

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

TESIS

**HIPONATREMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL INCMNSZ:
DESCRIPCIÓN DE CASOS Y ANÁLISIS DEL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y
TRATAMIENTO.**

QUE PRESENTA EL ALUMNO:

DR. JUAN CARLOS RAMÍREZ SANDOVAL

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

TUTOR DE TESIS:

DR. ALFONSO GULIAS HERRERO

CO-TUTORES:

DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DEL 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutor de Tesis

Dr. Alfonso Gulias Herrero

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Cotutor de Tesis

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla

Departamento de Dirección Médica, Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

D
A Enrique, Julieta, Gigi y Fernanda.
Al instituto.

Por ustedes soy.

2. ÍNDICE

	Página
Antecedentes	5
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Pacientes y métodos.....	13
Análisis Estadístico.....	18
Resultados.....	19
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Anexos.....	32
Bibliografía.....	35

3. ANTECEDENTES.

3.1 Marco teórico:

La hiponatremia (generalmente definida como una concentración de sodio sérico menor a 135 mmol/L) es uno de los trastornos de electrolitos más comunes en medicina clínica (Arieff, Beer & Berkow, Verbalis, Wong) y es reportada hasta en un 28% de los pacientes que se encuentran hospitalizados (Hawkins). La hiponatremia en el paciente hospitalizado tiende a aumentar la mortalidad sustancialmente (Anderson), aunque cuanto de este efecto es atribuible al trastorno por sí mismo permanece incierto. La hiponatremia es también un predictor de mortalidad en falla cardíaca y cirrosis (Lee, Arroyo). Existen múltiples estudios que revisan la fisiología de la homeostasis del sodio, la sed y la acción de la hormona antidiurética, así como los mecanismos fisiológicos que originan la hiponatremia (Kumar, Baylis, McKenna, Adrogué, Smith).

La hiponatremia de moderada a severa acarrea una morbilidad y mortalidad sustancial. Por lo tanto, hacer el diagnóstico a tiempo y apropiado es crucial. La hiponatremia casi siempre refleja un exceso de agua relativa al sodio, ya sea como consecuencia de disminución en la cantidad total de sodio o por dilución del sodio sérico como consecuencia de un aumento en el agua corporal total. En un individuo sano, la sobrecarga de líquido es rápidamente excretada (Seckl). La tasa máxima de excreción de agua, acompañada de una dieta regular, es de 10 L al día, creando un enorme rango de protección contra el desarrollo de hiponatremia. Las causas más comunes de hiponatremia severa en adultos son deterioro en la función renal, terapia con diuréticos

tiazida, la administración excesiva de soluciones hipotónicas, especialmente perioperatoria, y todas aquellas causas de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

De manera clásica, se ha catalogado a la hiponatremia, en primera instancia, en base a la osmolaridad (entendiendo a la *hiponatremia hipoosmolar* como la “real”) y, en segunda, basada respecto al volumen extracelular (Reynolds). Aún más, se han desarrollado múltiples algoritmos, que combinan estos hallazgos clínicos en combinación con parámetros de laboratorio que intenta llegar a un diagnóstico clínico específico. Acorde a una revisión de la literatura (Hoorn), en la tabla 3-1, se resumen las diversas estrategias de diagnóstico y tratamiento de hiponatremia descritas tanto en artículos como en libros de consulta.

Algoritmo	<i>Jerarquía en la que está basado el algoritmo y los valores de corte</i>	Referencia
1	Volumen extracelular.	Adrogue, Fall
2	Volumen extracelular, Na urinario (20 o 40 mmol/L).	Fall, Brenner, Warrell, DeGroot
3	Volumen extracelular, Na urinario (20 mmol/L).	Kumar, Johnson
4	Tiempo de instalación de la hiponatremia.	Yeates
5	Volumen extracelular, Na urinario (20 mmol/L), osmolaridad urinaria (500 mosm/Kg)	Yeates, Longmore
6	Osmolaridad plasmática, Osmolaridad urinaria, volumen extracelular.	Palmer BF, Palmer & Gates,
7	Osmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria, Na urinario	Rose
8	Osmolaridad plasmática (280-295 mosm/kg), volumen extracelular, Na urinario (10 y 20 mmol/L)	Braunwald, Tierney
9	Osmolaridad plasmática (280 mosm/kg), osmolaridad urinaria (100 mosm/kg), Na urinario (20-40 mmol/L), prueba de líquidos, Fracción excretada de urea, uratos.	Milionis
10	Osmolaridad urinaria (100 mosm/kg), función renal, volumen extracelular, Na urinario (20 mmol/L)	Kugler

Recientemente, se ha planteado que el algoritmo actual del abordaje de hiponatremia, debe consistir en uno basado en la fisiopatología (Halperin). Así, se ha propuesto un nuevo abordaje, en el cual se incluyan 6 mecanismos responsables de hiponatremia: (1) baja cantidad de solutos filtrados en la nefrona distal (p.ej. potomania o dieta de “pan y té”), (2) excesiva cantidad ingerida de agua, (3) pérdida extrarrenal de Sodio y agua (p ej. diarrea, quemaduras, ileo, pancreatitis) manifestada por una respuesta renal con osmolaridad urinaria elevada y concentraciones de sodio urinario bajo (menor a 20 mmol/L), (4) estado de bajo gasto cardiaco o baja albúmina (p ej. insuficiencia cardiaca, hepática o renal), (5) Pérdida renal de sodio con secreción fisiológica de ADH y (6) secreción no fisiológica de ADH. Así, los últimos dos modelos, cuentan con un perfil en donde existe natriuresis (mayor a 40 mmol/L) y en los cuales se identifican los siguientes escenarios clínicos:

- Uso de diuréticos, generalmente con potasio urinario y bicarbonato urinarios altos, en ocasiones con alcalosis metabólica (Kim).
- Presencia de vómito con alcalosis metabólica, con Cloro urinario bajo y bicarbonato urinario elevado, generalmente con bicarbonato sérico alto y con depleción de volumen.
- Insuficiencia adrenal (autoinmune, tuberculosis, cáncer, hemorragia), con hiperkalemia y gradientes tubulares urinarios altos, acompañados de volumen intravascular bajo o aparentemente normal.
- Cerebro perdedor de sal, con cuadro clínico de lesión intracerebral y poliuria, casi siempre con hipovolemia franca y con cloro urinario tiempo dependiente (Stern).

- Por último, aquellos pacientes con secreción inapropiada de hormona antidiurética, en donde todas las causas anteriores se han descartado, generalmente con valores normales de potasio en sangre, euvolemia, urea en plasma baja y fracción de excreción de uratos alta.

Así, se dispone de una herramienta más a la serie de algoritmos propuestos para el diagnóstico de hiponatremia (Bohn). Sin embargo, a partir del 2005, en una búsqueda realizada en varios buscadores, incluyendo Pubmed, Artemisa, imbiomed, lilax y scielo, no existen estudios clínicos reportados, por lo menos observacionales, que apoyen esta nueva estrategia de diagnóstico.

