

Características de adultos hospitalizados con hiponatremias severas. Comparación de pacientes con hiponatremias severas y muy severas en cuanto a etiología, sintomatología, respuesta al tratamiento y mortalidad

Gonzalo Eymin^{1*}, Chloe Jacomet^a, Pamela Gil^b, Carolina Verdugo^a, Emma Manríquez^a, Valentina Manríquez¹, José González del Valle^a.

Characteristics of Hospitalized Adults with Severe Hyponatremia: A Comparison of Patients with Severe and Very Severe Hyponatremia in Terms of Etiology, Symptoms, Treatment Response, and Mortality

RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en hospitalizados. Es poco claro si hay diferencias entre las hiponatremias severas (≤ 125 mEq/L) y las muy severas (< 115 mEq/L) en cuanto a etiología, respuesta a la terapia y mortalidad. **Objetivo:** Describir la etiología, sintomatología, respuesta al tratamiento y mortalidad de adultos hospitalizados con hiponatremias severas y muy severas. **Métodos:** Estudio retrospectivo de revisión de registros clínicos y de laboratorio de pacientes hospitalizados entre el 2010 y el 2020. **Resultados:** Se incluyeron registros de 398 pacientes. La edad promedio fue de 71,4 años. El sodio (Na^+) promedio al ingreso fue de 116,5. El 69,1% correspondieron a hiponatremias severas y el 30,9% a muy severas. En el grupo severo hubo más pacientes con cirrosis e insuficiencia renal, mientras que en el muy severo hubo más uso de ISRS, hipokalemia, e hipouricemia y más terapia con sodio hipertónico. No tuvieron respuesta ($\text{Na}^+ < 130$) el 14,1%; el 49,0% respuesta parcial ($\text{Na}^+ 130-134$) y el 36,9% una respuesta total ($\text{Na}^+ \geq 135$). Los sin respuesta tuvieron más edema y cirrosis, además de menores valores de nitrógeno ureico y creatinina, mientras que los con respuesta tuvieron más uso de tiazidas, ARA II, insuficiencia renal y recibieron más terapia con solución salina isotónica. La mortalidad global fue de 10,1%. Los sobrevivientes tuvieron más náuseas y vómitos, uso de tiazidas y ARA II al ingreso y recibieron más soluciones salinas isotónicas e hipertónicas. En los fallecidos fue más frecuente la cirrosis, recibieron más albúmina y respondieron más a la terapia. **Conclusiones:** Se observaron diferencias relacionadas a la etiología, respuesta a

¹Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^aInternos carrera de Medicina, Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

*Correspondencia: Gonzalo Eymin / geymin@ucchristus.cl
Marcoleta 367, 4to piso.
Santiago, Chile.

Sin financiamiento externo.

Recibido: 31 de octubre de 2023.
Aceptado: 31 de julio de 2024.

tratamiento y mortalidad entre los pacientes con hiponatremia severa y muy severa. Estos hallazgos pueden generar hipótesis para estudios prospectivos de hiponatremia en pacientes hospitalizados.

Palabras clave: Adulto; Hiponatremia; Pacientes Internos.

ABSTRACT

Hyponatremia is the most common hydroelectrolyte disorder in hospitalized patients. It is unclear whether there are differences between severe hyponatremia (<125 mEq/L) and very severe hyponatremia (<115 mEq/L) in terms of etiology, response to therapy, and mortality. **Aim:** Describe the etiology, symptoms, response to treatment and mortality of hospitalized adults with severe and very severe hyponatremia. **Methods:** Retrospective study reviewing clinical and laboratory records of hospitalized patients between 2010 and 2020. **Results:** records from 398 patients were obtained. The average age was 71,4 years. The average sodium Na^+ upon admission was 116,5 mEq/L. 69,1% corresponded to severe hyponatremia and 30,9% to very severe. In the severe group, there were more patients with cirrhosis and renal failure, while in the very severe group, there was more use of SSRIs, hypokalemia, and hypouricemia, and more therapy with hypertonic sodium. 14,1% had no response ($\text{Na}^+ < 130$), 49,0% had a partial response ($\text{Na}^+ 130-134$), and 36,9% had a total response ($\text{Na}^+ \geq 135$). Those without response had more edema and cirrhosis and lower urea nitrogen and creatinine values, while those with response had more use of thiazides, ARA II, renal failure, as well as therapy with isotonic saline solution. Overall mortality was 10,1%. Survivors had more nausea and vomiting, used thiazides and ARBs on admission, and received more isotonic and hypertonic saline solutions. The deceased received more albumin and isotonic saline solutions, responded more to therapy, and cirrhosis was more common. **Conclusions:** Differences related to etiology, response to treatment, and mortality were observed between patients with severe and very severe hyponatremia. These findings may generate hypotheses for prospective studies of hyponatremia in hospitalized patients.

