/L)			
Total	87		
Hipovolemia	6	0,70 [0,45-1,60]	
Euvoolemia	76	1,80 [0,87-3,81]	0,131
Hipervolemia	5	2,89 [1,17-2,93]	

T4 Libre (ng/dL)			
Total	87		
Hipovolemia	6	1,37 [1,2-1,5]	0,581
Euvoolemia	76	1,31 [1,0-1,5]	
Hipervolemia	5	1,25 [0,9-1,3]	
Cortisol (mcg/dL)			
Total	61		
Hipovolemia	4	13,2 [5,8-18,5]	0,352
Euvoolemia	53	18,0 [1,5-37,6]	
Hipervolemia	4	16,9 [11,9-21,7]	

Tabla nº 26: Determinaciones bioquímicas del estudio de hiponatremia estratificado por tipo de volemia.

Se encontraron diferencias significativas en los resultados bioquímicos estratificados por volemia en el sodio urinario y en la osmolalidad plasmática.

3.3. Etiología de la hiponatremia

En todos los pacientes del grupo de estudio se realizó estudio de la etiología de la hiponatremia al disponer de todos los datos clínicos y analíticos necesarios. La mayoría de los pacientes presentaron a la exploración un estado de euvoolemia clínica (86,2%). La etiología más frecuente fue el SIADH (65,8%), seguida de la elevación fisiológica de la ADH (19,7%). A continuación, se describen las diferentes etiologías en función del tipo de hiponatremia.

3.3.1 Etiología de la hiponatremia hipovolémica

En un total de 6 pacientes se valoró la etiología de la hiponatremia hipovolémica. Las pérdidas digestivas fueron la etiología más frecuente (figura nº 19).

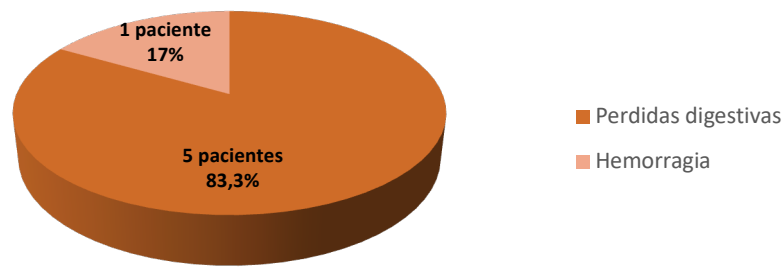


Figura nº 19: Etiología de la hiponatremia hipovolémica

3.3.2. Etiología de la hiponatremia euvolémica

76 pacientes presentaban hiponatremia euvolémica, al analizar la etiología de esta se observó que la causa más frecuente fue el SIADH (65,8%) seguido de la elevación fisiológica de la ADH secundaria a dolor o náusea (figura nº20).

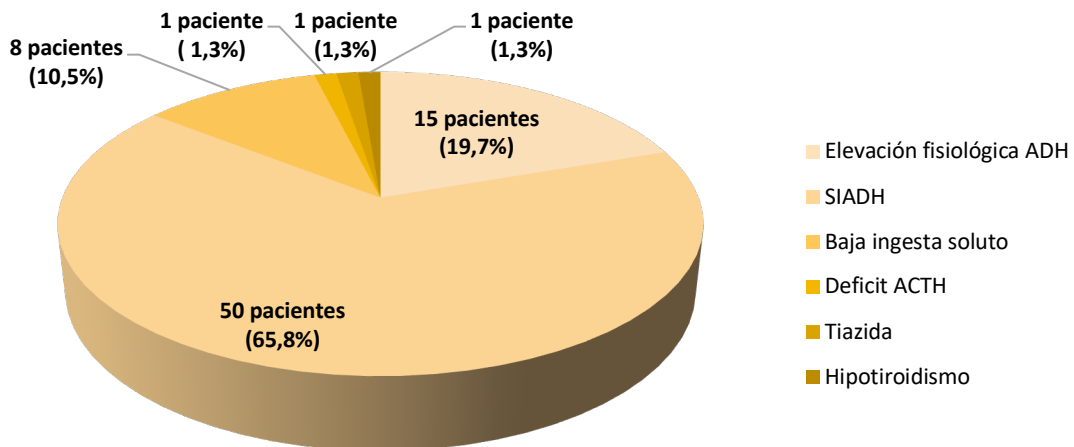


Figura nº 20: Etiología de la hiponatremia euvolémica

El 100% de los pacientes que presentaron hiponatremia euvolémica tenían osmolalidades urinarias por encima de 100 mOsm/kg, por lo que no se describió ningún caso de polidipsia primaria o equilibrio desproporcionado entre líquido y soluto que se caracteriza por presentar osmolalidades urinarias bajas ($OsmU < 100 \text{ mOsm/Kg}$).

La principal causa del SIADH fue de origen neurológico (42%), seguido del origen pulmonar (24%) y tumoral (22%). Las diferentes causas del SIADH se detallan en la figura nº 21.

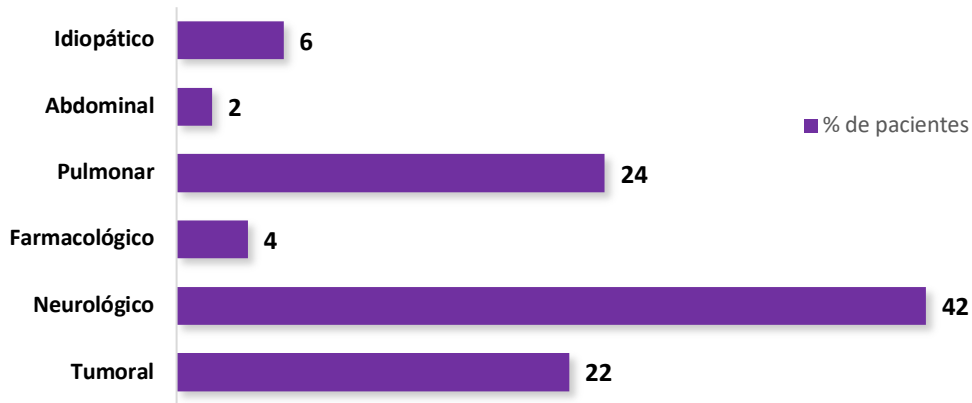


Figura nº 21: Principales causas de SIADH

3.3.3. Etiología de la hiponatremia hipervolémica

La etiología de la hiponatremia hipervolémica fue evaluada en 5 pacientes, siendo la insuficiencia cardiaca la causa principal en todos ellos.

Por otro lado, la presencia de insuficiencia renal (filtrado glomerular < 60 ml/min) se identificó en 9 pacientes.

A pesar de que existió un 10,5% de enfermedad renal crónica, esta no fue la causa de la hiponatremia hipervolémica ya que, de los pacientes con insuficiencia renal, tan solo 1 (1,2%) presentaba insuficiencia renal grave (Filtrado glomerular < 15 ml/min).

RESULTADOS DEL PRIMER OBJETIVO SECUNDARIO

- ◇ Describir los tipos de tratamiento utilizados en la práctica clínica habitual en pacientes con hiponatremia y su eficacia en los pacientes que reciben NE en planta de hospitalización. Analizar el número de pacientes con hiponatremia que recibieron tratamiento.

4. Tratamiento pautado y eficacia en los pacientes con hiponatremia

De los 87 pacientes del grupo de estudio que presentaron hiponatremia (tanto al inicio como durante la administración de NE), a 46 (52,9%) se les prescribió tratamiento según la práctica clínica habitual.

4.1. Descripción del tipo de tratamiento

4.1.1. Fecha de inicio del tratamiento de la hiponatremia

Se analizó el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la hiponatremia hasta el inicio de tratamiento de esta, objetivándose una mediana de 3,0 3,0 [RIQ 3,9-14,0] días.

4.1.2. Tipo de tratamiento administrado a los pacientes con hiponatremia

El tratamiento más utilizado fue el incremento de sodio en la NE, pautado en 24 pacientes (35,8%). De ellos, a 19 (79,17%) se les administró sin modificación del volumen de la NE, y a 5 (20,83%) se asoció con reducción del volumen de NE.

Del total de pacientes que recibieron tratamiento para la hiponatremia, a 10 pacientes (15,9%) se les redujo la cantidad de volumen total, y a 9 pacientes (14,3%) se les aumentó el volumen a expensas de aportes de suero salino fisiológico.

En la figura nº 22 se detallan los diferentes tipos de tratamiento, incluyendo el incremento de sodio en la NE, la reducción de líquidos extras, así como la retirada de diurético, la furosemida, el tolvaptán y otros.

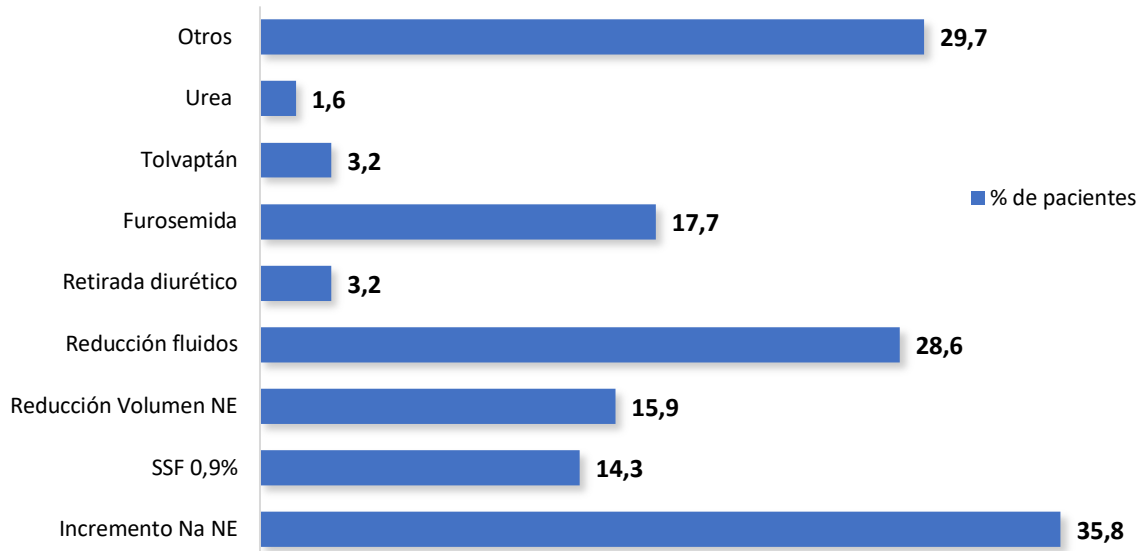


Figura nº 22: Tipos de tratamiento de la hiponatremia

4.1.3. Variables en relación a la nutrición enteral y aporte de sueroterapia en pacientes que reciben tratamiento para hiponatremia

Respecto a la composición y volumen de la NE, se analizaron dichos valores durante la administración de esta siendo la mediana de volumen de NE de 1200,0 [RIQ 1000,0-1330,0] ml/día. En relación a la sueroterapia con fluidos hipotónicos la mediana de volumen administrado durante el tratamiento de la hiponatremia fue de 300,0 [RIQ 300,0-300,0] ml/día, por el contrario, la mediana de volumen de fluidos isotónicos fue de 500,0 [RIQ 340,0-500,0] ml/día.

En cuanto al aporte medio de sodio durante el tratamiento de la hiponatremia, fue de 96,36 [RIQ 66,31-125,32] meq/día.

4.1.4. Tratamientos en función del tipo de la hiponatremia

En relación a los tratamientos recibidos en cada tipo de hiponatremia, en los pacientes hipovolémicos, el más frecuente fue el incremento de sodio en la NE (42,9%) al igual que en los pacientes euvolémicos (38,2%); y en los hipervolémicos, la reducción de líquidos extras fue el más frecuente (80,0%). En la tabla nº 27, se reflejan las frecuencias de los distintos tratamientos según el tipo de hiponatremia.

Tabla nº 27: Tratamientos en función del tipo de hiponatremia.

	Hipovolemia N=6 (%)	Euvolemia N=76 (%)	Hipervolemia N= 5 (%)
Incremento Na NE	3 (42,9%)	21 (38,2%)	0
SSF 0,9%	1 (16,7%)	8 (15,4%)	0
Reducción volumen NE	0	10 (19,2%)	0
Reducción de líquidos extras	0	13 (25,0%)	4 (80,0%)
Retirada de diurético	0	2 (3,9%)	0
Furosemida	0	8 (15,7%)	3 (60,0%)
Tolvaptán	0	2 (3,9%)	0
Urea	0	1 (2%)	0
Otros (Sueroral, transfusión de hematíes, levotiroxina, hidroaltesona, SS 2%)	3 (42,9%)	16 (30,8%)	0

**Los datos se expresan como n (%). Na= sodio; NE= nutrición enteral; SSF= solución salina fisiológica; SS= solución salina.*

4.1.5. Tratamiento adecuado ajustado al tipo de hiponatremia

La eunatremia solo se suele lograr con el tratamiento ajustado al tipo de hiponatremia, lo cual hemos denominado tratamiento adecuado (ver tabla nº 21). De acuerdo con lo anterior, de los 45 pacientes con valoración de la volemia clínica que recibieron tratamiento, a 39 (86,7%) se les administró la terapia adecuada.

Al estratificar por tipo de hiponatremia, la frecuencia de tratamiento adecuado fue inferior en los pacientes euvolémicos sin presentar diferencias estadísticamente significativas (figura nº 23).

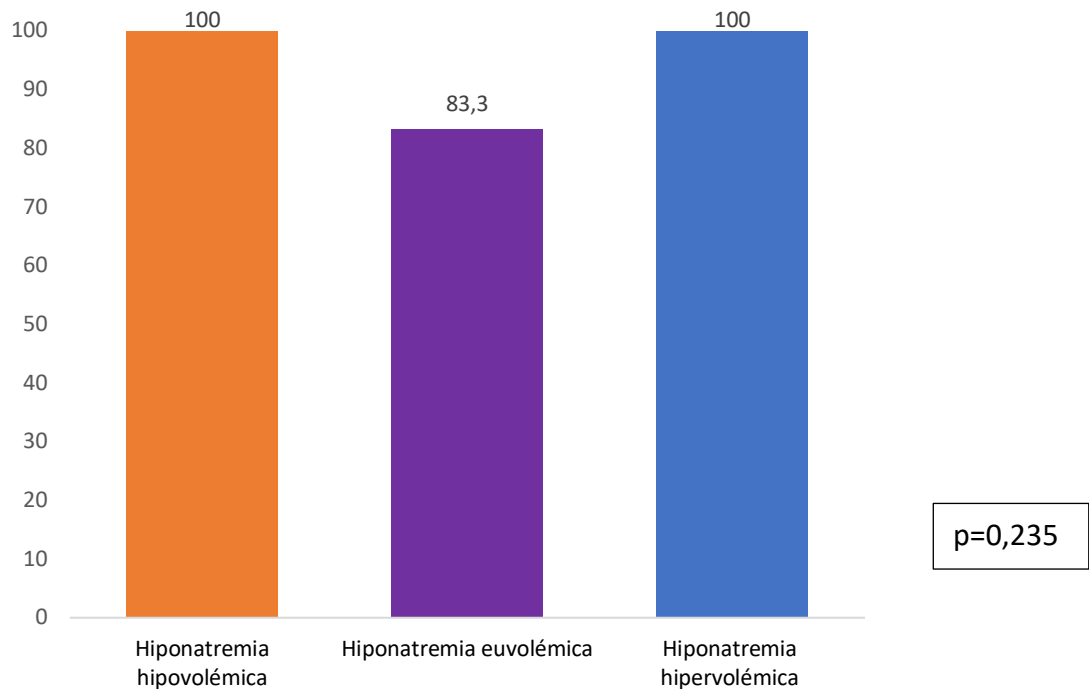


Figura nº 23: Distribución de pacientes con tratamiento adecuado según tipo de hiponatremia

En los pacientes con hiponatremia hipovolémica en los que se trató con incremento de sodio en la NE y solución salina isotónica 0,9%, en todos ellos el tratamiento fue adecuado. En ninguno de los pacientes con hipovolemia se retiró el tratamiento con diuréticos.

Por otro lado, al evaluar los diferentes tratamientos empleados en pacientes euvolémicos, se observó que fue correcto en 2 pacientes (100%) que recibieron como tratamiento tolvaptán. Otro de los tratamientos pautados en este grupo de pacientes fue la reducción del volumen de la NE, este se empleó en 9 pacientes, de los cuales en 8 (88,9%) fue correcto. Por último, se utilizaron otros tipos de tratamientos, como suero salino 2%, levotiroxina y hidroaltesona, en 16 pacientes; de los cuales en 15 (93,8%) lograron la corrección de la hiponatremia.

Y en el caso de los pacientes con hiponatremia hipervolémica, los 5 pacientes (100%) que recibieron tratamiento adecuado mediante la reducción de fluidoterapia extra y furosemida.

