

[r e v i s i ó n]

Manejo de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial

Emilia Gómez Hoyos, Cristina Serrano Valles, Daniel Antonio de Luis Román

Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Palabras clave

hiponatremia,
nutrición artificial,
nutrición enteral,
nutrición parenteral,
SIADH

>>RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica, sobretodo en pacientes hospitalizados y más aún en pacientes con nutrición artificial (nutrición enteral-NE- y nutrición parenteral-NP). Independientemente de su frecuencia, esta alteración es importante por la mayor morbimortalidad que asocia; objetivada también en los pacientes con NP. Respecto a su tratamiento, en estudios observacionales se ha encontrado: una disminución de la

mortalidad en la hiponatremia grave tratada activamente con solución salina hipertónica y una atenuación del riesgo de mortalidad en la corrección de la hiponatremia no grave. La corrección de la hiponatremia sólo se logra con el tratamiento ajustado al tipo (hipo-, eu- e hiper-volémica) y a la etiología de la misma (insuficiencia cardíaca congestiva, Síndrome de Secreción Inapropiada de ADH-SIADH-, Insuficiencia Suprarrenal (IS) 1ª y 2ª, diuréticos...) denominado tratamiento adecuado. Este tratamiento en el caso de la hiponatremia hipovolémica se basa fundamentalmente en la restitución de la volemia con solución salina isotónica además de retirar el diurético, administrar hidrocortisona si presenta IS 1ª y fludrocortisona en algunos casos de hipoaldosteronismo aislado. Por el contrario, en los pacientes con hiponatremia hipervolémica, junto a la furosemida se implementará el aporte de sodio a un mínimo de 136 mEq/día para garantizar su acción terapéutica. A su vez, se intentará disminuir el aporte de líquidos mediante la administración de una fórmula enteral hipercalórica y la concentración de la fórmula de NP si es posible. Otras terapias que deben considerarse en los pacientes con hiponatremia secundaria a insuficiencia cardíaca congestiva y a cirrosis con ascitis son el bloqueo del sistema renina angiotensina y en la ascitis la administración de albumina/paracentesis. Finalmente en la hiponatremia euvolémica, el tratamiento adecuado se basa en la disminución del aporte total de líquidos al igual que la hiponatremia hipervolémica, acompañado por un incremento del aporte de sodio para compensar las pérdidas renales. A su vez, en la elevación de la ADH por dolor y náusea, se deben administrar antieméticos y analgesia. Así como, hidrocortisona en los pacientes con IS 2ª y furosemida en los pacientes con SIADH y osmolalidad urinaria > 350 mOsmol/kg. En los pacientes con SIADH, si a pesar de las medidas previas persiste la hiponatremia, se debe valorar el uso de Tolvaptan; en NE por sonda nasogástrica y en NP por vía oral (deglución y 2ª porción de duodeno conservadas), administrándolo según el protocolo adaptado del algoritmo multidisciplinar y la perfusión conjunta de suero glucosado

Nutr Clin Med 2019; XIII (2): 99-112

DOI: 10.7400/NCM.2019.13.2.5076

Correspondencia

Emilia Gómez Hoyos
Email: emiliagomezhojos@gmail.com

Key words

hyponatremia,
artificial nutrition,
enteral feeding,
parenteral nutrition,
SIADH

>>ABSTRACT

Hyponatremia is the most frequent electrolyte disturbance in hospitalized patients. The rate of hyponatremia is even higher in patients receiving parenteral nutrition (PN) or enteral feeding (EF) than that described in the general adult hospitalized population. Hyponatremia is associated with increased morbidity-mortality. In fact, hyponatremic patients on PN have been found to present a higher mortality rate than eunatremic patients receiving PN. The treatment of severe hyponatremia with hypertonic saline decreased the mortality rate. On other hand the improvement of non severe hyponatremia was associated with a reduction in the mortality rate of hospitalized patients. The correction of hyponatremia is only achieved with the treatment adjusted to the clinical volemia (hypo-, eu- and hyper-volemia) and the etiology of hyponatremia (congestive heart failure, syndrome of inappropriate secretion of ADH-SIADH-, adrenal insufficiency (AI) 1^a and 2^a, diuretics ...) denominated appropriate treatment. This treatment in the case of hypovolemic hyponatremia is based on the restitution of volemia with isotonic saline in addition to removing the diuretic, administering hydrocortisone if it has AI 1 and fludrocortisone in some cases of isolated hypoaldosteronism. In patients with hypervolemic hyponatremia, together with furosemide, the sodium contribution will be implemented at a minimum of 136 mEq/day to guarantee its therapeutic action. In turn, we will try to reduce the total fluids provided by administering a hypercaloric enteral formula and concentrating the PN formula if possible. Other therapies that should be considered in patients with hyponatremia secondary to congestive heart failure and cirrhosis with ascites are the blockade of the renin-angiotensin system and in ascites the administration of albumin/paracentesis. Finally, in euvoletic hyponatremia, adequate treatment is based on the reduction of total fluid intake as well as hypervolemic hyponatremia, accompanied by an increase in sodium intake to compensate for renal losses. In turn, in the elevation of ADH due to pain and nausea, antiemetics and analgesia should be administered. As well as, hydrocortisone in patients with AI 2^a and furosemide in patients with SIADH and urinary osmolality > 350 mOsmol /kg. In patients with SIADH, if despite the previous measures persists hyponatremia, the use of Tolvaptan should be assessed; in EF by nasogastric tube and oral PN (swallowing and 2nd portion of the duodenum conserved), administering it according to the adapted protocol of the multidisciplinary algorithm and the joint intravenous perfusion of glucose-solution

Nutr Clin Med 2019; XIII (2): 99-112

DOI: 10.7400/NCM.2019.13.2.5076

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia (concentración sérica de sodio o natremia sérica < 135 mmol/l) es la alteración electrolítica más frecuente en los pacientes hospitalizados, con una prevalencia de entorno a un 20%¹. Esta cifra se incrementa a un 23%² en los pacientes hospitalizados que requieren nutrición artificial por vía enteral (NE) y es aún mayor en los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral (NP). Según un reciente estudio multicéntrico realizado a nivel nacional en 543 pacientes no críticos con NP se detectó hiponatremia hasta en un 30% de los pacientes³.

El desarrollo de hiponatremia en pacientes con nutrición artificial es independiente de la cantidad de sodio y volumen de líquidos aportados, según se ha demostrado en pacientes con nutrición artificial por vía parenteral³. Al igual que en

los pacientes sin nutrición artificial el desarrollo de hiponatremia es debido a una incapacidad renal para eliminar agua libre, principalmente secundaria a una secreción no osmótica de la Arginina Vasopresina (AVP), la Hormona Anti-diurética (ADH) del humano⁴. Este incremento de ADH puede estar causado bien por estímulos fisiológicos (estrés post-quirúrgico, dolor, náuseas...), disminución brusca del volumen plasmático circulante efectivo (pacientes hipovolémicos o hipervolémicos con distribución anómala de los líquidos corporales como en la insuficiencia cardíaca congestiva o en los pacientes cirróticos con ascitis) o por una secreción no fisiológica e inapropiada de la ADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH o SIADH). De hecho en los pacientes con nutrición parenteral, en el estudio multicéntrico, se identificó el SIADH como causa más frecuente de hiponatremia (42.4% de los pacientes con hiponatremia).