Keywords: Adult; Hyponatremia; Inpatients.

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en hospitalizados, siendo su incidencia en mayores de 65 años de 27,6%, correspondiendo 1,15% de estos casos a hiponatremias menores a 120 mEq/L^{1,2,3}. El promedio de edad de pacientes con hiponatremia severa (≤ 125 mEq/L) es de 82,1+8,7 años². Aproximadamente el 70% de los hospitalizados con hiponatremia son mujeres. El

7,4% a 8,1% de las mujeres y el 4,0% a 4,6% de los hombres hospitalizados desarrollan hiponatremia^{1,2}. El 33,7% al 61,6% de las hiponatremias descritas en series corresponden a hiponatremias con volumen circulante efectivo (VCE) conservado; el 34,9% al 49,4% con VCE aumentado, y del 3,5% al 16,9% con VCE disminuido^{1,3}. En el estudio de Shapiro, la mayor parte de las hiponatremias con VCE con-

servado se debieron a un síndrome de secreción inadecuado de hormona antidiurética (SIADH) (73,6%), seguido de las provocadas por tiazidas. La etiología del SIADH pudo identificarse en solo 46% de ellos. Las tiazidas y los medicamentos antidepressivos se usaron con mayor frecuencia en mujeres que en hombres. En el 51% de los casos la etiología fue multifactorial, encontrándose en promedio 1,7 causas por paciente. En aquellos pacientes con más de un factor etiológico, el uso de tiazidas fue el factor etiológico más frecuente. Todos los pacientes con hiponatremia por tiazidas tuvieron otra causa identificable. Las causas más frecuentes de hiponatremia severa fueron el SIADH (39/86: 45,3%), los fármacos (principalmente tiazidas (21/86; 24,4%) y la insuficiencia cardíaca (23/86: 26,7%)². Correia encontró que la etiología tumoral como causa de SIADH sólo es factor de riesgo de hiponatremia en mayores de 85 años¹. Los fármacos que demostraron una asociación significativa con hiponatremia severa en este estudio fueron los diuréticos tiazídicos, los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA-II), los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y la espironolactona. Otros factores de riesgo relevantes fueron el aumento de la ingesta de agua, la alimentación por sonda, los vómitos, la cirrosis y la hiperhidrosis. Shapiro reportó que 54% de los pacientes con hiponatremia se presentaron con manifestaciones neurológicas, incluyendo confusión, compromiso de conciencia o coma. La mortalidad hospitalaria global fue de 27% en la serie de Correia y de 19% en la serie de Shapiro^{1,2}. Esto fue significativamente superior a la mortalidad en los controles². El nivel de sodio al ingreso y la tasa de corrección de la hiponatremia no fueron predictores de mal pronóstico². Varios estudios muestran que la hiponatremia es un factor de riesgo independiente de mortalidad^{4,5}.

En la literatura hay varios trabajos que describen las características de hiponatremias severas, pero poco se sabe de las hiponatremias muy severas^{6,7,8}. El objetivo de este estudio es describir y comparar la etiología, sintomatología, respuesta al tratamiento y mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con hiponatremias severas y muy severas.