4.2. Eficacia del tratamiento pautado a los pacientes con hiponatremia

4.2.1 Incremento de natremia y porcentaje de eunatremia a las 48-72 horas y a la semana del inicio de tratamiento

De los 46 pacientes que recibieron tratamiento, se obtuvo determinación de natremia a las 48-72 horas del inicio de la terapia en 40. En este grupo de pacientes se objetivó un incremento de la natremia con una mediana de 3,5 [RIQ 1,13-7,19] mmol/L, $p= 0,025$.

En 35 pacientes de los 46 que recibieron tratamiento también se disponía natremias de control a la semana del inicio del tratamiento prescrito. En este caso, el incremento de la natremia fue de 5,0 [RIQ 2,0-10,7] mmol/L con $p= 0,192$.

La mediana del incremento de la natremia a la semana fue estadísticamente superior a la semana del inicio del tratamiento frente a las 48-72 horas como se muestra en la figura nº 24.

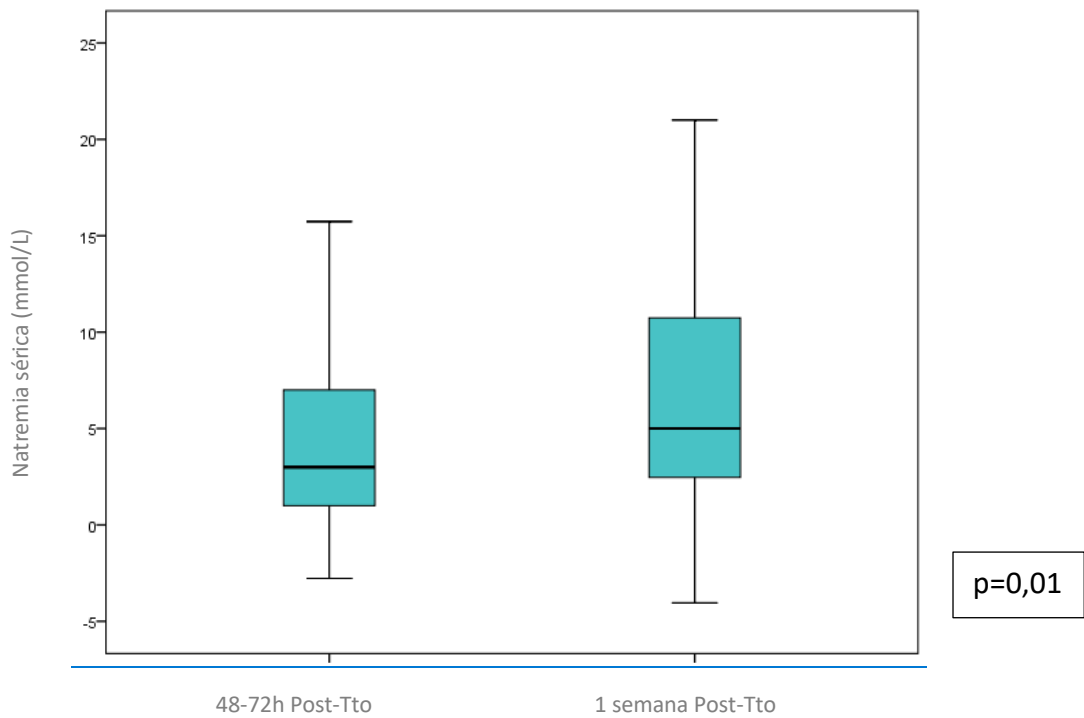


Figura nº 24: Incremento de natremia a las 48-72h y a la semana en los pacientes con hiponatremia que recibieron tratamiento

Respecto a la eficacia del tratamiento ($\text{Na} \geq 135 \text{ mmol/L}$ a las 48-72 horas y a la semana del inicio del tratamiento), 18 pacientes (39,1%) alcanzaron la eunatremia a las 48-72 horas del inicio de la terapia y 13 pacientes (28,2%) lo hicieron a la semana del tratamiento.

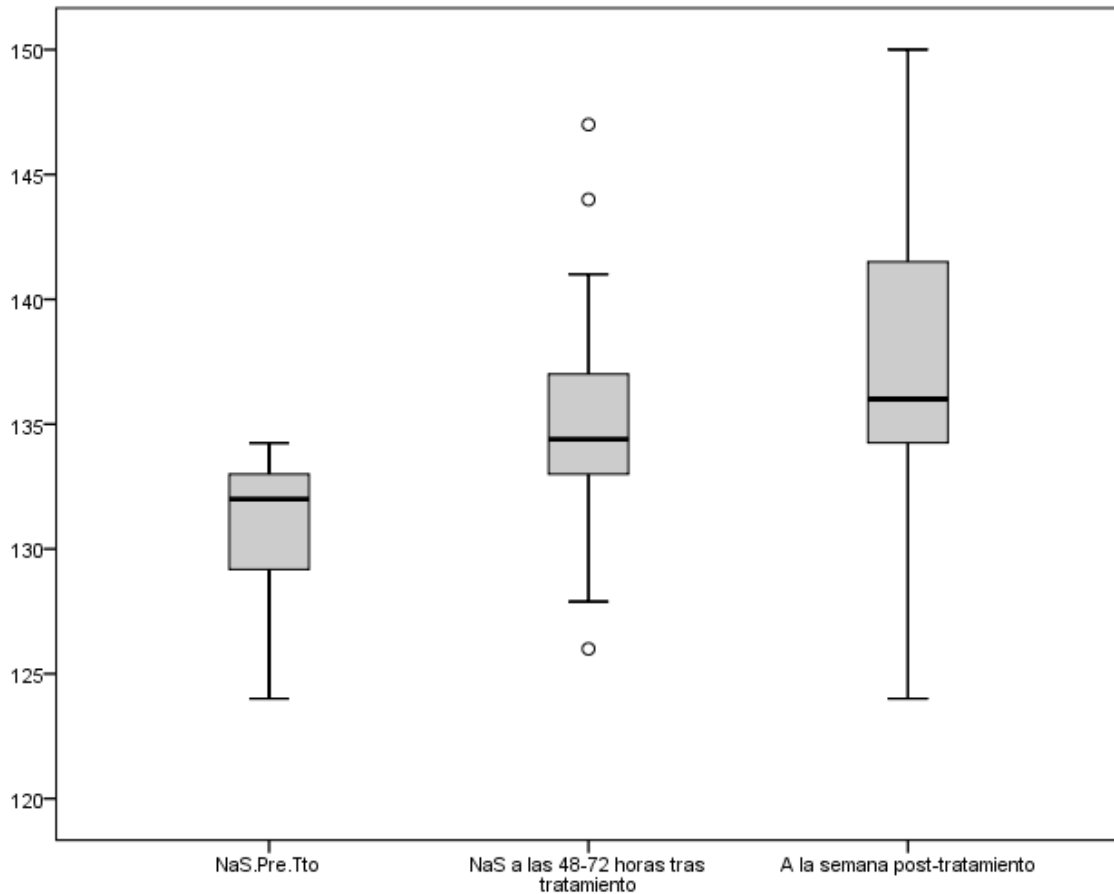


Figura nº 25: Eficacia del tratamiento ($\text{NaS} \geq 135 \text{ mmol/L}$) a las 48-72 horas y a la semana del inicio del tratamiento.

4.2.2. Comparación de la media de natremia antes y después del tratamiento de la hiponatremia

La mediana de natremia tras el inicio del tratamiento fue estadísticamente superior a las 48-72 horas, a la semana y a las dos semanas como se refleja en la figura nº 26.

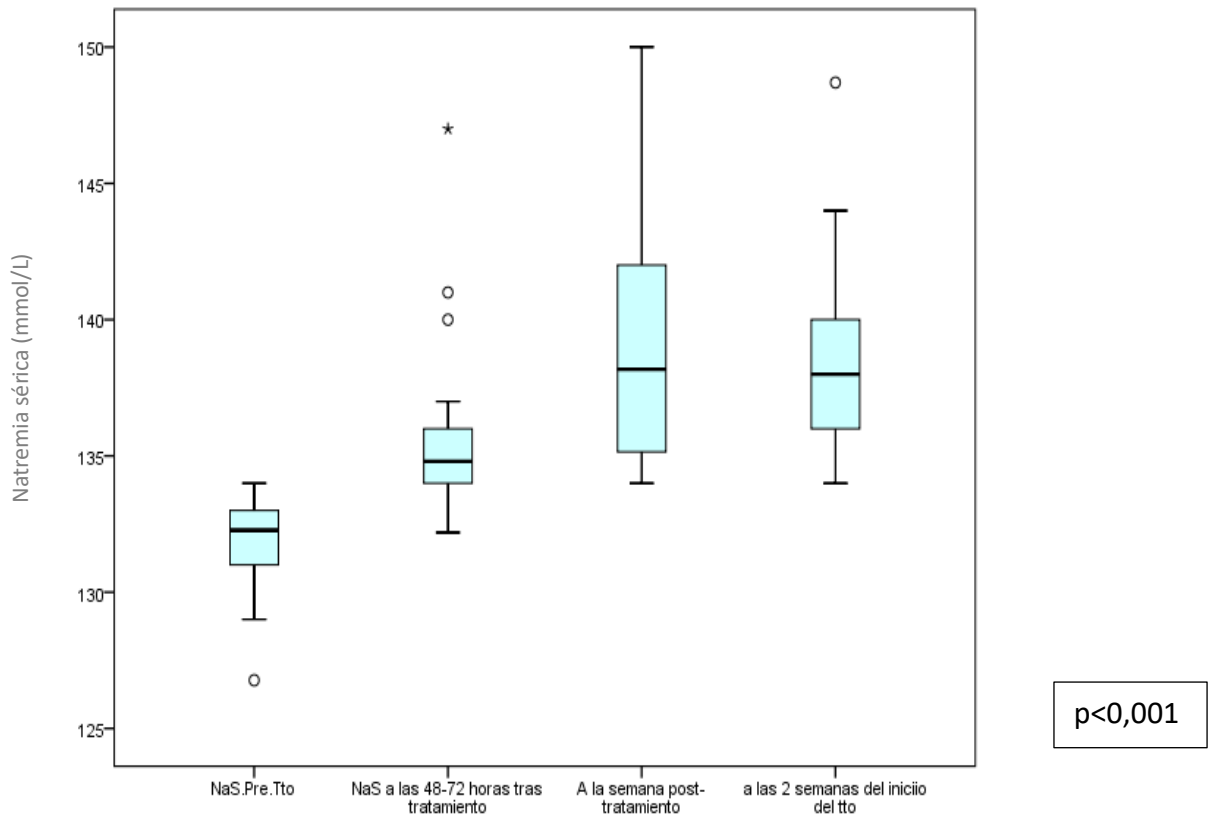


Figura nº 26: Natremias antes del tratamiento y a las 48-72 horas, a la semana y a las 2 semanas del inicio del tratamiento.

4.2.3. Eficacia del tratamiento

Entre los pacientes que recibieron tratamiento hasta el 52,9% presentaron natremias por debajo de 135 mmol/L durante la administración de la NE. Entre los pacientes que no recibieron tratamiento para la hiponatremia, el 47,1% presentaron natremias por debajo de 135 mmol/L.

4.2.4. Eficacia del tratamiento adecuado

39 pacientes de los 46 que recibieron tratamiento lo hicieron de forma correcta. En la figura nº 27 se muestra la distribución de pacientes que recibieron tratamiento adecuado en función del tipo de hiponatremia y la eficacia del mismo.

De los pacientes que recibieron tratamiento adecuado, existió mayor porcentaje de pacientes que alcanzaron la eunatremia a las 48-72 horas (14,4%) respecto a los pacientes que lo alcanzaron a la semana del inicio del tratamiento (11,5%), $p=0,003$.

El incremento de natremia fue significativo a las 48-72 horas con una mediana de 3,5 [RIQ 1,1-7,2] mmol/L y a la semana del inicio de tratamiento con una mediana de 5,0 [RIQ 2,0-10,7] mmol/L ($p= 0,001$).

De los 39 pacientes con tratamiento adecuado, 29 (74%) presentaron una respuesta eficaz de forma global; 14 (35,89%) presentaron una respuesta eficaz a las 48-72 horas del inicio de tratamiento y a la semana 15 (38,4%) pacientes más alcanzaron la eunatremia, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas.

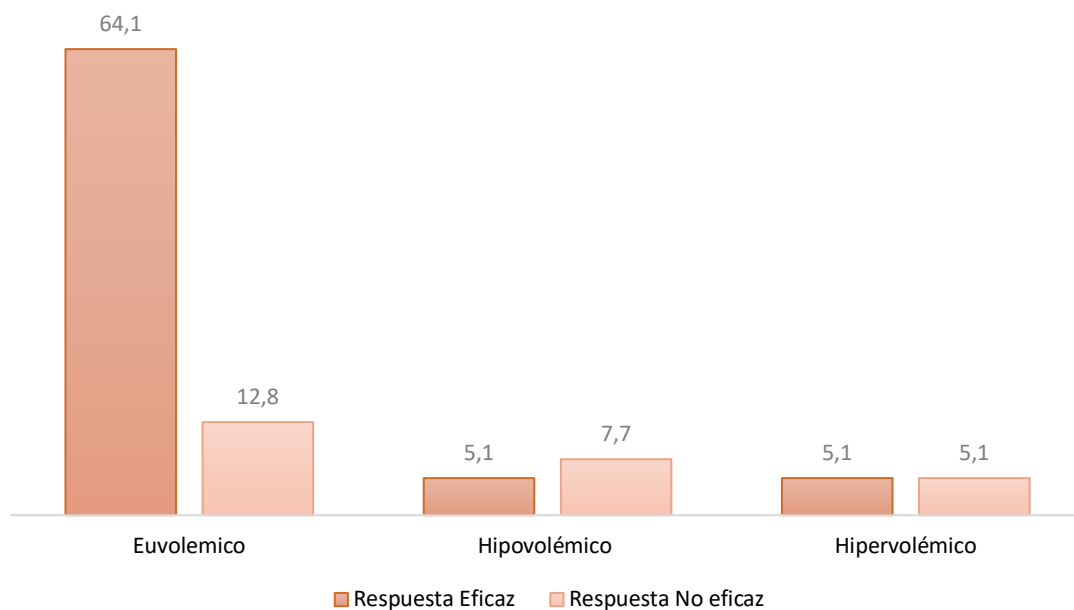


Figura nº 27: Porcentaje de pacientes con tratamiento adecuado que alcanzaron la eunatremia en función del tipo de hiponatremia.

4.2.5. Factores predictores de respuesta al tratamiento adecuado en el SIADH

Se han estudiado como factores predictores de respuesta: el uso de furosemida y la restricción de líquidos en el SIADH.

Uno de los tratamientos más empleados en el SIADH es la restricción de líquidos a < 1 litro/día, hecho que es difícil de llevar a cabo en pacientes con NE. Además, aunque se consiga una disminución del aporte de líquidos a < 1 litro/día, no en todos los pacientes se obtiene un incremento significativo de la natremia; únicamente lo hacen aquellos que no reúnen los factores predictores de ausencia de respuesta: OsmU > 500 mOsm/Kg, índice de Furst > 1, diuresis < 1500 ml/día.

En nuestra muestra de pacientes con SIADH que recibieron tratamiento (33), de los cuales 24 de ellos (72,7%) presentaban OsmU por encima de 350 mOsm/Kg y en 17 de ellos se obtuvo una respuesta eficaz.

Al valorar la respuesta eficaz en aquellos en los que realizó restricción hídrica, 5 de ellos (20%) presentaron eunatremia con restricción hídrica a 1 litro/día y 8 de ellos (32,0%) lo obtuvieron con restricción a menos de 0,5 litros/día.

	N	% de pacientes
OsmU > 350 mOsm/kg	24	72,7
Índice de Furst < 0,5	7	21,2
Índice de Furst 0,5-1	10	30,3
Índice de Furst > 1	16	48,5

Tabla nº 28: Factores predictores de respuesta a tratamiento en pacientes con SIADH.

RESULTADOS DEL SEGUNDO OBJETIVO SECUNDARIO

- Describir el papel de la hiponatremia en la mortalidad intrahospitalaria y la estancia hospitalaria en pacientes con nutrición enteral

5. Morbimortalidad asociada a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral

5.1. Relación de la natremia y la hiponatremia en la mortalidad intrahospitalaria

Durante la estancia hospitalaria se objetivó que no existieron diferencias significativas en cuanto a la tasa de mortalidad en el grupo de casos y controles, falleciendo 29 pacientes (33,7%) en el grupo control y 30 (34,5%) en el grupo de estudio.

5.1.1. Influencia de variables demográficas, clínicas y relacionadas con la NE en la mortalidad intrahospitalaria

En la tabla nº 29 se describen las diferencias entre los pacientes que fallecieron y los que no fallecieron durante la estancia hospitalaria en relación a las variables demográficas, clínicas y relacionadas con la NE.

Tabla nº 29: Características demográficas, clínicas y relacionadas con la nutrición enteral según la presencia de mortalidad intrahospitalaria.