Seguida de la elevación fisiológica de la ADH por náusea/dolor (25.2% de los pacientes con hiponatremia) y por la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (17.1%), en tercer lugar⁵. Por otra parte, en un análisis de los primeros 40 pacientes con nutrición enteral e hiponatremia de un reciente estudio prospectivo activo actualmente, también se ha identificado el SIADH como etiología más frecuente de hiponatremia (67% de los pacientes con hiponatremia), seguido de elevación fisiológica de la ADH por náuseas/dolor (10%) y en tercer lugar por hiponatremia secundaria a pérdidas intestinales (10%)⁶.

La hiponatremia no es relevante por su elevada frecuencia, sino por la morbimortalidad que asocia. En varios estudios se ha encontrado una mayor mortalidad en los pacientes con hiponatremia frente a aquellos sin presencia de hiponatremia durante la hospitalización (1,7–14). Esta mayor mortalidad tiene lugar tanto en los casos de hiponatremia grave (< 120-125 mmol/L) como en los de hiponatremia leve (130-134 mmol/L)¹. De la misma manera, se ha observado un incremento de la mortalidad con discretos descensos en la natremia (4-5 mmol/L)¹². Incluso algunos autores han encontrado una menor mortalidad en pacientes con cifras de natremia al ingreso comprendidas entre 138-142 mmol/L, llegando a definir este rango como normonatremia¹¹. En NP la tasa de mortalidad también es mayor en pacientes con hiponatremia frente a aquellos sin hiponatremia¹⁵. En estos pacientes la hiponatremia mantenida (75% de todas las natremias de cada paciente inferior a 135 mmol/L) se asoció de forma independiente a una mayor mortalidad tras ajustar por edad, sexo, índice de masa corporal e índice de Charlson (OR 7,38 [IC 95%: 1,07-50,8]; p= 0,042)¹⁵. Por otra parte, varios estudios en población hospitalaria han corroborado una asociación entre la presencia de hiponatremia y una mayor estancia hospitalaria^{11,14,16}. También en los pacientes con NP se verificó esta tendencia, de manera que la ausencia de hiponatremia se asoció de forma independiente con una menor estancia hospitalaria (< 30 días), tras ajustar por factores de confusión (OR 3,89; IC 95%: 2,11-7,18; p= 0,001)¹⁵. En los pacientes con NE no existen estudios que aborden el tema, pero probablemente la hiponatremia también asocia una mayor morbimortalidad, al igual que la población general hospitalaria.

Respecto al tratamiento de la hiponatremia, no existen estudios prospectivos aleatorizados que

hayan podido demostrar una disminución significativa de la morbimortalidad, con la corrección de la hiponatremia; entre otros motivos porque no es ético privar del tratamiento a ningún paciente. Sin embargo, en estudios observacionales sin ninguna intervención, se ha encontrado una disminución de la mortalidad en la hiponatremia grave tratada activamente^{7,17}. En cuanto a la hiponatremia leve, Waikar et al, observaron una atenuación del riesgo de mortalidad en el subgrupo de pacientes en los que se corrigió la hiponatremia¹. A su vez, en un metanálisis posterior, se objetivó un descenso significativo de la mortalidad con la mejoría de la hiponatremia, siendo aún mayor la reducción cuando se alcanzaban cifras superiores a 130 mmol/L¹⁸. Respecto a la estancia media, en pacientes con hiponatremia asociada al SIADH, se observó una disminución significativa de la misma tras corregir la hiponatremia o alcanzar la eunatremia¹⁹.

La corrección de la hiponatremia (natremia > 135 mmol/l o eunatremia) únicamente se consigue con la administración del tratamiento en base al tipo y etiología de la hiponatremia,²⁰ denominado tratamiento adecuado. En este sentido, un análisis de los pacientes con NP e hiponatremia que recibieron tratamiento en el estudio multicéntrico, desveló un porcentaje de eunatremia significativamente superior en los pacientes que recibieron tratamiento adecuado frente a aquellos sin tratamiento adecuado, 71.4% frente 45.9% (p= 0,014)²¹.

Finalmente, tras lo expuesto con anterioridad es necesario tratar la hiponatremia. Para ello, se debe realizar previamente un correcto diagnóstico de la misma, que permita seleccionar el tratamiento adecuado. Así como, en primer lugar se debe confirmar la presencia de la misma.

CONFIRMACIÓN DE LA HIPONATREMIA

En la confirmación de la hiponatremia, debe descartarse en primer lugar la presencia de una hiponatremia translocacional secundaria a hiperglucemia, alteración presente hasta en un 50% de los pacientes con NP²². También es importante descartar la pseudohiponatremia, ya que algunos pacientes con NP desarrollan ocasionalmente hipertrigliceridemia, con cifras de triglicéridos superiores a 400 mg/dl. Una forma de excluir ambas situaciones es determinar de

la osmolalidad plasmática con el osmómetro; que estará elevada (> 290 mOsmol/kg) en la hiponatremia translocacional, normal (280-290 mOsmol/kg) en la pseudohiponatremia y habitualmente disminuida (< 280 mOsmol/kg) en la hiponatremia real²³.

En segundo lugar, para conocer la cifra real de natremia sérica en situaciones de hiperglucemia y de hiper-/hipo-proteinemia, es necesario corregirla por los niveles de glucosa y proteínas totales séricas. El ajuste de natremia por glucemia se debe realizar de manera que por cada 100 mg/dl de glucemia superior a 100 mg/dl se suman 1,6 mmol/L a la cifra de natremia sérica determinada, y cuando la glucemia es mayor de 400 mg/dl, se suman 4 mmol/L en lugar de 1 mmol/L²⁴. Para la corrección de la natremia por nivel de proteínas totales (PT), tanto en situaciones de hiper- como hipo-proteinemia se debe aplicar la siguiente fórmula: (natremia $\times 93/[99,1-(0,7 \times PT)]$)²⁵. La importancia del ajuste por PT, radica en el método de determinación de electrolitos utilizado en situaciones de hipo- o hiperproteinemia, donde la fracción líquida del suero se encuentra modificada. El método directo mide la cantidad de ión en la fracción de agua, siendo más preciso en estas circunstancias. Por el contrario el método indirecto, mide la cantidad de ión en litro de suero e infraestima la natremia en situaciones de hiperproteinemia (pseudohiponatremia) y la sobreestima en situaciones de hipoproteinemia (normo- o pseudohipernatremia)^{26,27}.