Métodos

Estudio retrospectivo de revisión de fichas clínicas y exámenes de laboratorio de adultos hospitalizados por hiponatremia severa, definida como sodio plasmático (Na^+) entre 115 y 125 mEq/L, y muy severa ($\text{Na}^+ < 115$ mEq/L), en el Hospital Clínico Red de Salud UC-CHRISTUS entre enero del 2010 y diciembre del 2020. Tanto la recolección de información como el almacenamiento fueron realizados por ayudantes alumnos según el protocolo aprobado por el comité ético-científico de ciencias de la salud de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID: 200312004).

Las variables incluidas fueron: sexo, edad, sintomatología, comorbilidad, uso de diuréticos, antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (ISRS), opioides, inhibidores de la bomba de protones (IBP), presencia de diarrea, vómitos, náuseas, cefalea, compromiso neurológico (cuali-cuantitativo), convulsiones y edema. Se registraron antecedentes clínicos de insuficiencia cardíaca crónica, síndrome nefrótico, cirrosis, insuficiencia renal, infección pulmonar o del sistema nervioso central activa. En cuanto al laboratorio, se registraron los valores plasmáticos de: sodio, potasio, cloro, BUN, creatinina, ácido úrico. De estar disponibles se registraron los valores de osmolaridad plasmática y urinaria, sodio urinario (UNa^+), cortisol basal y TSH. También se incluyeron el nivel del Na^+ al alta o el último disponible previo a la defunción, y el tipo de tratamiento recibido: restricción de volumen, aporte de solución salina, urea, cápsulas o ampollas de cloruro de sodio vía oral, uso de furosemida y albúmina. Respecto a la respuesta al tratamiento, de manera arbitraria se estableció: respuesta total, aquella con Na^+ final ≥ 135 , parcial entre 130 y 134 y sin respuesta < 130 mEq/L. Finalmente, se incluyó como variable el fallecimiento durante la hospitalización.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis estadístico comparativo entre el grupo de hiponatremia severa y muy severa mediante pruebas de chi-cuadrado para

variables categóricas y pruebas t-student para muestras independientes para variables continuas, considerando un valor $p < 0,05$ como significancia estadística.

Resultados

Se obtuvieron datos de 431 pacientes con hiponatremia inferior a 125. Se excluyeron 33 pacientes por escasos datos que impedían el análisis, de modo que la cohorte total fue de 398 pacientes. El 69,1% correspondieron a hiponatremias severas y el 30,9% a muy severas. El 65,6% fueron mujeres y la edad promedio fue de 71,4 años, sin diferencias significativas entre ambos grupos. El Na^+ promedio al ingreso fue de 116,5 mEq/L (95-125). El 25,6% de la cohorte se presentó con náuseas y vómitos, 11,1% con cefalea, 47,2% con compromiso de conciencia, 3,5% con convulsiones, y el 16,6% con edema de extremidades inferiores, sin diferencias por nivel de natremia. El 14,5% tenía el antecedente de cirrosis y el 32,2% de insuficiencia renal, siendo ambos más frecuentes en el grupo severo. El 22,4% tenía el antecedente de cáncer activo, 11,3% de insuficiencia cardíaca, 1,5% de síndrome nefrótico, 11,8% neumonía, 1% de infección del sistema nervioso central. El 14,5% tenía diarrea y el 30,7% dolor intenso al ingreso. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en estas condiciones entre ambos grupos. En cuanto al uso de fármacos, el 14,3% usaba ISRS siendo esto más frecuente en el grupo muy severo (Tabla 1).

En cuanto al volumen extracelular (VEC) el 21,9% de las hiponatremias se dieron en pacientes con VEC expandido; el 47,7% en disminuido, el 27,6% correspondieron a SIADH y el 2,8% a insuficiencia suprarrenal, sin diferencias por nivel de natremia.

En cuanto a los valores plasmáticos de laboratorio: la creatinina promedio fue de 1,56 mg/dL y el nitrógeno ureico de 29,5 mg/dL, sin diferencias por grupos. Se presentó hipocloremia (< 92 mEq/L) en 95,2% de los pacientes; hipokalemia ($< 3,5$ mEq/L) en 18,1% e hipouricemia ($< 3,6$ mg/dL) en 44,2% de los pacientes, siendo las últimas 2 más frecuentes en el grupo muy severo. La os-

molaridad plasmática fue medida en el 64% de la cohorte. El promedio fue de 254 mOsm/Kg. Se midió UNa^+ al 68% de la cohorte, siendo mayor a 20 mEq/L en 69,6%. La osmolaridad urinaria promedio en los pacientes medidos (66%) fue de 390 mOsm/Kg, sin diferencias entre ambos grupos. Se midió la TSH a 69% de la cohorte, siendo mayor a 10 en 10,5%, sin diferencias entre ambos grupos. No hubo pacientes con coma mixedematoso (Tabla 2).