	Defunción durante la estancia hospitalaria		<i>p</i> valor
	Si N = 30	NO N= 57	
Sexo femenino	13 (43,3)	20 (35,1)	0,451
Edad (años)	78,7 (11)	73,63 (13,29)	0,07
Estado nutricional (MNA)			
Desnutrición	23(76,7)	37 (64,9)	0,512
Riesgo desnutrición	5 (16,7)	15 (26,3)	
Normonutrido	2 (6,7)	5 (8,8)	
IMC (kg/m2)	22,11 (4,06)	23,31 (4,54)	0,22
Duración de la NE (días)	10 [5,2-17,0]	13 [13,9-21,5]	0,32
Natremia al inicio de NE			
<130 mmol/L	9(18,8)	7 (7,2)	0,037
>o= 130 mmol/L	39(81,3)	90 (92,8)	
Rangos NaS al inicio NE			
< 130 mmol/L	9(18,8)	7(7,2)	0,184
130-135 mmol/L	13 (27,1)	25 (25,8)	
135-140 mmol/L	13 (27,1)	30 (30,9)	
>140 mmol/L	35 (36,1)	13 (27,1)	

Los datos se expresan como n (%), en media (DE) O en mediana [RIQ]. IMC = Índice de masa corporal; PCR = Proteína C reactiva; NP = Nutrición parenteral; GET = Gasto energético total.

5.1.2. Influencia de la hiponatremia en la mortalidad: Análisis de regresión logística univariante y multivariante

Los pacientes que presentaron al inicio de la NE hiponatremia marcada (NaS < 130 mmol/L) presentaron mayor tasa de mortalidad (18,8%) frente a los que no la presentaron (p=0,037).

Únicamente la edad se relacionó con una mayor mortalidad de forma estadísticamente significativa, con una OR de 1,05 [IC 95%: 1,02-1,09], (p=0,002).

Tras ajustar por edad, sexo, estado nutricional por MNA e IMC, la ausencia de hiponatremia marcada al inicio de la NE se pudo establecer como factor protector de riesgo de mortalidad de forma independiente con una OR de 0,33 IC 95%: 0,101- 1,092], (p=0,07) (tabla nº 30). Además, la edad se mantuvo como factor de riesgo de mortalidad de forma significativa.

	B	Odds Ratio	IC 95%		p valor
			Inferior	Superior	
Hiponatremia	-0,058	0,944	0,420	2,120	0,888
Sexo femenino	-0,377	0,686	0,307	1,530	0,357
Edad (años)	0,051	1,052	1,014	1,092	0,007
Estado nutricional (MNA)					
Desnutrición					0,502
Riesgo desnutrición	-0,248	0,780	0,311	1,958	0,597
Normonutrido	-1,032	0,356	0,060	2,115	0,256
IMC (kg/m2)	-0,028	0,973	0,874	1,083	0,614
Hiponatremia marcada al inicio de la NE	-1,101	0,332	0,101	1,092	0,070

Tabla nº 30: Análisis de regresión logística multivariante: riesgo ajustado de mortalidad intrahospitalaria.

5.2. Relación de la natremia y la hiponatremia en la estancia hospitalaria

La mediana de estancia hospitalaria de los pacientes de nuestro estudio fue de 22 [RIQ 12-44] días. Con la finalidad de analizar la relación de la natremia y la hiponatremia en la estancia se marcó como punto de corte esta mediana (22 días).

5.2.1. Influencia de variables demográficas, clínicas y relacionadas con la NE en la estancia hospitalaria

Las diferencias entre los pacientes con estancia hospitalaria \leq vs $>$ 22 días según las variables demográficas, clínicas y relacionadas con la NE se detallan en la tabla nº 31.

Tabla nº 31: Características demográficas, clínicas y relacionadas con la nutrición enteral según la estancia hospitalaria.

	Estancia hospitalaria		<i>p</i> valor
	≤ 22 días N = 88	>22 días N= 586	
Sexo femenino	43 (48,9)	23 (26,7)	0,03
Edad (años)	78,7 (13,3)	71,0 (12,05)	<0,001
Estado nutricional (MNA)			
Desnutrición	55(62,5)	59 (68,6)	
Riesgo desnutrición	23 (26,1)	23 (26,1)	0,261
Normonutrido	10 (11,4)	4 (4,7)	
IMC (kg/m²)	22,64 (4,06)	22,89 (4,16)	0,686
Duración NE (días)	7,74 [5,11]	28,51 [24,52]	<0,001
Natremia al inicio de NE			
<130 mmol/L	9(12,2)	7 (9,7)	0,637
>o= 130 mmol/L	65 (87,8)	65 (87,8)	
Rangos NaS al inicio NE			
< 130 mmol/L	9 (12,2)	7 (9,7)	
130-135 mmol/L	17 (23,0)	21 (29,2)	0,351
135-140 mmol/L	19 (25,7)	25 (34,7)	
>140 mmol/L	29 (39,2)	19 (26,4)	

Los datos se expresan como n (%), en media (DE) O en mediana [RIQ]. IMC = Índice de masa corporal

En el análisis de regresión logística, únicamente la duración de la NE se asoció a un mayor riesgo de estancia hospitalaria con una OR de 1,203 [IC95%: 0,037-25,223] (p<0,001).

La presencia de hiponatremia marcada al inicio de la NE se asoció con mayor estancia hospitalaria sin presentar significación estadística.

Por otra parte, el sexo femenino se comportó como factor protector de estancias hospitalarias prolongadas con una OR de 0,382 [IC95%: 0,195-2,972] (p<0,001)

5.2.2. Estancia hospitalaria en función de la presencia de hiponatremia: análisis de regresión logística

En el análisis de regresión logística, ajustado por edad, sexo y duración de la NE, la presencia de hiponatremia marcada al inicio de la NE ($\text{NaS} < 130 \text{ mmol/L}$) se asociaba a mayor tendencia a estancia hospitalaria > 22 días, sin presentar significación estadística. Por otro lado, la duración de la NE se mantuvo como factor de riesgo independiente de la estancia hospitalaria > 22 días con una OR de 1,19 [IC95%: 1,11-1,29] ($p < 0,001$) (tabla nº 32).

Tabla nº 32: Análisis de regresión logística multivariante: riesgo ajustado de estancia hospitalaria mayor de 22 días.

	B	Odds Ratio	IC 95%		p valor
			Inferior	Superior	
Hiponatremia marcada	-0,102	0,903	0,004	1,546	0,947
Sexo femenino	-0,498	0,608	0,185	1,992	0,411
Edad (años)	-0,031	0,969	0,930	1,010	0,133
Duración de la NE	0,181	1,198	1,113	1,290	<0,001

VI. DISCUSIÓN

1. Discusión general

Dentro de los trastornos hidroelectrolíticos, la hiponatremia es la alteración que más frecuentemente aparece en la práctica clínica, con una prevalencia estimada del 15-30% de los pacientes hospitalizados (24,27).

Se define hiponatremia como aquella situación en la que la concentración plasmática de sodio (natremia) es inferior a 135 mmol/L.

Esta se puede dividir en hiponatremia grave (natremia < 125 mmol/L) y no grave cuando las natremias están por encima de 125 mmol/L. Este último escenario es el más frecuente, aun así, la presencia de esta alteración es crucial ya que se asocia con una mayor morbimortalidad (25,26,28).

En cuanto a la fisiopatología relacionada con el desarrollo de la hiponatremia, está intrínsecamente relacionada con los mecanismos que regulan el balance hídrico. Es importante especificar que, para la aparición de hiponatremia no es necesario que se produzca una disminución de la cantidad del sodio corporal.

Generalmente, su desarrollo se produce en situaciones de antidiuresis, es decir, cuando existe un aumento corporal de agua debido a la incapacidad renal para eliminar agua libre. En la mayoría de las ocasiones como consecuencia de una secreción no osmótica de la hormona antidiurética humana (ADH). Esta hormona se encarga del control de la eliminación renal de agua para mantener un adecuado balance hídrico (181).

Entre las principales situaciones de secreción no osmótica de la ADH, se encuentran los estímulos fisiológicos (estrés, disminución del volumen circulante efectivo (VCE), náuseas...) y la secreción inapropiada de ADH, denominada esta última SIADH.

En el ámbito hospitalario la presencia de las situaciones anteriormente comentadas es extremadamente frecuente (3), motivo por el cual la incidencia de hiponatremia en este medio es más elevada. Por otro lado, en los pacientes hospitalizados pueden concurrir otras circunstancias que deriven en pérdidas de sodio, como renales (diuréticos e hipoadosteronismo) y extrarrenales (diarrea, vómitos, fistulas intestinales...) así como

la saturación a nivel renal para la eliminación de líquidos por un aporte excesivo de estos.

Dentro de los pacientes hospitalizados, aquellos que reciben soporte nutricional artificial muestran una incidencia de hiponatremia elevada debido a la mayor presencia de factores de riesgo anteriormente descritos. Recientemente se han publicado varios estudios que han evaluado la incidencia de esta alteración electrolítica en pacientes con nutrición parenteral total (NP).

En uno de ellos, se evaluó en 222 pacientes de forma retrospectiva la prevalencia de hiponatremia, siendo al inicio de la NP del 19,8 % y durante su administración del 28,0% (41). Posteriormente en un estudio prospectivo multicéntrico a nivel nacional en 543 pacientes, se ha observado una frecuencia de hiponatremia en pacientes con NP de hasta un 18% (182).

Sin embargo, en pacientes con nutrición enteral la prevalencia de hiponatremia a penas se ha estudiado. Por lo que, dado que se trata de una población en la que pueden coexistir varios factores de riesgo que favorezcan su aparición sería importante analizar su prevalencia y morbimortalidad asociada.

Para establecer un tratamiento adecuado es crucial realizar un diagnóstico correcto en el paciente con hiponatremia. Este diagnóstico requiere en primer lugar de la exclusión de la hiponatremia traslocacional (mediante el ajuste de la natremia por la glucosa plasmática (98)) y la pseudohiponatremia (por hiperlipidemia o hipoproteinemia (97)). Una vez confirmada la existencia de una hiponatremia hipoosmolar, la valoración de la volemia clínica junto con el estudio bioquímico (función renal, iones y osmolalidad en suero y orina) ayudarán a catalogar el tipo de hiponatremia: hipervolémica (VCE bajo, distribución inadecuada del agua corporal total), euvolémica (VCE normal o elevado), hipovolémica (VCE reducido).

Una correcta anamnesis a la hora de realizar la historia clínica nos orientará acerca de la etiología de la hiponatremia. La elección del tipo de tratamiento va a ser indicada por el tipo y etiología de la hiponatremia (no grave) (97).

Existen numerosos estudios que evidencian la existencia de una mayor mortalidad en los pacientes con hiponatremia frente eunatrémicos (3,24–26,28,57–60,66–

68,71,84,88). Además en pacientes con NP también se ha observado un aumento de mortalidad frente a pacientes con natremias conservadas (41,182). No existe un consenso claro en cuanto a las hipótesis empleadas para relacionar el aumento de mortalidad con la hiponatremia. En algunos trabajos se postula que la mortalidad es consecuencia directa de la propia hiponatremia (24–26,59,84,88) pero en otros lo relacionan con la gravedad de la enfermedad subyacente (25,60,67,68).

No obstante, el planteamiento más aceptado de forma general en la actualidad es la influencia indirecta de la hiponatremia en el aumento de la mortalidad debido a la disfunción orgánica (77,78). Los mecanismos implicados no están del todo dilucidados, pero dentro de los sugeridos se establece una respuesta inotrópica negativa (79,80), la alteración de la función mitocondrial (82) y también cierto grado de inmunosupresión... (83). La consecución de la eunatremia podría relacionarse con una reducción de la mortalidad, aunque los datos recopilados son controvertidos (183).

Además, en pacientes hiponatémicos se ha observado una mayor estancia hospitalaria frente a aquellos sin hiponatremia (26,66,71,84–87), incluidos los pacientes con NP (41,70).

El objetivo de la presente Tesis Doctoral es el estudio del tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición enteral. En un segundo lugar, se pretende estudiar los diferentes tipos de tratamiento empleados en la práctica clínica habitual en pacientes con hiponatremia y NE, así como, evaluar la eficacia de los mismos. Finalmente, se analizará el papel de la hiponatremia en la mortalidad intrahospitalaria y en la estancia hospitalaria en pacientes con NE.

2. Descripción de la población estudiada

La desnutrición es una patología frecuente en el ámbito hospitalario como se ha descrito en multitud de estudios que han analizado el estado nutricional de la población hospitalaria.

Uno de ellos fue el estudio PREDyCES, realizado en varios centros hospitalarios de España, donde se evaluó la prevalencia de desnutrición en los hospitales nacionales y de forma secundaria los costes derivados de esta. En él se observó una prevalencia de desnutrición de hasta el 23,7% de los pacientes hospitalizados según la herramienta Nutritional Risk Screening (NRS-2002) (184). Diez años más tarde de esta publicación, el estudio SeDREno ha analizado la prevalencia de desnutrición en población hospitalaria según los criterios GLIM. Este reciente trabajo ha mostrado un incremento de la desnutrición en el paciente hospitalario de hasta un 29,7% , que podría estar relacionado con el envejecimiento poblacional y el uso de herramientas nutricionales más sensibles (185).

En nuestro estudio la prevalencia de desnutrición según el IMC, considerando desnutrición si $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ en < 65 años y si $IMC < 22 \text{ kg/m}^2$ en ≥ 65 años fue de aproximadamente un tercio de los pacientes de ambos grupos; este dato es similar al objetivado en el estudio SeDREno. Sin embargo, al utilizar la herramienta nutricional Mini Nutritional Assessment (MNA) el porcentaje se elevó hasta el 69% en el grupo de estudio y 62,1% en el grupo control. Este incremento de desnutrición en nuestro estudio podría estar relacionado con el tipo de población estudiada ya que, se trata de pacientes con nutrición enteral cuya indicación principal fue la disfagia y que la demora en el inicio de la NE repercute en el estado nutricional de estos pacientes.

Las principales indicaciones de la NE que encontramos, siguiendo las guías de práctica clínica actuales (186–188), fueron la disfagia de origen neurológico (accidente cerebrovascular, deterioro cognitivo, neurocirugías) (47,1%) en el grupo de estudio; siendo la baja ingesta la indicación más frecuente en el grupo control (49,4%).

De forma general, la principal indicación de NE en el ámbito hospitalario son las enfermedades neurológicas ya que en muchas ocasiones se acompañan de pérdida de

seguridad y eficacia para la deglución. En segundo lugar, se sitúan los procesos neoplásicos que afectan a cabeza y cuello.

Centrándonos en la población estudiada, tanto el grupo control como el grupo de estudio fueron similares en cuanto sexo y a edad con una mediana de edad de 76 años (RIQ 67-84 años). También presentaban similares patologías que motivaron el ingreso hospitalario, siendo la patología infecciosa la más frecuente en ambos grupos.

En cuanto a la NE, el tipo de preparado más empleado en ambos grupos fueron las fórmulas normocalóricas y la duración de esta fue similar en ambos grupos aproximándose a los 13 días. Estos datos son similares a un estudio nacional que analizó los diferentes perfiles de uso de los tipos de preparados de NE en pacientes hospitalizados, siendo las fórmulas normocalóricas las más frecuentemente empleadas con una mediana de duración de la NE de 10 días, siendo discretamente inferior a la encontrada en nuestro estudio (189).

Los requerimientos energéticos, así como la fórmula de la NE, deben adaptarse a las necesidades del paciente en cada momento. El aporte calórico diario administrado por la NE se ajustó en función del gasto energético total (GET) calculado según las indicaciones del protocolo de estudio (ecuación de Harris Benedict multiplicada por factor de estrés), y se encontró dentro del rango de kcal/kg peso/día recomendado para pacientes hospitalizados no críticos (20-30 kcal/kg peso/día) (157). Al comparar en ambos grupos la mediana del gasto energético total fue mayor en el grupo de estudio (1504 kcal/día) que en el grupo control (1305,2 kcal/día).

En cuanto a la cantidad de volumen total de líquido administrado, solo fue valorado en el grupo de estudio, en el cual se observó que en el 100% de los pacientes se administraron líquidos extra a la NE. La gran mayoría de los pacientes recibieron el aporte extra en forma de soluciones hipotónicas (suero glucosalino, suero glucosado, agua o suero hiposalino) con un aporte medio de 300 ml/día. Por otro lado, más de la mitad de los pacientes del grupo de estudio recibieron además soluciones isotónicas (suero salino fisiológico, suero oral) con un aporte medio de 500 ml/día.

Al valorar el volumen aportado por la fórmula de NE se observó un volumen medio de 1200 ml/día, por lo que teniendo en cuenta la NE y los líquidos extra el aporte total de líquido (33,3 ml/kg peso/día) estaría dentro de las recomendaciones (entre 30-40 ml/kg peso/día). Finalmente, se observó un aporte de sodio por la NE de 0,70 mEq/kg peso/día que se situó por debajo de las recomendaciones (1-2 mEq/kg peso/día).

