



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Original

Impacto de la corrección temprana de la hiponatremia en el pronóstico de la infección del síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2 (SARS-CoV-2)



José C. de La Flor^{a,*}, Ana Gomez-Berrocal^b, Alexander Marschall^c, Francisco Valga^d, Tania Linares^a, Cristina Albarracín^a, Elisa Ruiz^a, Gioconda Gallegos^a, Alberto Gómez^e, Andrea de los Santos^e y Miguel Rodeles^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

^d Servicio de Nefrología, Hospital Negrín, Gran Canaria, España

^e Facultad de Medicina, Universidad Alcalá de Henares, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de mayo de 2021

Aceptado el 21 de julio de 2021

On-line el 29 de julio de 2021

Palabras clave:

Síndrome respiratorio agudo grave del coronavirus 2

Enfermedad del coronavirus 2019

Hiponatremia y mortalidad

R E S U M E N

Introducción: La infección por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 (SARS-CoV-2) se asocia con frecuencia con hiponatremia (sodio plasmático < 135 mmol/l), relacionándose con peor pronóstico. La incidencia de la hiponatremia se estima en 20–37% según las series, pero no existen datos sobre el pronóstico tras la corrección de la hiponatremia. Por ello, nuestros objetivos fueron: analizar la incidencia y gravedad de la hiponatremia al ingreso hospitalario y determinar la asociación de dicha hiponatremia con el pronóstico de la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19).

Material y método: Estudio de cohorte observacional y retrospectivo. Se incluyeron pacientes que ingresaron con diagnóstico de infección por COVID-19 e hiponatremia en el periodo marzo–mayo de 2020. Registramos variables epidemiológicas, demográficas, clínicas, analíticas y radiológicas de la infección por SARS-CoV-2 e hiponatremia en el momento del diagnóstico y durante la hospitalización. El seguimiento clínico comprendió desde el ingreso hasta el exitus o el alta.

Resultados: Noventa y un pacientes (21,8%) de los 414 ingresados por infección del SARS-CoV-2 presentaron hiponatremia (81,32% hiponatremia leve, 9,89% moderada y 8,79% grave). La ausencia de corrección de la hiponatremia a las 72–96 horas del ingreso hospitalario estuvo asociado a mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19 (*odds ratio* 0,165; 95% intervalo de confianza: 0,018–0,686; *p* = 0,011). Fallecieron 19 pacientes (20,9%). Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes con hiponatremia grave en comparación con hiponatremia moderada y leve durante el ingreso (37,5% versus 11,1% versus 8,1%, respectivamente; *p* = 0,041).

Conclusiones: La persistencia de la hiponatremia tras las primeras 72–96 horas del ingreso hospitalario se asoció a mayor mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

The impact of the correction of hyponatremia during hospital admission on the prognosis of SARS-CoV-2 infection

A B S T R A C T

Introduction: SARS-CoV-2 infection is frequently associated with hyponatremia (plasma sodium < 135 mmol/L), being associated with a worse prognosis. The incidence of hyponatremia is estimated to be 20–37% according to the series, but there are no data on the prognosis after correction of hyponatremia. Therefore, our objectives were: to analyze the incidence and severity of hyponatremia at hospital admission, and to determine the association of this hyponatremia with the prognosis of COVID-19.

Keywords:

Severe acute respiratory syndrome

coronavirus 2

Coronavirus disease 2019

Hyponatremia and mortality

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: josedelaflor81@yahoo.com, jflomer@mde.es (J.C. de La Flor).

Material and method: Observational and retrospective cohort study. Patients who were admitted with a diagnosis of COVID-19 infection and hyponatremia, in the period March–May 2020, were included. We recorded epidemiological, demographic, clinical, biochemical, and radiological variables of SARS-CoV-2 infection and hyponatremia at the time of diagnosis and during hospitalization. The clinical follow-up ranged from admission to death or discharge.

Results: 91 patients (21.8%) of the 414 admitted for SARS-CoV-2 infection presented hyponatremia (81.32% mild hyponatremia, 9.89% moderate and 8.79% severe). The absence of correction of hyponatremia 72–96 h after hospital admission was associated with higher mortality in patients with COVID-19 (Odds Ratio .165; 95% confidence interval: .018–.686; $P = .011$). 19 patients (20.9%) died. An increase in mortality was observed in patients with severe hyponatremia compared with moderate and mild hyponatremia during hospital admission (37.5% versus 11.1% versus 8.1%, $P = .041$).

Conclusions: We conclude that persistence of hyponatremia at 72–96 h of hospital admission was associated with higher mortality in patients with SARS-CoV-2.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La infección del síndrome respiratorio agudo grave por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) tiene un espectro clínico variable, desde un estado de portador asintomático, anosmia, ageusia o una enfermedad leve del tracto respiratorio superior hasta una neumonía grave que puede conducir al síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia respiratoria grave acompañada de varias manifestaciones extrapulmonares incluyendo el fallo multiorgánico con afectación cardiovascular, neurológica, renal e incluso la muerte^{1,2}. Además, la lesión renal puede estar asociada a alteraciones de los mecanismos contrarreguladores del agua y del sodio.

