nefrología
Revista de la Sociedad Española de Nefrología
www.revistanefrologia.com

Original

Hiponatremia, mortalidad y hemodiálisis: una asociación no explicada

Rafael Pérez-García[a,*], *Inés Palomares*[b], *José Ignacio Merello*[b], *Rosa Ramos*[b], *Francisco Maduell*[c], *Manolo Molina*[d], *Pedro Aljama*[e] y *Daniele Marcelli*[f], *en representación del grupo ORD*[◊]

[a] *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor, Madrid, España*
[b] *NephroCare Medical Management, Fresenius Medical Care, Madrid, España*
[c] *Departamento de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*
[d] *Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Santa Lucía, Cartagena (Murcia), España*
[e] *Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España*
[f] *NephroCare Coordination, Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Alemania*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 22 de enero de 2015
Aceptado el 12 de octubre de 2015
On-line el 3 de diciembre de 2015

Palabras clave:
Natremia
Hemodiálisis
Mortalidad
Hiponatremia
Diabetes

RESUMEN

Introducción: Al igual que en la población general, en los pacientes en hemodiálisis (HD), la hiponatremia también se asocia a mayor riesgo de muerte. El objetivo de este trabajo es estudiar en la población en HD la relación entre natremia y mortalidad. Definir hiponatremia en HD y determinar qué peculiaridades tienen los pacientes hiponatrémicos en relación con aspectos antropométricos, analíticos, dialíticos y de hidratación, mediante bioimpedancia.
Metodos: Estudio observacional, descriptivo, de una cohorte de pacientes incidentes en HD. La variable independiente fue la media de las natremias medidas en los 6 primeros meses en HD.
Resultados: Se incluyó a 4.153 pacientes. La edad media era de 64,7 años y predominaban los hombres con un 64,2%. Un 34,8% eran diabéticos. El tiempo medio de seguimiento fue 21,48 (DE) (1,31) meses. Las natremias tenían una distribución normal, con una media (DE) de 138,46 (2,7) mEq/l. Las variables que presentan diferencias significativas en función de los cuartiles de natremia son: peso, diabetes, presión arterial sistólica, ganancia de peso interdialítica, ultrafiltración total, glucemia, albúmina y creatinina séricas y tipo de acceso vascular y de HD.

El índice de masa magra (LTI) en los pacientes con hiponatremia, Q1 (135 mEq/l), fue significativamente más bajo que el del resto de pacientes. Los pacientes con una natremia menor de 136 mEq/l tienen un riesgo independiente de mortalidad mayor que el resto (OR = 1,62) (análisis de regresión de Cox).

* *Autor para correspondencia.*
Correos electrónicos: rperezga@salud.madrid.org, rperezgarcia@senefro.org (R. Pérez-García).
◊ Grupo ORD: Optimizando Resultados en Diálisis. Grupo promovido por Fresenius Medical Care de España.
http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.005
0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Conclusiones: Los pacientes en HD con hiponatremia tienen mal pronóstico y presentan desnutrición o sobrecarga de volumen.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Hyponatraemia, mortality and haemodialysis: An unexplained association

Keywords:
Serum sodium
Haemodialysis
Mortality
Hyponatraemia
Diabetes

A B S T R A C T

Background: As in the general population, in patients on haemodialysis (HD) hyponatraemia is associated with higher mortality risk. The objective of this article was to study the relationship between predialysis serum sodium (sNa) and mortality in an HD population. We also intended to define hyponatraemia and determine the characteristics of hyponatraemic patients in terms of anthropometric data, analytical features, dialysis measurements and hydration (bioimpedance).

Methods: Observational, descriptive study of a cohort of HD incident patients. The independent variable was the mean of each patient's sNa analysed during their first 6 months on HD.

Results: A total of 4,153 patients were included in the study. Mean age was 64.7 years; 65.2% of the patients were male and 35% were diabetics. Mean follow-up time was 21.48 (SD) (1.31) months. sNa had a normal distribution, with a mean (SD) = 138.46 (2.7) mEq/l. Body weight, diabetes mellitus, systolic blood pressure, interdialytic weight gain, total ultrafiltration, serum glucose, albumin and creatinine, vascular access and haemodialysis type, acquire significant differences between sodium quartiles. Lean tissue index (LTI) in patients with low serum sodium, Q1 (135 mEq/l), was significantly lower than the LTI of patients from the other serum sodium quartiles. Patients with sNa < 136 mEq/l had a higher independent mortality risk (OR = 1.62) (Cox regression analysis).

Conclusions: HD patients with hyponatraemia patients have a poor prognosis and present malnutrition or fluid overload.

© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Introducción

La hiponatremia, concentración de sodio (Na) sérico menor de 135 mmol/l, es un trastorno electrolítico frecuente que se asocia a una mayor mortalidad en la población general[1–3]. Este peor pronóstico asociado a la hiponatremia es más acusado en ciertas poblaciones: mujeres, pacientes posquirúrgicos, cirróticos y con insuficiencia cardiaca[4–6], y se mantiene incluso en personas con hiponatremia considerada como moderada, 130-134 mEql/l[2].

Ciertos pacientes con enfermedad renal crónica, estadio 5D (ERC5D), en programa de hemodiálisis (HD), presentan hiponatremia. El papel que juegan los riñones en la prevención de la hiponatremia, en la población general, en pacientes con ERC5D, tiende a desaparecer, en relación con la pérdida de la función renal residual (FRR). En estos enfermos, el balance de Na y agua que se produce durante las sesiones de diálisis aparece como un nuevo factor en el desarrollo y mantenimiento de la hiponatremia.