3. Primer objetivo principal: Describir la prevalencia de la hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral

La alteración bioquímica que encontramos con mayor frecuencia en la práctica clínica es la hiponatremia (22). A pesar de ello, su prevalencia en nuestro medio está infraestimada por la ausencia de un diagnóstico y una adecuada codificación de la misma en muchas ocasiones. A nivel hospitalario se ha estimado una prevalencia de hiponatremia que oscila entre el 15% y el 30% (24–26).

En el caso de pacientes hospitalizados existe un mayor riesgo de hiponatremia debido a que están expuestos a circunstancias que dificultan una adecuada acuareisis como son el dolor, la náusea, el estrés postquirúrgico, los fármacos que estimulan la liberación no osmótica de la ADH o patologías que inducen una secreción inapropiada de la hormona antidiurética. En estudios en pacientes hospitalizados se ha observado que la media de natremia en este grupo es hasta 5-6 mmol/L menor que en pacientes sanos ambulatorios (9). Los pacientes que reciben NE, con frecuencia presentan las situaciones de antidiuresis previamente expuestas.

La presencia de hiponatremia en nutrición artificial ha sido estudiada en pacientes con soporte nutricional parenteral. Un trabajo reciente de carácter retrospectivo dirigido por Gómez Hoyos et al. valoró por primera vez la prevalencia de hiponatremia en 222 pacientes con NP. Entre los hallazgos de este estudio, destacaba una frecuencia de hiponatremia del 19,8% al inicio de la NP y del 28,0% durante su administración en pacientes sin hiponatremia inicial. Posteriormente en otro estudio, en este caso prospectivo multicéntrico en 543 pacientes que recibían NP, Gómez Hoyos et al. hallaron una prevalencia menor, con presencia de hiponatremia al inicio de la NP en el 14,2 % de los pacientes, y desarrollo posterior en el 18,2% restante. En el caso de la NE, en nuestra muestra hemos valorado de forma retrospectiva la prevalencia de hiponatremia en 1651 pacientes con NE, objetivándose una prevalencia global de hiponatremia del 26%, siendo el 11% detectada al inicio de la NE y el 16,7% durante su administración (45). Sin embargo, en nuestra cohorte prospectiva, el 62,1% del grupo de estudio presentaron hiponatremia al inicio de la NE y el 37,9% desarrollaron hiponatremia durante la administración de la nutrición artificial. Siendo mayor el

porcentaje de sujetos con hiponatremia previa al inicio de la NE que su desarrollo durante la administración de la misma, a diferencia también de lo documentado en pacientes con NP.

En población hospitalaria existen estudios publicados donde la prevalencia de hiponatremia es variable en función del punto de corte de natremia empleado. En un estudio retrospectivo con más de 120.000 pacientes la prevalencia que Hawkins et al encontraron fue de un 42% (28% al ingreso y un 14% adquirida durante la hospitalización) (23). En este caso el punto de corte de natremia utilizado para definir hiponatremia fue 136 mmol/L. Posteriormente, Hoorn et al publicaron un estudio prospectivo en 2900 pacientes, donde observaron una frecuencia de hiponatremia (natremia < 136 mmol/L) del 30% (24). Mas recientemente, Waikar et al. evaluaron la prevalencia de hiponatremia en una muestra de 98.400 pacientes donde hallaron una frecuencia de hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) de un 19,7%, siendo un 14,5% diagnosticada al ingreso y un 5,2% durante el mismo (25). A nivel nacional, se ha evaluado de forma prospectiva la frecuencia de hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) en una muestra de 130 pacientes hospitalizados en servicios de neurología y neurocirugía (190), donde se obtuvo una prevalencia del 14,6% (9,2% al ingreso y 5,38% durante la hospitalización). Gran parte de las hiponatremias asociadas a la hospitalización son leves y suelen estar ya presentes al momento del ingreso. Sin embargo, aquellas que son moderadas o graves se suelen desarrollar durante la hospitalización (23,24).

La aparición de hiponatremia durante la administración de la nutrición artificial es independiente de la cantidad de sodio aportada y así se ha reflejado en un estudio retrospectivo en pacientes con NP dirigido por Gómez et al. (42). En este mismo trabajo, se evidenció la asociación del estado nutricional con la aparición de hiponatremia, siendo la desnutrición severa un factor de riesgo para su desarrollo con un aumento de hasta 2 veces el riesgo. Estos hallazgos se han corroborado en un estudio retrospectivo en 1651 pacientes con NE donde se objetivó, que la presencia de hiponatremia era hasta dos veces más frecuente en los pacientes con desnutrición (45). Una de las posibles explicaciones a esta asociación es la derivada de la alteración de la composición hídrica corporal en el contexto de malnutrición. La malnutrición deriva en un aumento

del catabolismo sobre todo a expensas de fosfatos orgánicos del compartimento intracelular, lo que podría producir la excreción de fósforo inorgánico y potasio hacia el espacio extracelular (EE), que se acompaña de flujo de agua desde el espacio intracelular (EI) al extracelular (EE). El mayor movimiento de agua hacia el EI podría estar relacionado con la alteración de la integridad de la membrana celular, que permitiría el paso de solutos al EE. Por otra parte, la malnutrición se asocia con el estado inflamatorio y con la elevación de citoquinas proinflamatorias como IL-1 beta y la IL-6 que se han relacionado como estímulos no osmóticos en la secreción de ADH.

4. Segundo objetivo principal: Analizar el tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes no críticos que reciben nutrición enteral

Nuestro trabajo es el primero que ha evaluado el tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes con NE. Se valoró la volemia clínica en todos los sujetos con hiponatremia mediante la exploración física. Entre los hallazgos, observamos como la hiponatremia euvolémica fue mayoritaria (86,2%) manteniendo una amplia diferencia respecto a la hipovolémica (8%) e hipervolémica (6%). Estos resultados no concuerdan exactamente con los obtenidos en pacientes con NP. En un estudio prospectivo multicéntrico recientemente publicado por Ortolá et al, la hiponatremia euvolémica también fue el tipo más prevalente en pacientes hospitalizados que recibían NP, pero con un menor porcentaje (67,6%), seguida de la hiponatremia hipervolémica (20,7%) y la hipovolémica (11,7%) (55). Comparando nuestros resultados con los publicados hasta el momento en población general también divergen relativamente en los resultados. En un estudio prospectivo unicéntrico publicado por Cuesta et al (50), la hiponatremia más frecuente en pacientes hospitalizados volvió a ser la euvolémica (43,5%), pero con un porcentaje mucho más inferior al que posterior se encontrado en sujetos con nutrición artificial. En este trabajo la hiponatremia hipovolémica fue la segunda en frecuencia (32,6%) al igual que en nuestro estudio, y en tercer lugar se situó la hiponatremia hipervolémica (20,8%). Sin embargo, en el registro multicéntrico de pacientes hospitalizados con hiponatremia (48), se objetivó una menor frecuencia de hiponatremia hipovolémica (20%) respecto a la euvolémica e hipervolémica. El hecho de que la hiponatremia euvolémica sea la más frecuente en población hospitalizada con nutrición artificial podría deberse a la mayor presencia de estímulos no osmóticos fisiológicos de la ADH (náuseas, vómitos, estrés post-quirúrgico...), así como una mayor prevalencia de situaciones clínicas que se relacionan con el síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) como son neoplasia, fármacos, incremento de la presión abdominal.

En todos los pacientes del grupo de estudio se solicitó estudio bioquímico completo (función renal, iones y osmolaridad en sangre y orina) para establecer el diagnóstico de hiponatremia. A su vez, en todos se determinó la función tiroidea y el cortisol. En aquellos pacientes en tratamiento con corticoterapia la cifra de cortisol se consideró no valorable. El hecho de obtener un estudio bioquímico completo en el 100% es

particularmente importante en la hiponatremia eurolémica y el diagnóstico de SIADH (92,97). El porcentaje de estudio bioquímico completo difiere de lo presentado hasta la actualidad ya que, en un reciente estudio multicéntrico prospectivo en pacientes con NP solo el 63,5% de los sujetos estudiados tenían el estudio bioquímico completo (incluyendo hormonas tiroideas y cortisol) (55). Este porcentaje es aún inferior en la población general, como sucedió en el registro multicéntrico de hiponatremia hospitalaria, donde solo un 21% de los pacientes catalogados de SIADH disponían de hormonas tiroideas y cortisol, y un 47% de iones y osmolalidad plasmática en plasma y orina (48). Además en este estudio se observó una ausencia de respuesta al tratamiento de la hiponatremia asociada a SIADH, en probable relación con un diagnóstico incorrecto del SIADH (48). Estos hallazgos justificarían la importancia de realizar un correcto diagnóstico mediante un estudio analítico completo.

Como era predecible, al comparar los datos bioquímicos en las tres categorías de hiponatremia, no se encontraron diferencias significativas en los valores de potasio sérico, potasio urinario y osmolalidad urinaria. Por el contrario, sí que hubo diferencias significativas en el sodio urinario: 35 [18-39] mmol/L en hipovolémicos; 88 [48-113] mmol/L en eurolémicos; 36 [28-76] mmol/L en hipervolémicos. Estos resultados son acordes a la fisiopatología de la hiponatremia según la clasificación por tipos (92) y difieren parcialmente con los obtenidos en sujetos con NP donde también se encontraron diferencias significativas con mayores cifras de sodio urinario en eurolémicos pero las cifras medias de sodio urinario en hipovolémicos fueron menores (21 mmol/L) (55). La medición del sodio urinario es importante a la hora de realizar un adecuado diagnóstico diferencial. En cuanto a la fisiopatología de la hiponatremia hipervolémica, existe un bajo volumen circulante efectivo (VCE) con una distribución inadecuada del agua corporal total. En este tipo de hiponatremia el tratamiento de forma general es el uso de diuréticos lo cual derivará en niveles de sodio urinario más elevados como los encontrados en nuestra muestra. En la hiponatremia eurolémica, el VCE es normal o elevado, por tanto, la perfusión renal está aumentada inhibiéndose el SRAA (reducción de la reabsorción proximal y distal de sodio); esto propicia una mayor eliminación renal de sodio. A su vez, se acompaña de un incremento en reabsorción de agua libre inducida por ADH en el túbulo colector (119). Los niveles de sodio urinario en

estos sujetos tenderán a estar con valores por encima de 40 mmol/L (siempre que el aporte de solutos sea suficiente), en estudios previos en población con NP y en nuestro estudio se corrobora lo anteriormente expuesto. Y, por último, en la hiponatremia hipovolémica, el VCE estará disminuido, por tanto, ejercerá un estímulo para la secreción de ADH por vía barorreceptores. Este aumento en la secreción de ADH producirá un aumento de la reabsorción de agua libre a nivel renal, que además se acompañará de un descenso de la perfusión renal, con la activación secundaria del SRAA, una reducción en el flujo por las asa de Henle y una reabsorción renal de sodio (191). A nivel analítico, este tipo de hiponatremia se caracterizará por presentar valores de sodio urinario habitualmente por debajo de 20 mmol/L, exceptuando aquellos casos en los que se produzcan pérdidas renales de sodio, como en el uso de diuréticos, en la insuficiencia adrenal primaria o en el hipoaldosteronismo aislado (97). En nuestro trabajo, la mediana del sodio urinario en sujetos hipovolémicos fue la más baja respecto a los otros tipos, sin embargo, fue superior al dintel de 20 mmol/L siendo de 35 mmol/L, esto podría estar relacionado por el uso más que frecuente de diuréticos en los sujetos de nuestra muestra.

Otro de los valores analíticos en los cuales se evidenciaron diferencias significativas fue en la osmolalidad plasmática: 277 [274-282] mOsm/kg en hipovolémicos; 273 [266-278] mOsm/kg en euvolémicos; 281 [278-283] mOsm/kg en hipervolémicos. Este hallazgo pudiera estar en relación a que no se realizó osmolalidad medida sino calculada.

Acorde a los mecanismos fisiopatológicos de los diferentes tipos de hiponatremia que anteriormente hemos comentado, sería razonable encontrar diferencias en la función renal al estratificar por tipo de hiponatremia. En aquellos pacientes en los que el VEC está disminuido (hipovolémicos e hipervolémicos) se va a producir un estado de hemoconcentración en el que se podrá observar la elevación de parámetros analíticos como creatinina, urea y ácido úrico. Por el contrario, en los euvolémicos existe un estado de hemodilución donde podremos ver reducido estos parámetros o no presentar cambios. En nuestra muestra, los pacientes con VCE disminuido, presentaron cifras mayores de creatinina (1,04 [0,7-1,1] mg/dl en hipervolémicos y 0,70 [0,40-1,04] mg/dl en hipovolémicos) respecto a los sujetos euvolémicos (0,60 [0,4-0,7] mg/dl) sin objetivarse diferencias significativas, probablemente por el bajo tamaño muestral. En

un estudio prospectivo reciente en pacientes con NP(55) , no se encontraron diferencias significativas en cuanto a los valores de creatinina pero si en las determinaciones de urea, siendo mayores en los pacientes con VCE disminuido (50 [35,5-76] mg/dl en hipovolémicos y 50 [30-50,7] mg/dl en hipervolémicos) respecto a los euvolémicos (37 [30-47] mg/dl).

Una correcta evaluación del estado de la volemia es crucial para lograr un diagnóstico adecuado. El estado de hipervolemia es fácilmente reconocible con la exploración física, sin embargo, la principal dificultad se encuentra en el diagnóstico diferencial entre euvolemia e hipovolemia. De hecho, se ha observado que casi el 50% de los pacientes podrían no ser diagnosticados de forma correcta (192). Recientemente, Ruiz Sánchez et al, ha publicado un trabajo retrospectivo en 122 sujetos con hiponatremia hipovolémica e euvolémica secundaria a SIADH, donde se resalta la importancia de las cifras de creatinina sérica en el momento de presentar hiponatremia y la evolución de este parámetro junto con la natremia. De tal forma que, incrementos de creatinina sérica $\geq 0,11$ mg/dL o incrementos porcentuales $\geq 10\%$ predicen con una alta sensibilidad la presencia de hiponatremia hipovolémica (90% y 86,4%) respectivamente. Por otro lado, descensos de creatinina sérica superiores o iguales a $-0,05$ mg/dL o -3% predecirían con una alta probabilidad que estamos ante una hiponatremia euvolémica (99). A lo largo de la historia, se han propuesto múltiples marcadores para el diagnóstico diferencial entre hipovolemia y euvolemia, uno de los más utilizados en la práctica clínica habitual ha sido el sodio urinario. Pero su utilización ha de hacerse con cautela debido a sus limitaciones, sobre todo en hiponatremia hipovolémica secundaria a pérdidas renales de sodio como sucede con el uso de diuréticos y bicarbonato, en la insuficiencia adrenal primaria y en el hipoaldosteronismo aislado. Este hecho ha sido corroborado en el estudio de Ruiz Sánchez et al, donde han observado que un alto porcentaje de sujetos hipovolémicos presentaban valores de sodio urinario elevado, que sugerirían un estado de euvolemia. Además, encontraron que la probabilidad de presentar hiponatremia hipovolémica con un sodio urinario ≤ 30 mmol/L era tan solo del 61,5%, que se traduce en un bajo valor predictivo positivo.

Tras la valoración de la volemia, el siguiente paso consiste en identificar la etiología de la hiponatremia. En pacientes con NP se había valorado la etiología de la hiponatremia,

sin embargo, en el caso de la NE hasta el momento no se había evaluado la causa de la hiponatremia. En nuestra muestra, en el 100% de los pacientes del grupo de estudio se realizó estudio de la etiología de la hiponatremia al disponer de todos los datos clínicos y analíticos necesarios para este fin.

En los pacientes con hiponatremia hipovolémica, la causa más frecuente fueron las pérdidas digestivas (83,3%). El resto de pacientes presentaron hipovolemia en relación a hemorragias (17%). Comparando con el estudio presentado por Ortolá et al, en pacientes con NP, nuestros datos presentan similitudes en cuanto la causa más frecuente que también fueron las pérdidas digestivas pero con un porcentaje ligeramente inferior (77%), sin embargo, en su muestra la siguiente causa más frecuente fueron las pérdidas renales por diuréticos (23%) (55). Por otro lado, en el trabajo presentado por Cuesta et al, los pacientes hospitalizados con hiponatremia hipovolémica presentaron mayor número de etiologías, siendo la más frecuente la sepsis (33,1%), seguida de las pérdidas gastrointestinales (15,6%), hemorragia (12%) y el uso de diuréticos (11,3%) (50). El hecho de que en los dos estudios que han evaluado la etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial, las pérdidas digestivas se identifiquen como causa principal de hiponatremia hipovolémica sugiere que esta discordancia pudiera explicarse por la elevada frecuencia de patología del tracto gastrointestinal en pacientes con soporte nutricional artificial.