El método indirecto es ampliamente utilizado en todo el territorio español, por lo tanto con niveles de proteínas alterados es recomendable ajustar la natremia por PT. De hecho en un estudio realizado en 222 pacientes con NP con una frecuencia de hipoproteinemia (PT $< 6,5$ g/dl) de un 93%, se encontró una diferencia de $-3,5$ mmol/L entre la natremia sérica corregida por nivel de PT y la natremia sérica del laboratorio. Pero el hallazgo más relevante fue el 38% de pacientes con hiponatremia no detectada, en ausencia de corrección de la natremia por PT²⁸. Esta cifra fue discretamente superior a la descrita (27%) en pacientes críticos, tras comparar los métodos directo e indirecto, probablemente por una menor frecuencia (85%) de hipoproteinemia²⁹. Sin embargo, la diferencia de natremia entre ambos métodos (4 mmol/L) fue similar a la observada en pacientes con NP, tras aplicar la fórmula de corrección.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

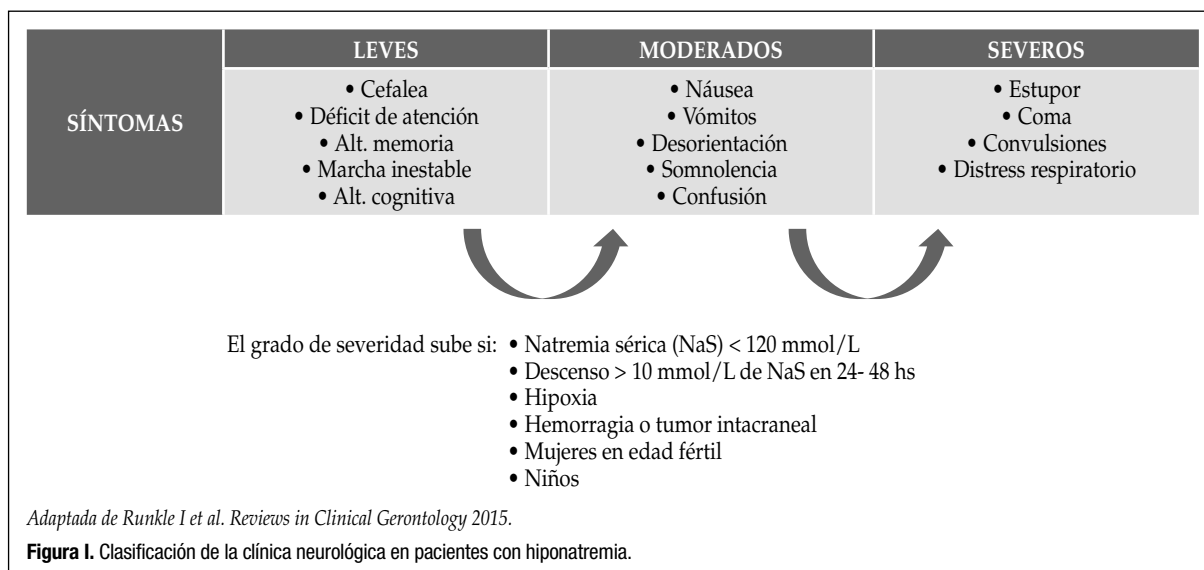
El objetivo del tratamiento de la hiponatremia varía en función de la gravedad neurológica de la misma. En pacientes con hiponatremia grave (disminución del nivel consciencia, confusión, convulsiones...) el principal objetivo es revertir la clínica neurológica del paciente^{23,30}. Sin embargo, en pacientes sin clínica neurológica grave el objetivo es corregir la hiponatremia franca (natremia < 135 mmol/L)²³ y si es posible alcanzar cifras en torno a 138-142 mmol/L³⁰. Éste rango de natremia se ha asociado con una menor mortalidad intrahospitalaria¹¹. Para lograr una corrección eficaz de la hiponatremia, el tratamiento debe ajustarse al tipo y etiología de la misma (tratamiento adecuado), tanto en pacientes sin nutrición artificial^{23,30} como en pacientes con dicho soporte³⁰. En un estudio prospectivo realizado en 20 pacientes con NP se objetivó un incremento significativo de la natremia a la 72 horas de la administración del tratamiento adecuado, alcanzando la eunatremia hasta el 75% de los pacientes³¹.

La utilización de fórmulas del cálculo de déficit de sodio para el tratamiento de la hiponatremia no es recomendable, ya que inducen errores terapéuticos importantes. Por otra parte, carece de lógica calcular el déficit de sodio en el contexto de un trastorno originado por la ganancia neta de agua^{32,33}.

Existen dos tipos de abordajes en el tratamiento de la hiponatremia; uno para los pacientes con clínica neurológica grave (natremia < 120 mmol/L, habitualmente) y otro para los pacientes sin clínica neurológica grave (natremia > 120 mmol/L, habitualmente). Por lo tanto, el primer paso en el tratamiento de la hiponatremia es la valoración de la clínica neurológica (Figura 1), seguido de la volemia clínica y el estudio analítico^{23,30,34}.

Manejo de la hiponatremia grave en pacientes con nutrición artificial

El tratamiento de la hiponatremia grave no debe demorarse; su finalidad es mejorar la clínica neurológica de forma inmediata a través de la disminución del edema cerebral. Se ha demostrado que un incremento precoz de 4 a 6 mmol/L en la natremia, reduce en un 50% el edema cerebral. Para ello, es necesario administrar una solución salina hipertónica (SSH) al 3%, con la suficiente osmolaridad como para mover agua del interior



celular al espacio extracelular³⁵. Esta solución hipertónica, se puede pautar en forma de bolos (100 ml cada 10 min, máximo 3) o en perfusión continua (ritmo de 0,5 a 2 ml/kg/h, en función de la gravedad)^{23,34}. Durante su administración se debe monitorizar la clínica neurológica y los niveles de natremia cada 2 horas, retirándose tras obtener una mejoría significativa de la clínica neurológica y/o un incremento en la natremia igual o superior a 6 mmol/L. Posteriormente es recomendable realizar una natremia cada 6-8 hs y a las 24 horas post-retirada para detectar un re-descenso y una hipercorrección, respectivamente.

Se considera hipercorrección al incremento de natremia que supera el límite máximo de subida en las primeras 24–48 horas. Este límite debe tenerse en cuenta únicamente en los pacientes con hiponatremia crónica (duración mayor de 48 horas y/o desconocimiento de su comienzo), ya que presentan mayor riesgo de desarrollo de síndrome de desmielinización osmótica (SDO) ante una subida moderada de la natremia²³. Este riesgo depende del incremento de natremia a las 24 y 48 horas, y no de la subida en las primeras 6 horas ni del tipo de terapia utilizada. El límite máximo de elevación de la natremia debe establecerse en base al grado de riesgo de SDO: bajo o alto (pacientes desnutridos, alcohólicos, hipopotasemia o cirrosis avanzada). De forma que, en pacientes con riesgo elevado de SDO, las últimas guías recomiendan un incremento máximo de natremia en las primeras 24 horas y a diario, de 8 mmol/L. En los pacientes con riesgo bajo de SDO la subida máxima en las primeras 24 horas

y a diario, no debe sobrepasar los 10-12 mmol/L, y a las 48 hs los 18 mmol/L²³. Si a las 24-48 horas post-tratamiento, se superan los límites previamente citados, se administrará la pauta correctora para inducir un re-descenso de la natremia. Esta pauta consta de la administración de suero glucosado (3 ml/kg/hora) y desmopresina intravenosa (2- 4 mcg cada 8 horas). Tras su inicio, se analizará la natremia cada 2 horas y se suspenderá cuando se logre el descenso de natremia buscado (natremia inicial + 6-8 mmol/L)²³.