Al igual que en la población general, en los pacientes en HD, la hiponatremia también se asocia a mayor riesgo de muerte[7–12]. Esos estudios encuentran que las natremias prehemodiálisis bajas se asocian a diabetes, enfermedades neurológicas y psiquiátricas, mayor ganancia de peso interdiálisis (GPID) y mayor ultrafiltración (UF). La relación de las natremias con la mortalidad se mantiene teniendo en cuenta la evolución de las natremias en el tiempo[7].

En pacientes en HD, no está claro si la relación hiponatemia/mortalidad, es causa-efecto o se explica por algún cofactor asociado. Está claramente demostrada la asociación entre hiponatremia y el deterioro de las funciones cerebrales[6,13]. De hecho, la hiponatremia puede actuar como un tóxico cerebral directo, provocando encefalopatía. Al mismo tiempo, existen situaciones en las que la asociación hiponatremia/mortalidad es aún mayor, como ocurre en la cirrosis o en la insuficiencia cardiaca y que también son más prevalentes en los pacientes en HD[14]. De todas formas, la hiponatremia en HD no tiene por qué ser igual que a la que aparece en la población general.

El objetivo de este trabajo fue estudiar en la población española en HD la relación entre natremia y mortalidad. Definir hiponatremia en HD y determinar qué peculiaridades tienen los pacientes hiponatrémicos en relación con aspectos antropométricos, analíticos, dialíticos y de composición corporal mediante bioimpedancia.

Material y métodos

Estudio observacional, descriptivo, de la cohorte de pacientes incidentes en HD en las clínicas de Fresenius Medical Care en España (FME), realizado entre los años 2009 y 2012. Se describen datos epidemiológicos: características demográficas, antecedentes personales y de comorbilidad, características de las diálisis y del acceso vascular, datos de laboratorio y los datos de su evolución, durante el seguimiento (véase listado de variables de interés). La variable independiente es el valor medio de las natremias prediálisis analizadas en los primeros 6 meses de estancia en HD.

Población estudiada

La población incluye a todos los paciente incidentes en HD en las clínicas de FME entre enero del 2009 y septiembre del 2012 y con al menos 6 meses de permanencia en HD. Se reclutó a todos los pacientes incidentes desde enero de 2009 hasta septiembre de 2012 registrados en la base de datos European Clinical Data Base de Fresenius Medical Care (EuCliD). La primera fecha de admisión registrada fue el 2/1/2009 y la última, el 1/9/2012. Se contabilizaron todas las causas de pérdidas de seguimiento, incluyendo: trasplante renal funcionante, transferencia a diálisis peritoneal, traslado a otro centro, fallecimiento (tanto los pacientes que fallecieron bajo la responsabilidad del centro de diálisis como los fallecidos durante ingresos hospitalarios o los que se trasladaron y murieron en los 3 meses siguientes), entre otras causas. Los pacientes incluidos en el estudio procedían de 63 centros de HD de FME, repartidos por todo el territorio español.

Criterio de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: pacientes incidentes en HD en las clínicas FME; mayores de 18 años; registrados en EuCliD® (con consentimiento informado); seguimiento mayor de 6 meses en HD; con determinación de la natremia basal y promedio de los primeros 6 meses.

Como único criterio de exclusión se considera el no haber firmado el consentimiento informado en EuCliD®.

Base de datos EuCliD®

La base de datos se elaboró a partir de los datos de los pacientes incluidos en EuCliD®. EuCliD® es una herramienta de información desarrollada para monitorizar el tratamiento de los pacientes tratados en las clínicas de Fresenius en Europa, Medio Oriente, África y América Latina[15,16]. Los datos del tratamiento de diálisis (tanto HD como diálisis peritoneal), incluida la medicación recibida durante el tratamiento y en domicilio, así como las incidencias y comorbilidades, se registran de manera prospectiva.

Esta base de datos se ha utilizado para otros estudios epidemiológicos previos[17,18]. A todos los pacientes incluidos en el registro EuCliD® se les requiere un consentimiento informado para la utilización de los datos conforme a las normas de la Agencia de Protección de Datos. Su utilización se ha descrito en un trabajo previo[17].

Variables del EuCliD® utilizadas en este estudio

Edad al comienzo de HD, género, tiempo en HD, etiología de la ERC, antecedentes de diabetes y de insuficiencia cardiaca, peso seco (promedio 6 meses), estatura, tipo de HD (HD/HDF), tipo de acceso vascular (AV) (fístula arteriovenosa o catéter), presión arterial sistólica (PAS) pre-HD (promedio 6 meses), presión arterial diastólica (PAD) pre-HD (promedio 6 meses), determinaciones analíticas pre diálisis: Na, K, Cl, bicarbonato todos ellos en mEq/l y glucemia, albúmina, creatinina, urea en mg/dl; datos de las diálisis: UF; GPID; concentración de Na y de bicarbonato en el líquido de diálisis (LD); eKtV (promedio 6 meses). La natremia se ha determinado mediante potenciometría indirecta.

Medidas de bioimpedancia por multifrecuencia (BCM®, Fresenius) realizadas prediálisis según protocolo habitual. Se recogieron: peso prediálisis, hiperhidratación (OH), volumen extracelular (VEC) y volumen intracelular (VIC). Se calculó la sobrehidratación relativa (OH/VEC × 100) %, VEC/VIC, porcentaje de VEC (VEC × 100/peso prediálisis) y porcentaje de VIC (VIC × 100/peso prediálisis). Se analizan los resultados de las bioimpedancias que coincidieron con las analíticas estudiadas.