La hiponatremia definida como sodio plasmático ($\text{Na}^+ < 135 \text{ mmol/l}$) es la alteración hidroelectrolítica más frecuente en pacientes hospitalizados³. El riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario aumenta más de un 50% en comparación con pacientes eunatrémicos⁴. Se ha descrito una prevalencia de hiponatremia de hasta un 28-30% en pacientes ingresados con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), incrementando el riesgo de mortalidad y de ingreso en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y prolongando la estancia hospitalaria, además de generar una carga económica importante para el sistema sanitario^{5,6}. El riesgo de aparición de la hiponatremia en pacientes con NAC varía según el patógeno causante hasta en un 46% de pacientes con infección por *Legionella pneumophila* en comparación con un 14% de pacientes con NAC causada por otros patógenos⁷, mientras que la incidencia de hiponatremia en pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) descrita en recientes cohortes alcanza valores en torno a un 20% al 37%⁸⁻¹⁰. Además, se ha descrito en cohortes americanas y chinas una asociación de la hiponatremia con mayor mortalidad de la COVID-19. Es por ello por lo que recientes trabajos intentan asociar la hiponatremia como un marcador de mal pronóstico en estos pacientes^{11,12}.

Cabe señalar que hasta un 60% de los pacientes con SARS-CoV-1 presentaron cuadros de diarrea acuosa asociada a leves hiponatremias, secundarias a la replicación del virus dentro de las células epiteliales intestinales¹³. Inicialmente, varios reportes de casos describieron la asociación entre un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y la pérdida de sodio en las heces como los agentes etiológicos más frecuentes de la COVID-19¹⁴⁻¹⁶. A fecha de hoy se desconocen los posibles mecanismos fisiopatológicos subyacentes, y no queda claro si la hiponatremia es ocasionada por una afectación específica de la COVID-19 o secundaria a la complicación respiratoria del cuadro infeccioso.

No obstante, en el momento actual no existe información disponible que haga mención a la capacidad de disminuir el riesgo de mortalidad y el mal pronóstico en pacientes con COVID-19 tras la corrección de la hiponatremia. Además, es relevante realizar un correcto manejo terapéutico de la hiponatremia causado por

mecanismos fácilmente reversibles, debido a que una intervención eficaz puede resultar en sobrecorrección (hipernatremia) y secuelas asociadas, incluyendo: hemorragia, arritmia y síndrome de desmielinización osmótica¹⁷. Por ello, nuestros objetivos fueron: analizar la incidencia y gravedad de la hiponatremia al ingreso hospitalario por la COVID-19 en nuestro hospital y determinar la asociación de dicha hiponatremia con el pronóstico.

Material y métodos

Diseño del estudio

Estudio de cohorte observacional, retrospectivo y unicéntrico. Se incluyeron todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años que fueron ingresados en nuestro hospital con diagnóstico de infección por el SARS-CoV-2 durante el periodo comprendido entre el 15 de marzo al 15 de mayo del 2020, que presentaban además el diagnóstico de hiponatremia. El diagnóstico de COVID-19 se definió por la positividad de la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa (RT-PCR) en un hisopado nasofaríngeo para el virus del SARS-CoV-2, acorde con los criterios propuestos por el documento técnico del Ministerio de Sanidad Español¹⁸ y utilizando el kit de COVID-19 de Seegene.

Principios éticos

El estudio cumplió con los principios enunciados en la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación con medicamentos de nuestro hospital. Se aprobó la solicitud de exención de consentimiento informado en el que se justifica de forma detallada, respetándose en todo momento el derecho a la privacidad de los pacientes. Los datos sobre hospitalización, características clínicas y demográficas se obtuvieron de los registros hospitalarios e historias clínicas electrónicas de los pacientes incluidos. Todos los datos se obtuvieron de forma anónima y ninguno de los autores fueron los médicos tratantes de los pacientes.

Definición de variables

Se registraron como variables para el estudio: las comorbilidades que presentaban las pacientes previas al ingreso, los datos clínicos, analíticos y radiológicos de la infección por SARS-CoV-2 en el momento del diagnóstico y durante la hospitalización y, por último, los datos relacionados con la hiponatremia.

Las comorbilidades registradas fueron hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), obesidad (definida como índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$), dislipidemia, tabaquismo, síndrome de la apnea-obstructiva del sueño (SAOS),

enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, uropatía obstructiva y enfermedad oncológica. La enfermedad renal crónica (ERC) se clasificó en función de la tasa de filtrado glomerular estimado (FGe) mediante la ecuación *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI, según sus siglas en inglés), como recomienda el grupo internacional de *Kidney Improving Global Outcomes*. Consideramos ERC aquellos casos con FGe < 60 ml/min/m² (estadios G3–G5). Se recogió el antecedente de tratamiento antihipertensivo con inhibidor de la enzima convertora de angiotensina (IECA) o antagonista del receptor de angiotensina II (ARA-II).

En cuanto a variables relacionadas con la infección por SARS-CoV-2 en los casos que la RT-PCR inicial resultó negativa y la sospecha clínica seguía siendo alta, se realizó una segunda RT-PCR y/o una tomografía axial computarizada (TAC) torácica. Se incluyó el diagnóstico radiológico de neumonía, el tratamiento utilizado y la presencia de cuadro diarreico. Además, la gravedad de la infección se definió según el documento técnico del Ministerio de Sanidad Española¹⁸, siendo el estado crítico de la COVID-19 la necesidad de ventilación mecánica u otro criterio de ser atendidos en UCI (insuficiencia respiratoria, shock séptico y/o fallo multiorgánico). Se registró también el desenlace de la COVID-19 como exitus desde el ingreso hospitalario al alta o control posthospitalización a los 3 meses del alta hospitalaria.