En cuanto al tratamiento, el 29,9% fueron sometidos sólo a restricción hídrica, siendo el sodio promedio al alta de 133,0 mEq/L; el 55,0% recibió solución salina isotónica, logrando un Na^+ al alta de 134,0 mEq/L. Se usó furosemida en 17,6% de los pacientes y albúmina en 8,8%, sin diferencias por nivel de natremia. Se trataron con sodio hipertónico el 33,9% de los pacientes, siendo más frecuente en las hiponatremias muy severas (Tabla 3).

En cuanto a la respuesta terapéutica, 14,1% de los pacientes no tuvieron respuesta (Na^+ final promedio 125,8 mEq/L); 49% una respuesta parcial (132,6 mEq/L), y 36,9% una respuesta total (139,1 mEq/L). El sodio plasmático promedio al alta fue de 134,1 mEq/L, sin diferencias entre ambos grupos (Tabla 3). Los pacientes que respondieron más a la terapia tuvieron más uso de tiazidas, ARA II, e insuficiencia renal al ingreso, así como terapia con solución salina isotónica. Los pacientes que respondieron menos a la terapia tuvieron más edema y cirrosis, VEC aumentado y valores más bajos de nitrógeno ureico y creatinina al ingreso, con una tendencia a menor respuesta en pacientes usuarios de opiáceos (Tabla 4).

La mortalidad global de la cohorte durante la hospitalización fue del 10,1%, sin diferencias entre ambos grupos. Los pacientes que sobrevivieron presentaron más náuseas, vómitos, uso de tiazidas y ARA II al ingreso. Además, recibieron más soluciones salinas isotónicas e hipertónicas, mientras que en los fallecidos fue más frecuente la cirrosis, recibieron más albúmina, respondieron más a la terapia y tuvieron creatinina de ingreso más baja y sodio final más alto. Ningún paciente con insuficiencia suprarrenal falleció (Tabla 5).

Tabla 1. Sintomatología, condiciones mórbidas y uso de fármacos en la cohorte.

Variable	Cohorte total	115-125 mEq/L	<115 mEq/L	p
Cefalea	(44/398) 11,1%	(31/275) 11,3%	(13/123) 10,6%	0,83
Náuseas	(102/398) 25,6%	(63/275) 22,9%	(39/123) 31,7%	0,06
Vómitos	(102/398) 25,6%	(64/275) 23,3%	(38/123) 30,9%	0,10
Compromiso de conciencia	(188/398) 47,2%	(126/275) 45,8%	(62/123) 50,4%	0,39
Convulsiones	(14/398) 3,5%	(7/275) 2,5%	(7/123) 5,7%	0,11
Edema	(67/398) 16,8%	(49/275) 17,8%	(18/123) 14,6%	0,43
Cáncer	(89/398) 22,4%	(68/275) 24,7%	(21/123) 17,1%	0,09
Insuficiencia cardíaca	(45/398) 11,3%	(31/275) 11,3%	(14/123) 11,4%	0,97
Cirrosis	(58/398) 14,5%	(48/275) 17,5%	(10/123) 8,1%	0,015
Sd, Nefrótico	(6/398) 1,5%	(4/275) 1,5%	(2/123) 1,6%	0,89
Neumonía	(47/398) 11,8%	(31/275) 11,3%	(16/123) 13,0%	0,62
Infección SNC	(4/398) 1%	(3/275) 1,1%	(1/123) 0,8%	0,65
Insuficiencia renal	(128/398) 32,2%	(100/275) 36,4%	(28/123) 22,8%	0,007
Diarrea	(56/398) 14,1%	(41/275) 14,9%	(15/123) 12,2%	0,47
Dolor intenso	(122/398) 30,7%	(87/275) 31,6%	(35/123) 28,5%	0,53
Uso IBP	(144/398) 36,2%	(100/275) 36,4%	(44/123) 35,8%	0,91
Uso de tiazidas	(84/398) 21,1%	(56/275) 20,4%	(28/123) 22,8%	0,59
Uso ARA II	(128/398) 32,2%	(89/275) 32,4%	(39/123) 32,0%	0,89
Uso IECA	(42/398) 10,6%	(29/275) 10,5%	(13/123) 10,6%	0,99
Uso ISRS	(57/398) 14,3%	(32/275) 11,6%	(25/123) 20,3%	0,02
Uso opiáceos	(32/398) 8,0%	(22/275) 8,0%	(10/123) 8,1%	0,97