Durante la administración de la SSH quizás sea prudente suspender transitoriamente la nutrición artificial. Sobretudo en el caso de la NP, con la finalidad de evitar interferencias con el aporte de volumen e iones de la misma.

Es importante no iniciar ninguna terapia susceptible de elevar aún más la natremia (sueros isotónicos en hipovolémicos, furosemida, tolvaptan...) en las primeras 24 horas post-retirada de la SSH³⁴, salvo en los pacientes con hiponatremia hipervolémica en los que se deberá administrar furosemida durante y tras la retirada de la SSH. Pasado este tiempo se iniciará el manejo de la hiponatremia no grave, como se detalla a continuación.

Manejo de la hiponatremia no grave en pacientes con nutrición artificial

En los pacientes sin clínica neurológica grave (natremia > 120 mmol/L, habitualmente), el tratamiento debe ajustarse al tipo de hiponatremia

y a su etiología; respetando también los límites de incremento máximo de natremia, previamente citados^{23,30}. El objetivo principal de este tratamiento es alcanzar y mantener la eunatremia; si no es posible, evitar al menos el empeoramiento de la hiponatremia y el desarrollo de una hiponatremia grave.

Diagnóstico etiológico de la hiponatremia

El primer paso en el tratamiento de la hiponatremia no es grave es el diagnóstico del tipo y etiología de la hiponatremia. Para un correcto diagnóstico, es imprescindible clasificar bien la volemia clínica del paciente. Los pacientes con hiponatremia pueden presentar: hipovolemia (disminución del líquido extracelular), euvolemia (líquido extracelular normal o aumentado) e hipervolemia (líquido extracelular mal distribuido).

El examen físico es esencial para la clasificación de la volemia. Entre los signos que ayudan a diferenciar los distintos estados de volemia se encuentran: la presión arterial (PA), la frecuencia cardíaca (FC), la presión venosa yugular (PVY), la tensión ocular³⁰ y signos de tercer espacio como la ascitis, edema pulmonar y edemas periféricos (valorables en ausencia de hipoalbuminemia moderada). Lo más fácil es detectar signos indicativos de tercer espacio, si están presentes, podremos hablar de una hiponatremia hipervolémica. Tras excluir un tercer espacio, si existe ortostatismo, hipotensión, PVY baja y FC elevada, estaremos ante una hiponatremia hipovolémica. En ausencia de signos claros de hipovolemia y de tercer espacio, hablaremos de hiponatremia euvolémica. La tabla I muestra la clasificación del tipo de hiponatremia en base al examen físico de la volemia.

Pero en ocasiones, es difícil discernir entre la hiponatremia euvolémica e hipovolémica, y pode-

mos ayudarnos de la evolución de parámetros analíticos, como la urea y la creatinina. De manera que en los pacientes con hiponatremia hipovolémica a medida que desciende la natremia se incrementan la urea y creatinina; por el contrario en los pacientes con hiponatremia euvolémica, estos parámetros disminuyen³⁰.

Tras realizar la valoración clínica de la volemia, para completar el diagnóstico de hiponatremia es necesario solicitar una serie de parámetros analíticos y recabar algunos datos de la historia clínica:

- Entre los parámetros analíticos, destacan: la osmolalidad plasmática (OsmP), la osmolalidad urinaria (Osm U) y los iones (sodio y potasio) en orina (muestra aislada). La cifra de OsmP ayudará a excluir la presencia de una hiponatremia translocacional y de la pseudo-hiponatremia. La OsmU informa indirectamente sobre los niveles de ADH, por lo tanto estará elevada en todos los pacientes con hiponatremia salvo en aquellos con ADH suprimida como en la polidipsia primaria y en el bajo aporte de sodio. Por otra parte, tanto la OsmP como la OsmU, junto al potasio sérico y urinario, son necesarios para el cálculo del gradiente transtubular de potasio o GTTK (clave para el diagnóstico del hipoaldosteronismo, reflejado en la tabla número 2)³⁶. Respecto al sodio urinario, en pacientes con hipovolemia cifras inferiores a 20 mmol/L indican pérdidas extrarrenales de sodio y niveles >20 mmol/L pérdidas renales (diuréticos, Addison, hipoaldosteronismos...). También el sodio y el potasio urinarios, junto al sodio sérico, predicen la respuesta al tratamiento con restricción hídrica (< 1 litro de líquidos) en el SIADH³⁷. Por otra parte, en pacientes sin tratamiento con glucocorticoides la determinación del cortisol basal nos permite diagnosticar el

| TABLA I. CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE LA HIPONATREMIA EN BASE AL EXAMEN FÍSICO DE LA VOLEMIA CLÍNICA | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Tipo de hiponatremia | Hiper-volémica | Hipo-volémica | Eu-volémica |
| Exploración física característica | TERCER ESPACIO (ascitis, edema pulmonar, edemas periféricos) | PA disminuida FC elevada Ortostatismo TO disminuida PVY baja (onda del pulso por debajo del ángulo del esternón) | AUSENCIA DE TERCER ESPACIO Y DE SIGNOS DE HIPOVOLEMIA |

PA (presión arterial); FC (frecuencia cardíaca); TO (tensión ocular); PVY (presión venosa yugular).

TABLA II. 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 tirotrópica), SIADH (síndrome de secreción inapropiada de ADH), GTTK (Gradiente transtubular de Potasio)

déficit de ACTH o Insuficiencia suprarrenal secundaria (IS^{2ª}) y la enfermedad de Addison o Insuficiencia suprarrenal primaria (IS^{1ª}) si los niveles de cortisol son inferiores a 3 mcg/dl. Si son mayores a la cifra anterior, será preciso realizar el estímulo con ACTH (salvo en pacientes con sospecha de déficit de ACTH de instauración reciente), diagnosticándose tras un cortisol inferior a 18 mcg/dl a los 30 minutos^{38,39}. Por último, se debe determinar la TSH para establecer el diagnóstico de SIADH. Aunque la hiponatremia euvolémica secundaria a hipotiroidismo es infrecuente, sobretodo en pacientes con hipotiroidismo no grave (TSH < 100 mcUI/ml)⁴⁰.

- De la historia clínica se han de recoger antecedentes de neoplasia (tumores con producción ectópica de SIADH), enfermedades pulmonares y neurológicas. Así como, el consumo diuréticos (fundamentalmente tiazidas) y fármacos que estimulen la producción de ADH (opiáceos, carbamacepina, fluoxetina...). Por último, recabar información sobre historia compatible con cuadros de tercer espacio (insuficiencia cardíaca, cirrosis, síndrome nefrótico...), hipovolemia (hemorragia, diarrea, fístulas intestinales, ostomias...) y elevación

fisiológica de la ADH (náuseas, vómitos, dolor y estrés post-cirugía).