Hiponatremia

Se ha considerado hiponatremia las natremias iguales o inferiores a 136 mEq/l de media del primer semestre en HD. Este valor coincide con el límite alto del rango del cuartil inferior de las natremias de este estudio. Como se observa en los resultados es en este cuartil inferior donde se dispara el riesgo de muerte respecto a las otras natremias. También coincide con el punto de corte adoptado en otros trabajos similares[7–12].

Evolución

Se consideró como tiempo de seguimiento el transcurrido desde el comienzo del seguimiento, inclusión en diálisis, hasta la fecha de salida. En cada paciente, se registró como fecha de salida del estudio la del fallecimiento, trasplante, traslado, interrupción del tratamiento u otras pérdidas de seguimiento, o la del cierre del estudio, en su defecto.

En el fallecimiento, se incluían tanto aquellos casos de pacientes que fallecieron estando bajo la responsabilidad del centro de diálisis como aquellos que lo hicieron durante ingresos hospitalarios o los que se trasladaron y murieron en los 3 meses siguientes.

Se recogieron como causas de la muerte: cardiovascular (CV), muerte súbita o en domicilio, infecciosa, tumoral y otras.

Estadística

Las variables cualitativas se muestran como porcentajes y las variables cuantitativas como media (y desviación típica). Las natremias por centros seguían una distribución normal. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado y el test t-Student o análisis de varianza para las continuas. Se han estudiado correlaciones bivariadas (coeficiente de correlación de Pearson) entre la natremia y otras

Tabla 1 – Datos de los pacientes, diálisis y analíticas de los 4.153 pacientes incidentes en hemodiálisis

Paciente	Media	DE
Edad, años	64,7	15,1
Diabetes mellitus, %	34,8	
Insuficiencia cardiaca congestiva, %	11,4	
Acceso vascular, % fístulas	63,2	
Mujeres, %	35,8	
IMC, kg/m^2	26,4	5,2
Peso post-HD, kg	70,2	14,7
Presión arterial sistólica, mmHg	136,2	17,6
Presión arterial diastólica, mmHg	69,2	10,7
Diálisis	**Media**	**DE**
eKt/V	1,4	0,3
HDF, %	35,1	
Sodio líquido diálisis, mEq/l	139,1	1,2
Bicarbonato líquido diálisis, mEq/l	34,8	1,0
Ganancia de peso interdiálisis, kg	1,8	1,2
Ultrafiltración total, L	1,7	0,6
Resultados de laboratorio	**Media**	**DE**
Glucosa, mg/dL	125,6	65,8
Bicarbonato, mEq/l	22,50	3,1
Cloro, mEq/l	101,5	4,0
Potasio, mEq/l	4,9	0,8
Urea, mg/dL	122,4	35,6
Creatinina, mg/dL	7,2	2,4
Calcio total, mg/dL	8,9	0,6
Albúmina g/dL	3,7	0,4

DE: desviación estándar o típica; HD: hemodiálisis; HDF: hemodiafiltración (*HDF online*/total HD %); IMC: índice de masa corporal.

variables bioquímicas. Se han estudiado las curvas de supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) y la prueba de log-rank para compararlas.

Las proporciones de riesgo (*hazards ratios* [HR]) no ajustadas fueron evaluadas mediante modelos de riesgos proporcionales sin ajustar. Los HR ajustados se estimaron por la adición de covariables (tabla 4). Se calcularon los HR mediante regresión de Cox, individualmente para cada variable (univariado), y ajustados con el resto de las variables y estratificado a pacientes no diabéticos (multivariante). Se realizó una regresión de Cox multivariante para identificar los factores predictores de mortalidad, incluyendo la hiponatremia como potencial factor de riesgo y estratificando a la población no diabética. Los intervalos de confianza fueron calculados al 95%. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$. El análisis se realizó con el programa informático SPSS versión 19 (SPSS Inc. Chicago IL, EE. UU.).

Resultados

Características de la población

Se incluyó en el estudio a 4.153 pacientes incidentes en HD. En la tabla 1, se describen sus características demográficas. La edad media era de 64,7 años y predominaban los hombres con un 64,2%. Un 34,8% eran diabéticos. El 99% de los pacientes eran caucasianos.

Tabla 2 – Mortalidad durante el seguimiento, no ajustada y expresada como porcentaje, para cada cuartil de natremia

Cuartiles de natremia	N	Fallecidos, N (%)
C1	1.030	229 (22,20)
C2	1.075	187 (17,40)
C3	1.011	153 (15,10)
C4	1.037	155 (14,90)

Riesgo de muerte en función de los cuartiles de natremia (no ajustado)

Cuartiles de Na (sangre)	OR	IC	p
C1 vs. C2	1,35	1,09-1,68	0,003
C1 vs. C3	1,60	1,27-2,01	0,000
C1 vs. C4	1,62	1,29-2,03	0,000

Rangos de Na por cuartiles: C1 (120-136 mEq/l); C2 (137-138 mEq/l); C3 (>138-140 mEq/l); C4 (>140-148 mEq/l).

Características de las hemodiálisis y del acceso vascular

En la tabla 1, se describen los resultados de los parámetros de la diálisis estudiados. Un 35% de los pacientes estaban en hemodiafiltración en línea (HDF-OL). El Na medio utilizado en el LD era de 139,1 mEq/l, siendo la concentración media de bicarbonato de 34,8 mEq/l.