Tabla 2. VEC y datos de laboratorio de la cohorte.

Variable	Cohorte total (n= 398)	115-125 mEq/L (n= 275)	<115 mEq/L (n= 123)	p
Na+ promedio al ingreso (mEq/L)	116,5 [95-125]	118,9 [116-125]	111,8 [95-120]	NA
HipoNa+ con VEC aumentado	(87/398) 21,9%	(67/275) 24,4%	(20/123) 16,3%	0,07
HipoNa+ SIADH	(110/398) 27,6%	(77/275) 28,0%	(33/123) 26,8%	0,80
HipoNa+ con VEC disminuido	(190/398) 47,7%	(123/275) 44,7%	(67/123) 54,5%	0,08
Hipocortisolismo	(11/398) 2,8%	(8/275) 2,9%	(3/123) 2,4%	0,79
Hipokalemia	(72/398) 18,1%	(38/275) 13,8%	(34/123) 27,6%	0,001
Hipocloremia	(379/398) 95,2%	(259/275) 94,2%	(120/123) 97,6%	0,14
Nitrógeno ureico (mg/dL)	29,45 [2-163]	30,1 [2-163]	27,8 [3,3-155]	0,43
Creatinina (mg/dL)	1,56 [0,17-20]	1,61 [0,17-20,7]	1,44 [0,23-15,9]	0,42
Hipouricemia	(176/398) 44,2%	(112/275) 40,7%	(64/123) 52,0%	0,03
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg)	(n= 274) 254 [153-380]	(n= 194) 256 [153-311]	(n= 80) 249 [216-380]	NA
Osmolaridad Urinaria (mOsm/Kg)	(n= 264) 390 [98-958]	(n= 179) 396 [98-958]	(n= 85) 375,6 [110-833]	0,34
Na+urinario >20 (mEq/L/ Total medidos	(188/270) 69,6%	(126/182) 69,2%	(62/88) 70,5%	0,83

[]: Mínimo-Máximo. Na+: No aplica.

Tabla 3. Respuesta de la cohorte a la terapia.

Variable	Cohorte total (398)	115-125 mEq/L (275)	<115 mEq/L (123)	P*
Sometidos sólo a Restricción hídrica	(118/398) 29,6%	(80/275) 29,1%	(38/123) 30,9%	0,71
Na+ al alta (mEq/L)	133,0 [123-143]	133,1 [123-145]	132,8 [124-142]	
Sometidos a aporte de solución salina hipertónica	(135/398) 33,9%	(77/275) 28,0%	(58/123) 47,2%	<0,0001
Na+ al alta (mEq/L)	134,0 [104-150]	134,2 [124-144]	133,6 [104-150]	
Sometidos a aporte de solución salina Isotónica	(219/398) 55,0%	(150/275) 54,6%	(69/123) 56,1%	0,75
Na+ al alta (mEq/L)	134,0 [118-152]	134,2 [118-144]	133,6 [121-152]	
Sometidos a albúmina	(35/398) 8,8%	(25/275) 9,1%	(10/123) 8,1%	0,96
Na+ al alta (mEq/L)	133,9 [123-155]	134,3 [123-153]	133 [124-150]	
Sometidos a furosemida	(70/398) 17,6%	(51/275) 18,5%	(19/123) 15,4%	0,45
Na+ al alta (mEq/L)	(134,0 [123-150])	133,5 [123-144]	134,1 [126-150]	
Respuesta total a terapia (Na+>134)	(147/398) 36,9%	(104/275) 37,8%	(43/123) 35,0%	0,58
Na+ al alta (mEq/L)	139,1 [135-166]	139,3 [135-166]	138,7 [135-152]	
Respuesta parcial a terapia (Na+ 130-134)	(195/398) 49,0%	(136/275) 49,5%	(59/123) 48,0%	0,78
Na+ al alta (mEq/L)	132,6 [130-134]	132,6 [130-134]	132,7 [130-134]	
Sin respuesta a la terapia (Na+ <130)	(56/398) 14,1%	(35/275) 12,7%	(21/123) 17,1%	0,24
Na+ al alta (mEq/L)	125,8 [104-129]	126,0 [118-129]	125,7 [104-129]	
Sodio al alta (mEq/L)	134,1 [104-166]	134,3 [118-166]	133,6 [104-152]	0,24
Mortalidad	(40/398) 10,1%	(26/275) 9,5 %	(14/123) 11,4%	0,55