Por otra parte, se ha considerado que la hiponatremia que ocurre en los pacientes durante la hospitalización puede tener consecuencias letales, como por ejemplo, edema cerebral (Moritz). Virtualmente todos los pacientes hospitalizados están en riesgo de desarrollar hiponatremia como resultado a múltiples estímulos potenciales para la producción de hormona antidiurética como son: hipovolemia (vómito, diarrea, diuréticos, pérdida renal de sal, hipoaldosteronismo); hipervolemia (nefrosis, cirrosis, falla cardíaca, hipoalbuminemia); hipotensión; alteraciones del sistema nervioso central como meningitis, infarto cerebral, traumatismo craneoencefálico; alteraciones pulmonares como neumonía, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica; cánceres de pulmón, mama y gastrointestinales; medicamentos tales como ciclofosfamida, morfina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y carbamazepina; dolor y estrés; estados postoperatorio o deficiencia de cortisol. La administración de soluciones hipotónicas en la presencia de estímulos que

favorecen la secreción de hormona antidiurética predice el desarrollo de la hiponatremia, explicando por que se presenta hasta en un 30% de los pacientes hospitalizados (Hawkins, Hoorn). Así, se han hecho algunos estudios de casos y controles en población pediátrica (Moritz) en los que se observa correlación entre la cantidad de agua libre y el desarrollo de hiponatremia. La literatura en adultos no especifica de manera concreta las recomendaciones para la terapia de mantenimiento parenteral, pero de manera contradictoria existen algunas recomendaciones de soluciones hipotónicas en nutrición parenteral y en el contexto perioperatorio (Nathens, Driscoll). La OMS recomienda utilizar glucosa al 5% durante el contexto postoperatorio. En un estudio prospectivo, se encontró que en el 94% de los pacientes con hiponatremia postoperatoria (Sodio menor a 130 mmol/L) se encontraban recibiendo soluciones hipotónicas (Chung). En otro estudio prospectivo, se demostró que la cantidad de agua libre de electrolitos fue el factor predictor con mayor predicción para el desarrollo de hiponatremia clínicamente significativa después de un cateterismo cardíaco. La razón de riesgo para el desarrollo de hiponatremia fue de 3.7 por cada litro de agua libre administrado en un paciente de 70 kg (Arronson). También se han identificado factores de riesgo para presentar encefalopatía hiponatrémica durante una hospitalización, como son sexo femenino, edad menor a 18 años, hipoxemia y lesión cerebral.

Tomando en cuenta todo lo anterior, no existen estudios que evalúen el desenlace de las hiponatremias ocurridas durante una hospitalización en pacientes adultos ni tampoco que consideren otros factores de riesgo relacionados a la resolución o al tratamiento de dicho tipo de hiponatremias. Se

ha señalado al exceso de soluciones hipotónicas como responsables del problema, sin embargo, no se ha descrito que un balance negativo al momento de diagnosticar hiponatremia implique la resolución de dicho cuadro.

4.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se necesita de información acerca de la frecuencia, características, métodos de diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia en pacientes hospitalizados, más aún, aquellas que ocurren como consecuencia de la hospitalización.

Por otra parte, a pesar de las múltiples publicaciones acerca de algoritmos de diagnóstico y tratamiento, no se dispone por lo menos de estudios observacionales que evalúen el desenlace de los pacientes tratados mediante dichos enfoques.

Por último, se sabe que probablemente balances hídricos elevados son causantes de hiponatremia en pacientes hospitalizados. Sin embargo, no se ha descrito que la resolución de los cuadros de hiponatremia durante una hospitalización se correlacione con la resolución del cuadro.

4.2 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

1. ¿Cuál es la incidencia de hiponatremia en una muestra de pacientes hospitalizados y cuáles sus características clínicas?
2. ¿Cuál es la correlación que existe entre contar con estudios acerca de la osmolaridad urinaria, concentración de sodio urinario y fracción excretada de sodio con respecto a la resolución de la hiponatremia?
3. De los perfiles urinarios descritos, ¿un perfil urinario que indica retención de sodio (menor a 20 mmol/L) con densidades urinarias elevadas, consistente en hipovolemia, correlaciona con una mejor resolución de la hiponatremia?
4. Del resto de perfiles urinarios descritos, ¿un perfil urinario consistente con natriuresis (Sodio urinario mayor a 40 mmol/L), aunado a un abordaje sistemático de las causas que pueden originar dicho perfil, correlaciona con una mejor resolución de la hiponatremia?
5. De las hiponatremias ocurridas durante una hospitalización, ¿un balance hídrico negativo o bajo correlacionará con la resolución de la hiponatremia?

5 JUSTIFICACIÓN.

Es necesario contar con estudios que nos permitan describir las características de la población en el INCMNSZ con hiponatremia. Así también, es importante contar con información sobre las estrategias de diagnóstico y tratamiento que se llevan a cabo en pacientes hospitalizados, para lograr disminuir morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios en relación a un problema que pudiera ser común y con medidas de tratamiento efectivas.

6.1 OBJETIVO GENERAL.

Disponer con información actual acerca de la frecuencia de hiponatremia en una muestra de pacientes hospitalizados en el INCMNSZ, así como las características demográficas y clínicas de los pacientes que cursan con dicho problema.

6.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.

A) Reconocer la correlación entre el éxito en identificar el estado de volemia y la resolución de la hiponatremia.

B) De aquellos pacientes con volemia indeterminada o euvolemia, determinar la correlación entre haber solicitado los estudios urinarios consistente en sodio urinario/EGO y el éxito en la resolución del trastorno durante la hospitalización.

C) De aquellos pacientes con volemia indeterminada o euvolemia y con estudios urinarios, determinar la correlación existente entre el contar con un sodio urinario menor a 20 mmol/L y el éxito en la resolución del trastorno durante la hospitalización.

D) De aquellos pacientes con volemia indeterminada o euvolemia y con estudios urinarios, determinar la correlación existente entre el contar con natriuresis completamente abordada en base al algoritmo propuesto y el éxito en la resolución del trastorno durante la hospitalización.

E) De aquellos pacientes que presentaron hiponatremia durante la hospitalización, determinar la correlación existente entre el balance hídrico después de diagnosticado el trastorno y el éxito en la resolución del trastorno durante la hospitalización.

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo de estudio.

Cohorte retrolectiva.

7.2 Grupo de estudio.

Durante septiembre a octubre del 2007, se revisaron los estudios de electrolitos séricos practicados durante la hospitalización, de manera rutinaria, a pacientes hospitalizados en el INCMNSZ. Los estudios de laboratorio eran recabados a partir de la base de datos del laboratorio central del hospital.

De los casos con algún electrolito anormal, se seleccionaron aquellos con hiponatremia (cuando el sodio sérico (Na) fue menor a 135 mmol/L, véase *anexo 7.1*). De dichos casos, se determinó nombre, edad, género, peso, talla, diagnóstico durante la hospitalización, número de comorbilidades, medicamentos, nivel socioeconómico, balance de líquidos (ingreso y egresos), tipo de soluciones empleadas y tipo de hiponatremia en base al tiempo de aparición. Se buscó intencionadamente datos clínicos consignados que pudieran orientar hacia la volemia del paciente y su respuesta renal en el momento del diagnóstico (sed, pérdidas extrarrenales como diarrea, vómito, fiebre, sudor, drenajes por sonda, paracentesis o toracocentesis, insuficiencia renal, cardíaca y/o hepática, edema periférico, mucosas secas, ortostatismo, taquicardia, ingurgitación yugular, tensión arterial, BUN/Creatinina y ácido úrico, volumen urinario, densidad urinaria, sodio urinario, fracción excretada de sodio).

A partir de la detección del caso, se registró de forma diaria los valores de sodio, balance hídrico acumulado, tipo de solución, medicamentos nuevos y cambio en los síntomas clínicos hasta que el sodio se hubiera corregido o el paciente fuera egresado (por alta o defunción). Por último, se registraron síntomas neurológicos que pudieran haber estado relacionados a la hiponatremia (cefalea, náusea, vómito, calambres, debilidad, disminución en el puntaje de la escala de coma de Glasgow, convulsiones, edema cerebral por imagen, mielinolisis pontina y muerte).

Ver hoja de recolección en el anexo 7.2.

