

Mortalidad relacionada con el desarrollo de los trastornos del sodio en los pacientes neurocríticos

Adrián Palacios Chavarría,* Manuel Ruíz Álvarez,** Enrique Monares Zepeda,** María Elena Soto López,** Janet Silvia Aguirre Sánchez,**** Juvenal Franco Granillo*****

RESUMEN

Introducción: Las alteraciones del sodio son frecuentes en los pacientes en estado crítico por lo que su reconocimiento, diagnóstico preciso y tratamiento son fundamentales en la evolución adecuada de estos pacientes. **Objetivos:** Analizar la relación de los trastornos del sodio en pacientes en estado neurológico crítico con mortalidad. Determinar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de las alteraciones del sodio. **Diseño:** Estudio retrospectivo, descriptivo. **Material y métodos:** Se incluyeron todos los pacientes con enfermedad neurocrítica, ingresados al Departamento de Medicina Crítica del Centro Médico ABC de enero de 2010 a septiembre de 2012. **Resultados:** Se trataron 140 pacientes, la mortalidad global fue de 17.9%; del total de las defunciones 36% fue secundario a hipernatremia y 8% secundario a hiponatremia. La media de los días de estancia en la UCI en los pacientes con hipernatremia fue de 34.3 ± 38.3 y para la hiponatremia fue de 19.26 ± 16 ($p = 0.01$). Los pacientes que cursaron con hipernatremia tuvieron niveles séricos de glucosa mayores en comparación con los normonatremicos e hiponatremicos ($p = 0.000$). El análisis de regresión logística mostró que la fibrilación auricular ($p = 0.35$) (RR 1.02; IC95% 0.99-1.05), escala de coma de Glasgow ($p = 0.000$) (OR 1.45; IC95% 1.27-1.64) y la solución mixta ($p = 0.009$) (RR 29; IC95% 2.281-369.7) son los factores que se asocian a la mortalidad en los pacientes neurocríticos que desarrollaron trastornos del sodio. **Conclusiones:** Los pacientes en estado neurocrítico con escala coma Glasgow ≤ 8 puntos y con manejo médico mediante solución mixta incrementaron la susceptibilidad a desarrollar hipernatremia. En general, los trastornos de sodio tuvieron mayor tendencia en mujeres, las cuales presentaban FA desde el ingreso.

Mortality related to the development of sodium disorders in neurocritical care

ABSTRACT

Introduction: Sodium alterations are common in critically ill patients, so their recognition, accurate diagnosis and treatment are essential to the adequate performance of these patients. **Objectives:** To analyze the relationship of disorders of sodium in patients with critical neurological status, with mortality. **Design:** Retrospective, descriptive. **Material and methods:** We included all patients with neurocritical disease admitted in the Department of Critical Care Medicine ABC Medical Center January 2010 to September 2012. **Results:** 140 patients were analyzed, of which 74 (53%) were male and 66 (47%) women, the overall mortality was 17.9%; of the total deaths, 36% were secondary to hypernatremia and 8% to hyponatremia. The average length of stay in the Intensive Care Unit in patients with hypernatremia was 34.3 ± 38.3 and for hyponatremia was 19.26 ± 16 days ($p = 0.01$). Patients enrolled with hypernatremia had higher serum glucose levels compared with hyponatremic and normonatremic ($p = 0.000$). The logistic regression analysis showed that atrial fibrillation ($p = 0.35$) (RR 1.02, 95% CI 0.99-1.05), Glasgow coma scale ($p = 0.000$) (OR 1.45, 95% CI 1.27-1.64) and mixed solution ($p = 0.009$) (RR 29, 95% CI 2.281-369.7) are the factors associated with mortality in patients who developed neurocritical sodium disorders. **Conclusions:** Neurocritical patients with Glasgow coma scale ≤ 8 that were managed with mixed solution increased susceptibility to develop hypernatremia; usually sodium disorders were more likely in women who had atrial fibrillation since admission.

* Medicina del Enfermo en Estado Crítico y Anestesiología.

** Médico adscrito al Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

*** Médico Investigador del Departamento de la Línea Cardiovascular.

**** Subjefe del Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro».

***** Jefe Corporativo de Medicina Crítica.

Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 24/04/2015. Aceptado: 04/06/2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Correspondencia: Adrián Palacios Chavarría

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, Del. Álvaro Obregón, 01120, México, D.F.

