

# Hiponatremia e hipofosforemia en las neumonías: ¿qué papel desempeña el riñón?

M. Ubetagoyena Arrieta<sup>1</sup>, U. Hernández Dorransoro<sup>2</sup>, M.N. Corera Casty<sup>1</sup>, J. Martínez Sáenz de Jubera<sup>1</sup>, R. Areses Trapote<sup>1</sup>, C. Sarasqueta Eizaguirre<sup>3</sup>, E.G. Pérez-Yarza<sup>2-4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Nefrología Pediátrica. <sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Donostia. San Sebastián.

<sup>3</sup>Instituto de Investigación Biodonostia. San Sebastián. <sup>4</sup>Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (UPV/EHU). San Sebastián (Guipúzcoa)

## Resumen

**Antecedentes:** La hiponatremia es una alteración electrolítica relativamente frecuente en pacientes con neumonía, cuya patogenia se relaciona con el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. El objetivo de este estudio era describir las alteraciones hidroelectrolíticas y hormonales en niños, previamente sanos, diagnosticados de neumonía adquirida en la comunidad (NAC), y compararlas con las de los niños sanos.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles. El grupo de casos (n= 25) estuvo formado por pacientes diagnosticados de NAC según criterios de la Organización Mundial de la Salud, con una media de edad de  $4,2 \pm 2,4$  años; ninguno había recibido fluidoterapia intravenosa. En el grupo control (n= 27) se incluyeron niños sanos, con una media de edad de  $5 \pm 2,6$  años, autorizados a participar en el estudio. Se realizó un análisis bioquímico en sangre y en orina (en micción aislada). En el grupo de NAC se determinaron las cifras de proteína C reactiva (PCR), procalcitonina (PCT) y vasopresina (ADH).

**Resultados:** Los valores medios séricos del sodio, aunque en rango normal, fueron significativamente menores en el grupo de casos que en el grupo control, al igual que la excreción fraccional de sodio (FNa), cuyo valor medio fue significativamente menor que el del grupo control. No hubo relación entre la natremia, la FNa y los niveles de ADH. Se encontró una relación significativamente negativa entre los valores de sodio y la temperatura axilar ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,001$ ), la PCR ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,04$ ) y el recuento de leucocitos ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ) en sangre periférica. El valor medio del fósforo sérico era significativamente inferior al del grupo control. Se encontró una relación significativa entre la fosforemia y la reabsorción tubular de fosfato, expresada mediante TP/GFR ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ), y la PCR ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,04$ ).

**Conclusiones:** En esta serie, los pacientes con NAC muestran una clara tendencia a presentar un descenso de la natremia. Esta tendencia es de causa extrarrenal y se relaciona significativamente con el proceso inflamatorio secundario a la infección. El descenso del fósforo sanguíneo también se relaciona con la infección, y es secundaria a una pérdida excesiva de fósforo por el riñón.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Neumonía adquirida en la comunidad, hiponatremia, hipofosforemia

## Abstract

**Title:** Hyponatremia and hypophosphatemia in pneumonia: what role does the kidney?

**Introduction:** Hyponatremia is a relatively common electrolyte disturbance in patients with pneumonia and its pathogenesis has been related with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. The aim of this study was to describe the electrolyte and hormonal abnormalities in children diagnosed with community-acquired pneumonia (CAP) and compare them with those obtained in healthy children.

**Material and methods:** This is a case-control study. In the case group we included patients with CAP (n= 25), according to WHO criteria. None of the patients has received intravenous fluids. The control group (n= 27) included healthy children without disease. Biochemical blood and urine (isolated urination) were determined as analytical tests. In the CAP group C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and levels of vasopressin (ADH) were determined.

**Results:** The serum sodium mean values and the fractional excretion of sodium (FNa) were significantly lower in the case group than in the control group, although they were both in the normal range. There was no relationship between serum sodium, FNa and ADH levels. A significantly negative relationship was found between sodium and axillary temperature ( $r = -0.64$ ;  $p < 0.001$ ), CRP ( $r = -0.41$ ;  $p < 0.04$ ) and the leukocyte count in peripheral blood ( $r = -0.43$ ;  $p < 0.01$ ). The mean serum phosphorus level was significantly lower in the case group. A remarkable relationship between phosphoremia and tubular phosphate reabsorption, expressed by TP/GFR ( $r = 0.97$ ;  $p < 0.001$ ), and CRP ( $r = -0.4$ ;  $p < 0.04$ ) was found.