Controles analíticos

La distribución de la natremia media de cada paciente aparece en la figura 1. La distribución era normal o gaussiana; la media era de 138,46 (2,70) mEq/l. Cada paciente tenía una media de 3,2 medidas de natremia en los primeros 6 meses. La primera natremia medida en HD era similar a la media semestral, 138,58 (4,22) mEq/l, aunque la dispersión de los valores

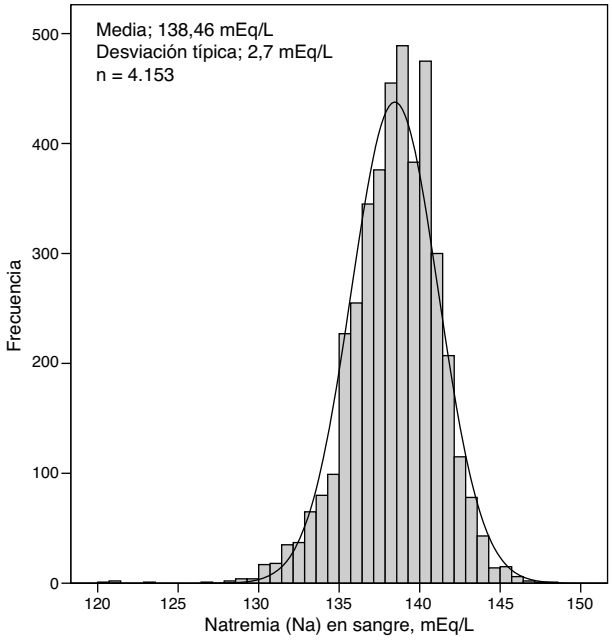


Figura 1 – Distribución de la natremia media de los primeros 6 meses en los 4.153 pacientes incidentes en HD.

Tabla 3 – Variables clínicas y analíticas estudiadas de acuerdo con los cuartiles de la natremia de los 4.153 pacientes incidentes en hemodiálisis

Cuartil de la natremia rango/media	C1 (120-136 mEq/l) 135 mEq/l N = 1.030	DE	C2 (137-138 mEq/l) 137 mEq/l N = 1.075	DE	C3 (>138-140 mEq/l) 139 mEq/l N = 1.011	DE	C4 (>140-148 mEq/l) 141 mEq/l N = 1.037	DE	p
Edad, años	64,74	14,78	64,70	15,42	64,22	15,34	65,03	14,98	NS
Mujeres, %	38		36		35		34		NS,
Peso post-HD kg	68,1	14,16	69,9	15,06	70,8	14,8	72,0	15,85	0,000
Diabetes, %	48		35		31		25		<0,001
ICC, %	12		12		12		9		NS
PAS mmHg	137,63	18,48	135,91	18,16	135,93	16,52	135,68	17,36	0,045
PAD mmHg	68,94	11,21	69,23	10,69	69,57	10,64	69,42	10,57	NS
GPID kg	1,93	0,68	1,80	0,66	1,73	0,72	1,68	0,71	0,000
UF L	1,89	0,67	1,77	0,67	1,7	0,71	1,64	0,71	0,000
Glucosa mg/dl	150,64	78,52	125,23	54,59	117,35	42,15	112,02	36,27	0,000
Albúmina g/dl	3,62	0,48	3,76	0,42	3,79	0,42	3,82	0,43	0,000
Creatinina mg/dl	6,83	2,47	7,06	2,35	7,33	2,33	7,48	2,42	0,000
AV, FAV %	59		64		66		64		<0,001
HDF-OL %	39		38		34		31		0,002
eKtV	1,4	0,49	1,4	0,28	1,38	0,28	1,37	0,28	NS
Sodio líquido de diálisis mEq/l	139,14	1,24	139,11	1,24	139,14	1,28	139,17	1,25	NS
Bicarbonato líquido de diálisis mEq/l	34,83	1,11	34,89	0,92	34,82	1,01	34,89	1,2	NS
Fallecen, %	22,2		17,4		15,1		14,9		<0,001

AV: acceso vascular; bicarbonato líquido diálisis: concentración de bicarbonato en el líquido de diálisis; DE: desviación estándar o típica; FAV: fístula arteriovenosa; GPID: ganancia de peso entre diálisis; HD: hemodiálisis; HDF-OL: hemodiafiltración en línea; ICC: antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva; NS: no significativo; PAS: presión arterial sistólica; sodio líquido diálisis: concentración de sodio en el líquido diálisis; UF total: ultrafiltración total.

era mayor. Los cuartiles de la natremia media de los 6 meses tenían los siguientes rangos: C1: 135 (120–136) n = 1.030; C2: 137 (137-138) n = 1.075; C3: 139 (>138-140) n = 1.011; C4: 141 (>140-148) n = 1.037.

En la tabla 1, se detallan el resto de los resultados analíticos obtenidos. La glucemia, albúmina y creatinina séricas pre-HD se correlacionaban con la natremia (p < 0,000). La relación albúmina/Na desaparecía en los pacientes con menor sobrecarga hídrica.

Evolución clínica

El tiempo medio de seguimiento fue de 21,48 (1,31) meses. A fecha 1/03/2013 seguían activos 2.139 pacientes. En el periodo controlado, 724 pacientes fallecieron. La causa principal de pérdida de seguimiento fue el trasplante renal, 608 en total; 87 pacientes interrumpieron el tratamiento voluntariamente y 595 fueron trasladados. El tiempo medio de supervivencia fue de 3,42 (0,24) años.

Supervivencia y natremia

La tasa de mortalidad bruta, según los cuartiles de la natremia, se describe en la tabla 2. La mortalidad bruta de los pacientes con Na bajo era del 22,2%, frente al 14,9% de las de los Na más altos. Los pacientes del cuartil inferior, C1, de la natremia tenían una mortalidad significativamente mayor que el resto: el OR entre C1 y C4 era de 1,62 (1,29-2,03). Para valorar si las natremias más altas implicaban peor pronóstico se dividió la población en deciles. Solo los 3 deciles inferiores tenían un OR > 1,5 y significativo respecto al riesgo de muerte del resto; el decil superior, con una natremia media de 142,8 mEq/l, no tenía un OR diferente a los deciles superiores a 136 mEq/l.