Finalmente, en cuanto al diagnóstico diferencial de la causa hiponatremia en la tabla II se recogen las principales etiologías de hiponatremia hipovolemica, eu- e hipervolémica. Tanto en pacientes con nutrición artificial por vía enteral como por vía parenteral, la etiología más frecuente de hiponatremia fue el SIADH a pesar de tratarse de un diagnóstico de exclusión. Según se refleja en la tabla II, previamente a establecer el diagnóstico de hiponatremia secundaria a SIADH es preciso descartar la presencia de otras causas de hiponatremia euvolémica, como son la presencia de náuseas/vómitos, dolor, estrés postquirúrgico, IS^{2ª} e hipotiroidismo grave. Así como, un sodio urinario mayor de 40 mmol/l en presencia de un aporte suficiente de sodio⁴¹. Respecto a la etiología del SIADH, en la tabla III se recogen las causas descritas de SIADH. Por otra parte, otras hiponatremias euvolémicas como la polidipsia primaria o elevado aporte de líquidos y el bajo aporte de sal son infrecuentes en los pacientes con nutrición artificial. Respecto al déficit de sodio, en pacientes con NP se ha demostrado un desarrollo de hiponatremia independiente al aporte de sodio^{3,28}. Un pacientes con bajo

TABLA III. PRINCIPALES CAUSAS DEL SIADH.
ADAPTADA DE VERBALIS ET AL. THE AMERICAN JOURNAL OF MEDICINE 2013

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Tumores Pulmonar/mediastino (ca de pulmón; mesotelioma; timoma) No-torácico (ca duodenal; ca pancreático; ca urotelial/próstata; ca uterino; ca nasofaríngeo; leucemia; linfoma y timoma)</p> |
| <p>Trastornos del sistema nervioso central Lesión ocupante de espacio (tumor; absceso cerebral; hematoma subdural) Enfermedad inflamatoria (encefalitis; meningitis; lupus sistémico; porfiria aguda intermitente) Degenerativa/desmielinizante (Guillen-Barré; lesión medular; esclerosis múltiple) Mixta (HSA; TCE; psicosis aguda; delirium tremens; sección del tallo hipofisario; cirugía transesfenoidal; hidrocefalia; vasculitis; trombosis del seno cavernoso; ACV)</p> |
| <p>Farmacológico Estímulo de la secreción de ADH (fenotiazidas; antidepresivos tricíclicos) Pontenciación del efecto renal de la ADH o efecto directo (desmopresina, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas) Efecto mixto o desconocido (IECAs; carbamacepina y oxacarbacepina; clozapina, inhibidores de la recaptación de la serotonina; vincristina)</p> |
| <p>Enfermedades pulmonares Infecciones (tuberculosis; neumonía; aspergilosis; empiema; bronquiectasias) Mecánico/ventilatorio (insuficiencia respiratoria aguda; EPOC; respiración mecánica)</p> |
| <p>Otros Síndrome de inmunodeficiencia adquirida; arteritis de células gigantes; atrofia senil; idiopático</p> <p>Ca (carcinoma); HSA (hemorragia subaracnoidea); TCE (traumatismo craneoencefálico); ACV (accidente cerebrovascular); ADH (hormona antidiurética); EPOC (enfermedad Pulmonar obstructiva crónica); IECAs (inhibidores del enzima convertidor de angiotensina).</p> |

aporte de sodio, en ausencia de una elevación no osmótica de la ADH, solo desarrollará hiponatremia si la cantidad de líquidos aportados es superior a la capacidad renal de eliminarlos. Esta capacidad depende del soluto excretado en la medula renal, que proviene tanto del sodio/potasio aportados como de la urea generada por el metabolismo de las proteínas. Por lo tanto, el aporte proteico recibido por la nutrición artificial garantiza a la medula renal los suficientes osmoles para eliminar los líquidos (10 g de proteínas, general 50 mOmoles de urea capaces de eliminar 1 L de agua libre)⁴². En resumen, en ausencia de una elevación no osmótica de la ADH, únicamente si el aporte de líquidos supera la capacidad renal de eliminarlos aparecerá hiponatremia (p.e más de 7 litros en un paciente con una aporte de 70 g de proteínas).

Tratamiento de la hiponatremia en función del tipo y etiología

Tratamiento de la hiponatremia hipovolémica

El primer y principal paso en la hiponatremia hipovolémica es reponer la volemia, consiguiendo

así inhibir la secreción de ADH inducida por el estímulo barorreceptor. En los pacientes con NE, se puede realizar mediante la administración de solución salina isotónica (SFS al 0,9%), al igual que en los pacientes sin nutrición artificial. Sin embargo, en aquellos con NP se puede expandir el volumen plasmático, bien añadiendo SSF al 0,9% o aumentando de forma isotónica el volumen de la NP con el incremento del aporte de sodio y líquidos (disminuir la concentración de la glucosa y utilizar una mezcla más diluida de aminoácidos). A las 24-48 horas del inicio del tratamiento, éste debe modificarse en función de la restauración de la volemia y de la elevación de la natremia.

En algunos casos de hiponatremia hipovolémica como la asociada a diuréticos, además de reponer la volemia se debe retirar el fármaco. Así como, en los pacientes con IS1^a es necesario pautar hidrocortisona (20 mg/8 hs por SNG o 150-200 mg iv en perfusión continua/24 hs) y en los pacientes con hipoaldosteronismo, se debe retirar el fármaco causante (IECAS, espirolactona, amiloride, AINES). En estos últimos, ocasionalmente será necesario asociar

fludrocortisona (0,05 a 0,10 mg/día) al tratamiento, sobretodo si se debe a un fármaco que no puede suspenderse (por ejemplo la heparina)³⁰.

Tratamiento de la hiponatremia hipervolémica

Los pacientes con ICCA son tratados inicialmente con la terapia convencional, que consta de la disminución del consumo de sal, restricción de líquidos, furosemida y bloqueo SRAA. La finalidad de este tratamiento es aumentar el volumen circulante efectivo (disminución de la post-carga con el bloqueo del SRAA y la precarga con la furosemida) inhibiendo así el estímulo barorreceptor de la ADH. A pesar de esta terapia, en los pacientes con hiponatremia no se alcanza la normonatremia. Probablemente, a consecuencia de la resistencia a la acción de la furosemida que ocurre cuando el consumo de sal es bajo⁴³. De hecho, se ha objetivado una repuesta eficaz y segura tras la administración de un aporte significativo de sodio (perfusión de solución salina hipertónica) acompañado de dosis altas de furosemida⁴⁴. Por lo tanto, en pacientes con nutrición artificial además del tratamiento diurético y bloqueo neurohormonal, será conveniente disminuir el aporte de líquidos (concentrar la fórmula de NP si es posible y utilizar fórmulas hipercalóricas en NE) y asegurar un aporte mínimo de 7,5 - 8 g de ClNa (128-136 mEq de sodio), garantizando así la acción terapéutica de la furosemida.

En los pacientes cirróticos con descompensación hídrica e hiponatremia, los principios básicos del tratamiento son similares a los previamente descritos para la insuficiencia cardíaca. Salvo alguna puntualización como la administración conjunta de albúmina (a corto plazo), la paracentesis y la retirada o disminución de la dosis de espironolactona en el caso de hipoaldosteronismo²³. La actitud a tomar durante la administración de la nutrición artificial es la misma que en los pacientes con ICCA e hiponatremia.