7.3 Análisis de la estrategia de diagnóstico y tratamiento.

A) División de los casos respecto a su desenlace y al estado de volemia.

De los casos detectados con hiponatremia, se dividieron dos grupos en base al desenlace: "RESUELTO" definido como haber alcanzado un Na de 135 mmol/L durante la hospitalización y "NO RESUELTO", definido como aquel caso que terminó su seguimiento, ya fuese por egreso o defunción, sin haber alcanzado un Na de 135 mmol/L.

De cada uno de estos casos, se valoró también el aparente estado de volemia: hipovolemia, hipervolemia o volemia indeterminada/euvolemia. Se definió como hipovolemia aquellos casos en los cuales se habían cumplido dos variables clínicas de las siguientes: sed, historia de pérdidas (diarrea, uso de laxantes, vómito, gasto por sondas de fístulas, paracentesis evacuadora, fiebre), diuresis mayor a 3 litros al día, taquicardia mayor a 100/látidos por minuto, ortostatismo, presión venosa central menor a 4 cm/H₂O o disminución de la presión respecto a la basal mayor a 2 cm/H₂O en caso de tener catéter, BUN/Creatinina mayor a

40, presión arterial menor a 90/60 o nota con impresión clínica de hipovolemia por parte del médico tratante. Se definió como hipervolemia aquellos casos que cumplieran con dos de los siguientes: edema periférico, derrame pleural, presencia de ascitis, diagnóstico o sospecha de falla cardiaca, renal o hepática, plétora yugular o presión venosa central mayor a 14 cm/H₂O en caso de tener catéter central. El resto de los casos, incluyendo aquellos con descripciones de dichos parámetros incompletos o con duda de la certeza diagnóstica, por presentar variables traslapadas de ambos grupos, fueron catalogados como de volemia indeterminada/euvolémicos.

B) Análisis de la correlación entre los exámenes en orina y la resolución del trastorno en pacientes con hiponatremia de volemia indeterminada.

De los casos reportados como volemia indeterminada/euvolémico, se valoró si se habían solicitado al momento del diagnóstico exámenes de orina consistente en dos de los siguientes: densidad urinaria, sodio urinario y/o sodio urinario con creatinina urinaria. Se correlacionó la presencia de dichos estudios en el expediente con el desenlace del trastorno.

C) Análisis de la correlación entre Sodio urinario bajo/densidad alta y la resolución del trastorno en pacientes con hiponatremia de volemia indeterminada/euvolemia.

De los casos con exámenes de orina solicitados en pacientes con volemia indeterminada/euvolemia, se separaron aquellos casos que contaban con alguno de los siguientes: sodio urinario menor a 20 mmol/L o fracción

excretada de sodio menor a 1%. Se correlacionó la presencia de dicho perfil con el desenlace del trastorno.

D) Análisis de la correlación entre natriuresis abordada y tratada y la resolución de la hiponatremia en pacientes con volemia indeterminada.

De los casos con con volemia indeterminada/euvolemia y exámenes de orina solicitados, se buscaron aquellos casos que contaban con un sodio urinario mayor a 40 mmol/L. De dichos casos, se definió NATRIURESIS DETECTADA Y TRATADA en base a si habían completado el abordaje diagnóstico/terapéutico siguiente:

- Presencia de TSH medida y, en caso de corroborarse hipotiroidismo, inicio de sustitución hormonal.
- Presencia de cortisol sérico en ayunas bajo o sospecha clínica consignada en el expediente de hipocortisolismo y, en caso de estar presentes, el inicio de esteroides (prednisona, hidrocortisona u otros).
- Presencia de diuréticos como responsables de la hiponatremia y, en su caso, retiro de los mismos.
- Presencia de gasometría en caso de sospecha de alcalosis metabólica y, en caso de estar presente, medidas de tratamiento consignadas por enfermería (aumento de soluciones, disminución de mineralocorticoides, inició de espironolactona u otra medida).
- En caso de haberse solicitado todas las pruebas y valoraciones previas, y de ser estas negativas, haberse considerado el diagnóstico de secreción inapropiada de hormona antidiurética y por lo tanto cambiar a una conducta terapéutica basada en la restricción de líquidos.

Si alguno de estos cinco parámetros se encontraba ausente, se consideró al paciente como NATRIURESIS DETECTADA PERO NO TRATADA. Ambos grupos de natriuresis (tratados y no tratados) se correlacionaron con el desenlace del trastorno.

E) Análisis de la correlación entre balance hídrico y la resolución en pacientes con hiponatremia aguda.

Se clasificó a los casos en hiponatremia aguda cuando se corroboraba una determinación de sodio sérico normal dentro de las 48 horas previas al diagnóstico e hiponatremia tardía o indeterminada en el resto de los casos. Del grupo de hiponatremia aguda RESUELTA y NO RESUELTA, se determinó el balance hídrico diariamente desde el momento del diagnosticado. El balance se calculó de la diferencia entre el aporte diario de agua libre en las soluciones y las pérdidas (suma de los registros de enfermería y el cálculo de las pérdidas insensibles). Para el aporte de agua libre, se utilizó la tonicidad y el volumen del líquido. Por ejemplo, si se utilizó una solución de NaCl al 0.45%, la mitad del volumen de dicha solución se consideró como agua libre.

Se excluyeron de dicho análisis aquellos casos en los cuales existía un paso súbito de agua del espacio intracelular al extracelular, como por ejemplo aquellos casos con hiperglicemia, y aquellos casos en los cuales se había administrado manitol.

CUADRO 7.1

ANÁLISIS DE LA PRESENCIA DE ESTUDIOS DE ORINA Y RESOLUCIÓN.	
VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES INDEPENDIENTES
Resolución de la hiponatremia.	Presencia de exámenes de orina (2 de los siguientes: densidad urinaria, Na urinario o Na urinario/Creatinina urinaria)
ANÁLISIS DEL PERFIL NA URINIARIO BAJO/ DENSIDAD ALTA Y RESOLUCIÓN.	
VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES INDEPENDIENTES
Resolución de la hiponatremia.	Presencia de exámenes de orina con 2 o más de los siguientes: Na urinario •20 mmol/L o FeNa • 1%

ANÁLISIS DEL PERFIL NATRIURESIS Y RESOLUCIÓN.	
VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES INDEPENDIENTES
Resolución de la hiponatremia.	Presencia de exámenes de orina con 2 o más de los siguientes: densidad urinaria • 1.015, Na urinario • 20 mmol/L o FeNa • 1%
ANÁLISIS DE LOS CASOS DE HIPONATREMIA AGUDA	
VARIABLES DEPENDIENTES	VARIABLES INDEPENDIENTES
Resolución de la hiponatremia.	BALANCE HÍDRICO

7.4 Métodos analíticos.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 13.0. Se utilizó estadística paramétrica y no paramétrica de acuerdo a la distribución de variables. Para variables continuas se utilizó promedio y desviación estándar (DE). La comparación de promedios se realizó con la prueba T de Student no pareada. La comparación de medias de más de dos grupos se realizó con ANOVA de una cola o prueba de U de Mann Whitney dependiendo del caso. Para todas las comparaciones se fijó el nivel de significancia con un valor α menor a 0.05 bimarginal.

8. RESULTADOS Y ANÁLISIS.

Se revisaron 1755 estudios de electrolitos séricos practicados durante la hospitalización de manera rutinaria a 295 pacientes hospitalizados en el INCMNSZ (promedio de 5.9 determinaciones rutinarias de electrolitos séricos por paciente durante la hospitalización).