Con respecto a las variables relacionadas con la hiponatremia, se obtuvo al menos una determinación de la concentración plasmática de sodio al ingreso hospitalario. Los valores de hiponatremias fueron corregidos con la glucemia, por cada 100 mg/dl de aumento de glucosa utilizamos un factor de corrección de 1,7 mmol/l de sodio plasmático¹⁹. Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según los niveles de gravedad de la hiponatremia en el momento del ingreso hospitalario: se definió la hiponatremia leve como natremia entre 130 y 135 mmol/l, moderada entre 125 y 129 mmol/l y grave si los valores de Na⁺ eran menores de 125 mmol/l. La corrección de la hiponatremia se realizó según las recomendaciones de las guías clínicas vigentes²⁰. No hubo una periodicidad en los controles de las natremias, se realizaron según criterios de los médicos tratantes. Se recogió longitudinalmente el resultado de la variable del sodio sérico en el día del ingreso, a las 24-48 horas y a las 72-96 horas del ingreso hospitalario.

Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación de las variables. Mediante medianas y rangos intercuartílicos se expusieron las variables cuantitativas no paramétricas, mientras que las variables cuantitativas paramétricas se expresaron con medias y desviaciones estándar. Se utilizó el test de Kolmogorov-Smirnov para evaluar la distribución de las variables. Para variables continuas, el análisis de la varianza de un solo factor (test de ANOVA) se utilizó cuando la normalidad y la homogeneidad de la varianza se cumplieron. De lo contrario, se utilizó el test no paramétrico de Mann-Whitney U o de Kruskal-Wallis. Además, se generaron tablas cruzadas, utilizando la prueba de Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher en el análisis de variables categóricas. Con el fin de analizar la asociación entre la corrección de la hiponatremia y la mortalidad hospitalaria de la COVID-19 se emplearon los test de Chi-cuadrado y «t» de Student, y posteriormente se generó un modelo multivariante mediante regresión de Cox. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos aquellos con una p bilateral < 0,05. Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS-IBM (versión 21,0).

Resultados

Entre el 15 de marzo y el 15 de mayo del 2020 un total de 414 pacientes fueron ingresados en nuestro hospital con diagnóstico de COVID-19, con test positivo RT-PCR para el SARS-CoV-2. La incidencia de hiponatremia < 135 mmol/l fue del 21,98% (n=91), con una media de edad de 68,9 ± 15,1 años, aumentando en función de la gravedad de la hiponatremia. El 70,3% de nuestra muestra fueron varones. La estancia media hospitalaria fue de 13 días (RIQ: 7-38). Las comorbilidades más comunes fueron: HTA (55%), dislipidemia (30,3%) y la DM2 (29,7%), mientras que la ERC (FGe < 60 ml/min) fue observada en 11 pacientes (12,1%). El 22% y el 13% de los pacientes estaban en tratamiento previo antihipertensivo con IECA y ARA-II respectivamente, el resto de las características basales están descritas en la [tabla 1](#).

Los pacientes fueron clasificados en 3 grupos según el grado de hiponatremia al ingreso hospitalario: 74 pacientes (81,32%)

Tabla 1

Características epidemiológicas, comorbilidades y tratamiento antihipertensivo de los pacientes estratificados por 3 niveles diferentes de sodio sérico

Variable	Total (n=91)	Concentración de sodio			Valor de p	
		130-135 mmol/l (n=74)	126-129 mmol/l (n=9)	< 125 mmol/l (n=8)		
Sexo, n (%)	Varones	64 (70,3)	54 (72)	6 (66,7)	4 (50)	-
Edad (media ± DE)	68,9 ± 15,1	67,9 ± 15,1	72,6 ± 17,6	74,3 ± 12,8	0,399	
Comorbilidades, n (%)	ERC	11 (12,1)	7 (9,5)	3 (33,3)	1 (12,5)	0,116
	3a	2 (2,2)	1 (1,35)	0 (0)	1 (12,5)	0,029
	3b	7 (7,7)	4 (5,4)	3 (33,3)	0 (0)	
	4	2 (2,2)	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	
	HTA	50 (55)	38 (51,35)	6 (66,7)	6 (75)	0,335
	Obesidad	10 (11)	10 (16,2)	0 (0)	0 (0)	0,275
	DM 2	27 (29,67)	25 (33,8)	0 (0)	2 (25)	0,106
	Dislipidemia	30 (33)	25 (33,8)	2 (22,2)	3 (37,5)	0,753
	Cáncer	20 (22)	17 (23)	1 (11,1)	2 (25)	0,703
	Asma	1 (1,1)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0,890
	EPOC	4 (4,4)	2 (2,7)	1 (11,1)	1 (12,5)	0,257
	Tabaquismo	16 (17,58)	13 (17,6)	1 (11,1)	2 (25)	0,756
	SAHOS	3 (3,3)	3 (4,1)	0 (0)	0 (0)	0,700
Uropatía obstructiva	2 (2,2)	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	0,791	
Tratamiento previo, n (%)	IECA	20 (22)	13 (17,6)	2 (22,2)	5 (62,5)	0,014
	ARA-II	13 (14,3)	11 (14,9)	1 (11,1)	1 (12,5)	0,944

ARA-II: antagonista del receptor de angiotensina II; DE: desviación estándar; DM 2: diabetes mellitus tipo 2; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ERC: enfermedad renal crónica clasificación según la clasificación de la *Kidney Improving Global Outcomes* (KIDGO); HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertora de angiotensina; n: número de pacientes; %: porcentaje.