Tratamiento de la hiponatremia euvolémica

El objetivo principal de tratamiento de la hiponatremia euvolémica es favorecer la eliminación renal de agua libre y a su vez asegurar un aporte adecuado de sodio para compensar las pérdidas renales. Así como, a su vez hay que tratar la etiología de la misma. En primer lugar, se debe

asegurar un buen control de la náusea y el dolor, inhibiendo así la secreción parvocelular de ADH y favoreciendo la eliminación renal de agua libre. Si a pesar de ello, persiste la hiponatremia, probablemente se trate de una hiponatremia asociada a SIADH y sea necesario intensificar el tratamiento. Para establecer el diagnóstico definitivo de SIADH, previamente hay que descartar una IS²^a. En el caso de detectar una IS²^a, el tratamiento consistiría en aportar hidrocortisona (20 mg/8 hs por SNG o 150-200 mg iv en perfusión continua/24 hs), repitiendo la natremia a las 12, 18 y 24 horas del inicio de la terapia. La administración de glucocorticoides inhibe la secreción de la ADH y es frecuente que se produzca un aumento significativo de la natremia. Siendo necesario asociar desmopresina (1 mcg cada 6-8 horas) para frenar el ascenso, tras producirse incrementos de 8-10 mmol/L antes de cumplirse las primeras 24 horas de la terapia³⁰. Si pasadas 72 horas del inicio de la hidrocortisona, persiste la hiponatremia probablemente la causa sea un SIADH.

Respecto al manejo de la hiponatremia asociada al SIADH, según los últimos consensos, el tratamiento (restricción hídrica-RH- <1 L, furosemida, tolvaptan o urea) debe ser individualizado^{23,30,34}. Éste se selecciona en base a una serie de criterios como son: la capacidad renal para eliminar agua libre (resultado de la fórmula de Furst $[NaU+KU/NaS] < 0,5$), la osmolalidad urinaria, las limitaciones del paciente para cumplir la restricción hídrica y la duración estimada de la causa de SIADH (tabla IV refleja el riesgo de cronicidad del SIADH en función de la etiología)^{23,30,34}. En la tabla V, se recogen las indicaciones de cada una de las terapias y la principales precauciones a tener en cuenta durante su administración. Independientemente del tratamiento seleccionado, hay que asegurar un aporte mínimo de sodio (8 gr de sal o 136 mEq de sodio) para compensar las pérdidas renales de sodio, secundarias a la inhibición del SRAA.

En los pacientes con SIADH durante la administración con nutrición artificial, la RH < 1L no es factible. Según se observó en los pacientes con NP del estudio multicéntrico, el aporte de líquidos de los pacientes a los que se les paupó RH fue de 2,5 L, alcanzando únicamente la eunatremia a las 72 horas un 40%⁴⁵. Sin embargo, esta cifra ascendió al 100% en aquellos que recibieron furosemida o tolvaptan. Teniendo en cuenta que hasta el 70% de los pacientes con NP

TABLA IV. ESTIMACIÓN DE LA DURACIÓN DEL TRATAMIENTO DEL SIADH SEGÚN LA ETIOLOGÍA Y EL RIESGO RELATIVO DE SIADH CRÓNICO. ADAPTADO DE VERBALIS J.ENDOCRINOL NUTR 2010

| Etiología del SIADH | Duración probable del tratamiento | Riesgo relativo de SIADH crónico |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Tumor productor de ADH de forma ectópica (oat-cell, ect...) | Determinada por la evolución de la enfermedad subyacente | 1 |
| Inducido por fármacos, con continuación del uso de este (carbamacepina, ect...) | Duración del tratamiento con el fármaco | 1 |
| Hemorragia subaracnoidea | 1-4 semanas | 0,8 |
| Masas cerebrales | Determinada por la evolución de la enfermedad subyacente | 0,8 |
| Idiopático (senil del anciano) | Indefinido | 0,6 |
| Accidente cerebrovascular | 1-4 semanas | 0,5 |
| Insuficiencia respiratoria (EPOC) | Depende de la respuesta a tratamiento | 0,5 |
| Lesiones cerebrales inflamatorias | Depende de la respuesta a tratamiento | 0,4 |
| Infección VIH | Depende de la respuesta a tratamiento | 0,2 |
| Traumatismo craneoencefálico | 2-7 días a indefinido | 0,2 |
| Inducido por fármacos, con supresión del uso de éste (carbamacepina, etc.) | Duración del tratamiento con el fármaco | 0 |
| Neumonía | 2-5 días | 0 |

EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica); ADH (hormona antidiurética); SIADH (síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética).

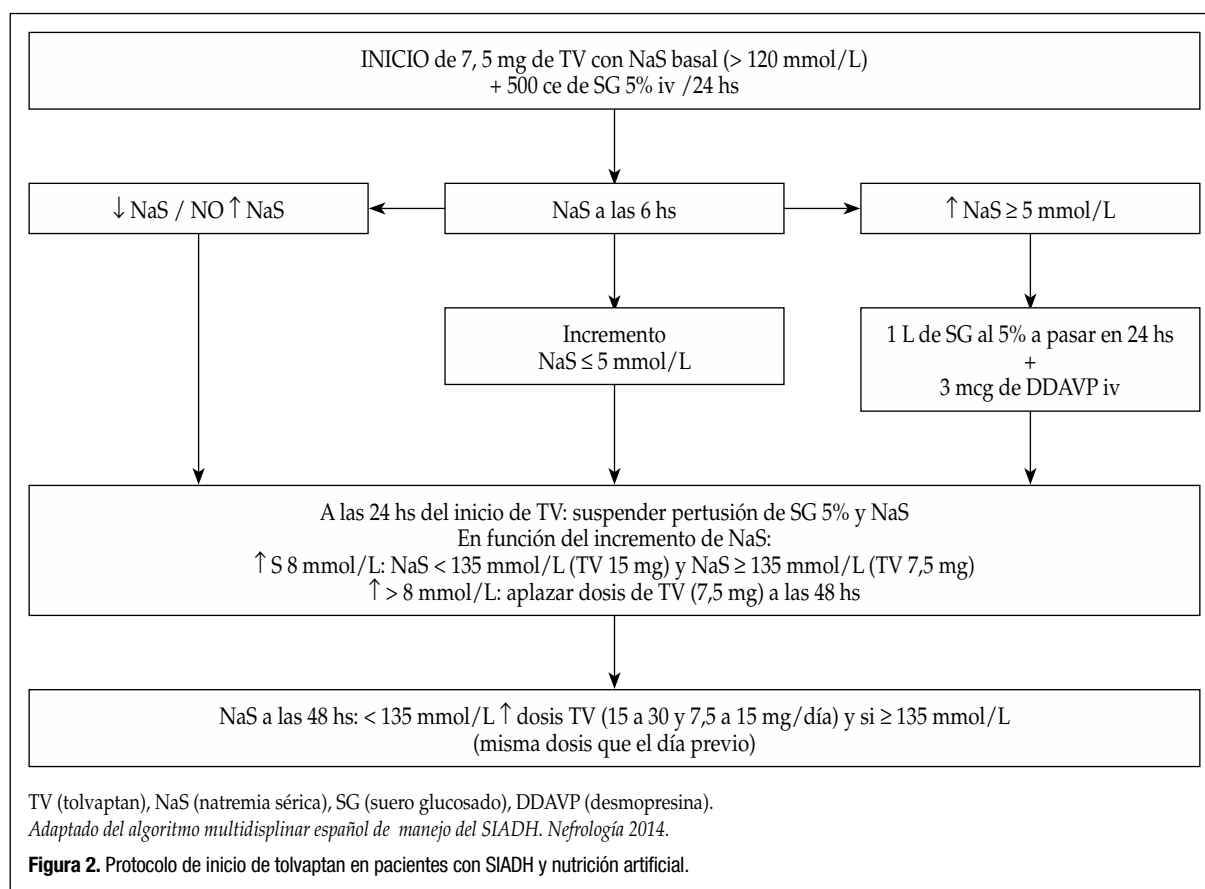
presentaban una OsmU >350 mOsm/kg (predictor de respuesta a furosemida), se debería considerar el uso inicial de furosemida. De tal manera que junto al mínimo aporte de líquidos necesarios (concentrar la medicación endovenosa, la fórmula de la NE y si es posible la fórmula de NP), al incremento del aporte de sodio (aporte mínimo de 136 mEq/día) se administre furosemida iv (20 mg cada 12 horas), sobretodo en pacientes con NP. Si a pesar de ello, persiste la hiponatremia podría iniciarse el tratamiento con Tolvaptan (antagonista del receptor V2 de la ADH en el túbulo colector, a través de su bloqueo competitivo favorece la eliminación renal de agua libre incrementándose así la natremia sérica). Este fármaco ha demostrado seguridad y eficacia en el tratamiento de la hiponatremia asociada a SIADH⁴⁶. Tolvaptan puede administrarse por SNG en los pacientes con NE y por vía oral en los pacientes con NP si conserva la deglución y el primer tramo del duodeno es funcionante. Según la recomendación de expertos,