Se detectaron en total 176 casos con algún electrolito sérico fuera del rango normal de laboratorio. De dichos casos, se encontraron 63 casos con hiponatremia (35.8%). Se excluyeron para el análisis tres casos con hiperglucemia y cifras sodio corregido normal. Todos los casos reportados fueron hipoosmolares y en ninguno se encontró otro factor, aparte de la glucosa, que pudiera explicar iso o hiperosmolaridad. (Ver *figura 8.1*). Como se observa al final de la figura, el 30% de los casos de hiponatremia ocurrieron dentro de la hospitalización. El 85% del total de los casos de hiponatremia fueron hiponatremias leves (130 a 134.9 mmol/L), un 10% moderados (125 a 129.9 mmol/L) y 5% severos (menor a 125 mmol/L).

Los datos demográficos generales aparecen en la *tabla 8.1*, también subdividido en los grupos de “RESUELTO” y “NO RESUELTO”. En la *tabla 8.2* aparecen los mismos datos demográficos solo que con respecto a los casos agudos versus indeterminados/crónicos.

Figura 8.1

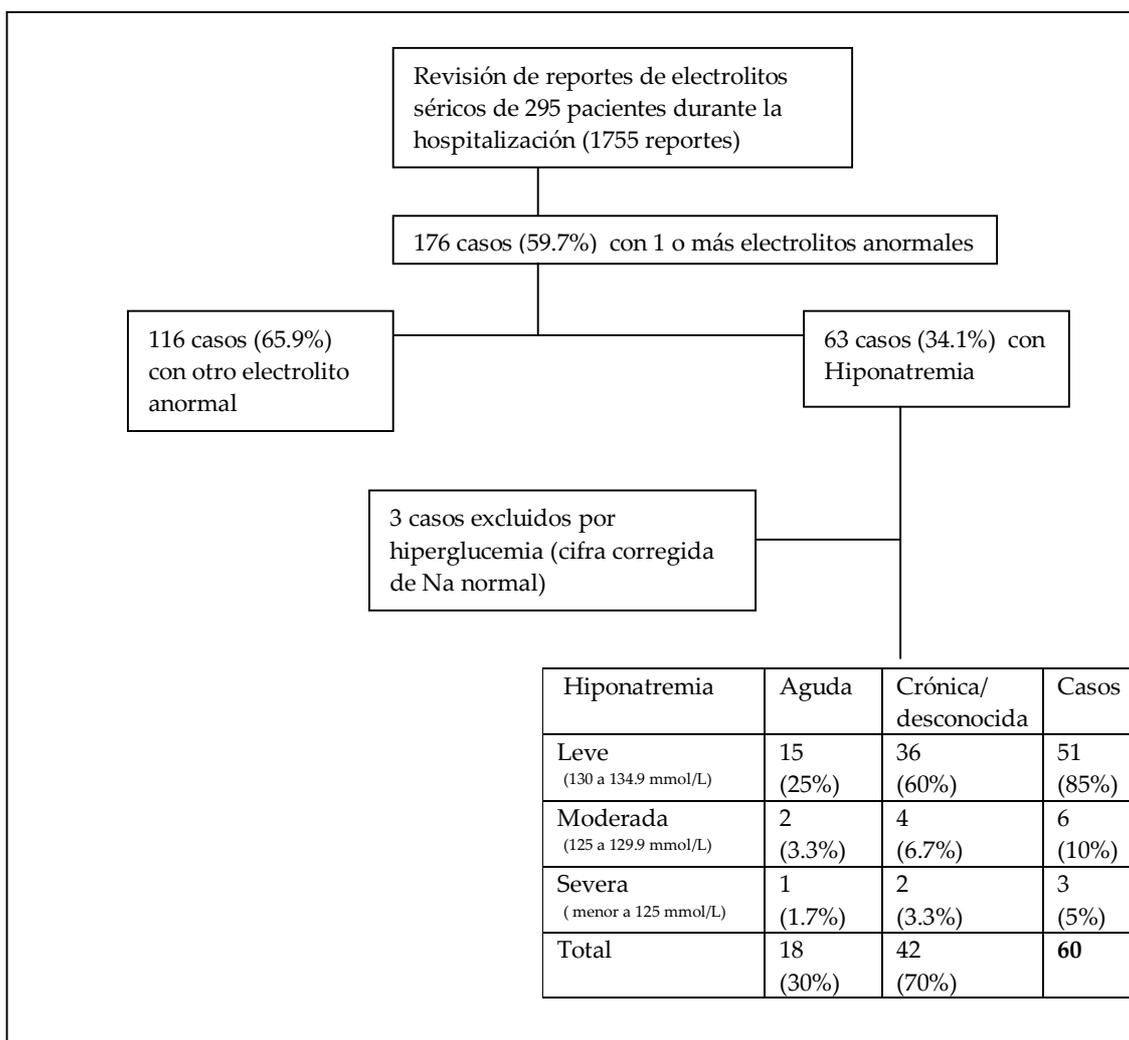


Tabla 8.1 Datos generales, tanto general como por CASOS RESUELTOS como NO RESUELTOS.

Característica	General n= 60	Casos Resueltos n=19	No Resueltos n=41	P
Edad	50±15	50±16	50±14	NS
Masculino	25 (41.7%)	8 (42%)	17 (41%)	NS
Femenino	35 (58.3%)	11 (58%)	24 (58 %)	
Peso	64.9±16.7	63.6±12	65.0±18	NS
Talla	1.58±0.11	1.58±0.12	1.57±0.11	NS
Índice Masa Corporal	25.6±5.32	24.6±3.7	26.0±5.9	NS
Días estancia hospitalaria	17.9±12.4	13.16±9.93	20.12±12.88	0.042
Na (mmol/L)	131.3±5.14	130.8±4.36	131.6±5.5	NS
Leve	51 (85%)	16 (84%)	35 (85%)	
Moderado	6 (10%)	1 (5.3%)	5 (12.2%)	
Severo	3 (5%)	2 (10.5%)	1 (2.4%)	
Índice de comorbilidades	3.3± 1.7	3.8±1.69	3.11±1.7	NS
Número de medicamentos	6.32± 3	5.79±2.87	6.56±3.14	NS
Clasificación socioeconómica				NS
1	3 (5%)	1 (5.3 %)	2 (4.9 %)	
2	21 (35%)	9 (47.4 %)	12 (29.3 %)	
3	28 (46.7%)	7 (36.8 %)	21 (51.2%)	
4	7 (11.7%)	2 (10.5 %)	5 (12.2%)	
5	0	0	0	
6	1 (1.7%)	0	1 (2.4%)	
Medicamentos: iECA	17 (28.3%)	5 (26.3%)	12 (29.2%)	NS
Betabloqueador	8 (13.3%)	1 (5.2%)	7 (17 %)	
Diurético	4 (6.6%)	1 (5.2%)	3 (7.3%)	
AINES	4 (6.6%)	1 (5.2%)	3 (7.3%)	
Opioides	14 (23.3%)	7 (36.84%)	7 (17%)	
Hipertensión	21 (35%)	5 (26.3 %)	16 (39.0%)	P=0.04
Diabetes	24 (40%)	5 (26.3 %)	19 (46.3%)	P=0.03
Cáncer	17 (28%)	4 (21.0 %)	6 (14.6%)	NS
Sepsis	16 (27%)	5 (26.3 %)	11 (26.8%)	NS
Neumopatía	2 (3%)	1 (5.2%)	1 (24.4 %)	NS
Nefropatía	12 (20%)	3 (15.8 %)	9 (21.9 %)	P=0.01
Total de enfermedades	4.4 ±2.9	4.11±3.0	4.51±2.93	NS
Hb	11.3±2.9	11.98±2.69	11.148±2.92	NS
Leucocitos	8.9± 5.0	10.45±3.86	8.47±5.27	NS
Plaquetas	328.4±210	352.75±297.78	319.61±173.5	NS
Potasio	3.83±0.6	3.93±0.67	3.78±0.59	NS
Cloro	103.5±4.4	103.05±3.48	103.7±4.7	NS
Calcio	8.9±0.68	8.99±0.74	9.0±0.65	NS
Fósforo	3.6±0.83	3.70±0.64	3.6±0.92	NS
Magnesio	1.97±0.24	1.94±0.25	1.99±0.23	NS