**Conclusions:** In this series, cases with CAP show a clear tendency of decreased serum sodium. This trend has an extrarenal cause and it is significantly related to the inflammatory process secondary to the infection. Hypophosphoremia also relates to infection and is secondary to excessive loss of phosphorus by the kidney.

©2015 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Community-acquired pneumonia, hyponatremia, hypophosphatemia

## Introducción

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) se define como una infección aguda del tracto respiratorio inferior adquirida en la comunidad, con evidencia radiológica de infiltrado pulmonar agudo. El diagnóstico se basa en la agrupación de criterios clínicos, radiológicos, analíticos y epidemiológicos. Las mediciones en sangre de los niveles de los reactantes de fase aguda, proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT) reflejan la intensidad del proceso inflamatorio<sup>1</sup>.

Entre las anomalías electrolíticas detectadas, la hiponatremia es el trastorno más común. También se ha descrito en niños con bronquiolitis, infección urinaria y meningitis<sup>2,3</sup>. La hiponatremia grave se ha considerado clásicamente como un factor de mal pronóstico en los procesos infecciosos, estableciéndose como etiología el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)<sup>4,5</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron los siguientes:

1. Analizar los niveles de sodio (Na) sanguíneo y su manejo renal en pacientes previamente sanos durante la fase aguda de NAC, y compararlos con los de los niños sanos. Valorar la relación de los valores de Na con la hormona antidiurética (ADH).
2. Analizar las concentraciones de los electrólitos en sangre y su manejo renal durante la fase aguda de la NAC y compararlas con las de los niños sanos.
3. Relacionar las anomalías detectadas en la función renal con los parámetros inflamatorios de fase aguda de la infección.

## Material y métodos

Se trata de un estudio observacional realizado en una cohorte de 25 pacientes (12 niños y 13 niñas) diagnosticado de NAC en el servicio de pediatría de un hospital terciario, con una media de edad de  $4,2 \pm 2,4$  años. El diagnóstico de NAC se estableció mediante una radiografía de tórax compatible, asociada a fiebre y/o signos y síntomas respiratorios (tos, taquipnea, aumento del trabajo respiratorio y alteraciones auscultatorias), según la definición de la Organización Mundial de la Salud<sup>6</sup>. Eran niños previamente sanos sin enfermedades de interés.

En el momento del diagnóstico se determinó la temperatura axilar, la saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Se efectuaron dos determinaciones analíticas. En la primera, realizada en el momento del diagnóstico, se llevó a cabo una analítica de sangre con determinación de los siguientes parámetros: creatinina (Cr1, expresada en mg/dL), urea (Ura1, en mg/dL), sodio (Na1, en mEq/L), potasio (K1, en mEq/L), cloro (Cl1, en mEq/L).

A la mañana siguiente se realizó una extracción de sangre periférica, en ayunas, y una recogida de orina en micción aislada. Durante el tiempo transcurrido entre las dos extracciones

ningún paciente recibió fluidoterapia intravenosa y todos habían recibido tratamiento antibiótico. El tiempo transcurrido entre las dos determinaciones analíticas fue de 8-10 horas. En sangre y orina se estudiaron los siguientes parámetros: creatinina (Cr2, expresada en mg/dL), urea (Ura2, en mg/dL), sodio (Na2, en mEq/L), potasio (K2, en mEq/L), cloro (Cl2, en mEq/L), ácido úrico (Ur, en mg/dL), calcio (Ca, en mg/dL), fósforo (P, en mg/dL), magnesio (Mg, en mg/dL) y osmolalidad (Osm, en mOsm/kg). En sangre, se determinaron además los siguientes parámetros: hemoglobina (Hb, en g/dL), hematocrito (Hto, en %), proteína C reactiva (PCR, en mg/L), procalcitonina (PCT, en ng/mL), vasopresina (ADH, en pg/mL), péptido natriurético cerebral (pro-BNP, en pg/mL), hormona tiroidea (T4, en ng/dL), tirotrópina (TSH, en mU/L), corticotropina (ACTH, en pg/mL), glutámico pirúvico transaminasa (GPT, en U/L) y gammaglutamil transpeptidasa (GGT, en U/L).