la administración de tolvaptan en pacientes con nutrición artificial, es segura y eficaz cuando se pauta siguiendo las indicaciones del algoritmo multidisciplinar adaptado^{30,47} junto a una perfusión del suero glucosado (Figura 2). En las primeras 24-48 horas tras el inicio de Tolvaptan, esta solución glucosada es necesaria debido a que los pacientes con nutrición artificial no disponen de la capacidad de tomar agua libremente si desarrollan sed, y poder compensar así la acuarensis inicial. Si a las 72 horas del inicio de Tolvaptan, según el algoritmo de la figura 2, no se ha logrado la eunatremia, se incrementará de nuevo la dosis en 15 mg/día. Aunque la dosis máxima de tolvaptan aprobada para el tratamiento de la hiponatremia asociada a SIADH es 60 mg/día, raramente se precisan dosis superiores a 30 mg/día para alcanzar la eunatremia. Una vez conseguida la eunatremia, se mantiene la dosis con la que se logró. Se recomienda monitorizar semanalmente la natremia durante la hospitalización del paciente. A su vez, se

TABLA V. TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA NO GRAVE ASOCIADA A SIADH

| 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 mOsm/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).



aconseja disminuir la dosis de tolvaptán en un 50% si la natremia es superior a 140 mmol/L y cuando sea necesario reducir la dosis de 7,5 mg/día aumentar progresivamente el intervalo a 48 horas, 72 horas y 1 semana. Se suspenderá el fármaco cuando desaparezca la etiología del SIADH o el paciente esté durante varias semanas con 7.5 mg/semana³⁰. Por otra parte, es importante incrementar la dosis de Tolvaptan si el paciente va a recibir grandes cantidades de líquidos, como en el caso de la hiperhidratación intravenosa pautaada durante la quimioterapia. Así como, reducir la dosis o espaciar el intervalo de administración si el paciente desarrolla algún episodio de hipovolemia (hemorragias, pérdidas gastrointestinales,)³⁰.

Tras la retirada de la nutrición artificial se debe reevaluar de nuevo al paciente y si persiste la hiponatremia por SIADH, seleccionar el tratamiento más adecuado en función de las indicaciones recogidas en la tabla número 5. En estos pacientes debe considerarse su estado nutricional, ya que algunas terapias como la restricción hídrica (< 0,5 litros) pueden dificultar una ingesta adecuada y limitar el consumo de los suplementos orales³⁰. Aunque en estos casos, podrían administrarse las fórmulas enterales más concentradas.

Finalmente en la figura 3 se resume el tratamiento de la hiponatremia ajustado al tipo y etiología

de la misma, durante la administración de la nutrición artificial.

CONCLUSION

En el manejo de la hiponatremia de los pacientes con nutrición artificial, al igual que en la población general hospitalaria en primer lugar se debe confirmar la hiponatremia. De inmediato, se debe valorar la clínica de la hiponatremia y en presencia de gravedad neurológica administrar solución salina hipertónica, retirando transitoriamente la nutrición artificial. Por el contrario en ausencia de clínica neurológica grave, tras un diagnóstico correcto de la hiponatremia se seleccionará el tratamiento ajustado al tipo y etiología de la hiponatremia, teniendo en cuenta algunas consideraciones como la imposibilidad de llevar a cabo la restricción hídrica menor a un litro en los pacientes con SIADH y nutrición parenteral, principalmente. Así como, el uso de fórmulas enterales hipercalóricas en pacientes que precisen una reducción del aporte de líquidos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación ni tampoco presentar conflictos de intereses.

| | | | |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| HipoNa HIPO-volémica | REPONER LA VOLEMIA | | |
| | Nutrición enteral (NE) SFS al 0,9% iv | | Nutrición parenteral (NP) Opción A: SFS al 0,9% iv Opción B: ↑Na y volumen de NP |
| | Además , en caso de : Diuréticos (retirar) , IS 1ª (hidrocortisona), Déficit aislado de aldosterona (fludrocortisona) | | |
| HipoNa EU-volémica | DISMINUIR EL APORTE DE LÍQUIDOS + Na (mínimo 136 mEq/día) | | |
| | NE: Fórmula hipercalórica | | NP: Concentrar la fórmula y la medicación iv |
| | ↑ ADH por dolor/nausea Dolor (analgesia) Náusea (anti-hemético) | SIADH OsmU > 350 : furosemida (F) No respuesta a F: Tolvaptan (si es posible) | IS 2ª Hidrocortisona |
| HipoNa HIPER-volémica | DISMINUIR EL APORTE DE LÍQUIDOS + FUROSEMIDA junto a 136 mEq/día de Na OTROS: Bloqueo SRAA, paracentesis y albúmina (ascitis) | | |
| | NE: fórmula hipercalórica | | NP: Concentrar la fórmula y la medicación iv |

SFS (suero fisiológico salino); ISP (insuficiencia suprarrenal primaria); Na (sodio); SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona).