Tabla 8.2 Tabla general, tanto general como por casos agudos como crónicos/indeterminados

Característica	General n= 60	Casos Agudos n=19	Crónicos o indeterminado n=41	P
Edad	50±15	44.3±11.9	53.3±15	NS
Género				
Masculino	25 (41.7%)	7 (29%)	18 (42%)	NS
Femenino	35 (58.3%)	11 (61%)	24 (57%)	
Peso	64.9±16.7	59±11.2	66.9±18	NS
Talla	1.58±0.11	1.57±0.1	1.58±0.12	NS
Índice Masa Corporal	25.6±5.32	23.8±4.28	26.3±5.5	NS
Días estancia hospitalaria	17.9±12.4	18.1±14.2	17.8±11.7	NS
Na (mmol/L)	131.3±5.14	121.2±3.3	131.2±5.8	NS
Leve	51 (85%)	15 (83%)	36 (86%)	NS
Moderado	6 (10%)	2 (11%)	4 (10%)	NS
Severo	3 (5%)	1 (5.6%)	2 (4.8%)	NS
Índice de comorbilidades	3.3± 1.7	3.44±1.8	4.6±3	NS
Número de medicamentos	6.32± 3	3.67±2.6	6.55±2.9	NS
Clasificación socioeconómica				
1				NS
2	3 (5%)	0	3 (7.1%)	
3	21 (35%)	7 (39%)	14 (33.3%)	
4	28 (46.7%)	8 (44%)	20 (48%)	
5	7 (11.7%)	2 (11%)	5 (12%)	
6	0	0	0	
1	1 (1.7%)	1 (5.6%)	0	
Medicamentos: iECA	17 (28.3%)	7 (36.8%)	10 (24.4%)	NS
Betabloqueador	8 (13.3%)	3 (16%)	5 (12.19%)	
Diurético	4 (6.6%)	1 (5.2%)	3 (7.3%)	
AINES	4 (6.6%)	2 (10.5%)	2 (4.8%)	
Opioides	14 (23.3%)	8 (42.1%)	6 (15.6%)	
Hipertensión	21 (35%)	9 (47.3%)	11 (26.8%)	NS
Diabetes	24 (40%)	15 (78%)	9 (21.9%)	
Cáncer	17 (28%)	7 (36.8%)	10 (24.3%)	
Sepsis	16 (27%)	7 (36.8%)	9 (22%)	
Neumopatía	2 (3%)	1 (5.3%)	1 (2.4%)	
Nefropatía	12 (20%)	4 (2.1%)	8 (19.5%)	
Total de enfermedades	4.4 ±2.9	5.78±3	4.6±3	NS
Hb	11.3±2.9	11.9±2.8	11.1±2.9	NS
Leucocitos	8.9± 5.0	8.0±4.4	9.45±5.2	NS
Plaquetas	328.4±210	345.1±266.9	320.9±184	NS
Potasio	3.83±0.6	3.8±0.7	3.8±0.61	NS
Cloro	103.5±4.4	103.7±5.4	103.4±3.9	NS
Calcio	8.9±0.7	9.1±0.5	8.9±0.7	NS
Fósforo	3.6±0.8	3.9±0.7	3.54±0.9	NS
Magnesio	2.0±0.2	1.9±0.2	2.0±0.3	NS

La edad promedio de la población general fue 50 ± años; la distribución por sexo correspondió a 25 hombres (41.7%) y a 35 mujeres (58.3%). Respecto a sus comorbilidades, 24 de pacientes (40%) padecían Diabetes Mellitus tipo 2; 21 (35%), Hipertensión arterial y 12 (20%), algún tipo de nefropatía. Cuando se compararon las diferencias entre el grupo al que se le resolvió el trastorno durante la hospitalización y al que no, se encontró que en

este último grupo fue más frecuente la presencia de diabetes mellitus (19 casos, 46.3%), hipertensión arterial (16 casos, 39%) y nefropatía (9 casos, 21%), todos con significancia estadística. También se observó que el grupo que resolvió tuvo un número de días estancia intrahospitalaria menor al grupo que no resolvió (13.16 ± 9.93 versus 20.12 ± 12.88 días). El resto de las variables, incluyendo la distribución de tipo de medicamentos, grado de severidad y tipo de volemia diagnosticada al ingreso, no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos resuelto y no resuelto. Respecto a la comparación entre los grupos que desarrollaron la hiponatremia durante la hospitalización (hiponatremia aguda) y los que no (hiponatremia crónica o indeterminada) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en cada una de sus variables.

El valor promedio de Sodio en los 60 casos de hiponatremia fue de 131.3 ± 5.14 mmol/L. Solamente se encontraron 3 casos con hiponatremia severa (menor a 125 mmol/L), de los cuales dos se lograron resolver durante la hospitalización. De estos tres casos, el primero fue un hombre de 34 años con cáncer de páncreas sometido a resección de Whipple con historia de enfermedad renal poliquística autosómica dominante y que las primeras 24 horas postoperatorias presentó un sodio de 100.2 mmol/L secundario a la administración de poco más de 4 litros de solución glucosada al 5%. A pesar de suspender las soluciones, el sodio mejoró en las siguientes 24 hrs a un valor de 124 mmol/L y se suspendió el seguimiento pues el paciente continuó su manejo en terapia intensiva al presentar hipotensión. El estado de volemia, a pesar del exceso de líquido, fue incierto, pues presentó hipotensión y oliguria, con la sospecha de hemorragia interna. El paciente presentó disminución en su

escala de Glasgow a un nivel de 10. No presentó convulsiones. De los otros dos casos con hiponatremia severa, ambos fueron pacientes con cirrosis y estado hipervolémico, los cuales se corrigieron durante la hospitalización con el uso de diuréticos. Ninguno de los pacientes presentó sintomatología atribuible a la hiponatremia. No se reportó mortalidad atribuible a la hiponatremia.

Al dividir cada caso según el estado de volemia, solamente fue posible atribuir un estado de volemia cierto al 22 % de los pacientes. De dichos casos, fueron 6 (10%) para hipovolemia y 7 casos (11.7%) para hipervolemia). Los 47 casos restantes (78%) tuvieron un estado de volemia aparentemente euvolémico o indeterminado. El lograr dividir a los pacientes según su estado de volemia, no tuvo correlación con el desenlace del trastorno aunque sí en el tiempo para lograr dicha resolución, como se observa en el cuadro 8.3. Los pacientes hipervolémicos que lograron la resolución del trastorno tardaron 11 ± 4.2 días en lograr dicha resolución, en comparación con los pacientes en los cuales se valoró otro estado de volemia diferente, con una media de 4.01 ± 3.1 días.

Tabla 8.3

Por volemia	No resueltos (Magnitud del cambio en el Sodio expresado en mmol/L)	Resueltos (Magnitud del cambio en el Sodio expresado en mmol/L)	Días resolución	P
Hipovolémicos n= 6 (10%)	-1±2.8	3.6±1.5	4.25 ±3.2	P=0.04
Hipervolémicos n= 7 (11.7%)	0.02±2.8	11. ±8.4	11±4.2	P=0.03
Euvolémicos o indeterminados n=47 (78%)	0.31±4.9	6.5±3.39	3.85±1.2	P=0.00

8.1 RESULTADOS ACERCA DEL ANÁLISIS EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO.

De los tres subgrupos en base al estado de volemia, se trató de diferenciar aquellas variables que pudieron haber influido en el abordaje diagnóstico.