Tabla 2
Resultados analíticos de pacientes estratificados por 3 niveles de sodio sérico

Variable	Total (n=91)	Concentración de sodio			Valor p
		130-135 mmol/l (n=74)	125-129 mmol/l (n=9)	< 125 mmol/l (n=8)	
Valores analíticos (media ± DE)					
Na ⁺ (mmol/l)	131,11 ± 3,8	132,68 ± 1,3	127,11 ± 1,4	121,13 ± 3	-
Na ⁺ ajustado a glucosa (mmol/l)	131,6 ± 4	133,2 ± 1,4	127,3 ± 1,3	121,3 ± 1,2	-
Glucosa (mg/dl)	154,9 ± 91,9	162,2 ± 97,9	130,6 ± 57,1	114,9 ± 42	0,265
Urea (mg/dl)	55,7 ± 40,2	55,2 ± 38,9	70,3 ± 48,4	43,9 ± 43,7	0,392
Creatinina (mg/dl)	1,2 ± 1,2	1,1 ± 1,1	1,7 ± 1,9	1 ± 0,7	0,348
Ácido úrico (mg/dl)	5,3 ± 2,6	5,2 ± 2	7,4 ± 6,2	4,2 ± 2,1	0,106
LDH (UI/l)	362,5 ± 252,5	347,2 ± 158	351,2 ± 124	513 ± 708,7	0,211
Troponina (ng/ml)	29,6 ± 24,3	26,7 ± 21,2	22,3 ± 23,6	51,3 ± 36,7	0,246
CPK (μmol/l)	223 ± 815,2	224,3 ± 887,7	238 ± 256,1	197,71 ± 211,5	0,996
Ca ⁺² (mmol/l)	8,2 ± 1,4	8,3 ± 1,4	7,4 ± 2,2	7,9 ± 0,73	0,280
P ⁺³ (mg/dl)	3,3 ± 0,8	3,3 ± 0,8	3,7 ± 0,9	3,2 ± 0,6	0,327
K ⁺ (mmol/l)	5,9 ± 12,6	6,2 ± 14	4,8 ± 0,5	4,5 ± 0,8	0,902
Cl ⁻ (mmol/l)	93,7 ± 10,3	94,7 ± 10,7	93 ± 5,6	84,7 ± 6	0,032
Osmolaridad plasmática	280,1 ± 12	283,6 ± 9,1	273,2 ± 9,2	255,9 ± 9	-
Procalcitonina (ng/ml)	0,8 ± 2,8	0,8 ± 3	0,3 ± 0,3	1,8 ± 2	0,639
PCR (mg/dl)	19 ± 56,5	21,7 ± 62,3	8,1 ± 6,7	6,5 ± 3,1	0,664
Ferritina (ng/ml)	1446,9 ± 3494,7	1056,2 ± 820,3	1219,3 ± 715,2	5825,7 ± 12313	0,05
TSH (μU/ml)	2,1 ± 2,8	1,7 ± 1,5	1,4 ± 1,2	5,1 ± 6,5	0,066
T ₄ (ng/dl)	1,3 ± 0,35	1,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	1,1 ± 0,3	0,534
Fibrinógeno (mg/dl)	638,3 ± 198,3	644,5 ± 195,4	674,7 ± 209,7	543,5 ± 210,2	0,337
Dímero D (ng/ml)	2076,6 ± 2973,3	2056,6 ± 2747,6	1017,9 ± 712,5	3297,8 ± 5341,9	0,310

Ca⁺²: calcio sérico; Cl⁻: cloro sérico; CPK: creatinina fosfocinasa; DE: desviación estándar; K⁺: potasio sérico; LDH: lactato deshidrogenasa; n: número de pacientes; Na⁺: sodio plasmático; P⁺³: Fosfato sérico; PCR: proteína C-reactiva; T₄: tiroxina libre; TSH: hormona estimulante de la tiroides.

presentaron hiponatremia leve, 9 pacientes (9,89%) hiponatremia moderada y 8 pacientes (8,79%) hiponatremia grave (tabla 1). Se encontró una relación estadísticamente significativa (p = 0,029) entre la gravedad de la hiponatremia y el grado de ERC, siendo el grado 3 b el más frecuente en 7 (7,7%); distribuido en 4 (5,4%) y 3 (33,3%) en hiponatremia leve y moderada, respectivamente, así como también con el tratamiento con IECA: 13 (17,6%), 2 (22,2%) y 5 (62,5%) en el grupo de hiponatremia leve, moderada y severa, respectivamente (p = 0,014) (tabla 1).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de hiponatremias con los valores séricos de glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, troponina, creatina-fosfocinasa, calcio, fósforo, potasio, hormonas tiroideas y fibrinógeno. La procalcitonina (1,8 ± 2 ng/ml), proteína C-reactiva (6,5 ± 3,1 mg/dl), lactato deshidrogenasa (513 ± 708,7 UI/l), hormona estimulante de la tiroides (5,1 ± 6,5 U/ml) y dímero-D (3.297,8 ± 5.341,9 ng/ml) presentaron valores más altos en los pacientes con hiponatremia grave en comparación con en el resto de los grupos, sin llegar a ser estadísticamente significativos (tabla 2). Las medias de los valores séricos de cloro fueron significativamente más bajas (84,7 ± 6 mEq/l, p = 0,032) y la ferritina significativamente más alta (5825,7 ± 1231,3, p = 0,05) en el grupo de hiponatremia grave (tabla 2).