Tel: 55-52308000.

E-mail: a2novi@hotmail.com

Abreviaturas:

HSA = Hemorragia subaracnoidea.

TCE = Traumatismo craneoencefálico.

EVC = Enfermedad vascular cerebral.

AIT = Ataque isquémico transitorio.

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos.

Palabras clave: Trastornos del sodio, hiponatremia, hipernatremia, mortalidad, pacientes neurocríticos.

Nivel de evidencia: IV.

Key words: Sodium disorders, hyponatremia, hypernatremia, mortality, neurocritical patients.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

Las disnatremias (hiponatremia e hipernatremia) son las alteraciones electrolíticas más comunes y se les asocia frecuentemente a pobres resultados en los pacientes hospitalizados.¹⁻³ Un factor en la persistencia de este problema es la falta de reconocimiento oportuno de estos trastornos.¹ Las alteraciones del sodio por simples que parezcan son muy complejas, ya que los pacientes críticamente enfermos tienen múltiples factores de riesgo para desarrollarlas y los clínicos pueden equivocarse en el abordaje de estas condiciones en los estadios tempranos, ya que no hay síntomas específicos y a menudo las opciones de manejo son complejas.⁴

En general, 50% de las hiponatremias ocurren durante la hospitalización⁵ y la incidencia en los pacientes hospitalizados se ha reportado de 1 a 3% y hasta en 9% en los pacientes admitidos en la unidad de cuidados intensivos.² De tal manera que los pacientes neurocríticos son más propensos a presentar efectos adversos con los cambios en las concentraciones del sodio.

Por lo tanto, la fisiología de la homeostasis del sodio juega un papel primordial en los pacientes neurológicos, ya que éstos son más susceptibles de presentar alteraciones en las concentraciones séricas de sodio, lo que lleva a mayor riesgo de desenlaces fatales.

El objetivo principal de este estudio fue analizar si los pacientes en estado neurológico crítico presentan relación con los trastornos del sodio (hiponatremia o hipernatremia) durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos y si esto está asociado al desenlace de la mortalidad. Los objetivos secundarios fueron evaluar si los trastornos del sodio están asociados al incremento en los días de estancia hospitalaria y a la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo de los pacientes en estado neurológico crítico ingresados durante el periodo de enero de 2010 a septiembre de 2012, al Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro» del Centro Médico ABC.

Criterios de inclusión

- Todos los pacientes ingresados con estado neurológico crítico cuyo diagnóstico de ingreso es: hemorragia subaracnoidea (HSA), traumatismo craneoencefálico (TCE), tumor cerebral, enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémico, EVC hemorrágico y ataque isquémico transitorio (AIT).

Criterios de exclusión

- Registro de las variables incompleto.
Se revisaron los expedientes clínicos para identificar las variables de interés, las cuales fueron captadas mediante una base previamente determinada de recolección de datos en Excel.

Las variables analizadas fueron: edad, género, peso, talla, sodio al ingreso, sodio a las 24 horas, sodio al tercer día y sodio al quinto día; además creatinina, BUN y glucosa al ingreso, comorbilidades de los pacientes, soluciones usadas durante su reanimación, uso de diuréticos, manitol, sodio hipertónico, días de ventilación mecánica y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI).

Los trastornos del sodio fueron definidos de la siguiente manera: hiponatremia: sodio sérico menor de 135 mEq/L e hipernatremia: sodio sérico mayor de 145 mEq/L.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis se realizó inicialmente con una prueba de normalidad y análisis descriptivo en la cual se determinó con medidas de tendencia central, medias o medianas con rangos según el caso, frecuencia de números absolutos y porcentajes (%). Las variables numéricas con distribución gaussiana con media y desviación estándar, las de distribución no paramétrica con mediana, máximo o mínimo. Para la comparación de medias entre dos grupos se realizó la prueba de χ^2 o prueba exacta de Fisher y la grupal con ANOVA y/o Kruskal Wallis. Asimismo, se realizó un análisis de regresión logística. Se analizó sobrevida mediante curvas de Kaplan y Meier y prueba de Log

Rank. Para el análisis del estudio se utilizó el paquete estadístico SPSS v19.