Respecto a la solicitud de exámenes de orina, se encontró que en los 7 casos con impresión clínica de hipovolemia, solamente a un paciente se le solicitaron examen general de orina, sodio urinario y creatinina urinaria. Mientras, en los 7 pacientes con impresión clínica de hipervolemia, a la mayoría (6 de los casos) se les solicitó examen general de orina. Sin embargo, no existió correlación entre el solicitar los exámenes urinarios y la resolución del cuadro de hiponatremia. En el grupo de hipovolemia, 3 de 7 casos se resolvieron sin necesidad de exámenes urinario. En el grupo de hipervolemia, aunque los 2 casos que resolvieron contaron con exámenes urinarios (100%), 3 de los 5 casos (60%) que no resolvieron también contaron con dichos estudios. Ninguna de estas asociaciones, por el número de muestra, alcanza significancia estadística.

En la *figura 8.2* se reporta entonces lo ocurrido con los casos con hiponatremia indeterminada o euvolemia. En el cuadro A de dicha figura se reportan los casos de volemia indeterminada/euvolemia.

En el cuadro B, de los 47 casos con dicho estado clínico, se muestran aquellos casos a los cuales se les solicitaron los estudios de orina. Se encontró que de los 13 pacientes con el trastorno resuelto, a 9 (69.2%) se le habían tomado los exámenes, mientras que, de los 34 en los cuales no se resolvió, solamente a 8 (23.5%) no se les había logrado resolver la hiponatremia. **Entonces, solamente en el caso de tener una hiponatremia con volemia indeterminada o euvolemia, el contar con estudios de orina se asoció con una razón de riesgo de 0.69 con respecto a la resolución del trastorno.**

En el cuadro C, se seleccionó un tipo de perfil en los estudios de orina, con una respuesta renal con sodio urinario menor a 20 mmol/L o una fracción

excretada de sodio menor al 1%. Aunque los cuatro casos que presentaron dicho perfil mostraron resolución, por el tamaño de muestra, no se alcanzó significancia estadística.

En el cuadro D, se muestran aquellos pacientes que contaron con un sodio urinario mayor a 40 mmol/L o una fracción excretada mayor al 1%. Se excluyeron cuatro casos en los que se no se cumplieron dichos parámetros.

Dos de ellos contaban con un valor de sodio en orina entre 20 y 40 mmol/L y pertenecían al grupo que no mostraba resolución. Los otros dos pacientes, tenían valor de sodio mayor a 40 mmol/L, pero el FeNa era menor a 1%. Ambos eran pacientes con hepatopatía, uso de diuréticos y muestras de orina probablemente muy concentradas. De los 11 casos restantes, se dividieron aquellos pacientes que habían complementado el abordaje diagnóstico propuesto. Aunque 4 de los pacientes (80%) cumplían el abordaje y se encontraron en el grupo de los pacientes que resolvieron a diferencia de solamente 1 (16%) en el grupo que no resolvió, dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

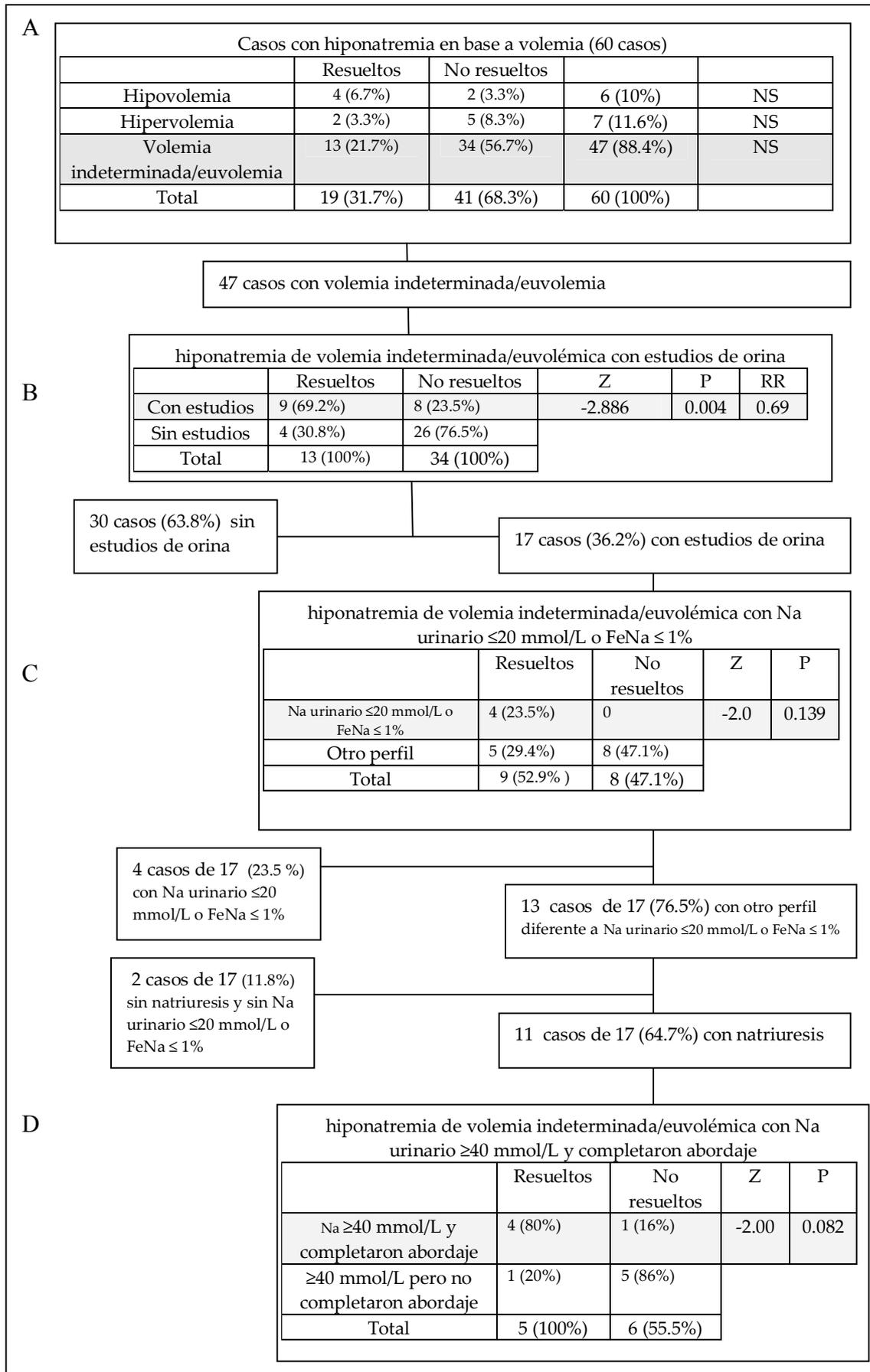
8. 2 RESULTADOS DE LAS HIPONATREMIAS AGUDAS.

Al momento de analizar el balance de agua libre entre los grupos de hiponatremia aguda que resolvieron y los que no, llama la atención que en los casos resueltos, el balance de agua libre es menor respecto a los que no, como se demuestra en la figura 8.4, alcanzando significancia estadística con un P de 0.023.