El 95,6% de los pacientes presentaron neumonía, de estos 80 (87,9%) pacientes desarrollaron neumonía con infiltrados bilaterales. Veintitrés (25,3%) padecieron diarrea, siendo esta más frecuente en los pacientes con hiponatremia grave (37,5%). El estado crítico por COVID-19 se observó en 11 pacientes (12,1%); 7 de ellos presentaron hiponatremia leve (9,5%) y los 4 restantes hiponatremia grave (50%) (p = 0,012) (tabla 3).

Con respecto al tratamiento de la infección por SARS-Cov-2, la hidroxiquina fue el fármaco más usado durante el ingreso hospitalario en el 89% de los casos, manteniéndose esta predominancia en los 3 grupos de hiponatremia, seguido de la azitromicina (67%), dexametasona (65,9%), interferón (41,8%) y lopinavir-ritonavir (37,4%). Se trató con heparina de bajo peso molecular (HBPM) al 58,2% de los pacientes (tabla 4).

Fallecieron 19 pacientes (20,9%), 10 de ellos durante el ingreso y los 9 restantes tras el alta hospitalaria. Se observó un aumento de la mortalidad en pacientes con hiponatremia grave en

comparación con el grupo de hiponatremia moderada y leve (50% versus 22,2% versus 17,6%, respectivamente, p = 0,10). Este resultado fue estadísticamente significativo con respecto a la mortalidad intrahospitalaria (37,5% versus 11,1% versus 8,1% respectivamente; p = 0,041). De los 19 pacientes fallecidos la media de supervivencia fue de 19,5 días (tabla 5).

La corrección de la hiponatremia a las 24-48 horas no tuvo relación significativa con la supervivencia en el análisis univariante (odds ratio [OR]: 0,425 [0,096-1,777]; 95% de intervalo de confianza [IC]; p = 0,206), mientras que la corrección a las 72-96 horas se relacionó de forma estadísticamente significativa con la supervivencia (OR: 0,185 [0,042-0,812]; 95% IC; p = 0,024). Esta relación se mantuvo en un modelo de regresión de Cox que incluía variables relacionadas en otros estudios con la mortalidad en la enfermedad por COVID-19 como la edad, el sexo y el D-dímero. Además, se incluyó la creatinina basal por presentar también asociación estadísticamente significativa con la mortalidad y potencialmente con los niveles de sodio (tabla 6).

Discusión

Esta cohorte retrospectiva longitudinal de 414 pacientes hospitalizados con diagnóstico de COVID-19 demuestra una alta incidencia de hiponatremia < 135 mmol/l al ingreso hospitalario del 21,98%, siendo la hiponatremia leve las más frecuente en el 81% de los casos, que coinciden con los datos publicados por otras cohortes^{8,9,21-23}, como el estudio *Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19* (HOPE-COVID-19), estudio multicéntrico de 37 hospitales de 7 países, con colaboración española, donde un 25% de los pacientes hospitalizados por COVID-19 presentaron hiponatremia¹⁰. Tzoulis et al.²³ publicaron recientemente un estudio retrospectivo de 488 pacientes hospitalizados con COVID-19, con una media de edad de 68 años, de 2 hospitales de Londres entre febrero y mayo del 2020; la hiponatremia al ingreso fue del 24,6%, coincidiendo con nuestros datos.

Se han postulado diferentes mecanismos que conducen a un incremento de la prevalencia de hiponatremia en pacientes con NAC no COVID-19, tales como el SIADH, algunos fármacos como los diuréticos y ciertos patógenos como la *Legionella pneumoniae*²⁴. Según los resultados publicados previamente en reportes de casos

Tabla 3

Características clínicas y grados de severidad de la enfermedad por coronavirus de 2019 en los pacientes estratificados por 3 niveles diferentes de sodio sérico

Variable		Total n = 91 (100%)	Concentración de sodio			p
			130-135 mmol/l n = 74 (81,3%)	125-129 mmol/l n = 9 (9,9%)	< 125 mmol/l n = 8 (8,8%)	
Diagnóstico de COVID	RT-PCR SARS-CoV-2	66 (72,5)	56 (75,7)	5 (55,6)	5 (62,5)	0,355
Severidad COVID-19, n (%)	Clínica	25 (27,5)	18 (24,3)	4 (44,4)	3 (37,5)	0,012
	Leve	12 (13,2)	10 (13,5)	1 (11,1)	1 (12,5)	
	Moderado	14 (15,4)	14 (18,9)	0 (0)	0 (0)	
Clínica, n (%)	Grave	54 (59,3)	43 (58,1)	8 (88,9)	3 (37,5)	0
	Crítico	11 (12,1)	7 (9,5)	0 (0)	4 (50)	
	Neumonía	87 (95,6)	74 (100)	8 (88,9)	5 (62,5)	
	Infiltrados unilaterales	7 (7,7)	5 (6,8)	1 (11,1)	1 (12,5)	
	Infiltrados bilaterales	80 (87,9)	69 (93,24)	7 (77,8)	4 (50)	
Reingresos	Diarrea	23 (25,3)	19 (25,7)	1 (11,1)	3 (37,5)	0,450
	0	77 (84,6)	63 (85,1)	7 (77,8)	7 (87,5)	0,274
	1	10 (11)	8 (10,8)	1 (11,1)	1 (12,5)	
	2	1 (1,1)	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	
	3	2 (2,2)	2 (2,7)	0 (0)	0 (0)	
4	1 (1,1)	0 (0)	1 (11,1)	0 (0)		

n: número de pacientes; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real cuantitativa; SARS-CoV-2: *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*; %: porcentaje.**Tabla 4**