RESULTADOS

El *cuadro I* muestra las características demográficas de los 140 pacientes estudiados, de los cuales 74 (53%) fueron hombres y 66 (47%) mujeres, con una mediana de edad de 64 (18- 96) años. De las comorbilidades que presentaban los pacientes, la única que presentó diferencia significativa entre ambos sexos fue la FA siendo más frecuente en las mujeres ($p = 0.02$) RM 1.63 (IC 95% 1.66-2.25).

El *cuadro II* muestra los diagnósticos de ingreso de los pacientes siendo el más frecuente el EVC hemorrágico con un total de 72 (51.4%) pacientes.

De los 140 pacientes estudiados la mortalidad fue de 17.9% (N = 25); del total de los pacientes que fa-

llecieron, 8% se relacionó con la presencia de hiponatremia y 36% con hipernatremia, mostrando un claro incremento de la mortalidad en los pacientes que desarrollaron mayores concentraciones séricas de sodio en la UCI como se muestra en el *cuadro III*.

La sobrevida de los pacientes neurocríticos con hiponatremia desciende hasta en 50% en los primeros 50 días y en los pacientes con hipernatremia la supervivencia disminuye en los primeros 10 días y después de 100 días prácticamente disminuye más de 40% como se muestra en la *figura 1*.

Además se realizó un análisis de las alteraciones del sodio y su relación con la solución usada en la reanimación en las primeras 24 horas en los pacientes neurocríticos en los que se observó que los promedios mostraron diferencias entre la utilización de las diferentes indicaciones de solución utilizada y se apreciaron diferencias en la media de sodio entre

Cuadro I. Características demográficas.

Variables	Total 140	Hombres 74 (53%)	Mujeres 66 (47%)	p
Edad m (mín.-máx.)	64 (18-96)	66 (18-96)	61 (28-94)	NS
DEIH m (mín.-máx.)	10 (1-260)	10 (1-180)	10 (1-260)	NS
Talla m (mín.-máx.)	1.67 (1.50-1.90)	1.70 (1.50-1.90)	1.60 (1.50-1.78)	NS
Peso m (mín.-máx.)	70 (40-120)	80 (52-120)	60 (40-120)	NS
Comorbilidades N (%)				
Tabaquismo	27 (19)	17 (63)	10 (37)	NS
HAS	56 (40)	27 (48)	29 (52)	NS
DM	19 (14)	11 (58)	8 (42)	NS
Neoplasias	10 (7)	7 (70)	3 (30)	NS
Insuficiencia cardíaca	1 (0.7)	1 (100)	0 (0)	NS
IRC	7 (5)	4 (57)	3 (43)	NS
Dislipidemia	15 (11)	10 (67)	5 (33)	NS
Hipotiroidismo	11 (8)	5 (56)	6 (54)	NS
Valvulopatías	3 (2)	2 (67)	1 (33)	NS
Neuropatía	16 (11)	7 (44)	9 (56)	NS
Fibrilación auricular*	8 (6)	1 (12)	7 (88)	0.02 RM 1.63 (1.66-2.25)
Cardiopatía isquémica	6 (4)	3 (50)	3 (50)	NS
IAM	6 (4)	5 (83)	1 (17)	NS
Asma	2 (1)	2 (100)	0 (0)	NS
TEP	2 (1)	1 (50)	1 (50)	NS
Sodio medido m \pm DS				
Ingreso	140 \pm 5	140.2 \pm 5	139.8 \pm 3.9	NS
24 horas	141 \pm 5	141.1 \pm 5	141.2 \pm 4.6	NS
Día 3	140 \pm 7	141.3 \pm 7	140 \pm 5.8	NS
Día 5	140 \pm 6	140.9 \pm 6	140.4 \pm 6	NS

NS = No significativa, N = Número, m = Mediana, mín = Mínima, máx: Máxima, % = Porcentaje. * RN = Razón de momios, intervalo de confianza IC95%. DEIH = Días de estancia intrahospitalaria, HAS = Hipertensión arterial sistémica, DM = Diabetes mellitus, IRC: Insuficiencia renal crónica, IAM = Infarto agudo del miocardio, TEP = Tromboembolia pulmonar.

Cuadro II. Diagnóstico de ingreso.