Tabla 8.4 Transtornos de hiponatremia agudos

	R n= 8	NR n= 10	P
Balance de agua libre	- 603.3 ± 1003.148	2757.9 ± 3091.501	0.063
Intervalo confianza 95%	(536.7 – 6185.7)	(1047.1 – 5675.4)	

Figura 8.2.



9. DISCUSIÓN

Son varios los resultados que demuestra este estudio:

9.1 Los trastornos hidroelectrolíticos son comunes en el paciente hospitalizado, siendo la hiponatremia un trastorno en poco más de la tercera parte de los casos. Más interesante aún, es que el número de casos con hiponatremia que ocurren por lo menos después de 48 de haber ingresado al hospital es considerable; casi una tercera parte del total encontrados en esta muestra. Es más importante aún que la mayoría de los pacientes que adquirieron este tipo de trastorno durante su estancia, tienden a permanecer con el trastorno hasta su egreso sin lograrse corregir durante la hospitalización. Entre los factores que pudieran explicar la incidencia de este trastorno, es probable dos estímulos: la secreción de ADH (enfermedades previas, medicamentos, cirugías, dolor) y el aporte de agua libre.

9.2 A pesar del número tan elevado de hiponatremias, la mayoría de los trastornos fueron catalogados como leves y sin repercusiones sintomáticas en casi todos los pacientes. Sin embargo, seguramente más como un epifenómeno que como causal, su presencia por sí sola se correlacionó con una mayor estancia intrahospitalaria, probablemente como reflejo de las comorbilidades asociadas, la presencia de estímulos constantes para la secreción de hormona antidiurética y la mayor cantidad de soluciones utilizadas en la reanimación.

9.3 A pesar de las limitaciones del estudio atribuibles tanto al diseño como al tamaño de la muestra, se comprueba, como se ha citado en otras

publicaciones, la poca utilidad de identificar la volemia del paciente, dada su poca sensibilidad y especificidad. Casi en el 80% de los casos, fue difícil diferenciar un estado de volemia, esto a partir de la ausencia de criterios finos para realizar dicha selección, como se ha comentado ampliamente en múltiples estudios (McCance, Chung, Gorelick). Es importante mencionar que aunque era una variable consignada en la captura, prácticamente en ninguno de los casos de hiponatremia, se hizo un seguimiento del peso, el cual es de los pocos parámetros con relación directa en los cambios agudos del estado de volemia (Chung).

9.4 Así, al analizar los pacientes con volemia indeterminada y su desenlace, se encontró que el hecho de que el médico tratante realizará la determinación de estudios urinarios correlacionó de forma significativa con la corrección del trastorno. Más que solamente el hecho de ser solicitados, es probable que esta asociación signifique dos cosas: la primera, que el médico ha identificado un trastorno de hiponatremia y, segundo, que planea hacer un abordaje de manera más racional. Si bien no se pudo correlacionar algún perfil en los estudios de orina que identificará francamente un desenlace positivo, creemos que el intento de comprender la respuesta renal es un reflejo de un intento por parte del médico tratante de solucionar el trastorno de una manera lógica y acertada. Es muy probable que con un tamaño de muestra mucho más grande y un diseño prospectivo, se pudiera determinar si cierto perfil en el examen urinario aunado a las pistas clínicas necesarias implica un porcentaje mayor de efectividad tanto en el diagnóstico y por consiguiente en el tratamiento.

9.5 Con respecto a la hiponatremia aguda, existen varios estudios de tipo casos y controles que demuestran una franca aparición de hiponatremia en relación al exceso de agua libre en las soluciones. En este estudio, se intenta complementar dicha suposición, agregando que la persistencia de una hiponatremia ocurrida en una hospitalización se correlaciona con un balance de agua libre positivo. Desafortunadamente, dicha tendencia no alcanzó significancia estadística en la muestra seleccionada.

9.6 Por el tipo de estudio, son varias las limitaciones con que contamos para hacer suposiciones de causalidad. El estudio cuenta con problemas pertinentes a la subdivisión de los grupos, sobre todo en el estado de volemia, esto a raíz de criterios poco estandarizados con buena sensibilidad y especificidad para apreciar el volumen circulante en un paciente. Sin embargo, creemos que por la frecuencia reportada y las implicaciones clínicas de la hiponatremia, es importante el diseñar estudios prospectivos aleatorizados en los que se pongan a prueba otros métodos de diagnóstico y de tratamiento diferentes a los actualmente utilizados, basados en un abordaje fisiológico que tome en cuenta los contextos clínicos, la respuesta renal y los cambios día a día en la homeostasis del agua corporal y los cuales demuestran también eficacia terapéutica.

10. Conclusiones.

La hiponatremia es un trastorno frecuentemente detectado al momento de la hospitalización así como también es habitual su aparición durante la estancia intrahospitalaria. Se necesitan reelaborar los algoritmos de diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia, dado que los actuales toman en cuenta parámetros clínicamente complicados de determinar (p.ej. volemia) y la mayoría excluyen un abordaje fisiológico. Este estudio demuestra que el identificar el trastorno e intentar comprender la respuesta renal al mismo correlaciona con una mayor probabilidad de resolver el problema durante la hospitalización. Este estudio también sugiere que las hiponatremias agudas persisten durante la hospitalización en probable correlación con un balance de agua libre mayor respecto a las que sí corrigieron.

11. ANEXOS.

Anexo 7.1

Electrolito	Rango de referencia
Sodio (Na)	135.0 – 145.0
Potasio (K)	3.50 – 5.00
Cloro (Cl)	97.0 – 111.0
Dióxido de Carbono (CO ₂)	21.0 – 31.0
Calcio (Ca)	8.4 – 10.2
Fósforo (P)	2.3 – 4.3
Magnesio (Mg)	1.8 – 2.5

Anexo 7.2

(Hoja de recolección de datos, véase siguiente hoja)

PROTOKOLO "Análisis de la incidencia de los trastornos hidroelectrolíticos en el INNS7 y evaluación de su abordaje en el servicio de Urgencias y Hospitalización"

Iniciales (1)	Registro (2)	Fecha (dd/mm/aaaa) (3)	Folio(4)
DEMOGRAFÍA			
Nombre(5)	Clasificación T.S. (9)	Tabaquismo (10)	Índice Tabáquico (11)
Edad(6)		Peso (12)	F. Nac. (14)
		Kg.	Talla (13)
			Género(7)
			M(8)
			F(11)
			IMC (14)
			Kg/m ²
DEL INTERNAMIENTO			
SERVICIO (18)	Urgencias (9)	Hospitalización (11)	Tipo (14)
MOTIVO (19)		1º vez (10)	Subsecuente (11)
		Procendencia (17)	URG (10)
		HOS (11)	CEXT (2)
		EC (3)	Otro Hospital (4)
		Hogar (5)	
		Cama (19)	F. Ingreso (20)
		F. egreso (21)	Razón (22)
			Diagnóstico (23)
			Tratamiento (24)
			Cf. Electivo (25)
			Cf. Urgencia (26)
EVALUACIÓN DE COMORBILIDAD			
Enfermedad	Si = 1	Diagnóstico de Egreso (24)	Enfermedad
23. Diabetes mellitus			39. Músculo esquelética
24. Enfermedad coronaria			40. Desnutrición
25. Obesidad			41. Enfermedades neurológicas
26. Hipertensión arterial			42. Enfermedades vasculares
27. Dislipidemia			43. Enfermedades urológicas
28. Enfermedad tejido conectivo. OAD			44. SIDA
29. Hepatopatía			45. Anemia
30. Insuficiencia cardíaca			46. Enfermedades hematológicas
31. EVC			47. Enfermedades gastro-intestinales
32. Distrofia			48. Infecciones
33. IRCT			49. Cardiopatías
34. Hiperuricemia			50. Endocrinopatías
35. Insuficiencia vascular periférica			51. Trastornos psiquiátricos
36. Enfermedad ácido péptica			52. Nefropatías
37. Neoplasia (sólida - hematológica)			53. Enfermedades ginecológicas
38. Neumopatía			54. Embarazo
ASA (17)	I (20)	II (21)	III (22)
		IV (23)	V (24)
			TOTAL (25)