Se utilizó como grupo control una cohorte de 27 niños sanos (12 niños y 15 niñas) con una media de edad de  $5 \pm 2,6$  años, procedentes de consultas externas. El estudio efectuado en el grupo control se realizó en circunstancias basales, en ayunas y por la mañana. Ni en el momento del estudio ni en las 2 semanas anteriores los participantes habían presentado procesos intercurrentes agudos como fiebre o infección. La frecuencia cardíaca y la presión arterial eran normales. La bioquímica en sangre y en la micción aislada incluyó los mismos parámetros bioquímicos que los del grupo de pacientes. No se realizaron determinaciones hormonales en el grupo control.

En la micción aislada de todos los pacientes se estimaron los valores siguientes:

1. Excreción fraccionada de sodio (EFNa): definida como el volumen de sangre (mL) que queda desprovisto de sodio por cada 100 mL de GFR. Su cálculo se realizó mediante la fórmula n.º 2:

$$EFNa = \frac{([SCr \times UNa] \times 100)}{(UCr \times SNa)}$$

Donde EFNa es la excreción fraccional de sodio expresada en mL/100 FG, SCr la creatinina en sangre (mg/dL), UNa el sodio en orina (mEq/L), UCr la creatinina en orina (mg/dL) y SNa el sodio en sangre (mEq/L).

2. TP/GFR, definida como la reabsorción tubular de fosfatos por cada 100 de GFR, que se obtiene restando al fosfato filtrado el fosfato excretado por la orina. Su cálculo se realizó<sup>7</sup> mediante la fórmula n.º 3:

$$TP/GFR = (SPO4) - \frac{([UPO4 \times SCr]}{UCr}$$

Donde TP/GFR es la reabsorción tubular de fosfatos expresada en mg/100 FG, SPO4 el fósforo en sangre (mg/dL), UPO4 el fósforo en orina (mg/dL), SCr la creatinina en sangre (mg/dL) y UCr la creatinina en orina (mg/dL).

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el programa SPSS. Los datos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar. Se empleó la prueba de la t de Student para la comparación de variables continuas.

Para el estudio de la relación de dos variables se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . En todos los casos y controles se obtuvo previamente el consentimiento informado de acuerdo con la normativa vigente.

## Resultados

Los síntomas en los niños con NAP en el momento del diagnóstico y su frecuencia quedan reflejados en la tabla 1. En el momento de establecer el diagnóstico todos tenían fiebre ( $38,2 \pm 1,23^\circ\text{C}$ ), la saturación media de oxígeno era de  $96,2\% \pm 1,75\%$ , y todos los pacientes tenían la frecuencia cardíaca y la presión arterial en un rango normal para su edad.

Todos los niños tenían valores de urea y creatinina en sangre normales, y aunque había diferencias significativas entre los niños con NAC y el grupo control (tabla 2), éstas no parecen tener ninguna significación clínica.

Los valores medios séricos de Na en el grupo de NAC, aunque estaban en rango normal, eran menores en el momento del diagnóstico respecto a los registrados a la mañana siguiente

(tabla 2). No encontramos diferencias significativas en los valores séricos de Na1 cuando separamos a los pacientes que presentaban vómitos y rechazo del alimento de los que no los presentaban.

Los valores medios séricos de Na2 y de EFNa en el grupo de NAC eran significativamente menores que los del grupo control (tabla 2).

Los niños con NAC presentaban unos niveles de ADH en sangre elevados para el grado de osmolalidad sanguínea ( $7,46 \pm 4,7$  pg/mL) (valores normales [VN]= 0-7,6).

Existía una relación significativamente negativa del Na1 con la temperatura axilar en el momento del diagnóstico ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,001$ ). Se encontró una relación significativamente negativa del Na2 con la PCR ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,04$ ) y el recuento de leucocitos ( $r = -0,43$ ;  $p < 0,01$ ) en sangre periférica. La relación entre el Na2 y la EFNa (figura 1) y los niveles de ADH no fue significativa.

El valor medio del fósforo sérico en el grupo de NAC era significativamente inferior al del grupo control (tabla 2). En el análisis bivalente, el valor medio de la fosforemia mantenía una relación significativamente negativa con el valor medio de la PCR ( $r = -0,4$ ;  $p < 0,04$ ) en sangre periférica. Había una correlación muy positiva entre los valores medios de la fosforemia y la TP/GFR ( $r = 0,97$ ;  $p < 0,001$ ) (figura 2).