[]: Min-Max. * p para N de pacientes sometidos a la terapia o a la respuesta a la terapia, no al valor de sodio final.

Tabla 4. Comparación de variables con significancia estadística entre pacientes con respuesta parcial o total y sin respuesta al tratamiento de la hiponatremia.

Variable	Con Respuesta total o parcial a tratamiento (Na+ alta \geq130)	Sin respuesta a tratamiento (Na+ alta <130)	p
Edema	(51/342) 14,9%	(16/56) 28,6%	0,01
Cirrosis	(44/342) 12,9%	(14/56) 25,0%	0,01
Insuficiencia renal	(118/342) 34,5%	(10/56) 17,9%	0,01
Uso ARA II	(122/342) 35,7%	(6/56) 10,7%	0,002
Uso tiazidas	(78/342) 22,8%	(6/56) 10,7%	0,04
HipoNa+ VEC aumentado	(68/342) 19,9%	(19/56) 33,9%	0,02
Creatinina (mg/dL)	1,64 [0,17-20,7]	1,1 [0,23-7,29]	0,005
Nitrógeno ureico (mg/dL)	(n= 342)	(n= 56)	0,03
	30,3 [2-163]	24,1 [6-96]	
Paciente sometido a aporte de solución salina	(196/342) 57,3%	(23/56) 41,1%	0,02
Isotónica/Na+ al alta	134,2 [130-144]	126,7 [118-129]	

[]: Min-Max.

Tabla 5. Comparación entre pacientes con respuesta total o parcial vs sin respuesta en cuanto a exámenes de laboratorio.

Variable	Con Respuesta total o parcial (Na ⁺ alta \geq 130)	Sin respuesta (Na ⁺ alta <130)	p
Sodio promedio al ingreso mEq/L	(n= 342) 116,64 [95-125]	(n= 56) 116,2 [104-124]	0,51
HipoNa ⁺ VEC aumentado	(68/342) 19,9%	(19/56) 33,9%	0,02
HipoNa ⁺ SIADH	(96/342) 28,1%	(14/56) 25,0%	0,63
HipoNa ⁺ VEC disminuido	(168/342) 49,1%	(22/56) 39,3%	0,17
Hipocortisolimo	(10/342) 2,9%	(1/56) 1,8%	0,63
Hipokalemia	(64/342) 18,7%	(8/56) 14,3%	0,42
Hipocloremia	(323/342) 94,4%	(56/56) 100%	0,07
Nitrógeno ureico (mg/dL)	(n= 342) 30,3 [2-163]	(n= 56) 24,1 [6-96]	0,03
Creatinina promedio (mg/dL) [Min-Max]	(n= 342) 1,64 [0,17-20,7]	(n= 56) 1,1 [0,23-7,29]	0,005
Hipouricemia	(150/342) 43,9%	(26/56) 46,4%	0,55
Osmolaridad plasmática (mOsm/kg)	(n= 232) 254 [153-380]	(n= 42) 253 [216-305]	0,86
Osmolaridad urinaria (mOsm/kg)	(n= 224) 391 [98-958]	(n= 40) 380 [118-904]	0,7
Na ⁺ urinario >20 mEq/L/ Total medidos	(167/233) 71,7%	(21/37) 56,8%	0,06