Tratamiento recibido de pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 estratificados por 3 niveles de sodio sérico

Variable		Total n = 91 (100%)	Concentración de sodio			p
			130-135 mmol/l n = 74 (81,3%)	125-129 mmol/l n = 9 (9,9%)	< 125 mmol/l n = 8 (8,8%)	
Tratamiento recibido, n (%)	Hidroxicloroquina	81 (89)	66 (89,2)	8 (88,9)	7 (87,5)	0,989
	Azitromicina	61 (67)	51 (68,9)	6 (66,7)	4 (50)	0,557
	Ritonavir/lopinavir	34 (37,4)	31 (41,9)	3 (33,3)	0 (0)	0,064
	Esteroides	60 (65,9)	51 (68,9)	6 (66,7)	3 (37,5)	0,204
	Ciclosporina	9 (9,9)	8 (9,8)	0 (0)	1 (12,5)	0,571
	Interferón	38 (41,8)	36 (48,6)	2 (22,2)	0 (0)	0,014
	Heparina	53 (58,2)	42 (56,8)	5 (55,6)	6 (75)	0,601
	Cotrimoxazol	1 (1,1)	1 (1,2)	0 (0)	0 (0)	0,890
	Ceftriaxona	38 (41,76)	29 (39,2)	4 (44,4)	5 (62,5)	0,440

n: Número de pacientes; %: porcentaje.

Tabla 5

Mortalidad de los pacientes con enfermedad por coronavirus de 2019 estratificados por 3 niveles de sodio sérico

Variable		Total n = 91 (100%)	Concentración de sodio			p
			130-135 mmol/l n = 74 (81,3%)	125-129 mmol/l n = 9 (9,9%)	< 125 mmol/l n = 8 (8,8%)	
Exitus, n (%)	Totales	19 (20,9)	13 (17,6)	2 (22,2)	4 (50)	0,100
	En el ingreso	10 (11)	6 (8,1)	1 (11,1)	3 (37,5)	0,041
	Tras el ingreso	9 (9,9)	7 (9,5)	1 (11,1)	1 (12,5)	0,955
Supervivencia en días (media ± DE)		19,5 ± 18	16,8 ± 14,4	15 ± 9,9	30,5 ± 29,6	0,405

DE: desviación estándar; n: número de pacientes; %: porcentaje.

Tabla 6

Modelo de ajuste multivariante mediante regresión de Cox de la corrección de la natremia a las 72-96 horas ajustada por edad, sexo, creatinina basal y dímero-D

	Valor de p	HR	95,0% IC para HR	
			Inferior	Superior
Corrección del Na ⁺ a las 72-96 horas	0,019	0,149	0,030	0,735
Sexo	0,728	1,335	0,262	6,798
Edad al ingreso	0,903	0,997	0,948	1,048
Creatinina sérica; mg/dl	0,233	1,258	0,863	1,833
Dímero-D; ng/ml	0,010	1,000	1,000	1,000

HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza; Na⁺: sodio plasmático.

y estudios descriptivos, el SIADH parece ser la causa principal de la hiponatremia asociada a la COVID-19²⁵, atendiendo a los criterios diagnósticos propuestos por Bartter y Schwartz²⁰. La explicación fisiopatológica de este evento ocurre como en otras enfermedades infecciosas, donde está implicada alguna alteración del sistema inmunológico del huésped²⁶. Esto puede conducir al desarrollo de una mala respuesta en los mecanismos de contrarregulación del agua, lo que lleva en los casos graves a una sobreproducción de hormona antidiurética (ADH) de causa no osmótica. Este problema se debe principalmente a un exceso de agua y no a un déficit de sal, acumulándose en el sistema nervioso y empeorando su funcionamiento.

Por otro lado, numerosos estudios han demostrado una elevación significativa de niveles séricos de interleucina 1 y 6 (IL-1, IL-6) en los pacientes con COVID-19 grave²⁷. Se presume que la IL-6 desempeña un papel en la homeostasis del sodio por liberación no osmótica de vasopresina/arginina¹⁴. En apoyo a esta hipótesis Berni et al.²⁸ observaron en una pequeña cohorte de 29 pacientes con COVID-19 una mejoría de la hiponatremia después de la terapia anti-IL-6. Coincidiendo con estos datos, en nuestro estudio observamos como etiologías principales al SIADH y la hiponatremia hipovolemia por pérdidas digestivas en el grupo de pacientes con hiponatremia grave, en aquellos casos donde se pudo obtener una correcta evaluación del estado de volumen, osmolaridad urinaria y sérica para un diagnóstico fiable, pero no se realizó de rutina la medición de IL-6.