Los niveles de pro-NBP estaban ligeramente elevados ( $301 \pm 275$  pg/mL [VN= 0-254]), pero no se asociaron con el Na2 ni con la EFNa.

Las funciones adrenal y tiroidea eran normales. El valor medio de la corticotropina (ACTH) fue de  $14 \pm 26$  pg/mL (VN= 0-52), la T4 de  $1,33$  ng/dL (VN= 0-2) y la TSH de  $3,3 \pm 1,4$  mU/L (VN= 0,8-6,5). Las transaminasas séricas fueron asimismo normales: GPT,  $12 \pm 6$  U/L (VN= 6-41) y GGT  $13 \pm 6$  U/L (VN= 0-35).

Los 25 pacientes con NAC presentaron una evolución favorable y sin secuelas.

**TABLA 1**

### Sintomatología presentada por los pacientes en el momento del diagnóstico

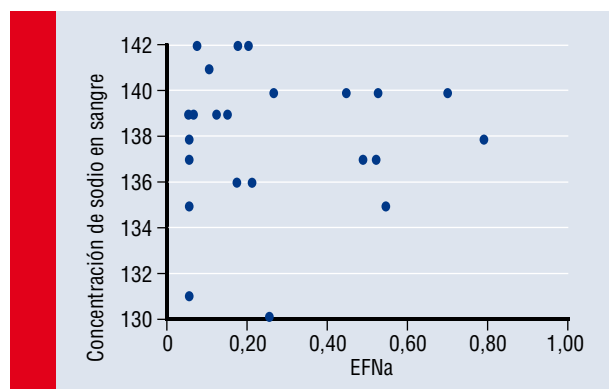
Sintomatología	%
Fiebre	100
Estado general afectado	81
Tos	58
Vómitos	54
Decaimiento	31
Rechazo de la alimentación	31

**TABLA 2**

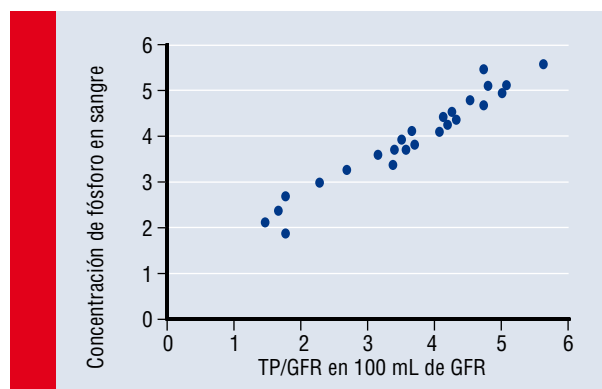
### Valores medios de los distintos parámetros bioquímicos, en sangre y orina, de los grupos de neumonías (en el momento del diagnóstico y pasadas 8-10 horas) y el grupo control

Variables	Grupo 1: Neumonías en el momento del diagnóstico	Grupo 2: Neumonías 8-10 horas después	Grupo 3: Control	p 1 frente a 2	p 2 frente a 3
Creatinina en sangre (mg/dL)	$0,33 \pm 0,09$	$0,29 \pm 0,01$	$0,44 \pm 0,01$	0,001	0,001
Urea en sangre (mg/dL)	$26 \pm 9$	$23,08 \pm 2,4$	$27,77 \pm 0,99$	0,01	NS
Sodio en sangre (mEq/L)	$136 \pm 2,9$	$138 \pm 0,59$	$139 \pm 0,24$	0,002	0,03
Potasio en sangre (mEq/L)	$4,2 \pm 0,39$	$4,20 \pm 0,1$	$4,16 \pm 0,04$	NS	NS
Osmolalidad (mOsm/kg)		$276 \pm 1$	$282 \pm 0,9$		0,001
Fósforo en sangre (mg/dL)		$3,97 \pm 0,18$	$4,88 \pm 0,11$		0,002
EFNa (mL/100 FG)		$0,22 \pm 0,04$	$0,54 \pm 0,04$		0,001
TP/GFR (mg/100 FG)		$3,66 \pm 0,22$	$4,39 \pm 0,12$		0,01

EFNa: excreción fraccional de sodio; NS: no significativo; TP/GFR: reabsorción tubular de fosfatos.