En la tabla 3, se describen los valores de las variables clínicas y analíticas estudiadas de acuerdo con los cuartiles de la natremia de los 4.153 pacientes. Las variables que muestran diferencias significativas en las natremias son: peso post-HD, diabetes, PAS, GPID, UF, glucemia, albuminemia, creatinina plasmática, AV y técnica de diálisis. Los pacientes que fallecían tenían una natremia media, durante el primer semestre, significativamente menor que los que seguían activos.

En las curvas de supervivencia, no ajustadas, se objetivan esas diferencias significativas entre los cuartiles de natremia (fig. 2). En la tabla 4, se aportan los datos de la regresión de Cox. Se describen las variables que influyen en la mortalidad de forma univariante, con sus OR e IC (análisis univariante), así como el análisis multivariante con las significativas, incluida la natremia. Las variables predictivas de riesgo de mortalidad independientes son la edad, el sexo, la PAS, la hiponatremia y el tipo de AV. No adquieren significación independiente la insuficiencia cardíaca, el Na ni el bicarbonato en el LD, ni la GPID. El análisis está corregido para la diabetes. Existen variables, entre las que se incluye el eKtV, los antecedentes de insuficiencia cardíaca y la técnica de diálisis, que interactúan entre ellas.

Estado de hidratación

En la tabla 5, se muestran los datos de bioimpedancia en una muestra menor del total de pacientes estudiados. En total 487

Tabla 4 – Análisis de regresión de Cox (mortalidad)

Variables en la ecuación	Univariado				Multivariado			
	HR	Sig.	95% IC		HR	Sig.	95% IC	
			Inferior	Superior			Inferior	Superior
Edad, años	1,05	<0,001	1,05	1,06	1,06	<0,001	1,05	1,07
Sexo, mujer vs. hombre	0,78	<0,001	0,66	0,93	1,66	<0,001	1,29	2,13
PAS, mmHg	0,98	<0,001	0,98	0,99	0,98	<0,001	0,98	0,99
Acceso vascular, Cat vs. FAV	2,17	<0,001	1,85	2,56	2,29	<0,001	1,81	2,89
Hiponatremia, <136 mEq/l	1,749	<0,001	1,43	2,13	1,98	<0,001	1,44	2,72
Diabetes mellitus	1,53	<0,001	1,3	1,8				
Insuficiencia cardiaca congestiva	1,99	<0,001	1,6	2,48	1,39	>0,05	0,97	1,99
GPID kg	0,84	<0,001	0,75	0,94	0,93	>0,05	0,54	1,58
Glucosa, mg/dL	1,00	<0,001	1	1,005	1,00	>0,05	0,99	1,01
Sodio/LD, mEq/l	>0,05							
HDF	>0,05							
Bicarbonato/LD, mEq/l	>0,05							
eKt/V	>0,05							
Constante					0,01	<0,001		

Cat: catéter; FAV: fístula arteriovenosa; GPID: ganancia de peso entre diálisis; HDF: hemodiafiltración *online*; LD: líquido de diálisis; PAS: presión arterial sistólica.
Regresión de Cox HR, riesgo proporcional individual para cada variable (univariado) y ajustado para el resto de las variables y estratificado para los pacientes no diabéticos (multivariado).

Tabla 5 – Datos de bioimpedancia espectroscópica de 487 HD de los pacientes y su relación con los cuartiles de natremia

N = 487 pacientes	C1	C2	C3	C4	p (ANOVA)
Sobrehidratación relativa %	11,1 ± 8,9	9,8 ± 8,7	10,0 ± 8,2	10,8 ± 8,7	>0,05
Índice de masa magra (LTI) kg/m^2	11,2 ± 2,4	12,1 ± 2,7	12,2 ± 2,6	11,7 ± 2,7	0,019
Índice de masa grasa (FTI) kg/m^2	13,7 ± 6,8	15,0 ± 6,4	13,9 ± 6,3	15,0 ± 8,4	>0,05
VEC/peso %	23	22	23	23	>0,05
VEC/VIC	1,02 ± 0,14	1,01 ± 0,13	0,99 ± 0,15	1,03 ± 0,13	>0,05