Por otro lado, esta alteración del equilibrio hídrico producido por factores desconocidos puede estar acentuada o desencadenada en aquellos pacientes con enfermedades subyacentes graves como la insuficiencia cardíaca, cáncer o problemas respiratorios. Además, la alteración directa del sistema renina angiotensina-aldosterona mediante la unión del SARS-CoV-2 a la enzima convertidora de angiotensina 2 también se ha implicado en la patogenia de la COVID-19 y las alteraciones electrolíticas relacionadas¹².

Al igual que en otras enfermedades infecciosas, la hiponatremia en la COVID-19 se ha mostrado como un marcador de mal pronóstico. En nuestro estudio, la hiponatremia grave y la ausencia de corrección de la hiponatremia a las 72-96 horas del ingreso hospitalario se asoció a mayor riesgo de mortalidad y gravedad de la COVID-19. Fallecieron más pacientes que presentaron hiponatremia grave al ingreso hospitalario en comparación con la hiponatremia moderada y leve. Atila et al.²² estudiaron la prevalencia y el impacto en la mortalidad a los 30 días del ingreso hospitalario de las disnatremias en pacientes con COVID-19 con PCR SARS-CoV-2 positivas comparado con pacientes con sospecha de COVID-19, pero con PCR SARS-CoV-2 negativas. De 172 casos y 849 controles la hiponatremia estuvo presente en el 29% versus el 17,6% respectivamente, el riesgo de mortalidad atribuible a la hiponatremia en los casos fue estadísticamente significativa (*hazard ratio* [HR]: 1,4; IC95%: 1,1-16,6; $p=0,05$). Por lo tanto, los autores concluyen que la hiponatremia debería ser considerada un marcador de mal pronóstico asociado a mortalidad por la COVID-19 y a peores eventos adversos (necesidad de ventilación mecánica, ingreso en las unidades de cuidados intensivos y mayor estancia hospitalaria). Otro estudio de una cohorte retrospectiva multicéntrica de 1.254 pacientes con diagnóstico de COVID-19 observó una prevalencia del 9,9% de hiponatremia y un 2,4% de hipernatremia en 3 hospitales en Hubei, China. Los pacientes con hiponatremia eran más ancianos, con mayor número de comorbilidades y desarrollaron un cuadro grave de hiponatremia. Requirieron mayor aporte de oxígeno, antibioticoterapia y corticoesteroides. La hiponatremia fue el trastorno hidroeléctrico más frecuente en esta población y se asoció a un mayor riesgo de enfermedad grave y a una mayor mortalidad hospitalaria¹². Otro estudio muy similar fue publicado por el grupo de De-Carvalho et al.⁸, quienes describieron el impacto de la hiponatremia sobre el mal pronóstico de la COVID-19. De una cohorte

retrospectiva longitudinal en Nantes, de 296 pacientes, se compararon 2 grupos: pacientes con hiponatremia < 135 mmol/l ($n=92$; 31%) versus pacientes normonatremicos ($n=198$; 67%). La hiponatremia fue un predictor independiente de resultados adversos (OR ajustada: 2,77 [1,26-6,15]; $p=0,011$). La gravedad de la COVID-19, la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes supervivientes y la mortalidad fueron mayores entre los pacientes con hiponatremia comparados con los normonatremicos. Por último, Tzoluis et al.²³ observaron datos muy similares a los ya comentados previamente. Los autores recomiendan el uso de las natremias al ingreso hospitalario como otros biomarcadores sistemáticos ya estudiados (cifra de leucocitos, linfocitos y proteína C reactiva) con el fin de proporcionar una herramienta para la estratificación dinámica del riesgo durante el curso clínico de la COVID-19 y ayudar a la toma de decisiones clínicas. Sin embargo, unas de las limitaciones de este estudio fue la ausencia de datos del uso de diuréticos y la administración de líquidos, siendo difícil de afirmar con ello si el sodio sérico es un predictor de mal pronóstico o si es un efecto secundario de otros problemas no documentados.

Actualmente no existen consensos ni guías clínicas para el manejo de la hiponatremia en la COVID-19. El abordaje terapéutico dependerá de su etiología, tonicidad, estado de volumen y comorbilidades del paciente, en concordancia con las recomendaciones de las guías clínicas de hiponatremia vigentes²⁰. Como se comenta previamente, es muy probable que la causa de la hiponatremia en la COVID-19 sea multifactorial, incluyendo al SIADH y a las pérdidas digestivas de sodio por diarreas o vómitos. Es importante enfatizar la necesidad de un juicio clínico temprano del estado del volumen para decidir entre 2 estrategias terapéuticas: la terapia de reemplazo de líquidos, en los casos de hiponatremia hipovolémica secundaria a pérdidas gastrointestinales; ingesta reducida de líquidos o el uso de diuréticos en los casos de hiponatremia secundaria a SIADH se puede asociar la administración de urea, antagonista selectivo de la vasopresina V2 (tolvaptán) y solución salina hipertónica, dependiendo de la gravedad de los síntomas neurológicos, estos pacientes deben ser monitorizados en unidades de críticos, ya que es tan importante tratar la hiponatremia como el tiempo de corrección. Este abordaje terapéutico es relevante en los pacientes con COVID-19, ellos requieren una reanimación con líquidos caute-losa y conservadora para evitar complicaciones iatrogénicas, como el edema agudo de pulmón y la exacerbación del daño pulmonar secundario a la infección por SARS-CoV-2, pero a su vez se debe prevenir la hipernatremia, que se induce por el balance negativo de líquidos. Es por ello que el uso de osmolaridad sérica, osmolaridad y sodio urinario es crucial para establecer un diagnóstico correcto del estado de tonicidad vascular y de la volemia en los casos de hiponatremia.