En relación a la hiponatremia hipervolémica, la insuficiencia cardiaca fue la causa principal en el total de pacientes evaluados (100%). Al comparar nuestros resultados con el estudio prospectivo en NP, observamos que la principal causa fue la insuficiencia cardiaca (82,6%) seguida de la insuficiencia hepática (17,4%) (55). Al igual que en el estudio prospectivo de Cuesta et al hallaron mayor número de etiologías de la hiponatremia hipervolémica, siendo la insuficiencia cardiaca la causa principal (46,9%), seguida de la insuficiencia renal (24,2%), insuficiencia hepática (22,4%) y uropatía obstructiva (6,1%) (50). En el “Hyponatremia Registry” también fue la insuficiencia cardiaca la causa más frecuente de hiponatremia hipervolémica, aunque con porcentajes inferiores a los que se han observado en nutrición artificial hasta el momento (48). A diferencia de los hallazgos en el estudio de Cuesta et al, donde la

segunda causa más importante de hiponatremia hipervolémica fue la insuficiencia renal, en nuestro estudio se observó un 10,5% de enfermedad renal crónica, pero no fue la causa de la hiponatremia ya que tan solo el 1,2% de estos pacientes presentaron rangos de filtrado glomerular de insuficiencia renal grave (Filtrado glomerular < 15 ml/min).

Y en el caso de los sujetos con hiponatremia euvolémica, la causa más frecuente fue el SIADH (65,8%) seguida con un amplio margen por la elevación fisiológica de la ADH (19,7%). Entre otras etiologías de hiponatremia euvolémica halladas en nuestro estudio se encuentran la baja ingesta de soluto (10,5%), el déficit de ACTH (1,3%), el uso de tiazidas (1,3%) y el hipotiroidismo severo (1,3%). Al comparar nuestros resultados con los obtenidos en población hospitalaria con NP, el porcentaje de SIADH fue similar (62,7%) presentando en su trabajo mayor frecuencia de elevación fisiológica de ADH (37,3%) pero menor número de etiologías respecto a nuestro estudio, ya que no se detectaron casos de insuficiencia suprarrenal secundaria ni de hipotiroidismo. En cuanto a los datos recopilados en pacientes hospitalizados, Cuesta et al encontraron un porcentaje menor de SIADH (43,3%) y un mayor porcentaje de insuficiencia suprarrenal secundaria (4%), este último dato probablemente esté relacionado con el mayor número de pacientes con patología neurológica y neuroquirúrgica de este estudio (193). En cuanto a la etiología del SIADH la causa principal en nuestro estudio fue de origen neurológico (42%), seguido del origen pulmonar (24%) y tumoral (22%). Otras causas menos frecuentes fueron de origen idiopático (6%), farmacológico (4%) y abdominal (2%). En 2019 se presentó un análisis en 47 pacientes con NP e hiponatremia secundaria a SIADH, en el cual la etiología principal fue el origen neoplásico (55,3%) seguido del origen farmacológico (23,4%) y la patología abdominal (10,4%). Entre las diferencias con nuestro estudio, en esta muestra con sujetos con NP no se encontraron casos derivados de patología neurológica y la patología pulmonar tuvo menor peso que en nuestro trabajo con solo un 2,1% (56). En pacientes hospitalizados Cuesta et al evaluaron la etiología de la hiponatremia secundaria a SIADH y obtuvieron al igual que en nuestra muestra que la causa principal fue la patología neurológica (26%) seguida de la patología pulmonar (19%) y patología neoplásica (18%). En este estudio se podría atribuir el mayor porcentaje de origen neurológico a la metodología del estudio, ya que se realizó en pacientes de áreas de neurocirugía y neurología. Sin embargo, datos similares se han

obtenido en un reciente estudio prospectivo, que ha analizado el efecto de empagliflozina en 87 pacientes (63 con SIADH) donde se ha observado como el SIADH de origen neurológico era el más frecuente (23,8%) seguido del origen farmacológico (22,2%) y pulmonar (15,87%) (194). Por otro lado, un trabajo coetáneo capitaneado por Garrahy et al (195), en 46 pacientes hospitalizados con SIADH, ha hallado una mayor frecuencia de SIADH secundario a fármacos (28,26%), seguido de la patología pulmonar (17,39%) y con tan solo un 3,6% atribuido a patologías del sistema nervioso central. Después de analizar los resultados de los diferentes estudios expuestos, podemos concluir que la etiología del SIADH puede variar según las características de la población estudiada (servicio de ingreso, soporte nutricional...).

Al valorar de forma global las etiologías de la hiponatremia en nuestra muestra, el SIADH fue la más frecuente, al igual que se ha reflejado en estudios en pacientes con NP y en pacientes hospitalizados sin soporte nutricional (48,50,55). La segunda causa más frecuente, fue la elevación fisiológica de ADH, muy probablemente relacionada con la mayor frecuencia de náuseas, dolor, estrés postquirúrgico (principalmente en los sujetos con neoplasia de cabeza y cuello intervenidos) en nuestro grupo de pacientes. La tercera y cuarta etiología más importante fueron la baja ingesta de soluto y las hemorragias, respectivamente.

Esta mayor prevalencia de hiponatremia secundaria a SIADH en NE podría estar relacionada con la mayor frecuencia de patología neurológica que motiva el inicio de este tipo de soporte. En este tipo de pacientes, sobre todo en aquellos con accidentes cerebrovasculares hemorrágicos, existe un mayor incremento de la presión intracraneal que actúa como un potente estímulo no osmótico para la secreción de ADH (6).

5. Primer objetivo secundario: Describir las pautas de tratamiento habituales de la hiponatremia y su eficacia en los pacientes que reciben nutrición enteral

La gravedad de la clínica neurológica va a indicar el objetivo del tratamiento de la hiponatremia. En los casos de hiponatremia grave (disminución del nivel de consciencia, confusión, convulsiones, etc.) lo primordial es revertir la clínica neurológica del paciente. Por otro lado, cuando no existe clínica neurológica grave, el objetivo será lograr la eunatremia (natremia > 135 mmol/L) (92,97). Se ha denominado tratamiento adecuado de la hiponatremia, aquel que permite conseguir la eunatremia. Para que esto se produzca, la prescripción del tratamiento debe basarse en la volemia del paciente y en la etiología de la hiponatremia (92,97). La aplicación de este método es apto y debe realizarse tanto para pacientes sin nutrición artificial como para aquellos con este tipo de soporte (157,196).

La frecuencia de hiponatremias graves en los pacientes con NE e hiponatremia de nuestro estudio fue baja (1,1%) al igual que la registrada en pacientes con NP (182). Dentro de los objetivos secundarios, se planteó identificar aquellos regímenes de tratamiento de la hiponatremia no grave que se emplean en nuestro centro en pacientes con NE. Además, se evaluó si dicho tratamiento prescrito era adecuado (ajustado al tipo y etiología de la hiponatremia) y la eficacia del mismo.

Más de la mitad de nuestros pacientes (52,9%) con hiponatremia recibieron tratamiento según la práctica habitual. Al comparar nuestros datos con el estudio multicéntrico en pacientes con NP, este porcentaje fue ligeramente superior (68,5%) (152). Estos datos presentan un amplio margen de diferencia con los obtenidos en el mayor estudio observacional multicéntrico descriptivo del tratamiento actual de la hiponatremia (natremia < 135 mmol/L) euvolémica o hipervolémica (Hyponatremia Registry, n 3087), en el cual el porcentaje de sujetos que no recibieron tratamiento tan solo fue del 17% (48). Ésta marcada diferencia podría ser atribuible a las dificultades para el manejo de los pacientes con nutrición artificial.

El tratamiento más empleado para la corrección de la hiponatremia en nuestros pacientes fue el incremento de sodio en la NE (35,8%), seguido de la restricción de fluidos (28,6%). Estos datos son similares a los reportados en pacientes con NP donde

el tratamiento más empleado fue el incremento de sodio en la NP (80%) seguido de la restricción de fluidos (182). Llama la atención que el segundo tratamiento más utilizado en ambos estudios sea la restricción de fluidos ya que se ha demostrado la escasa eficacia de este tipo de terapia para lograr la eunatremia; además se considera más un tratamiento de soporte que un tratamiento etiológico. Del mismo modo, a pesar de presentar una elevada prevalencia de SIADH en nuestro estudio, observamos que el uso de fármacos indicados para el tratamiento de esta patología, como tolvaptan y urea, fue muy limitado. Esta misma circunstancia se ha observado tanto en trabajos en población hospitalaria general como en pacientes con NP (48,182).

En nuestro trabajo observamos que no se utilizó una única terapia para el tratamiento de la hiponatremia, sin embargo, la gran mayoría recibieron un tratamiento combinado donde el incremento de sodio en la NE fue el más frecuentemente empleado. A excepción de la hiponatremia hipervolémica donde no se utilizó en ningún paciente.

Debemos matizar que para valorar correctamente el tratamiento es necesario estratificar por tipo de hiponatremia. Por ello, a continuación, se exponen los diferentes tratamientos administrados en cada tipo de hiponatremia:

- En los pacientes con hiponatremia hipovolémica, el tratamiento recomendado se basa en la reposición de volumen (196,197). En nuestro trabajo este tipo de tratamiento se empleó en el 16,7%. También se considera un tratamiento adecuado el empleo de otras técnicas como la trasfusión de hematíes en pacientes con hipovolemia secundaria a hemorragia, que se realizó en un 42,9%. El resto de pacientes con hiponatremia hipovolémica fueron tratados mediante el incremento de sodio en la NE. En nuestro trabajo el 100% de los pacientes con hiponatremia hipovolémica recibieron una terapia ajustada a su volemia, este porcentaje fue algo inferior (75%) en los pacientes con NP (182).
- En los pacientes con hiponatremia hipervolémica, aproximadamente en el 80% se redujo el aporte de fluidos y el 60% del total de pacientes recibieron furosemida, ambos tratamientos están recomendados para el manejo de este tipo de hiponatremia (157,196). Por tanto, el 100% de los pacientes con hiponatremia hipervolémica que recibieron tratamiento lo hicieron de forma

adecuada. En pacientes con NP el porcentaje de tratamiento adecuado en este tipo de hiponatremia fue también elevado (77,8%) (152,182) .

- En el caso de los pacientes con hiponatremia euvolémica el tratamiento fue adecuado solo en el 80%. Este porcentaje fue superior al documentado en el estudio multicéntrico en pacientes con NP donde menos de la mitad (45,9%) de los pacientes con hiponatremia euvolémica recibieron tratamiento adecuado (152,182). Para el tratamiento de este tipo de hiponatremia, a parte del incremento de aporte de sodio, es necesario reducir el volumen administrado ya que existe un exceso de agua corporal total (157,196). Además, se pueden emplear otras terapias como los agonistas del receptor V2 de la ADH (vaptanes), urea y la furosemida (en SIADH y osmolalidad urinaria > 350 mmol/L, para favorecer la eliminación de agua libre) (141,198). En nuestro estudio observamos que se emplearon múltiples tratamientos para este tipo de hiponatremia y combinaciones de estos. El incremento de sodio en la NE fue una de las terapias más empleadas, pero no de forma única, sino que acompañada de otros tratamientos. A 8 pacientes se les incrementó el aporte de líquidos mediante suero salino fisiológico. La expansión de volumen no estaría indicada en la hiponatremia euvolémica, pero actualmente se sigue utilizando en la práctica clínica habitual. En el estudio multicéntrico en pacientes con hiponatremia con NP esta técnica se empleó en 2 pacientes y en el “Hyponatremia Registry” hasta un 25% de los pacientes con eu- o hipervolemia fueron tratados con suero isotónico (48). Entre los pacientes que recibieron tratamiento adecuado, a 10 se les concentró el volumen de la NE, a 8 pacientes se les pautó furosemida, a 2 pacientes se les retiró el diurético; y tolvaptan y urea solo fueron prescritos en 2 y 1 paciente, respectivamente.

Al valorar de forma general la respuesta al tratamiento administrado para la hiponatremia según la variación de la natremia a las 48-72 horas y a la semana de su inicio, se observó un mayor incremento de la natremia de forma significativa a la semana (5,5 mmol/L) respecto al incremento de la natremia a las 48-72 horas. Este hecho

posiblemente esté relacionado con la intensificación del tratamiento a las 48-72 horas de su inicio (mayor concentración de la fórmula de NE, reducción de fluidos...) y también a la respuesta más retardada a estas terapias. Existe también variabilidad en cuanto a la restricción de líquidos debido a las modificaciones en la capacidad renal para eliminar agua libre lo que puede influir en las diferencias en cuanto al incremento de la natremia. Por otro lado, es importante en el caso de la hiponatremia hipovolémica asegurar un aporte suficiente de solución salina para restituir la volemia. Esto ha sido demostrado recientemente en un trabajo presentado por Ruiz-Sánchez et al. donde han objetivado que existe una asociación directamente proporcional entre la cantidad de solución salina aportada y el incremento de la natremia a las 24 horas del inicio de la infusión. En su trabajo recomiendan mantener aportes de solución salina entre 23 y 30 ml/Kg/día para alcanzar incrementos de natremia entre 4-7 mmol/L en las primeras 24 horas del inicio de la terapia (133). En nuestro estudio no se ha podido valorar dicha relación debido a la ausencia de recogida del ritmo de infusión de solución salina.

Respecto a la eficacia del tratamiento, entendida como alcanzar la eunatremia a las 48-72 horas y a la semana del inicio del tratamiento. En nuestro trabajo, 18 pacientes (39,1%) alcanzaron la eunatremia a las 48-72 horas del inicio de la terapia. El porcentaje logrado en nuestra muestra de pacientes fue algo inferior al que se alcanzó en población hospitalaria con NP, donde el 61,7% lograron la eunatremia. A la semana del inicio del tratamiento, 13 pacientes más (28,2%) de nuestra muestra mostraron cifras de normonatremia.

Al analizar la frecuencia de tratamiento adecuado por tipo de hiponatremia, observamos que el tratamiento fue adecuado en todos los pacientes con hiponatremia hipovolémica e hipervolémica a los que se les prescribió. Sin embargo, solo el 76,9% de los pacientes con hiponatremia euvolémica recibieron tratamiento de forma adecuada.

Se valoró también la eficacia del tratamiento adecuado, observando que de los pacientes que recibieron tratamiento de forma adecuada al menos 29 (74,3%) presentaron una respuesta eficaz al tratamiento. 14 pacientes (35,9%) alcanzaron la eunatremia a las 48-72 horas del inicio de la terapia y a la semana del inicio de tratamiento se sumaron otros 15 pacientes (38,4%) con normonatremia. Al estratificar

por tipo de hiponatremia, en el caso de los pacientes con hiponatremia hipovolémica todos ellos recibieron tratamiento adecuado, pero solo 2 pacientes (40%) mostraron una respuesta eficaz al mismo. Este hecho se repitió en el caso de la hiponatremia hipervolémica, donde de los 4 pacientes que recibieron tratamiento adecuado solo la mitad de ellos presentó una respuesta eficaz. En el caso de los pacientes con hiponatremia euvolémica, el porcentaje de eunatremia fue superior en pacientes con tratamiento adecuado (83,3%) frente a los pacientes sin tratamiento (66%). Estos datos son ligeramente superiores a los demostrados en el estudio multicéntrico en pacientes con nutrición parenteral donde se analizó la eficacia del tratamiento en los pacientes con hiponatremia euvolémica, SIADH en la gran mayoría, y se observó como los pacientes con tratamiento adecuado presentaron eunatremia en mayor porcentaje (47,6%) frente a los que no tenían tratamiento adecuado (35,3%) sin objetivarse diferencias significativas (152) . Esto se puede justificar ya que, en los pacientes de nuestra muestra con NE, la mayoría con SIADH, es más eficaz la restricción de volumen que en la NP, al ser factible una mayor reducción. De los resultados de nuestro estudio, podemos concluir que establecer un tratamiento adecuado es importante para lograr una respuesta eficaz, a pesar de que en nuestro estudio aproximadamente una cuarta parte de los pacientes no alcanzaron la eunatremia. Posiblemente este hecho este en relación a no tener en cuenta los factores predictores de respuesta en los pacientes con SIADH, que a continuación se comentan.