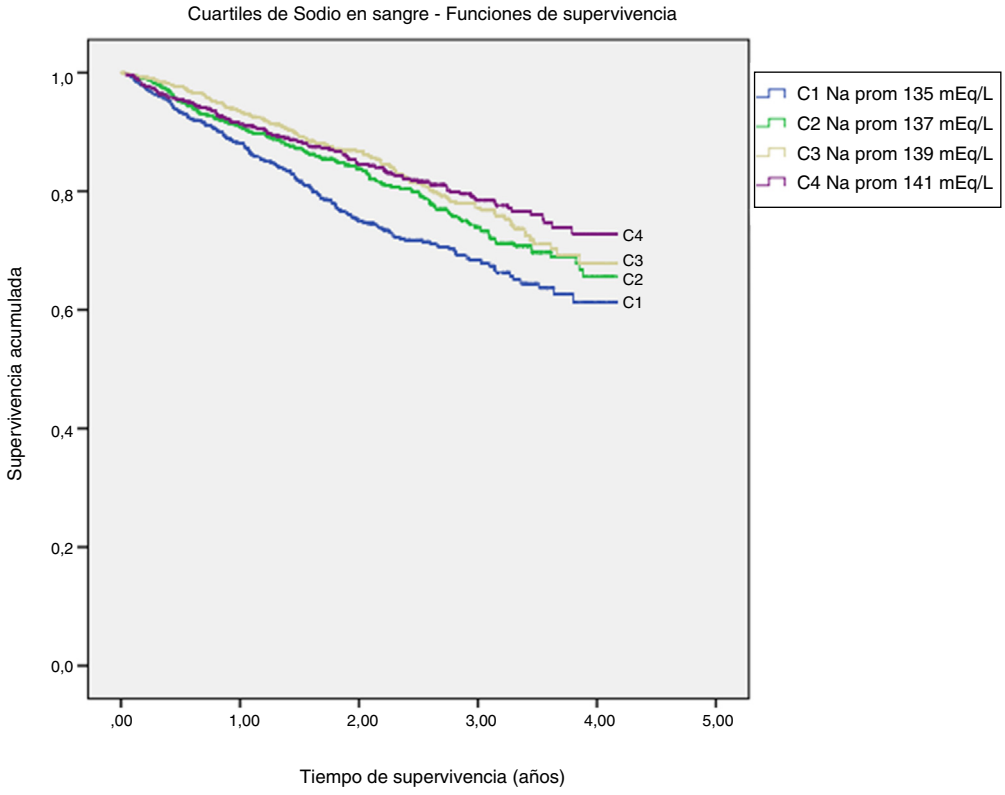
Sobrehidratación relativa OH/ECV %.
VEC: volumen extracelular; VIC: volumen intracelular.
Cuartiles de la natremia: C1 (120-136 mEq/l); C2 (137-138 mEq/l); C3 (>138-140 mEq/l); C4 (>140-148 mEq/l).

pacientes, a los que se les había realizado al menos una bioimpedancia durante los primeros 6 meses. La sobrehidratación relativa es diferente entre los cuartiles de natremia, pero las diferencias son del 1% y no hay diferencias entre C1 y C4. El LTI en pacientes con natremia baja, C1 (135 mEq/l) fue significativamente inferior que el LTI de los pacientes de los otros cuartiles de natremia.

Discusión

El principal hallazgo de este estudio es que los pacientes con natremias bajas, inferiores a 136 mEq/l, tienen un riesgo de muerte mayor que el resto de pacientes en HD. Este rango de natremias podría definir lo que debemos considerar como hiponatremia en HD, ligada a un pronóstico peor. Esto es válido, por lo menos, para una amplia población española de pacientes incidentes en HD. Existen resultados similares en estudios realizados en otros países[7–12], con rangos de natremias semejantes. En el presente estudio, el valor pronóstico de la hiponatremia en HD es independiente de otros factores pronóstico de esta serie: edad, género, diabetes, PAS y tipo de AV. Como se describe en un estudio previo[17], que engloba parcialmente la misma población estudiada aquí, no se trata de una población con una comorbilidad menor que la del resto de los pacientes españoles en diálisis. Los factores que inciden en la mortalidad en este estudio son comunes a los de esa serie[17], salvo la hiponatremia, no estudiada, y a los de otro estudio español que incluía también pacientes incidentes en HD[19]. En estudios europeos y americanos también aparecen esas variables como predictoras de mortalidad en los pacientes en HD[8,10–12]. No parece que la relación entre natremia y mortalidad en HD se ajuste a una curva en J, como sucede con otros parámetros bioquímicos; las natremias mayores no parecen asociarse a mayor riesgo de muerte ni en este ni en otros estudios[7–12].

En este estudio se ha utilizado la media de las natremias pre-HD analizadas durante 6 meses como variable principal. Las natremias medias de los primeros 6 meses no han sido diferentes a las natremias basales o iniciales. Esto se ha hecho así para evitar el posible efecto de la variabilidad de la natremia en el tiempo en cada paciente. En los estudios, ya mencionados, que relacionan la natremia con la mortalidad en HD[7–12], el valor de Na plasmático elegido como valor predictivo fue distinto: natremia en el momento de inclusión (valor único) o natremia media (de 3 meses o de un año). Esta decisión se justifica en las publicaciones que afirman que cada paciente en HD tiene una natremia fija o lo que se ha venido



Sujetos a riesgo	1	2	3	4	5
C1	697	367	152	16	0
C2	739	432	198	37	0
C3	720	439	204	22	0
C4	709	437	210	27	0

Figura 2 – Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier) según el cuartil de la natremia.
Las curvas de supervivencia muestran el ritmo de fallecimientos según el cuartil (C) de Na en el que estuviese cada paciente a los 6 meses de entrada en las clínicas FMC.
El tiempo medio de supervivencia del C1 fue de 3,21 años IC (3,10-3,31), el del C2 de 3,42 años IC (3,32-3,51), el del C3 3,51 años IC (3,42-3,60) y por último el del C4 de 3,53 IC (3,44-3,61).

a llamar *set-point* del Na plasmático[20,21]. Creemos que se debe cuestionar este concepto de *set-point* de natremia para todos los pacientes; puede ser válido para algunos pacientes estables en HD, pero no para aquellos que tienen cambios en la ingesta de Na o en la modalidad de diálisis[22–24]. Los pacientes con hiponatremia en HD son los que más variabilidad tienen en sus determinaciones de natremia[23,25]. En nuestra experiencia y en la de Maduell et al., cambios en la ingesta de Na sí pueden afectar a la natremia en pacientes en HD[22] y también los cambios en la técnica de diálisis[24]. En el presente estudio, para obviar esta cuestión, se optó por utilizar la media de las natremias de 6 meses.