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO AL MOMENTO DE LA EVALUACIÓN (Marcar con 1 los presentes, hacer el recuento y anotar la suma en la última casilla. Anotar además el nombre genérico)

Antihipertensivos		Modificadores Umbral del Dolor		Modif. Hormonales	
58. IECAS		82. Analgésicos		103. Anti-androgénico	
59. Inhibidores-AT1		83. AINES		104. Anti-estrogénico	
60. β-Bloqueadores		84. Corticoesteroides		105. Anti-tiroideo	
61. Calcio-antagonistas		85. Opioides		106. Anti-cortisol	
62. Diuréticos		86. Antihistamínicos		107. Insulina	
63. α-Bloqueadores		Modificadores de F. Gastrointestinal		Hipoglucemiantes orales	
64. Otros		87. Bloqueadores-H2		108. Acarbose	
F. Modificadores de la Coagulación		88. IBP		109. Biguanidas	
65. ASA		89. Sucralfato		110. Sulfonilureas	
66. Otros antiagregantes		90. Anti-ácidos		111. Meglitinidas	
67. Anticoagulantes orales		91. Procinéticos		112. Tiazolidinedionas	
68. Heparinas		92. Laxantes		Inmunomoduladores	
69. Pentoxifilina		93. H. pancreáticas		113.	
70. Trombolíticos		94. Reg. motilidad		114.	
Hormonas		95. Otros		Quimioterapia	
71. H. Tiroideas		F. de Acción Cardiovascular		115.	
72. Terapia de reemplazo hormonal		96. Digoxina		116.	
73. Entropoyelina		97. Nitratos		117.	
74. Otros		98. Inotrópicos		Antibióticos	
75. Calcio		99. Neurotrópicos		118.	
76. Vitaminas		F. de Acción Pulmonar		119.	
77. Bisfosfonatos		100. Broncodilatadores		120.	
Hipolipemiantes		101. Esteroide inhalado		121.	
78. Fibratos		102. Otros		122.	
79. Estatinas				123.	
80. Resinas				TOTAL (124)	
81. Otros					

12. Bibliografía.

McCance RA. Medical problems in mineral metabolism III: experimental human salt deficiency. *Lancet*. 1936; 230:823-830.

Gorelick MH, Shaw KN, Murphy KO. Validity and reliability of clinical signs in the diagnosis of dehydration in children. *Pediatrics*. 1997; 99 (5): 1-24.

Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med*. 1987; 83: 905-908.

Arieff, A.I. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *NEJM*. 1986; 314 (2): 1529-1535.

Beers, MH, Berkow R. Endocrine and metabolic disorders. 1999. Citado en Beers & Berkow. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. Whitehouse Station NJ, 17th ed. 63-220.

Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 17 (4): 471-503.

Anderson RJ. Hospital-acquired hyponatraemia. *Kidney International*. 1986; 29: 1237-1247.

Lee DS, Austin PC, Rouleau JL, Liu PP, Naimark DT. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model. *JAMA*. 2003; 290: 2581-2587.

Arroyo V, Rodes J, Gutiérrez-Lizarraga MA & Revert. Prognostic value of spontaneous hyponatremia in cirrhosis with ascites. *American Journal of Digestive Disease*. 2001; 21: 249-256.

Kumar S, Berl T, Sodium. *Lancet*. 1998; 352: 220-228.

Baylis PH, Thompson CJ. Osmoregulation of vasopressin secretion and thirst in health and disease. *Clinical Endocrinology*. 2001; 29: 549-576.

McKenna K, Thompson CJ. Osmoregulation in clinical disorders of thirst appreciation. *Clinical Endocrinology*. 1998; 49: 139-152.

Adrogué HJ, Madias NE, Hyponatraemia. *NEJM*. 2000; 342: 1581-1589.

Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatraemia. *Clinical Endocrinology*. 2000; 52: 667-678.

Reynolds R, Seckl J. Hyponatraemia for the clinical endocrinologist. *Clinical Endocrinology*. 2005; 63: 366-374.

Selck JR, Williams TD, Lightman SL. Oral hypertonic saline causes transient fall of vasopressin in humans. *American Journal of Physiology*. 1986; 251 (2pt, 2): R214-R217.

Schmitz PH, de Meijer PH, Meinders AE. Hyponatraemia due to hypothyroidism: a pure renal mechanism. *Neth J Med.* 2001; 58: 143-9.

Fall PJ. Hyponatremia and hypernatremia. *Postgrad Med.* 2000; 107: 75-82

Brenner BM, ed. *The Kidney*, 7TH edn. Philadelphia WB Saunders, 2004.

Warrel DA, Cox TM, Firth JD, eds. *Oxford textbook of medicine*, 4th edn. New York, Oxford University Press, 2003.

Johnson R, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology*, 2nd edn. New York, Mosby, 2003.

Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Nyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 667-78.

Longmore M, Wilkinson I, Torok E. *Oxford handbook of clinical medicine*, 5th edn. New York, Oxford University Press, 2002.

Palmer BF. Hyponatremia in a neurosurgical patient: syndrom of inappropriate ADH secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant.* 2000; 15: 262-8.

Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother.* 2003; 37: 1694-702.

Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14: 182-7.

Rose BD, Post TW. *Clinical physiology of acid-base and electrolyte disorders*, 5th edn. New York, McGraw-Hill, 2003.

Braunwald E, Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th edn. New York, Mc Graw-Hill, 2008.

Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis & treatment* 48th edn. New York, McGraw-Hill, 2003.

Milionis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatraemic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ.* 2002; 166: 1056-62.

Kugler JP, Hustead T. Hyponatremia and hypernatremia in the elderly. *Am Fam Physician.* 2000; 61: 3623-30.

Halperin ML, Bohn D. Clinical approach to disorders of salt and water balance. Emphasis on integrative physiology. *Crit Care Clin.* 2001; 18: 249-72.

Kim GH, Masilamani S, Turner R, Mitchell C, Wade JB, Knepper MA, The thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter is an aldosterone-induced protein. *Prot Natl Acad Sci USA.* 1998; 24: 14552-7.

Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatraemia: a multicenter perspective. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4: 1522-30.

Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia- why are hypotonic parenteral fluids still being used?, *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2007; 3 (7): 374-382.

Moritz ML, Ayus JC. Hospital-acquired hyponatremia: why are there still deaths? *Pediatrics.* 2004; 113: 1395-1396.

Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hiponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003; 337: 169-172.

Hoorn EJ. Acute hyponatremia related to intravenous fluid administration in hospitalized children: an observational study. *Pediatrics.* 2004; 113: 1279-1284.

Nathens AB, Maier RV. Perioperative fluids and electrolytes. En *Essential Practice of Surgery: Basic Science and Clinical Evidence.* 2003; 29-37 (Ed. Norton JA) citado en www.google.com/book/free.

Driscoll DF, Bristian BR. Parenteral and enteral nutrition in the intensive care unit, 2003. En *Irwin & Rippe's Intensive Care Medicine*, 5ta ed., 2057-2069.

Chung HM. Postoperative hyponatremia: a prospective study. *Arch Intern Med.* 1986; 146: 333-336.

Arronson D. Hyponatremia as a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 940-946.