En cuanto al manejo del SIADH existen varias opciones terapéuticas como son: la restricción de líquidos a menos de 0,5-1 litro/día (si persiste capacidad renal de eliminar agua libre y no hay contraindicaciones (92,101)), la furosemida (elimina agua libre al modificar el gradiente osmótico entre medula renal y túbulo colector si la osmolalidad urinaria es superior a 350 mOsm/Kg (141,198)), los vaptanes (aumentan la acuaresis al bloquear de manera competitiva V2 de la ADH del túbulo colector), y la urea (disminuye la natriuresis e incrementa la eliminación renal de agua libre). Existen varios factores que van a determinar la elección de uno u otro tipo de tratamiento: duración estimada de la causa del SIADH (ejemplo: SIADH idiopático senil crónico vs SIADH pulmonar en el que se espera una recuperación tras la resolución de la enfermedad de base), y la capacidad renal para eliminar agua libre mediante la valoración de los factores

predictores de ausencia de respuesta a la restricción de líquidos (osmolalidad urinaria > 500 mOsm/Kg, índice de Furst > 1, diuresis < 1500 ml/día) o la respuesta a la furosemida (92,97,112). En nuestra muestra de pacientes con SIADH de los que recibieron tratamiento adecuado, a la gran mayoría se les incrementó el sodio en la NE y se les redujo el volumen total de líquidos. Estos datos son similares a los observados en el estudio multicéntrico en pacientes con NP donde estas dos terapias fueron mayoritarias en pacientes con SIADH (182). En relación a los factores predictores de ausencia de respuesta a restricción de líquidos, de los 33 pacientes con SIADH que recibieron tratamiento, 10 de ellos (30,3%) presentaron osmolalidades urinarias superiores a 500 mOsm/kg y 16 pacientes (48,4%) mostraron un índice de Furst > 1. Estos datos van en la misma dirección a los mostrados en el trabajo presentado por Gómez Hoyos et al. en pacientes con NP donde más de la mitad de los pacientes (55,3%) con SIADH de su muestra presentaron osmolalidades urinarias mayores a 500 mOsm/kg y el 36,4% presentaron un índice de Furst > 1 (150). Por tanto, llama la atención que a pesar del elevado porcentaje de pacientes sin respuesta a restricción de líquidos esta terapia sea de las más utilizadas. En nuestro estudio consideramos también el empleo de furosemida infrautilizado ya que existía un alto porcentaje de pacientes con OsmU > 350 mOsm/Kg (72,7%) pero esta solo se empleó en un porcentaje reducido de pacientes (15,7%). De hecho, el último consenso sobre el manejo de la hiponatremia secundaria a SIADH de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, se recomienda en pacientes con NE reducir el aporte total de líquidos a < 1 L/día y si esto no fuera factible en pacientes con índice de Furst > 0,5 se sugiere la adición de furosemida si la OsmU es > 350 mOsm/kg acompañado de un aporte mínimo de sodio (135).

6. Segundo objetivo secundario: Describir el papel de la hiponatremia en la mortalidad intrahospitalaria y la estancia hospitalaria en pacientes con nutrición enteral

6.1 Mortalidad:

La asociación entre la presencia de hiponatremia y el aumento de mortalidad está ampliamente reconocida (3,24–26,28,57–60,66–68,71,84,88,128). La influencia de la hiponatremia en el incremento de la mortalidad no solo se refleja en los casos con cifras muy bajas de natremia, sino también en casos de hiponatremia leve. Incluso se ha observado en dos estudios como los pacientes con hiponatremia leve presentan mayor mortalidad que en casos de hiponatremia grave, posiblemente se deba al infra tratamiento de los casos leves frente a los casos graves (25,67). Además, descensos moderados de natremia (4-5 mmol/L) también se asocian a un mayor incremento de la mortalidad (28). De forma general, se ha observado una frecuencia de mortalidad en pacientes con hiponatremia grave (natremias < 120-125 mmol/L) que oscila entre un 19 - 29% (24,199); y de un 2 a 11% en pacientes con hiponatremia leve (natremias < 130-138 mmol/L) (3,26).

Existe cierta controversia acerca de las diferentes hipótesis planteadas que intentan razonar la influencia de la hiponatremia en el incremento de la mortalidad. Por un lado, existe una corriente que justifica la mayor mortalidad en hiponatremia a un efecto directo de la misma, sobre todo en situaciones con cifras muy bajas de natremia (24–26,59,84,88). Otros autores lo relacionan a la gravedad de la enfermedad de base, considerando la hiponatremia un marcador de severidad del proceso subyacente (25,60,67,68,199). La presencia de hiponatremia juega un papel crucial como marcador de gravedad como se observó en el trabajo de Cuesta et al. donde los pacientes con hiponatremia hipervolémica presentaron mayor riesgo de mortalidad (50). Si bien es cierto, que la hipótesis más aceptada en el momento actual es la influencia de la hiponatremia en la mortalidad de forma indirecta, mediante una disfunción orgánica con el consecuente empeoramiento de la enfermedad de base (77,78). Los mecanismos fisiopatológicos no se han dilucidado todavía pero entre las posibles causas planteadas

se encuentran una disminución de la contractilidad cardiaca (79,80), la alteración en la función mitocondrial (82), o la inmunosupresión (83).

Como hemos comentado previamente, las cifras de natremia influyen en el mayor o menor riesgo de mortalidad, pero la presencia de cifras de natremia bajas de forma mantenida también juega un papel importante. Este hecho fue analizado de forma retrospectiva por Gómez Hoyos et al. en pacientes con NP, en los cuales se observó una tasa de mortalidad del 42,9% en sujetos con hiponatremia mantenida frente al 20% de los que presentaban hiponatremia en al menos el 25% de sus determinaciones (41). Estos hallazgos han sido corroborados por Ortolá et al. en el estudio multicéntrico con pacientes con NP donde la tasa de mortalidad en aquellos con hiponatremia mantenida (38,5%) fue significativamente superior respecto a los sujetos con menor persistencia de hiponatremia con hiponatremia en el menos un 25% de sus determinaciones (23,3%) (70).

En pacientes con NE, nuestro estudio es el primero que valora la morbimortalidad asociada a la hiponatremia. La tasa de mortalidad en nuestra muestra de pacientes con hiponatremia fue del 34,5% frente al 33,7% en el grupo de sujetos con normonatremia, sin objetivarse diferencias estadísticamente significativas. Este dato hallado en nuestro trabajo es ligeramente superior al objetivado en pacientes con NP donde la tasa de mortalidad en sujetos con hiponatremia fue del 22,5% (182). En nuestro trabajo hemos observado como los pacientes con hiponatremia que fallecían presentaba mayor edad respecto a los que no fallecían. Además, existía una frecuencia significativamente mayor de hiponatremia marcada (natremia < 130 mmol/L) al inicio de la NE en los pacientes fallecidos frente a los no fallecidos (18,8% vs 7,2; $p=0,037$). Probablemente la influencia de la hiponatremia marcada al inicio de la NE sobre la mortalidad se deba más a un efecto indirecto de esta, que actúa como factor de severidad de la enfermedad de base, consecuencia de una activación extrema del sistema neurohormonal (50). Tras realizar un análisis de regresión logística multivariante (ajustado por edad, sexo, estado nutricional e IMC), se mantenía el efecto de la hiponatremia marcada al inicio de la NE sobre el incremento de riesgo de mortalidad, aproximándose a la significación estadística, no lográndose la significación estadística debido al tamaño muestral. Otros aspectos que posiblemente influyeran en la no significación estadística fueron la

ausencia de hiponatremia mantenida, al alcanzar el 74,3% de los pacientes la eunatremia a la semana de tratamiento; además del peso de la edad, a tratarse de pacientes más longevos.

En nuestro caso, no se observó influencia de la desnutrición sobre la mortalidad probablemente por el mayor peso de la edad y también por el grado de desnutrición leve, aunque este hecho no se evaluó. Esto podría deberse a que la principal patología de indicación para el inicio de NE fue la neurológica, siendo en estos casos poco frecuente la existencia de un deterioro grave del estado nutricional. En un estudio reciente que ha evaluado la influencia de la isquemia en el estado nutricional en pacientes con un evento cerebrovascular, ha hallado una prevalencia de desnutrición al ingreso del 24% y de riesgo de desnutrición del 44% (200), siendo la aparición de disfagia como complicación del ictus el principal responsable del empeoramiento de la situación nutricional (201,202).

Con estos hallazgos, sugerimos que la presencia de hiponatremia marcada al inicio de la NE (natremia < 130 mmol/L) se relaciona con un incremento del riesgo de mortalidad en pacientes con NE, que se aproxima a la significación estadística tras el ajuste por otros factores de confusión (incluidos la edad, la desnutrición, IMC). Este incremento de mortalidad en pacientes con hiponatremia marcada podría justificarse por la contribución de la propia hiponatremia al empeoramiento de la enfermedad de base y a la disfunción orgánica.

6.2. Estancia hospitalaria:

En múltiples estudios se ha constatado como la hiponatremia se relaciona con una mayor estancia hospitalaria (26,66,84,85,87,203), también en pacientes con nutrición artificial (70,182). En el caso de los pacientes con nutrición artificial, concretamente NP, de forma retrospectiva Gómez Hoyos et al. encontraron una estancia hospitalaria significativamente mayor en los pacientes con hiponatremia (33,0 [23,5-46,7] días) respecto a pacientes eunatrémicos (23,5 [15,7-32,2] días) (41). Estos datos se confirmaron en el estudio multicéntrico prospectivo dirigido por Ortolá et al. en el cual

se utilizó el punto de corte de 22 días para evaluar la influencia de la hiponatremia en la estancia hospitalaria, obteniéndose un porcentaje significativamente mayor de estancia hospitalaria superior a 22 días en pacientes hiponatremicos (61,5%) respecto a aquellos sujetos con eunatremia (41,4%). Este estudio también analizó la influencia de las cifras de natremias intraindividuales, encontrando valores de natremia significativamente inferiores en los pacientes con mayor estancia hospitalaria (182).

En nuestro trabajo, la mediana de estancia hospitalaria de los pacientes fue de 22 días, por lo que tomamos este valor como punto de corte para analizar la influencia de la hiponatremia sobre la estancia hospitalaria. Entre los datos que destacamos es que únicamente la edad se asoció a una mayor estancia hospitalaria, hallazgo razonable por las probables complicaciones de los pacientes más longevos y pluripatología compleja asociada, que influyen en la duración del ingreso hospitalario. En cuanto a la presencia de hiponatremia no encontramos asociación con la estancia hospitalaria, probablemente debido al bajo porcentaje de pacientes que presentaron hiponatremia de forma mantenida. En pacientes con NP solo se observó una significativa mayor estancia hospitalaria en aquellos con al menos 25% de sus natremias en rango de hiponatremia (182). Otros factores que posiblemente hayan podido interferir en la ausencia de influencia de la hiponatremia en la estancia hospitalaria son el tamaño muestral, así como el peso de la edad. Por otra parte, obtuvimos una asociación significativa entre la duración de la NE y la estancia hospitalaria, sin embargo, este dato no se debe interpretar como causa sino como consecuencia. Ya que a mayor estancia hospitalaria mayor duración de la NE al tratarse de pacientes que no precisan este soporte de forma transitoria sino permanente debido a la ausencia de recuperación de la disfagia neurológica. En nuestra muestra de sujetos no observamos una estancia hospitalaria significativamente mayor en pacientes con desnutrición, probablemente justificado por ser la desnutrición un factor de riesgo de hiponatremia, y restar así significación en el análisis multivariante.

7. Fortalezas y limitaciones del estudio:

El presente trabajo muestra algunas fortalezas y limitaciones que se deben tener en consideración.

Dentro de las fortalezas señalamos:

- Es un trabajo original de carácter novedoso debido a la ausencia de datos de evaluación sobre la etiología y tipo de hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. Así como, de prevalencia de hiponatremia en pacientes con nutrición enteral.
- La cohorte prospectiva, compara casos y controles.
- Se realizó la valoración del tipo y etiología de la hiponatremia mediante un protocolo detallado con todos los datos clínicos necesarios.
- La valoración etiológica de la hiponatremia se realizó en tiempo real por lo que consideramos que se realizó una aproximación diagnóstica adecuada en la totalidad de los casos.
- En el apartado de la influencia de la hiponatremia en la morbimortalidad se realizaron análisis de regresión logística con inclusión de múltiples factores de confusión (edad, grado de desnutrición, IMC)

Entre las limitaciones destacamos:

- Se trata de un estudio realizado en único centro.
- Tamaño muestral limitado.
- No se registraron complicaciones metabólicas y mecánicas de NE que puedan influenciar en el presente estudio.
- No existe un registro de comorbilidades del paciente como patologías asociadas, índice de Charson... etc.

- Las determinaciones de natremia sérica no fueron protocolizadas. Se recomendaba su solicitud al inicio de la NE y cada 24-48 horas hasta estabilización clínica, y posteriormente al menos una vez a la semana. Sin embargo, se priorizó mantener la práctica clínica habitual no disponiendo de natremias seriadas durante toda la hospitalización por lo que se desconoce la persistencia de la hiponatremia.
- El tratamiento de la hiponatremia no estaba protocolizado realizándose según la práctica clínica habitual. Por tanto, este hecho ha limitado la valoración de la eficacia del mismo en la corrección de la hiponatremia de forma contundente.

VII. CONCLUSIONES

1. La presencia de hiponatremia se detectó en un tercio de los pacientes con nutrición enteral.
2. En los pacientes no críticos con nutrición enteral e hiponatremia, dos tercios la presentan al inicio de la nutrición enteral. En la práctica totalidad de los pacientes la hiponatremia cursa como hiponatremia no grave.
3. La hiponatremia euvolémica fue el tipo de hiponatremia más frecuente en los pacientes no críticos con nutrición enteral, objetivándose en más de la mitad de los pacientes.
4. El síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética fue la etiología más frecuente de hiponatremia en los pacientes no críticos con nutrición enteral, objetivándose en más de la mitad de los pacientes.
5. La mitad de los pacientes no críticos con nutrición enteral e hiponatremia recibieron tratamiento según práctica clínica habitual. En la amplia mayoría el tratamiento fue ajustado al tipo y etiología de la hiponatremia, logrando a la semana la eunatremia casi el ochenta por ciento.
6. La hiponatremia marcada (natremia <130 mmol/L) al inicio de la nutrición enteral podría influir negativamente en la mortalidad hospitalaria.
7. El bajo porcentaje de pacientes con hiponatremia mantenida podría justificar la ausencia de asociación entre la presencia de hiponatremia y una mayor estancia hospitalaria.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 [citado 18 de febrero de 2015];17(4):471-503. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521690X03000496>
2. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* [Internet]. 2008 [citado 11 de diciembre de 2014];108(3):p46-59. Disponible en: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000119709>
3. 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.
4. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(6):1076-8.
5. Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS and Larsen. *Williams tratado de Endocrinología*. 11ª Edición. Elsevier Saunders; 2009.
6. Laycock JF. *Perspectives on vasopressin* [Internet]. London; Hackensack, NJ: Imperial College Press ; Distributed by World Scientific; 2010 [citado 24 de febrero de 2015]. Disponible en: <http://site.ebrary.com/id/10422286>
7. Kovács KJ, Földes A, Sawchenko PE. Glucocorticoid negative feedback selectively targets vasopressin transcription in parvocellular neurosecretory neurons. *J Neurosci*. 2000;20(10):3843-52.
8. Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol*. 2012;33(1):67-84.
9. 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.
10. 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.
11. Habas E, Abugrara Said A, Faidh Ramzee A, Ghazouani H, Fino A, Abu Khattab MA, et al. Chest X-ray Findings and Hyponatremia in COVID-19 Pneumonia Patients. *Qatar Med J*. 2022;2022(3):34.
12. Ayus JC, Negri AL, Moritz ML, Lee KM, Caputo D, Borda ME, et al. Hyponatremia, Inflammation at Admission, and Mortality in Hospitalized COVID-19 Patients: A Prospective Cohort Study. *Front Med*. 2021;8:748364.
13. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Stoian AMP, Bacalbasa N, Diaconu CC. Is There a Relationship between COVID-19 and Hyponatremia? *Med Kaunas Lith*. 9 de enero de 2021;57(1):55.
14. Khidir RJY, Ibrahim BAY, Adam MHM, Hassan RME, Fedail ASS, Abdulhamid RO, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci*. 2022;16(5):69-84.
15. Pourfridoni M, Abbasnia SM, Shafaei F, Razaviyan J, Heidari-Soureshjani R. Fluid and Electrolyte Disturbances in COVID-19 and Their Complications. *BioMed Res Int*. 2021;2021:6667047.
16. 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.
17. Robertson GL, Aycinena P, Zerbe RL. Neurogenic disorders of osmoregulation. *Am J Med*. 1982;72(2):339-53.
18. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med*. 2006;119(7):S36-42.
19. 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;32:868-78.
20. Manoogian C, Pandian M, Ehrlich L, Fisher D, Horton R. Plasma atrial natriuretic hormone levels in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone

secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;67(3):571-5.

21. Fichman MP, Michelakis AM, Horton R. Regulation of aldosterone secretion in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1974;39(1):136-44.
22. Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342(21):1581-9.
23. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337(1-2):169-72.
24. 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.
25. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122(9):857-65.
26. 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.
27. Upadhyay A, Jaber BL, Macias NE. Incidence and prevalence of hiponatremia. *Am J Med.* 2006;119(7 Suppl 1):S30-5.
28. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One [Internet].* 2013 [citado 6 de enero de 2015];8(12):e80451. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0080451>
29. Gheorghide M, Rossi JS, Cotts W, Shin DD, Hellkamp AS, Piña IL, et al. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the ESCAPE Trial. *Arch Intern Med.* 2007;167(18):1998-2005.
30. Angeli P, Wong G, Watson H, Ginès P; CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology.* 2006;44(6):1535-42.
31. 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.
32. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatremia after subarachnoid hemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(3):250-4.
33. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: Is fluid restriction harmful? *Ann Neurol.* 1985;17(2):137-40.
34. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophysial dysfunction. *Eur J Endocrinol.* 2005;152(3):371-7.
35. Moro N, Katayama Y, Iragashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol.* 2007;68(4):387-93.
36. Brouwer MC, Van de Beek D, Heckenberg SG, Spanjaard L, de Gans J. Hyponatremia in adults with community-acquired bacterial meningitis. *QJM.* 2007;100(1):37-40.
37. Anderson NE, Somaratne J, Mason DF, Holland D, Thomas MG. Neurological and systemic complications of tuberculous meningitis and its treatment at Auckland City Hospital, New Zealand. *J Clin Neurosci.* 2010;17(9):1114-8.
38. Rahman M, Friedman WA. Hyponatremia in neurosurgical patients: clinical guidelines development. *Neurosurgery.* 2009;65(5):925-35.
39. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol.* 2007;27(2):184-90.