En este estudio, la natremia se relaciona con la edad, género, GPID, PAS, ICC, entre otras variables. Todas estas variables tienen relación con la distribución y contenido de agua y Na del organismo. En este estudio, se objetiva que la natremia, GPID y PAS están relacionadas. Los pacientes con mayor GPID y PAS tienden a tener natremias más bajas. La hiponatremia es una encrucijada fisiopatológica. En primer lugar, la hiponatremia, en parte, se puede deber a un efecto dilucional por la GPID; que la relación albúmina y natremia desaparezca en los pacientes menos sobrehidratados pre-HD habla a favor de ello. La hiponatremia puede deberse a un relativo aumento del agua corporal, con lo que esto puede conllevar: hiperhidratación celular, edema cerebral, expansión del VEC y plasmático, presión arterial y sobrecarga cardiaca. Se ha descrito que la sobrehidratación, por encima del 15% del VEC normal implica peor pronóstico en los pacientes en HD[26]. La PAS y la GPID son otros factores pronóstico en los pacientes en HD[26,27]. Conviene resaltar que la sobrehidratación no es la única causa de hiponatremia en los pacientes en HD aquí estudiados. Existen pacientes con hiponatremia

con un estado de hidratación aumentado, normal o bajo. Incluso, en un estudio[25], se ha encontrado una asociación directa entre la sobrehidratación y la natremia. Lo anterior nos obliga a enfrentarnos al problema de la hiperhidratación de forma separada al de la hiponatremia. Otra posibilidad del diagnóstico diferencial de la hiponatremia son los cambios en el Na en el organismo, tanto en el osmótico o activo como en el no activo, y ligados también con la PA.

Los riñones juegan un papel importante en las hiponatremias, tanto en su génesis como en su mantenimiento, en pacientes que no están en HD. En los pacientes en HD sin FRR, el mecanismo de defensa ante la hiponatremia es la disminución de la sed. Existen mecanismos que influyen en la sed de forma independiente de la ingesta de Na, natremia y osmolaridad. Entre ellos podemos destacar: la angiotensina II, que puede actuar como un potente dipsógeno y condicionar polidipsia[28,29]; la arginina vasopresina estimulada por la disminución del VEC; el aumento de la osmolaridad condicionado por elementos distintos al Na, fármacos, dolor, etc.; factores locales orofaríngeos, como la sequedad de mucosas y factores psicógenos[29–31]. El aumento o presencia de estos factores dipsógenos podría condicionar la hiponatremia en HD. En este estudio no se ha podido recopilar la FRR. Al ser pacientes incidentes, se supone que algunos de ellos han comenzado con una FRR significativa, que ha podido influir en la natremia. La FRR en HD suele disminuir en los primeros meses, sin que hayamos objetivado cambios en la natremia en los 6 primeros meses. La relación natremia y mortalidad se ha objetivado en pacientes prevalentes en HD oligoanúricos.

Por otro lado, la HD puede inducir cambios en la relación Na y agua del paciente. La mayor parte de la pérdida de Na y agua durante la HD se realiza por UF. La UF produce una pérdida de agua y Na proporcional a la natremia; el coeficiente de cribado para el Na es prácticamente de 1. Durante la HD el balance de Na por difusión puede ser importante cuando existe un gradiente significativo entre la natremia y la concentración de Na en el LD. Por tanto, la concentración de Na en el LD puede jugar un papel en este equilibrio, de una forma disociada a la pérdida de agua. Estos cambios inducidos, durante la diálisis, por el Na en el LD, pueden influir en la GPID, PA y en la natremia[25]. En este trabajo hemos encontrado una relación entre factores considerados como nutricionales y la natremia: LTI, peso corporal, creatinina y albumina plasmáticas. Probablemente, hay 2 tipos principales de pacientes hiponatrémicos en HD: pacientes con malnutrición y pacientes con sobrecarga de líquidos.

Sabemos, por tanto, que la hiponatremia en un paciente en HD es de mal pronóstico. ¿Podemos actuar para corregirla y al tiempo mejorar el pronóstico? Podemos actuar sobre la ingesta de Na y agua en la dieta, aunque no es una tarea fácil. Lo intentamos cuando hay HTA o grandes ganancias de peso entre diálisis. No es habitual actuar a este nivel ante situaciones de hiponatremia. Más fácil técnicamente es modificar el balance de Na en la diálisis modificando la conductividad total de la máquina y, por tanto, la concentración de Na en el LD. Se suele aumentar la concentración de Na en el LD cuando la tolerancia a la HD es mala, o bajarla cuando existe HTA o a grandes GID de peso, refractarias al aumento de UF y a la disminución del peso seco. No es habitual realizar cambios en el Na en el LD ante situaciones de hiponatremia. En algún trabajo se menciona que el mal pronóstico de la hiponatremia en HD viene matizado por la concentración de Na en el LD; en otros, no se ha encontrado esta relación[9,10]. Se trata siempre de estudios observacionales y de difícil interpretación. Los cambios del Na en el LD condicionan la GPID, la PA y la tolerancia a la diálisis y probablemente la natremia. Por tanto, cuando escogemos o modificamos el Na en el LD hay que valorar todos estos aspectos.