Figura 3. Tratamiento de la hiponatremia no grave ajustado al tipo y etiología de la misma, durante la administración de la nutrición artificial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122:857–65.
2. Serrano Valles C, García Calvo S, Jimenez Sahagun R, Gomez Hoyos E, Ortola Buigues A, Lopez Gómez JJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con Nutrición Enteral. XXVIII Congr Soc Castell Leonesa Endocrinol Nutr.
3. Gomez Hoyos E, Ortola Buigues A, Ballesteros Pomar MD, Vidal Casariego A, García Delgado Y, Ocón Breton MJ, et al. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr.*
4. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003;17(4):471–503.
5. Ortola Buigues A, Gomez Hoyos E, Del Olmo Garcia MD, Herrero Ruiz A, Alvarez Hernández J, Tejera Perez C, et al. Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición parenteral: estudio multicéntrico. *Nut Hosp.* 34(2):2.
6. Garcia Calvo S, Gómez Hoyos E, Ortola Buigues A, Serrano Valles C, Lopez Gómez JJ, Torres Torres B, et al. Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. 56º Congr Soc Esp Endocrinol Nutr.
7. Hoorn EJ, J L, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:70–6.
8. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM.* 2006;99:505.
9. Gill GV, Huda MSB, Wile D, Boyd A, Skagen K, Watson ID, et al. Characteristics and outcome of severe hyponatremia—a case control study. *Clinical Endocrinol (Oxf).* 2006;65:246–9.
10. 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;6:960–5.
11. Wald R, Jaber BL, Price LL. Impact of Hospital-Associated Hyponatremia on Selected Outcomes. *Arch Intern Med.* 2010;170:294–302.
12. 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.* 2013;8(12):e80451.
13. 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.* 2014;1–20.
14. Tzoulis P, Bagkeris E, Bouloux P-M. A case-control study of hyponatraemia as an independent risk factor for inpatient mortality. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Sep;81(3):401–7.
15. Gomez Hoyos E, Cuesta M, Del Prado-González N, Matía P, Perez Ferre N, De Luis DA, et al. Prevalence of Hyponatremia and Its Associated Morbimortality in Hospitalized Patients Receiving Parenteral Nutrition. *Ann Nutr Metab.* 2017;71:1–7.
16. Zilberberg M, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones A, Colby C, Shorr AF. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1601–8.
17. Ayus JC, Wheeler JM, Arief AL. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstrual women. *Ann Intern Med.* 1992;117:891–7.
18. 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):1–12.
19. Dasta JF, Chiong JR, Christian R, Lin J. Evaluation of costs associated with tolvaptan-mediated hospital length of stay reduction among US patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, based on SALT-1 and SALT-2 trials. *Hosp Pr Minneap.* 2012;40(1):7–14.
20. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo III JA, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int.* 2015;88(1):167–77.
21. Gomez Hoyos E, Ortola Buigues A, Vidal Casariego A, Garcia Delgado Y, Oncón Breton MJ, Abad González AL, et al. Tratamiento actual la hiponatremia en pacientes no críticos con Nutrición Parenteral. Estudio Multicéntrico. 56º Congr Soc Esp Endocrinol Nutr.
22. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariego A, et al. Parenteral Nutrition-Associated Hyperglycemia in Non-Critically Ill Inpatients Increases the Risk of In-Hospital Mortality (Multicenter Study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061–6.
23. 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.

24. Hillier A, Abbot R, Barrett B. Hyponatremia: Evaluating the Correction Factor for Hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106:399–403.
25. Liamis G, Liberopoulos E, Barkas F, Elisaf M. Spurious Electrolyte Disorders: A Diagnostic Challenge for Clinicians. *Am J Nephrol.* 2013;38(1):50–7.
26. Dimeski G, Morgan TJ, Presneill JJ, Venkatesh B. Disagreement between ion selective electrode direct and indirect sodium measurements: Estimation of the problem in a tertiary referral hospital. *J Crit Care.* 2012;27(3):326.e9–326.e16.
27. Dimeski G, Barnett RJ, others. Effects of total plasma protein concentration on plasma sodium, potassium and chloride measurements by an indirect ion selective electrode measuring system. 2005 [cited 2015 Jan 31]; Available from: <http://search.informit.com.au/documentSummary;dn=519233044885156;res=IELHEA>
28. Gomez Hoyos E, Fernandez-Peña S, Cuesta M, Ortolá A, Matia P, Pérez Ferre N, et al. Hyponatremia in patients receiving parenteral nutrition: the importance of correcting serum sodium for total proteins. The role of the composition of parenteral nutrition in the development of hyponatremia. *Eur J Clin Nutr.* DOI 10.1038/s41430-017-0026-5.
29. Chow E, Fox N, Gama R. The effect of low serum total protein on sodium and potassium measurement by ion-selective electrodes in critically ill patients. *Br J Biomed Sci.* 2008;65:128–31.
30. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, de Miguel P. Hyponatremia in the older patients. A clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol.* 2014;25:1–22.
31. Gómez Hoyos E, Cuesta Hernández M, Fernández Capel F, Ruiz Gracia T, Martín Matía P, Rubio Herrera MA et al. Diagnosis and Management of Patients presenting Hyponatremia while receiving parenteral nutrition. *Endocr Abstrac.* 2013;32:P694.
32. Sterns R, Nigwekar SU, Hix JK. The Treatment of Hyponatremia. *Semin Nefrol.* 2009;29(3):282–99.
33. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care.* 2008;14:627–34.
34. 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. *Nefrol Madr.* 2014;34(4):439–50.
35. Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, Mirski MA, Geocadin RG & Stevens RD. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology.* 2008;70:1023–9.
36. Choi MJ, Zigadeh FN. The Utility of the Transtubular Potassium Gradient in the Evaluation of Hyperkalemia. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:424–6.
37. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W & Goldfarb S. The Urine/Plasma Electrolyte Ratio: A Predictive Guide to Water Restriction. *Am J Med Sci.* 2000;319(4):240–4.
38. Bornstei SR, Allolio B, Arlt W, Barthel A, Don-Wauchope A, Hammer GD, et al. Diagnosis and Treatment of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(2):364–89.
39. 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.
40. Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol.* 2016;64:598–9.
41. Ellison DH BT. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007 May 17;356(20):2064–72.
42. Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1076–8.
43. O'Donnell M, Mente A, Rangarajam S, Mc Queen MJ, Wang X, Lui L, et al. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2014;371:612–23.
44. Licata G, Di Pasquale, Parrinello G, Cardinale A, Scandwa 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;145:459–66.
45. Gomez Hoyos E, Ortolá Buigues A, Vidal Casariego A, García Delgado Y, Ocon Bretón J, Abad González AL, 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. *Endocr Abstr* 2018 DOI 10.1530/endoabs56GP212.
46. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. SALTWATER Investigators. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):705–12.
47. Runkle I, Gomez Hoyos E, Recio Blázquez L, Cuesta Hernández M, De Miguel Novoa MP, Ruiz Gracia T, et al. Experiencia con una dosis inicial de 7,5 mg de tolvaptan en el tratamiento de la hiponatremia secundaria al SIADH. *Abstrac* 56 Congr SEENValencia Mayo 2014.