40. Winther JA, Brynildsen J, Høiseeth AD, Følling I, Brekke PH, Christensen G, et al. Prevalence and prognostic significance of hyponatremia in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161232.
41. Gómez E, Cuesta M, Del Prado N, Matía P, Pérez N, De Luis DA, et al. Prevalence of hyponatremia and associated morbimortality in hospitalized patients receiving parenteral nutrition. *Ann Nutr Metab*. 2017;71(1-2):1-7.
42. Emilia Gómez-Hoyos. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr*. 25 de noviembre de 2018;
43. 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.
44. C. Serrano Valles, S. García Calvo, E. Gómez Hoyos, J.J. López Gómez, A. Ortolá Buigues, B. Torres Torres, M.A. Castro Lozano, M. Martín Sánchez, D. Primo Martín, Daniel A. de Luis Román. Alteraciones electrolíticas en el paciente hospitalizado con nutrición enteral. Poster presentado en: 59 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2017 oct; Barcelona.
45. C. Serrano Valles, S. García Calvo, R. Jiménez Sahagún, E. Gómez Hoyos, A. Ortolá Buigues, J.J. López Gómez, B. Torres Torres, G. Díaz Soto, P. Herguedas Vela, M. A. Castro Lozano, M. Martín Sánchez, S. Rodríguez Gómez, Daniel A. de Luis Román. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial. Poster presentado en: XXVIII Congreso de la Sociedad Castellano-Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (SCLEDYN); 2017 oct; Segovia.
46. HyunSoo Oh. Age Differences in Fluid Balance and Serum Na⁺ and K⁺ Levels After Nasogastric Tube Feeding in Stroke Patients: Elderly vs Nonelderly. *J Parenter Enter Nutr*. 1 de julio de 2015; Vol. 30, No. 4.
47. C. Serrano Valles, S. García Calvo, R. Jiménez Sahagún, E. Gómez Hoyos, A. Ortolá Buigues, J.J. López Gómez, B. Torres Torres, M.A. Castro Lozano, M. Martín Sánchez, S. Rodríguez Gómez, D. Primo Martín, Daniel A. de Luis Román. Morbimortalidad asociada a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. Poster presentado en: 33 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición parenteral y enteral (SENPE); 2018 may; Las Palmas de Gran Canaria.
48. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int*. 2015;88(1):167-77.
49. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon AM, Forde H, et al. The contribution of undiagnosed adrenal insufficiency to euvolaemic hyponatraemia: results of a large prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(6):836-44.
50. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon AM, McGurren K, et al. Mortality rates are lower in siad, than in hypervolaemic or hypovolaemic hyponatraemia; results of a prospective observational study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;
51. Cuesta M, Gupta S, Yunus S, Tormey W, Thompson C. Análisis prospectivo de las etiologías implicadas en el síndrome de secreción inapropiada de ADH (SIADH) en un hospital terciario de Dublin, Irlanda. 57º Congr Soc Esp Endocrino. 2015; Poster N° 178.
52. Gómez-Hoyos E, Ortolá A, López-Gómez JJ, Torres B, De Luis DA. Metabolismo hídrico en los pacientes con nutrición artificial: importancia y tratamiento de la hiponatremia. En: *Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo*. Tercera Edición.

Aula Médica; 2017. p. 799-817.

53. Leung AA, Wright A, Pazo V, Karson A, Bates DW. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med.* 2011;124(11):1064-72.
54. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(1):291-8.
55. Ortolá Buigues A. et al. Aetiological diagnosis of hyponatraemia in non-critical patients on total parenteral nutrition: A prospective multicentre study. *Endocrinol Nutr.* marzo de 2022;69(3):160-7.
56. Ortolá Buigues A. et al. Etiology of syndrome of Inappropriate antidiuretic in patients on parenteral nutrition : A prospective multicenter study. Poster presentado en: 21 st European Congress of Endocrinology; 2019 may; Lyon.
57. Tierney WM, Martin DK, Greenlee MC, Zerbe RL, McDonald CJ. The prognosis of hyponatremia at hospital admission. *J Gen Intern Med.* 1986;1(6):380-5.
58. Natkunam A, Shek CC, Swaminathan R. Hyponatremia in a hospital population. *J Med.* 1991;22(2):83-96.
59. Nzerue CM, Baffoe-Bonnie H, You W, Falana B, Dai S. Predictors of outcome in hospitalized patients with severe hyponatremia. *J Natl Med Assoc [Internet].* 2003 [citado 5 de enero de 2015];95(5):335. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2594506/>
60. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM.* 2006;99(8):505-11.
61. 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.
62. Liamis G, Millionis H, Elisaf M. A review of drugs-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(1):144-53.
63. Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstrual women. *Ann Intern Med.* 1992;117(11):891-7.
64. Lambeck J, Hieber M, Dreßing A, Niesen WD. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. *Dtsch Arztebl Int.* 2;116(35-36): Dtsch Arztebl Int. septiembre de 2019;600-606.
65. Steven G. Achinger et al. Treatment of hyponatremic encefalopathy in the critically III. *Crit Care Med.* 45(10).
66. 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 [Internet].* 2015 [citado 4 de enero de 2015];45(2):195-202. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/imj.12623>
67. 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.
68. 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.
69. Khidir RJY, Ibrahim BAY, Adam MHM, Hassan RME, Fedail ASS, Abdulhamid RO, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Health Sci.* 2022;16(5):69-84.
70. Ortolá Buigues A. et al. Morbimortalidad asociada a hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral: Estudio Multicéntrico. Comunicación oral presentado en: 59 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2017 oct; Barcelona.

71. Tzoulis P, Bagkeris E, Bouloux PM. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2014 [citado 6 de enero de 2015];81(3):401-7. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/cen.12429>
72. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, Gattis W, Greenberg BH, O'Connor CM, et al. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J*. 2007;28(8):908-88.
73. Bettari L, Fiuzat M, Shaw LK, Wojdyla DM, Metra M, Felker GM, et al. Hyponatremia and long-term outcomes in chronic heart failure - an observational study from the Duke Databank for Cardiovascular Diseases. *J Card Fail*. 2012;18(1):74-81.
74. Carcel C, Sato S, Zheng D, Heeley E, Arima H, Yang J, et al. Prognostic significance of hyponatremia in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis of the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1388-94.
75. Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23(5):850-4.
76. Lim WS, Lewis S, Macfarlane JT. Severity prediction rules in community acquired pneumonia: a validation study. *Thorax*. 2000;55(3):219-23.
77. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: how innocent is the bystander? *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2011 [citado 4 de enero de 2015];6(5):951-3. Disponible en: <http://cjasn.asnjournals.org/cgi/doi/10.2215/CJN.01210211>
78. Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(1):139-49.
79. Movafagh S, Cleemann L, Morad M. Regulation of cardiac Ca(2+) channel by extracellular Na(+). *Cell Calcium*. 2011;49(3):172-3.
80. Barsony J, Manigrasso MB, Xu Q, Tam H, Verbalis JG. Chronic hyponatremia exacerbates multiple manifestations of senescence in male rats. *Age (Dordr)*. 2013;35(2):271-88.
81. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat Rev Nephrol*. 2013;9(1):37-50.
82. Fujisawa H, Sugimura Y, Takagi H, Mizoguchi H, Takeuchi H, Izumida H, et al. Chronic hyponatremia causes neurologic and psychologic impairments. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(3):766-80.
83. 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.
84. Zilberberg M, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones A, Colby C, et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(6):1601-8.
85. Amin A, Deitelzweig S, Christian R, Friend K, Lin J, Belk K, et al. Evaluation of incremental healthcare resource burden and readmission rates associated with hospitalized hyponatremic patients in the US. *J Hosp Med*. 2012;7(8):634-9.
86. Callahan MA, Do HT, Caplan DW, Yoon-Flannery K. Economic impact of hyponatremia in hospitalized patients: a retrospective cohort study. *Postgrad Med*. 2009;121(2):186-91.
87. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The economic burden of hyponatremia: systematic review and meta-analysis. *Am J Med*. 2016;129(8):823-35.
88. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain

- damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med*. 1986;314(24):1529-35.
89. Verbalis JG. Adaptation to acute and chronic hyponatremia: implications for symptomatology, diagnosis, and therapy. *Semin Nephrol*. 1998;18(1):3-19.
90. 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.
91. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner HJ & Lechleitner M. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology*. 2012;58:430-40.
92. 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* [Internet]. 2015 [citado 30 de noviembre de 2015];25(1):31-52. Disponible en: http://journals.cambridge.org/article_S0959259814000197
93. 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.
94. 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.
95. Tolouian R1, Alhamad T, Farazmand M & Mulla ZD. The correlation of hip fracture and hyponatremia in the elderly. *J Nephrol*. 25(5):789-93.
96. Bissram M, Scott FD, Liu L, Rosner MH. Risk factors for symptomatic hyponatraemia: the role of pre-existing asymptomatic hyponatraemia. *Intern Med J* [Internet]. marzo de 2007 [citado 25 de marzo de 2015];37(3):149-55. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1445-5994.2006.01294.x>
97. 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.
98. Hillier TA, Abbot RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106(4):399-403.
99. Ruiz-Sánchez JG, Cuesta M, Gómez-Hoyos E, Cárdenas-Salas J, Rubio-Herrera MÁ, Martínez-González E, et al. Changes in Serum Creatinine Levels Can Help Distinguish Hypovolemic from Euvolemic Hyponatremia. *Medicina (Mex)* [Internet]. 25 de junio de 2022 [citado 27 de febrero de 2023];58(7):851. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9323891/>
100. Choi MJ, Ziyadeh FN. The utility of the transtubular potassium gradient in the evaluation of hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):424-6.
101. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci*. 2000;319(4):240-4.
102. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(5):598-9.
103. Szatalowicz VL, Arnold PE, Chaimovitz C, Bichet D, Berl T, Schrier RW. Radioimmunoassay of plasma arginine vasopressin in hyponatremic patients with congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1981;305(5):263-6.
104. Gines P, Berl T, Bernardi M, Bichet DG, Hamon G, Jiménez W, et al. Hyponatremia in cirrhosis: from pathogenesis to treatment. *Hepatology*. 1998;28(3):851-64.
105. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium water

retention in cirrhosis. *Hepatology*. 1988;8(5):1151-7.

106. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, et al. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(11):2836-43.

107. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. febrero de 1993;103(2):601-6.

108. Sharabi Y, Illan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, et al. Diuretic induced hyponatraemia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2002;16(9):631-5.

109. Haas CS, Pohlenz I, Lindner U, Muck PM, Arand J, Suefke S, et al. Renal tubular acidosis type IV in hyperkalaemic patients - a fairy tale or reality? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;78(5):706-11.

110. Sands JM, Layton HE. The physiology of urine concentration: an update. *Semin Nephrol*. 2009;29(3):178-95.

111. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;23(2):459-81.

112. 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. *Nefrología*. 2014;34(4):439-50.

113. Suzuki H, Kawasaki M, Ohnishi H, Otsubo H, Ohbuchi T, Katoh A, et al. Exaggerated response of a vasopressin-enhanced green fluorescent protein transgene to nociceptive stimulation in the rat. *J Neurosci*. 2009;29(42):13182-9.

114. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010;8(1):51-7.

115. Chinitz A, Turner FL. The association of primary hypothyroidism and inappropriate secretion of the antidiuretic hormone. *Arch Intern Med*. 1965;116(6):871-4.

116. Liamis G, Filippatos TD, Lontos A, Elisaf MS. Management of endocrine disease: hypothyroidism-associated hyponatremia: mechanisms, implications and treatment. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):R15-20.

117. Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. 1967;42(5):790-806.

118. Powlson AS, Challis BG, Halsall DJ, Schonmakers E, Gurnell M. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis secondary to an activating mutation in the arginine vasopressin receptor AVPR2. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;85(2):306-12.

119. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, Glick DN, Napolova O, Roozbeh J, et al. Defining conditions that lead to the retention of water: the importance of the arterial sodium concentration. *Kidney Int*. 2005;67(2):613-21.

120. Emilia Gómez Hoyos, Cristina Serrano Valles, Daniel Antonio de Luis Román. Manejo de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial. *Nutr Clínica En Med* 2019. 2019;XIII(2):99-112.

121. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. 2009;29(3):282-99.

122. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(6):627-34.

123. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest*. 1991;88(1):303-9.

124. Baker EA, Tian Y, Adler S, Verbalis JG. Blood-brain barrier disruption and

- complement activation in the brain following rapid correction of chronic hyponatremia. *Exp Neurol*. 2000;165(2):221-30.
125. Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis, a topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest*. 1995;95(4):1579-86.
126. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol*. 1994;4(8):1522-30.
127. Graff-Radford J, Fugate JE, Kaufmann TJ, Mandrekar JN, Rabinstein AA. Clinical and radiologic correlations of central pontine myelinolysis syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(11):1063-7.
128. Fraser CL, Arief AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 1997;102(1):67-77.
129. Gankam Kengne F, Soupert A, Pochet R, Brion JP, Decaux G. Re-induction of hyponatremia after rapid overcorrection of hyponatremia reduces mortality in rats. *Kidney Int*. 2009;76(6):614-21.
130. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, Cuesta M, Tormey W, Sherlock M, et al. Continuous Versus Bolus Infusion of Hypertonic Saline in the Treatment of Symptomatic Hyponatremia Caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1 de septiembre de 2019 [citado 22 de noviembre de 2022];104(9):3595-602. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/jc.2019-00044>
131. Baek, Seon Ha et al. "Risk of Overcorrection in Rapid Intermittent Bolus vs Slow Continuous Infusion Therapies of Hypertonic Saline for Patients With Symptomatic Hyponatremia: The SALSA Randomized Clinical Trial." *JAMA Intern Med*. 2021;181(1):81-92.
132. E. Gómez Hoyos et al. Tratamiento actual de la hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral: Estudio multicéntrico. 59 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2017; Barcelona.
133. Ruiz-Sánchez JG, Meneses D, Álvarez-Escolá C, Cuesta M, Calle-Pascual AL, Runkle I. The Effect of the Dose of Isotonic Saline on the Correction of Serum Sodium in the Treatment of Hypovolemic Hyponatremia. *J Clin Med*. 5 de noviembre de 2020;9(11):3567.
134. Ball S, Barth J, Levy M, the Society for Endocrinology Clinical Committee. Society for Endocrinology Endocrine Emergency Guidance: Emergency management of severe symptomatic hyponatraemia in adult patients. *Endocr Connect*. 2016;5(5):G4-6.
135. Barajas Galindo DE, Ruiz-Sánchez JG, Fernández Martínez A, Runkle de la Vega I, Ferrer García JC, Roperio-Luis G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Agua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-avance-resumen-documento-consenso-sobre-el-manejo-S2530016422001045>
136. Huang EA, Feldman BJ, Schwartz ID, Geller DH, Rosenthal SM, Gitelman SE. Oral urea for the treatment of chronic syndrome of inappropriate antidiuresis in children. *J Pediatr*. 2006;148(1):128-31.
137. Cuesta M, Ortolá A, Garrahy A, Calle Pascual AL, Runkle I, Thompson CJ. Predictors of failure to respond to fluid restriction in SIAD in clinical practice; time to re-evaluate clinical guidelines? *QJM*. 2017;110(8):489-92.
138. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupert A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Crit Care*. 2010;14(5):R184.
139. Soupert A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with

SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(5):742-7.

140. Vandergheynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(3):c168-72.

141. Decaux G. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone by long loop diuretics. *Nephron*. 1983;35(2):82-8.

142. Naidech AM, Paparello J, Liebling SM, Bassin SL, Levasseur K, Alberts MJ, et al. Use of conivaptan (Vaprisol) for hyponatremic neuro-ICU patients. *Neurocrit Care*. 2010;13(1):57-61.

143. Ramos E, Barrio E, de Miguel P, Cuesta M, Fernandez L, Sáez de Parayuelo MV, et al. Initiation of tolvaptan therapy for mild/moderate chronic SIADH-induced hyponatremia in a day-ward. *Endocr Abstr*. 2018 presentado en;

144. Canuso CM, Goldman MB. Clozapine restores water balance in schizophrenic patients with polydipsia-hyponatremia syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999;11(1):86-90.