La hiponatremia es un factor de mal pronóstico en los pacientes en HD. Los pacientes hiponatrémicos tienen malnutrición o sobrecarga de volumen. Entre los objetivos de una HD adecuada deben estar la corrección de la malnutrición, de la sobrecarga de volumen y, secundariamente, de la hiponatremia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. Am J Nephrol. 2007;27(2):184–90.
2. Waikar SS, Mount DB, Curhan GC. Mortality after hospitalization with mild, moderate, and severe hyponatremia. Am J Med. 2009;122(9):857–65.
3. Sato N, Gheorghiade M, Kajimoto K, Munakata R, Minami Y, Mizuno M, et al. ATTEND Investigators. Hyponatremia and in-hospital mortality in patients admitted for heart failure (from the ATTEND registry). Am J Cardiol. 2013;111(7):1019–25.
4. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008;359(10):1018–26.
5. Milo-Cotter O, Cotter G, Weatherley BD, Adams KF, Kaluski E, Uriel N, et al. Hyponatraemia in acute heart failure is a marker of increased mortality but not when associated with hyperglycaemia. Eur J Heart Fail. 2008;10(2):196–200.
6. Moritz ML, Ayus JC. The pathophysiology and treatment of hyponatraemic encephalopathy: An update. Nephrol Dial Transplant. 2003;18(12):2486–91.
7. Waikar SS, Curhan GC, Brunelli SM:. Mortality associated with low serum sodium concentration in maintenance hemodialysis. Am J Med. 2011;124:77–84.
8. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Hörl WH, Pisoni RL, et al. Predialysis serum sodium level, dialysate sodium, and mortality in maintenance hemodialysis patients: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis. 2012;59:238–48.
9. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Inaba M, et al. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:92–100.
10. Mc Causland FR, Brunelli SM, Waikar SS. Dialysate sodium,serum sodium and mortality in maintenance hemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:1613–8.
11. Sahin O, Asci G, Kircelli F, Yilmaz M, Duman S, et al. The impact of low serum sodium level on mortality depends on glycemic control. Eur J Clin Invest. 2012;42:534–40.
12. Nigwekar SU, Wenger J, Thadhani R, Bhan I. Hyponatremia, mineral metabolism, and mortality in incident maintenance hemodialysis patients: A cohort study. Am J Kidney Dis. 2013;62(4):755–62.

13. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. Am J Med. 2006;119(1):71, e1-8.
14. Pérez-García R, Martín-Malo A, Fort J, Cuevas X, Lladós F, Lozano J, et al. ANSWER study. Baseline characteristics of an incident haemodialysis population in Spain: Results from ANSWER–a multicentre, prospective, observational cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(2):578–88.
15. Marcelli D, Kirchgessner J, Amato C, Steil H, Mitteregger A, Moscardò V, et al. EuClid (European Clinical Database): A database comparing different realities. J Nephrol. 2001;14 suppl.4:S94–100.
16. Steil H, Amato C, Carioni C, Kirchgessner J, Marcelli D, Mitteregger A, et al. EuClid–a medical registry. Methods Inf Med. 2004;43:83–8.
17. Pérez-García R, Palomares-Sancho I, Merello-Godino JI, Aljama-García P, Bustamante-Bustamante J, Luño J, et al. (Optimizando Resultados de Diálisis), Epidemiological study of 7316 patients on haemodialysis treated in FME clinics in Spain, using data from the EuCliD® database: Results from years 2009-2010. Nefrologia. 2012;32(6):743–53.
18. Maduell F, Ramos R, Palomares I, Martín-Malo A, Molina M, Bustamante J, et al. Impact of targeting Kt instead of Kt/V. Nephrol Dial Transplant. 2013;28:2595–603.
19. Cuevas X, García F, Martín-Malo A, Fort J, Lladós F, Lozano J, et al. Risk factors associated with cardiovascular morbidity and mortality in Spanish incident hemodialysis patients: Two-year results from the ANSWER study. Blood Purif. 2011;33(1–3):21–9.
20. Peixoto AJ, Santos SF. How should the predialysis plasma sodium level be interpreted in hemodialysis patients? Semin Dial. 2011;24:409–11.
21. Keen ML, Gotch FA. The association of the sodium «setpoint» to interdialytic weight gain and blood pressure in hemodialysis patients. Int J Artif Organs. 2007;30:971–9.
22. Maduel F, Navarro V. Valoración de la ingesta de sal en hemodiálisis. Nefrologia. 2001;21:71–7.
23. Albalate M, de Sequera P, Pérez-García R, Corchete E, Talaván RT, Ruiz-Álvarez MJ, et al. Set-point de sodio en hemodiálisis: mito o realidad. Nefrología. 2013;33(6):808–15.
24. Thomson BK, Huang SH, Chan CT, House AA, Lindsay RM. Plasma sodium setpoint: Is it constant or changed by hemodialysis prescription? ASAIO J. 2013;59(5):497–504.
25. Raimann J, Thijssen S, Usvyat L, Levin N, Kotanko P. Sodium alignment in clinical practice. Implementation and implications. Sem Dial. 2011;24:587–9.
26. Hecking M, Karaboyas A, Antlanger M, Saran R, Wizemann V, Chazot C, et al. Significance of interdialytic weight gain versus chronic volume overload: Consensus opinion. Am J Nephrol. 2013;38(1):78–90.
27. López-Gómez JM, Villaverde M, Jofre R, Rodriguez-Benítez P, Pérez-García R. Interdialytic weight gain as a marker of blood pressure, nutrition, and survival in hemodialysis patients. Kidney Int Suppl. 2005;93:S63–8.
28. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A, Marabini M, Gazzano G, Como G, et al. Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. Kidney Int. 1993;44(1):107–14.
29. Martinez-Vea A, García C, Gaya J, Rivera F, Oliver JA. Abnormalities of thirst regulation in patients with chronic renal failure on hemodialysis. Am J Nephrol. 1992;12(1–2):73–9.
30. Sung JM, Kuo SC, Guo HR, Chuang SF, Lee SY, Huang JJ. Decreased salivary flow rate as a dipsogenic factor in hemodialysis patients: Evidence from an observational study and a pilocarpine clinical trial. J Am Soc Nephrol. 2005;16(11):3418–29.
31. Samuel-Variath R, Chan R, Michelis MF. Evaluation of plasma osmolality and hormone responses in elderly chronic hemodialysis patients with excessive interdialytic weight gain. Geriatr Nephrol Urol. 1997;7(3):131–5.