Discusión

Casi un tercio de la cohorte correspondió a hiponatremias muy severas. La edad promedio de 71 años fue bastante menor que la descrita por Shapiro (82,1), sin embargo, la distribución por sexo fue igual (70% mujeres). El 47,9% de nuestras hiponatremias fueron en pacientes con VEC contraído, mucho más que lo reportado en las series de Rudnay y Correia (Correia reportó hiponatremias ≤ 125 y Rudnay ≤ 130 mEq/L)^{1,3}. La presencia de compromiso de conciencia y de convulsiones fue menor a la observada en el estudio de Aegisdottir (sodio promedio 104 mEq/L) donde se encontró compromiso de conciencia en 81,9% y convulsiones en 7,2%, lo cual era esperable dado la magnitud de la hiponatremia (Más extremas) y a que se trataba de pacientes con desmielinización osmótica⁷. En este sentido, cabe destacar que no se realizó de rutina una tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro a nuestros pacientes para evaluar el grado de edema cerebral asociado. El hecho de que las náuseas y los vómitos fueran menos frecuentes en los fallecidos puede guardar relación con la cronicidad de la hiponatremia en ellos (por ejemplo, cirrosis). El uso de ISRS fue más frecuente en el grupo muy severo, lo cual se podría explicar por un estímulo más intenso de secreción de hormona antidiurética (ADH), o a una mayor sensibilidad renal a la ADH inducido por estas drogas⁸. En el estudio de Aegisdottir la prevalencia de hipokalemia fue de 67,5%, muy superior a la nuestra⁷. El mayor desarrollo de hipokalemia a mayor grado de hiponatremia podría explicarse por una mayor contracción del VEC conducente a un hiperaldosteronismo secundario. El mayor desarrollo de hipouricemia en los muy severos podría ser dilucional o secundario a un mayor uso de suero hipertónico en ese grupo, lo cual arrastra agua al extracelular induciendo más hipouricemia.

La cirrosis y la insuficiencia renal fueron más frecuentes en el grupo severo, lo cual podría deberse a que estos pacientes se encuentran en un estado de hiponatremia crónica poco sintomática y consultan precozmente frente a cuadros agudos que los descompensan (Encefalopatía, peritonitis, hemorragia digestiva, síndrome urémico, sobrecarga

de volumen, etc.), no alcanzando una activación tan potente ni sostenida de la ADH. La mayor incidencia de insuficiencia renal en ese mismo grupo podría deberse a una menor capacidad de concentración urinaria en este tipo de pacientes^{9,10}.

El 2,8% de los pacientes con hipocortisolismo encontrado en la cohorte nos obliga a considerar esta etiología en pacientes con hiponatremias severas.

El mayor uso de solución salina hipertónica en el grupo muy severo es esperable dado la severidad de la hiponatremia y de sus síntomas.

La mortalidad en nuestra cohorte fue inferior a la reportada por Shapiro y Correa, lo cual se podría explicar por una menor edad promedio de nuestra serie (Correia 80, Shapiro 82 años promedio). Al igual que en el estudio de Shapiro, la mortalidad no se asoció a la severidad de la hiponatremia. El uso de tiazidas en nuestra serie fue similar a la reportada por Shapiro (20% vs 24%) al igual que la presencia de compromiso de conciencia (49% vs 54%). Es esperable que por el grado de hiponatremia estudiado la presencia de compromiso de conciencia haya sido tan frecuente.

La menor respuesta a la terapia en pacientes con edema, cirrosis y VEC aumentado puede deberse a la fisiopatología misma de ellos (activación permanente de ADH). La tendencia a una menor respuesta en pacientes con opiáceos podría deberse a activación intensa de ADH por los opiáceos o por el mismo dolor de base^{11,12}. Los pacientes con Insuficiencia renal, uso de tiazidas, ARA II y aquellos que recibieron soluciones salinas isotónicas tuvieron más respuesta a la terapia, lo cual habla de la reversibilidad de la condición de base, a diferencia de los pacientes con cirrosis y con VEC aumentado.