145. Rogers IR, Hook G, Stuempfle KJ, Hoffman MD, Hew-Butler T. An intervention study of oral versus intravenous hypertonic saline administration in ultramarathon runners with exercise-associated hyponatremia: a preliminary randomized trial. *Clin J Sport Med*. 2011;21(3):200-3.

146. O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23.

147. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, Cardinale A, Scandurra A, Follone G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J*. 2003;145(3):459-66.

148. 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 [Internet]*. 2013 [citado 10 de marzo de 2015];19(6):390-7. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916413001000>

149. Yan L, Xie F, Lu J, Ni Q, Shi C, Tang C, et al. The treatment of vasopressin V2-receptor antagonists in cirrhosis patients with ascites: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterol*. 2015;15:65.

150. Gómez Hoyos et al. Predictors of failure to respond to fluid restriction and furosemide efficacy prediction in patients presenting Syndrome of Inappropriate Antidiuretic while receiving parenteral nutrition. Prospective Multicenter Study. 20th European Congress of Endocrinology; 2018 may; Barcelona.

151. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG; SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):705-12.

152. E. Gómez Hoyos et al. Tratamiento actual de la hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral: Estudio multicéntrico. En Barcelona; 2017.

153. Lochs H, Allison SP, Meier R, Pirlich M, Kondrup J, Schneider St et al. Introductory to the ESPEN guidelines on enteral Nutrition: terminology, definitions and general topics. *Clin Nutr*. 2006;(25):180-6.

154. JJ López Gómez, B. Torres Torres, A. Ortolá Buigues, DA de Luis Román. Nutrición enteral: concepto, indicación, fórmulas, seguimiento y complicaciones. En: Dietoterapia, nutrición clínica y metabolismo. 3º edición. aulamédica; 2017. p. 731-49.

155. Manual de Endocrinología y Nutrición» Capítulo 107. Nutrición enteral: indicaciones, vías de acceso, seguimiento y complicaciones [Internet]. [citado 6 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://manual.seen.es/article?id=551150fc-bef4-4e9b-adca-3ea1ac18103c>
156. Ukleja A, Freeman KL, Gilbert K, Kochevar M, Kraft MD, Russell MK et al. Standards for Nutrition support: adult hospitalized patients. *Nutr Clin Pr.* 2010;25:403-14.
157. 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. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009;33(3):255-9.
158. Olveira G, González-Molero I. Manual de Nutrición Clínica y Dietética. Díaz de Santos; 2007. 233-255 p.
159. Shafiee MA, Bohn, D, Hoorn EJ, Halperin ML. How to select optimal maintenance intravenous fluid therapy. *QJM [Internet].* 2003 [citado 16 de marzo de 2015];96(8):601-10. Disponible en: <http://www.qjmed.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/qjmed/hcg101>
160. ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* febrero de 2002;26(1 Suppl):1SA-138SA.
161. Del Olmo García MD, Ocón Bretón J, Álvarez Hernández J, Ballesteros Pomar M, Botella Romero F, Bretón Lesmes I, et al. Términos, conceptos y definiciones en nutrición clínica artificial. Proyecto ConT-SEEN. *Endocrinol Diabetes Nutr [Internet].* 2018 [citado 14 de diciembre de 2022];65(1):5-16. Disponible en: <https://medes.com/publication/127106>
162. Malone A. Enteral Formula Selection: A Review of Selected Product Categories. *Pr Gastroenterol.* 2005;(24):44-74.
163. Wang K et al. Prevalence, outcomes and management of enteral tube feeding intolerance: a retrospect cohort study in a tertiary center. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 5 de febrero de 2016;
164. Lebak KJ, Bliss DZ, Savik K, Patten-Marsh KM. What's new on defining diarrhea in tube-feeding studies? *Clin Nurs Res.* mayo de 2003;12(2):174-204.
165. Guerra TL de S, Mendonça SS, Guimarães Marshall N. Incidence of constipation in an intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva [Internet].* 2013 [citado 21 de diciembre de 2022];25(2):82-92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4031832/>
166. Kozeniecki M, Fritzshall R. Enteral Nutrition for Adults in the Hospital Setting. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* octubre de 2015;30(5):634-51.
167. Elia M, Engfer MB, Green CJ, Silk DBA. Systematic review and meta-analysis: the clinical and physiological effects of fibre-containing enteral formulae. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de enero de 2008;27(2):120-45.
168. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* junio de 2009;32(6):1119-31.
169. González Infantino CA, González CD, Sánchez R, Presner N. Hyperglycemia and hypoalbuminemia as prognostic mortality factors in patients with enteral feeding. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* marzo de 2013;29(3):497-501.
170. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and Hyperglycemia Management in the Inpatient Setting (Meals on Demand, Parenteral, or Enteral Nutrition). *Curr Diab Rep [Internet].* 29 de junio de 2017 [citado 22 de diciembre de 2022];17(8):59.

Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0882-3>

171. VALIZADEH HASANLOEI MA, SHARIATPANAH ZV, VAHABZADEH D, VAHABZADEH Z, NASIRI L, SHARGH A. Non-diabetic Hyperglycemia and Some of Its Correlates in ICU Hospitalized Patients Receiving Enteral Nutrition. *Mædica* [Internet]. septiembre de 2017 [citado 22 de diciembre de 2022];12(3):174-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706756/>

172. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernandez FP, Ramírez-Pérez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs* [Internet]. 1 de julio de 2001 [citado 22 de diciembre de 2022];10(4):482-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2702.2001.00498.x>

173. Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, Peisakh A, Berner Y. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr* [Internet]. 1 de noviembre de 2008 [citado 22 de diciembre de 2022];47(3):383-93. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167494307001926>

174. López-Gómez JJ, Delgado-García E, Coto-García C, Torres-Torres B, Gómez-Hoyos E, Serrano-Valles C, et al. Influence of Hyperglycemia Associated with Enteral Nutrition on Mortality in Patients with Stroke. *Nutrients*. 30 de abril de 2019;11(5):996.

175. Sanz-Paris A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. septiembre de 2017;41:58-67.

176. Ballesteros Pomar MD, Lardiés Sánchez B, Argente Pla M, Ramos Carrasco A, Suárez Gutiérrez L, Yoldi Arrieta A, et al. A real-life study of the medium to long-term effectiveness of a hypercaloric, hyperproteic enteral nutrition formula specifically for patients with diabetes on biochemical parameters of metabolic control and nutritional status. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 11 de junio de 2021;S2530-0164(21)00115-4.

177. C. Serrano Valles et al. Alteraciones electrolíticas en el paciente hospitalizado con nutrición enteral. Poster presentado en: 59 Congreso Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2017; Barcelona.

178. C. Serrano Valles et al. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. Poster presentado en: XXVIII Congreso de la Sociedad Castellano Leonesa de Endocrinología, Diabetes y Nutrición; 2018; Segovia.

179. S. García Calvo et al. Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. Poster presentado en: 59 Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición; 2017; Barcelona.

180. Ortolá A, Gómez E, del Olmo MD, Herrero A, Álvarez J, et al. CO.002 Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral: estudio multicéntrico. *Nutr Hosp*. 2017;34(Supl. 2):1-3.

181. Alcázar A, Tejedor A, Quereda A. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. *Nefrología*. 2011;2(6):3-14.

182. Ortolá Buigues A. Hiponatremia en nutrición parenteral: etiología, tratamiento y morbilidad asociada. Estudio multicéntrico. 2017 [citado 8 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/38543>

183. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124105.

184. Álvarez-Hernández J, Planas Vila M, León-Sanz M, García de Lorenzo A, Celaya-Pérez S, García-Lorda P, et al. Prevalencia y costes de la malnutrición en pacientes hospitalizados: estudio PREDyCES®. *Nutr Hosp* [Internet]. agosto de 2012

- [citado 9 de febrero de 2023];27(4):1049-59. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-161120212000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=en
185. Zugasti-Murillo A, Estrella Petrina-Jáuregui M, Ripa-Ciáuriz C, Sánchez-Sánchez R, Villazón-González F, González-Díaz Faes Á, et al. Estudio SeDREno: prevalencia de la desnutrición hospitalaria según los criterios GLIM, diez años después del estudio PREdyCES. *Nutr Hosp* [Internet]. octubre de 2021 [citado 9 de febrero de 2023];38(5):1016-25. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0212-16112021000600017&lng=es&nrm=iso&tlng=en
186. Bechtold ML, Brown PM, Escuro A, Grenda B, Johnston T, Kozeniecki M, et al. When is enteral nutrition indicated? *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. septiembre de 2022;46(7):1470-96.
187. 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>
188. H. Lochs, L. Valentini, T. Schütz, S.P. Allison, P. Howard, C. Pichard et al. ESPEN Guidelines on adult enteral nutrition. *Clin Nutr*. 2006;24:177-360.
189. Gallardo R, Irlas JA, Almeida González CV. Perfil de uso de los diferentes tipos de nutrición artificial en un hospital de agudos y de crónicos. *Farm Hosp* [Internet]. 1 de julio de 2012 [citado 14 de febrero de 2023];36(4):240-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1130634311001966>
190. Cerda-Esteve M, Ruiz-González A, Gudelis M, Goday A, Trujillano J, Cuadrado E, et al. Incidencia de la hiponatremia y de sus causas en pacientes neurológicos. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 1 de mayo de 2010 [citado 21 de febrero de 2023];57(5):182-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-incidencia-hiponatremia-sus-causas-pacientes-S1575092210000410>
191. Nielsen S, Fror J, Knepper MA. Renal aquaporins: key roles in water balance and water balance disorders. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1998;7(5):509-16.
192. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. noviembre de 1987;83(5):905-8.
193. Cuesta M, Garrahy A, Slattery D, Gupta S, Hannon AM, Forde H, et al. The contribution of undiagnosed adrenal insufficiency to euvoelaemic hyponatraemia: results of a large prospective single-centre study. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2016 [citado 30 de enero de 2023];85(6):836-44. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cen.13128>
194. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol JASN* [Internet]. marzo de 2020 [citado 28 de febrero de 2023];31(3):615-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7062212/>
195. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, Dineen R, O'Kelly P, Tormey WP, et al. Fluid Restriction Therapy for Chronic SIAD; Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 de diciembre de 2020;105(12):dgaa619.
196. Whitmire SJ. Nutrition-focused evaluation and management of dysnatremias. *Nutr Clin Pract* [Internet]. 2008 [citado 10 de marzo de 2015];23(2):108-21. Disponible en: <http://ncp.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0884533608314531>
197. 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.

198. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Halleman R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with furosemide. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6335):89-90.

199. Ellis SJ. Severe hyponatremia: complications and treatment. *QJM*. 1995;88:905-9.

200. Influencia de la historia de isquemia sobre el estado nutricional en pacientes ingresados por accidente cerebrovascular [Internet]. [citado 22 de marzo de 2023]. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112021000400773

201. Hafsteinsdóttir TB, Mosselman M, Schoneveld C, Riedstra YD, Kruitwagen CLJJ. Malnutrition in hospitalised neurological patients approximately doubles in 10 days of hospitalisation. *J Clin Nurs*. marzo de 2010;19(5-6):639-48.

202. Foley NC, Martin RE, Salter KL, Teasell RW. A review of the relationship between dysphagia and malnutrition following stroke. *J Rehabil Med*. septiembre de 2009;41(9):707-13.

203. 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.

ANEXOS

ANEXO 1: Aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 21 de marzo de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 21 de marzo de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1300	DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA HIPONATREMIA Y ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD ASOCIADA EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ARTIFICIAL POR VÍA ENTERAL.	I.P.: EMILIA GÓMEZ HOYOS, CRISITNA VALLES SERRANO EQUIPO: DANIEL DE LUIS, JUAN J. LOPEZ, BEATRIZ ORRES, ANA ORTOLÁ, ESTHER DELGADO, SUSANA GARCÍA, REBECA JIMÉNEZ, DAVID PRIMO. ENDROCRINOLOGÍA Y NUTRICIÓN RECIBIDO: 24-02-2019
------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación les señalo los acuerdos tomados por el CEIm 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 de Ética de la Investigación con Medicamentos 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.
CEIm 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,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 Gómez Hoyos

TÍTULO DEL PROYECTO: Tipo y etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial por vía enteral. influencia sobre la mortalidad y estancia hospitalaria.

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 enteral 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 enteral.

Usted va a recibir una fórmula enteral 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 enteral según si 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.

ANEXO 2: Consentimiento informado (Pagina 2)



2

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.

ANEXO 2: Consentimiento informado (Pagina 3)



3

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 anonimizarían 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:

ANEXO 3: Cuaderno de recogida de datos (Pagina 1)

Svo. Endocrino y Nutrición HCUV

1

DATOS A RECOGER:

DATOS CASOS Y CONTROLES	
Fch:	
Datos demográficos y clínicos	
Número de historia:	Fch de nacimiento:
Género (1= varón; 2= mujer):	Edad (años):
Diagnóstico principal:	
Motivo de indicación de la NE:	
Mortalidad Intrahospitalaria: SI/NO	Fch Ingreso:
Fecha mortalidad:	Fch Alta:
Fch inicio de NE:	Fch de retirada NE:

Valoración del estado nutricional		
Puntuacion MNA		
Peso actual (kg):	Estimado (0) /medido (1):	Peso habitual (kg):
% de pérdida de peso:	Tiempo (semanas):	
Talla (metros):	Estimado (0) /medido (1):	
IMC con peso actual (kg/m2):	Estimado (0) /medido (1):	
DATOS UNICAMENTE DE LOS CASOS		
Datos de la NE administrada (Na y Volumen)		
mEq medios de Na (total de Na infundido/nº de días de NE preTtoHipoNa):		
ml medios de volumen (total de volumen/nº de días de NE preTtoHipoNA):		
Aporte extra de fluidos		
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 agua		
Cantidad de fluido extra (Total de fluido extra /nº de días de NE preTtoHipoNa):		
Pérdidas corporales		
Media de diuresis (ml) durante la NE (Total de diuresis diaria/ nº días NE):		
Registro de Natremias		
Cifra de natremia sérica (1ª), en los que desarrollan hiponatremia.....		

ANEXO 3: Cuaderno de recogida de datos (Pagina 2)

Fecha de aparición de la hiponatremia sérica:			
Todas las cifras de natremia tras el inicio del Tto de la Hiponatremia			
Fecha	Natremia	Glucemia plasmática	Proteínas totales
Analítica inicial			
PCR.....	Albúmina.....	Prealbúmina.....	
Leucocitos (nº).....	Proteínas totales.....	Natremia.....	
Glucemia	Triglicéridos.....	Colesterol total.....	
Urea.....	Creatinina.....	EFG.....	
Analítica diagnóstica de hiponatremia			
Natremia.....	Sodio urinario.....	Potasio plasmático.....	
Potasio urinario.....	Ac. úrico.....	Urea.....	
Cloro.....	Cloro urinario (si es posible)		
Osmolalidad plasmática.....	Osmolalidad Urinaria.....		
Creatinina.....	Creatinina urinaria (si es posible)		
TSH (unidades)	T4L (unidades).....		
Cortisol basal (sólo en pacientes que no reciban corticoides)			
Tipo de volemia: 0 (no); 1 (si)			
Hipovolemia: TA baja y FC elevada Presión venosa yugular baja Tensión ocular baja	Euvolemia: Ausencia de signos de hipovolemia y de tercer espacio Tensión ocular normal	Hipervolemia: Presencia de signos de tercer espacio (ascitis, edemas periféricos, edema pulmonar, Tensión ocular normal	
Tipo HipoNa Euvolémica: 1. Elevación fisiológica de ADH; 2 polidipsia primaria; 3 SIADH			
Tipo de SIADH: 1 Neoplásico, 2 Neurológico; 3 Farmacológico; 4 pulmonar; 5 Abdominal; 6 Idiopático			
Tipo de HipoNa Hipovolémica: 1 Diuréticos; 2 Hipoaldosteronismo; 3 Inf.Suprarrenal; 4 Sde. Pierde Sal; 5 Pérdidas GastroIntestinales; 6 hemorragias.			
Tipo de HipoNa Hipervolémica: 1 Inf. Cardiaca; 2 Cirrosis Hepatica; Inf. Renal; Sde. Nefrótico			
Tratamiento de la hiponatremia durante la NE			
1 incremento del aporte de sodio de la NE 2 solución salina al 0,9%			

ANEXO 3: Cuaderno de recogida de datos (Pagina 3)

3 reducción del volumen de la NE
4 reducción del aporte de fluidos extra, como sueros, diluciones...
5 retirada de diurético
6 furosemina
8 Tolvaptan
10 otros, especificar
Fecha de inicio del tto de la hiponatremia.....
Aporte medio de volumen de la NE durante el tto de la hiponatremia..... (Aporte total de volumen / todos los días de NE tras inicio del tto)
Aporte medio de fluidos extras a la NE durante el tto de la hiponatremia..... (Aporte total de fluidos extras / todos los días de NP tras inicio del tto)
Aporte medio de sodio en la NE durante el tto de la hiponatremia (Aporte total de sodio / todos los días de NE tras inicio del tto)