	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia subaracnoidea	26	18.6
Traumatismo craneoencefálico	6	4.3
Tumor cerebral	5	3.6
EVC isquémico	22	15.7
EVC hemorrágico	72	51.4
Ataque isquémico transitorio	9	6.4
Total	140	100.0

Cuadro III. Mortalidad en los pacientes neurocríticos y su relación con la alteración del sodio.

Trastorno del sodio	Defunción		Total
	No	Sí	
Hiponatremia	29	2	31
	93.5%	6.5%	100%
	25.2%	8%	22.1
Normal	65	14	79
	82.3%	17.7%	100%
	56.5%	56%	56.4%
Hipernatremia	21	9	30
	70%	30%	100%
	18.3%	36%	21.4
Total	115	25	140
	82.1%	17.9%	100%
	100%	100%	100%

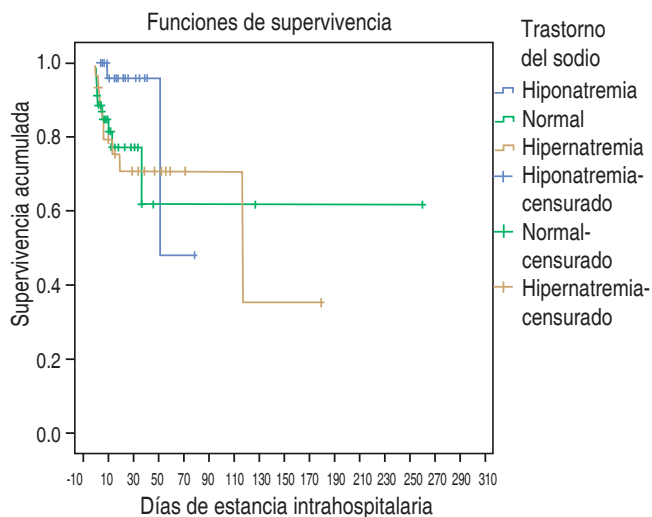
los pacientes, lo cual tuvo significancia estadística ($p = 0.008$).

La estancia hospitalaria fue mayor en los pacientes que presentaron alguno de los trastornos del sodio en relación con los que se mantuvieron normonatremicos, la media de días, para la hiponatremia fue de 19.26 ± 16 días e hipernatremia la media fue de 34.3 ± 38.3 días, con significancia estadística ($p = 0.01$).

De los pacientes neurocríticos estudiados y que presentaron alteraciones en las concentraciones séricas del sodio, se observó que aquéllos que desarrollaron hipernatremia tenían niveles séricos más elevados de glucosa y creatinina en comparación con los pacientes que tenían sodio normal o hiponatremia con significancia estadística $p = 0.008$ (IC 95% 0.76-1.03) y $p = 0.001$ (IC 95% 19.5-90.4).

Análisis de regresión logística

Se realizó el análisis de la asociación de las variables, encontrando que las causas relacionadas con la mor-

**Figura 1.** Mortalidad relacionada a los trastornos del sodio.**Cuadro IV.** Factores de riesgo que incrementan la mortalidad en los pacientes neurocríticos quienes desarrollaron hipernatremia.

Factor de riesgo	Valor de p	OR (IC 95%)
Días de estancia en la UCI	0.75	1.02 (0.99-1.05)
FA	0.35	7.2 (1.14-46.3)
ECG	0.00	1.43 (0.12-1.63)

talidad fueron los días de estancia hospitalaria, UCI $p = 0.75$ (RR 1.02; IC95% 0.99-1.05) y la ECG 0.000 (RR 1.43; IC 95% 0.125- 1.63) (Cuadro IV).

DISCUSIÓN

Los trastornos del sodio (hipernatremia e hiponatremia) son las alteraciones electrolíticas más frecuentes en la UCI y están relacionados con resultados adversos. De hecho, se han identificado como factores de riesgo independientes de mortalidad.¹⁻⁹

Realizamos un estudio para identificar cuáles son los factores que incrementan el riesgo de desarrollar trastornos del sodio y su asociación con la mortalidad en los pacientes neurocríticos (TCE, HSA, EVC isquémico o hemorrágico, tumores cerebrales y AIT). La importancia de esto radica en el hecho de que los pacientes con lesión cerebral son más susceptibles de complicaciones relacionadas con cambios en las concentraciones séricas del sodio con resultados desfavorables. Por lo tanto, la identificación de estos factores puede ser utilizada por los clínicos para modificar o implementar estrategias de manera oportuna y probablemente disminuir la mortalidad, días de estancia hospitalaria y costos.