El hecho de que las náuseas, los vómitos, el antecedente de uso de tiazidas y de ARA II, y el manejo con soluciones salinas iso e hipertónicas fueran más frecuentes en los pacientes que sobrevivieron podría explicarse porque una parte importante de la recuperación de la natremia depende de la suspensión de esos fármacos y del aporte de soluciones salinas, y no de una condición fisiopatológicamente irreversible de

base, como puede ser la cirrosis. La asociación entre la cirrosis y una mayor mortalidad no es de extrañar dado que la hiponatremia es un factor de riesgo conocido de mortalidad en estos pacientes¹³. La restricción de volumen y el mayor uso de albúmina en fallecidos puede deberse a que en este grupo se concentraron los pacientes con cirrosis y con VEC aumentado. La mayor tasa de respuesta en los fallecidos, así como el sodio final más alto puede deberse a que la mortalidad de ellos está dada más por la condición de base que por la reversibilidad de la hiponatremia.

Conclusión

De los fármacos asociados a hiponatremias, los ISRS fueron los que más se asociaron a hiponatremias muy severas. Los pacientes con cirrosis e insuficiencia renal fueron menos frecuentes en el grupo muy severo, sin embargo, la cirrosis se asoció a una mayor mortalidad lo cual se conduce con el aumento de mortalidad que le impone la hiponatremia a los cirróticos. Los pacientes cirróticos y con VEC aumentado se asociaron a una menor respuesta a la terapia, por el contrario, los usuarios de tiazidas y ARA II tuvieron una mayor respuesta a la terapia y una menor mortalidad. La insuficiencia suprarrenal no parece ser un factor de mal pronóstico. La mortalidad no se asoció al grado de hiponatremia de ingreso. Este estudio puede partir como un generador de hipótesis para estudios prospectivos de hiponatremia en pacientes hospitalizados.

Referencias

1. Correia L, Ferreira R, Correia I, Lebre A, Carda J, Monteiro R, et al. Severe hyponatremia in older patients at admission in an internal medicine department. *Arch Gerontol Geriatr.* 2014; 59(3): 642-647.
2. Shapiro D, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J.* 2010; 40(8): 574-580.
3. Rudnay M, Lazúrová I. Prevalence of hyponatremia in patients on department of internal medicine. *Vnitr Lek.* 2013; 59(10): 876-879.
4. Gankam-Kengne F, Ayers C, Khera A, de Lemos J, Maalouf NM. Mild hyponatremia is associated with an increased risk of death in an ambulatory setting. *Kidney Int.* 2013; 83(4): 700-706.
5. Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: Results from NHANES. *Am J Med.* 2013; 126(12): 1127-1137.
6. Quigley N, Garneau A, Haydock L, Isenring P. Extreme Hyponatremia Complicated by Osmotic Demyelination in a Previously Healthy Young Individual. *Can J Kidney Health Diseases* 2022; 9: 1-6.
7. Aegisdottir H, Cooray C, Wirdefeldt K, Piehl F, Sveinsson O. Incidence of osmotic demyelination syndrome in Sweden: A nationwide study. *Acta Neurol Scand.* 2019; 140(5): 342-349.
8. Mannesse C, Jansen P, Van Marum R, Sival R, Kok R, Haffmans P, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Maturitas.* 2013; 76(4): 357-363.
9. Alukal J, John S, Thuluvath P. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. *Am J Gastroenterol.* 2020; 115(11): 1775-1785.
10. Zhang R, Wang S, Zhang M, Cui L. Hyponatremia in patients with chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017; 21(1): 3-10.
11. Langfeldt L, Cooley M. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in malignancy: Review and implications for nursing management. *Clin J Oncol Nurs.* 2003; 7(4): 425-430.
12. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144.
13. Kim W, Biggins S, Kremers W, Wiesner R, Kamath P, Benson J, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med.* 2008; 359(10): 1018-1026.