**Figura 1.** Correlación entre los niveles sanguíneos de sodio ( $\text{Na}^2$ ) y la excreción fraccionada de sodio (EFNa) en el grupo de las neumonías adquiridas en la comunidad, con un valor de  $p$  no significativo



**Figura 2.** Correlación entre la fosforemia y la reabsorción tubular de fosfatos por cada 100 de GFR (TP/GFR) en el grupo de las neumonías adquiridas en la comunidad ( $r=0,97$ ;  $p<0,001$ )

## Discusión

En la regulación del metabolismo hidroelectrolítico el riñón desempeña un papel relevante, de modo que cuando se produce una pérdida de Na y agua extrarrenal, se origina una contracción del espacio extracelular con aumento de la reabsorción tubular de Na como principal cambio adaptativo. La propia depleción de volumen circulante da lugar a un aumento de la reabsorción de Na y agua en el túbulo proximal. Por otro lado, se incrementa la reabsorción tubular renal por efecto adrenérgico directo y también por estimulación del sistema simpático periférico y del eje renina-angiotensina-aldosterona<sup>8-11</sup>.

Los osmorreceptores hipotalámicos son estimulados preferentemente por la presencia de una hiperosmolaridad sanguínea. Cuando la osmolalidad del plasma está por debajo de 280 mOsmol/kg, los niveles de ADH en plasma son casi indetectables, aumentando progresivamente a medida que la osmolalidad plasmática se eleva. Cuando existe una depleción de volumen circulante se puede secretar ADH, incluso si existe una hipoosmolaridad, y también en presencia de náuseas, dolor y estrés<sup>12,13</sup>.

Se ha descrito a menudo en la literatura que en las infecciones, particularmente las respiratorias, puede aparecer con frecuencia una hiponatremia, que se considera un factor de mal pronóstico. Varios estudios han demostrado un riesgo relativo de muerte 1,5-2 veces mayor en los pacientes con hiponatremia grave<sup>14-17</sup>.

La causa de hiponatremia descrita más habitualmente en los pacientes con NAC es el SIADH, que se caracteriza por la presencia de hiponatremia, hipoosmolaridad sanguínea, elevación del nivel de ADH en sangre, orina inapropiadamente concentrada y natriuresis elevada, todo ello coincidiendo con una función renal, tiroidea, suprarrenal y hepática conservada<sup>18-20</sup>.

En los pacientes con NAC, el valor medio de la natremia en el momento del diagnóstico estaba disminuido. Pasadas unas horas se apreció una elevación de los valores de la natremia,

con unos valores de EFNa, aunque dentro de la normalidad, significativamente menores que en el grupo control. En nuestra opinión, la disminución de la natremia en los casos de NAC estaba relacionada con una pérdida de Na y agua extrarrenal, que producía una depleción de volumen subclínica en la fase aguda del proceso infeccioso, lo cual condicionaba una reabsorción renal de Na, puesta de manifiesto por la natriuresis disminuida. La pérdida de Na y agua extrarrenal estaba ocasionada por múltiples factores, entre los que cabe destacar una ingesta reducida asociada a vómitos en algunos casos, una pérdida de agua por vía respiratoria secundaria a la taquipnea, y unas pérdidas hidroelectrolíticas aumentadas a través del sudor y la fiebre. El hecho de que no existiera una relación significativa entre la natremia y la EFNa indica que la tendencia de estos pacientes a la disminución de la natremia tenía un origen extrarrenal.

Hemos observado, además, que la natremia guardaba una relación directa significativa con la elevación de la temperatura axilar y la PCR, es decir, con la gravedad del proceso inflamatorio, sin poder encontrar una explicación objetiva a esta relación.

Otro hecho destacable en nuestra serie es la presencia de una fosforemia disminuida detectada en los pacientes. A diferencia de lo que ocurría con la natremia menor, el análisis bivariable mostró que existía una relación positiva y altamente significativa entre la fosforemia y la TP/GFR, lo que indicaba que el descenso de los niveles de fósforo tenía un origen renal.

La aparición de una fosforemia disminuida durante los procesos inflamatorios secundarios a una infección de cualquier origen ha sido referida previamente en la bibliografía<sup>21,22</sup>. Ello coincide con lo que hemos observado en el grupo de casos, en que, igual que ocurría con la natremia, se apreciaba una relación directa significativa entre los valores medios de fosforemia y los de PCR. Sin embargo, no conocemos la relación que puede existir entre el proceso infeccioso padecido por los pa-

cientes de este estudio y la elevada pérdida renal de fósforo, que parece ser el origen de la disminución de la fosforemia.