Zilberberg y cols. identificaron que la presencia de hiponatremia en la admisión hospitalaria es un factor de riesgo independiente de la necesidad de traslado a la unidad de cuidados intensivos y por lo tanto, del incremento en los costos y mortalidad hospitalaria.

Los estudios sobre la hipernatremia tradicionalmente se han enfocado en las alteraciones electrolíticas como parte de una enfermedad geriátrica e incluso algunos autores han asociado este trastorno a la calidad hospitalaria.^{6,7} Actualmente, se han realizado estudios enfocados en la presencia de hipernatremia al ingreso de la UCI y su asociación a la mortalidad,⁸ sin embargo, pocos estudios han sido específicos en evaluar la hipernatremia adquirida en la UCI.^{9,10}

Stelfox y cols. analizaron la incidencia de la hiponatremia e hipernatremia en una unidad de cuidados intensivos médico-quirúrgica, encontrando que de 8,142 pacientes 11% (917 pacientes) desarrollaron hiponatremia y 26% (2,157 pacientes) hipernatremia durante su estancia en la UCI.⁹

En comparación con nuestro estudio en el que se analizaron sólo pacientes neurocríticos, 22.1% presentaron hiponatremia durante su estancia en la UCI con mayor incidencia que lo observado por Stelfox y cols. La hipernatremia en nuestro estudio fue más baja (21.4%) y éstos presentaron mayor mortalidad que los que cursaron con sodio normal durante su estancia o los que presentaron hiponatremia.

Darmon y cols. realizaron el análisis de 8,441 pacientes, de los cuales 29.5% (901 pacientes) desarrollaron hipernatremia leve y 46.25% (344 pacientes) moderada, encontrando que hasta 70.8% de estos pacientes requirieron ventilación mecánica y la mortalidad relacionada con la hipernatremia fue de 34.1%,¹¹ con una incidencia más alta comparada con nuestra población de estudio; además, en los pacientes que desarrollaron hipernatremia, la media de los días de ventilación mecánica fue de 29.9 días, la cual mostró diferencia significativa en comparación con los pacientes que cursaron con sodio normal o con hiponatremia ($p = 0.001$).

En otro estudio realizado por Hoorn EJ y cols. se analizaron los mecanismos y factores de riesgo de hipernatremia en los pacientes críticamente enfermos ingresados en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicos y neurológicos, observando que en los pacientes que desarrollaron hipernatremia en la unidad de cuidados intensivos comparados con los normonatremicos, la mortalidad fue de 53.2%, mayor que lo encontrado en nuestro estudio. Las enfermedades más frecuentes en los pacientes que presentaron hipernatremia fueron: cirugía gastrointestinal

(24%), trauma (20%) y hemorragia cerebral (13%).¹⁰ Además Hoorn EJ y cols. encontraron que los factores más frecuentes en la contribución del desarrollo de hipernatremia fueron la hipokalemia (53%), hiperglucemia (43%), hipoalbuminemia (91%) y el uso de bicarbonato de sodio.¹⁰ En nuestro estudio observamos al igual que Hoorn EJ y cols. que la hiperglucemia, así como el uso de bicarbonato de sodio en las soluciones se relacionó con un incremento en el desarrollo de hipernatremia en los pacientes neurocríticos. A diferencia de este autor, los factores que se relacionaron con el incremento en la evolución de hipernatremia fue la presencia de diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica. Sin embargo, el uso de manitol, así como los niveles elevados de creatinina, BUN séricos y el EVC hemorrágico presentaron en mayor porcentaje hipernatremia, comparado con los pacientes normonatremicos e hiponatremicos con diferencias estadísticamente significativas.

Los factores encontrados en nuestro estudio que contribuyen a la evolución de hipernatremia y los mecanismos probables son: la diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia o al uso de manitol, lo que provoca la pérdida de agua libre; otro mecanismo posible es el aporte excesivo de sodio secundario al uso de soluciones y bicarbonato de sodio, las cuales al asociarse con el uso de diuréticos osmóticos perpetúa el incremento del sodio y por último las lesiones renales que alteran la capacidad del riñón de la concentración de la orina.

La estancia en la UCI fue mayor en los pacientes que presentaron trastornos del sodio y de éstos la hipernatremia se asoció con una estancia más prolongada, aunque en el análisis de regresión logística la estancia hospitalaria no mostró diferencia significativa.

En relación con el incremento en la mortalidad, probablemente se deba a que sólo se le asocia al incremento de propagación de infecciones adquiridas durante la hospitalización, lo que secundariamente puede contribuir a una mayor mortalidad.

En el estudio realizado por Funk GC y cols. se encontró que la mortalidad relacionada con hiponatremia leve, moderada y severa fue de 13.8, 2.7 y 1.2%, respectivamente y la hipernatremia leve, moderada y severa fue de 5.1, 1.2 y 0.6%, respectivamente; además, en la mayoría de los pacientes que fallecieron fue más común la presencia de disnatremia y en el análisis de regresión logística se encontró como factor de riesgo de mortalidad. Sin embargo, la mortalidad ajustada a los niveles de sodio no presentó cambios. Los pacientes con mayor mortalidad se relacionaron con niveles de puntuación de SAPS II más altos.¹²

En nuestro estudio, en el análisis multivariable para las comorbilidades encontramos que la fibrilación auricular se relaciona con el incremento de la mortalidad asociada a la presencia de trastornos del sodio, así como la escala de Glasgow ≤ 8 puntos y las alteraciones del sodio incrementan la mortalidad. Otro aspecto importante es que el uso de la solución mixta se asoció al incremento del desarrollo de alteraciones del sodio y la mortalidad en los pacientes neurocríticos.

Es de relevancia mencionar que con el resultado de nuestro estudio observacional puede especularse que evitando o modificando los factores de riesgo encontrados y el tratamiento apropiado de las alteraciones del sodio mejora el pronóstico de los pacientes neurocríticos. Esto debe ser confirmado con estudios prospectivos de intervención en los que los pacientes sean aleatorizados.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, los pacientes en estado neurocrítico con ECG < 8 puntos y el manejo médico mediante solución mixta incrementaron la susceptibilidad a desarrollar hipernatremia.

En general, los trastornos de sodio tuvieron mayor tendencia en las mujeres, las cuales, tenían fibrilación auricular desde el ingreso. Estos factores mostraron asociación a la significancia estadística en relación con el trastorno del sodio y mortalidad.

Se requiere estricto control en el uso de solución mixta cuando se utiliza en pacientes con deterioro neurológico grave y arritmias, ya esto podría contri-

buir a disminuir los días de estancia prolongados que se observaron y a mejorar el pronóstico y sobrevida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Achinger S, Mortiz M, Ayus J. Dysnatremias: why are patients still dying? *South Med J.* 2006; 9 (4): 353-362.
2. Alshayeb HM, Showkat A, Babar F, Mangold T, Wall BM. Severe hyponatremia correction rate and mortality in hospitalized patients. *Am J Med Sci.* 2011; 341 (5): 356-360.
3. Pokaharel M, Block CA. Dysnatremia in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2011; 17 (6): 581-593.
4. Pham PC, Pham PM, Pham PT. Vasopressin excess and hyponatremia. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47 (5): 727-737.
5. Schrier RW, Bansal S. Diagnosis and management of hyponatremia in acute illness. *Curr Opin Crit Care.* 2008; 14 (6): 627-634.
6. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24 (6): 1601-1608.
7. Snyder NA, FeigalDW, Arieff AI. Hyponatremia in elderly patients. A heterogeneous, morbid, and iatrogenic entity. *Ann Intern Med.* 1987; 107 (3): 309-319.
8. Himmelstein DU, Jones AA, Woolhandler S. Hyponatremic dehydration in nursing home patients: an indicator of neglect. *J Am Geriatr Soc.* 1983; 31 (8): 466-471.
9. Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatremia and hypernatremia in medical-surgical intensive care units. *Critical Care.* 2008;12 (6): R162.
10. Hoorn E, Betjes M, Weasel J, Zietse R. Hypernatraemia in critically ill patients: too little water and too much salt. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23 (5): 1562-1568.
11. Darmon M, Timsit JF, Francais A, Nguile-Makao M, Adrie C, Cohen Y et al. Association between hypernatraemia acquired in the ICU and mortality: a cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25 (8): 2510-2515.
12. Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer PW et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2010; 36 (2): 304-311.