En conclusión, los pacientes con NAC muestran una tendencia a presentar una disminución de la natremia de origen extrarenal, que se relaciona significativamente con la gravedad del proceso inflamatorio secundario a la infección. La disminución de la fosforemia ha sido un hallazgo frecuente en nuestros pacientes con NAC, también relacionado con el proceso inflamatorio, pero, a diferencia de lo que ocurría en la disminución de la natremia, es secundaria a una pérdida excesiva de fósforo por el riñón. ■

## Bibliografía

1. Bereciartua Urbieta E, Mar Medina C, Capelastegui Sáiz A, España Yandiola PP, Ajuria Morentín I, Vrotsou K. Proteína C reactiva, procalcitonina y proadrenomedulina en la evolución de neumonías hospitalizadas. *Rev Lab Clin.* 2011; 4(1): 23-29.
2. Arieff AI, Ayus JC, Fraser CL. Hyponatraemia and death or permanent brain damage in healthy children. *BMJ.* 1992; 304: 1.218-1.222.
3. Halberthal M, Halperin ML, Bohn D. Acute hyponatraemia in children admitted to hospital: retrospective analysis of factors contributing to its development and resolution. *BMJ.* 2001; 322: 780-782.
4. Whelan B, Bennett K, O'Riordan D, Silke B. Serum sodium as a risk factor for in hospital mortality in acute unselected general medical patients. *Q J Med.* 2009; 102: 175-182.
5. Don M, Valerio G, Korppi M, Canciani M. Hyponatremia in pediatric community-acquired pneumonia. *Pediatr Nephrol.* 2008; 23: 2.274-2.253.
6. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children: practical guidelines for outpatient care. Ginebra: World Health Organization, 1995.
7. Alon U, Hellerstein S. Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol.* 1994; 8: 250-251.
8. Alcázar R, Tejedor A, Quereda C. Fisiopatología de las hiponatremias. Diagnóstico diferencial. Tratamiento. *Nefrología Supl.* 2011; 2: 3-12.
9. Merrill DC, Ebert TJ, Skelton MM, Cowley AW Jr. Effect of plasma sodium on aldosterone secretion during angiotensin II stimulation in normal humans. *Hypertension.* 1989; 14: 164.
10. Rose B, Post T. Regulation of renal Na<sup>+</sup> excretion. Rose B, ed., Uptodate 2012. Disponible en: <http://www.uptodateonline.com>
11. Hasegawa H, Okubo S, Ikezumi Y, Uchiyama K, Hirokawa T, Hirano H, et al. Hyponatremia due to an excess of arginine vasopressin is common in children with febrile disease. *Pediatr Nephrol.* 2009; 24: 507-511.
12. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011; 118: 45-51.
13. Baylis PH. Osmoregulation and control of vasopressin secretion in healthy humans. *Am J Physiol.* 1987; 253: 671R-678R.
14. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I. Characteristics and mortality of severe hyponatremia: a hospital-based study. *Clin Endocrinol.* 2006; 65: 246-249.
15. Müller F, Christ-Crain M, Breggenzer T, Krause M, Zimmerli W, Mueller B, et al.; ProHOSP Study Group. Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community acquired pneumonia: a prospective cohort trial. *Chest.* 2010; 138: 121-129.
16. Almirall J, Bolibar I, Toran P, Pera G, Boquet X, Balkanize X, et al. Contribution of C reactive protein to the diagnosis and assessment of severity of community-acquired pneumonia. *Chest.* 2004; 125: 1.335-1.342.
17. Velasco Cano MV, Runkle de la Vega I. Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57: 22-29.
18. Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985; 102: 164-168.
19. Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987; 83: 905-908.
20. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Vasopressin excess and hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47: 727-737.
21. Fosfo B, Schwartz V, Kalickman A, Nisman I, Gurman B, Shoenfeld G. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. *Am J Med.* 1998; 104: 40-47.
22. Haglin L, Burman LA, Nilsson M. High prevalence of hypophosphatemia among patients with infectious diseases. A retrospective study. *J Intern Med.* 1999; 246: 45-52.