Aunque la corrección de la hiponatremia disminuye el aumento del riesgo de mortalidad asociado con la hiponatremia en pacientes no COVID-19, hasta ahora no se ha determinado con claridad este evento. Sin embargo, un subanálisis de la población del estudio EVEREST, con pacientes con hiponatremia < 130 mmol/l, mostró una reducción significativa de la morbimortalidad cardiovascular después del alta en pacientes tratados con tolvaptán²⁹. Por otro lado, Corona et al.³⁰ realizaron un metaanálisis basado en 15 estudios publicados de 13.816 pacientes hiponatremicos con un seguimiento medio de 33,6 meses, que incluían datos sobre el efecto de la corrección del Na⁺ sobre la mortalidad. En aquellos pacientes que corrigieron la hiponatremia la tasa de mortalidad global se redujo hasta un 60% en comparación con los pacientes que no corrigieron. Sin embargo, la asociación fue más fuerte y persistió a los 12 meses, con una reducción de hasta un 70% de la tasa de mortalidad cuando se realizó un análisis de sensibilidad basado en aquellos estudios en los que el umbral de la corrección de la hiponatremia fue de hasta 130 mmol/l. Aunque nuestros datos no pueden extrapolar una relación causa-efecto, nuestro estudio mostro que la ausencia

de corrección de la hiponatremia a las 72-96 horas del ingreso hospitalario fue un factor de riesgo independiente de incremento de mortalidad en pacientes con COVID-19.

Nuestro estudio presentó las siguientes limitaciones: dada la excesiva carga asistencial que generó la necesidad de manejo e ingreso hospitalario de los pacientes con COVID-19, coincidiendo con la primera ola de la pandemia, solo se pudieron obtener los datos para determinar la etiología de la hiponatremia en los casos graves. En el resto de pacientes no fue posible obtener datos clínicos ni analíticos complementarios para realizar un diagnóstico fiable de la hiponatremia. En segundo lugar, por su diseño retrospectivo y observacional, los resultados solo reflejan la asociación de la hiponatremia grave con muerte intrahospitalaria en la COVID-19, pero no se infiere una relación causal. Aunque se intentó ajustar la asociación a diferentes covariables al ingreso hospitalario, como cambios dinámicos de la hiponatremia durante toda la hospitalización, no se pudo determinar la cronicidad o etiología de la hiponatremia en casos leves y moderados.

Nuestra principal fortaleza fue comparar la corrección de la hiponatremia a las 72 a 96 horas del ingreso entre el grupo de supervivientes y fallecidos. A nuestro entender este es el primer estudio que evalúa la hiponatremia mantenida como un factor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de COVID-19 y, por lo tanto, añade una valiosa información a la literatura.

Conclusiones

Concluimos que la hiponatremia mantenida en las primeras 72 a 96 horas del ingreso hospitalario estuvo asociada a mayor mortalidad en los pacientes con COVID-19. Creemos que los resultados de nuestra revisión retrospectiva ayudarán a aumentar la conciencia clínica de los profesionales implicados en el tratamiento de los pacientes con COVID-19 sobre un aspecto en ocasiones no bien manejado, especialmente ahora que el mundo está inmerso en una pandemia todavía en curso.

Financiación

Los autores declaran no contar con ningún tipo de financiación para el estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497–506. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A review. *JAMA-J Am Med Assoc*. 2020;324:782–93. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12839>.
- Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: A retrospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2008;8. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-8-16>.
- Cuesta M, Slattery D, Goulden EL, Gupta S, Tatro E, Sherlock M, et al. Hyponatremia in patients with community-acquired pneumonia: prevalence and aetiology, and natural history of SIADH. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:744–52. <http://dx.doi.org/10.1111/cen.13937>.
- Nair V, Niederman MS, Masani N, Fishbane S. Hyponatremia in community-acquired pneumonia. *Am J Nephrol*. 2007;27:184–90. <http://dx.doi.org/10.1159/000100866>.
- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med*. 2006;119 7 Suppl 1:S30–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.005>.
- Schuetz P, Haubitz S, Christ-Crain M, Albrich WC, Zimmerli W, Mueller B, et al. Hyponatremia and anti-diuretic hormone in Legionnaires' disease. *BMC Infect Dis*. 2013;13:585. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-13-585>.

- De Carvalho H, Letellier T, Karakachoff M, Desvaux G, Caillon H, Papuchon E, et al. Hyponatremia is associated with poor outcome in COVID-19. *J Nephrol*. 2021;34:991–8. <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-021-01036-8>.
- Frontera JA, Valdes E, Huang J, Lewis A, Lord AS, Zhou T, et al. Prevalence and impact of hyponatremia in patients with coronavirus disease 2019 in New York City. *Crit Care Med*. 2020;48:e1211–7. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004605>.
- Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, Rubio MA, Maroun-Eid C, Arroyo-Espliguero R, et al. Prognostic impact of hyponatremia and hypernatremia in COVID-19 pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) registry analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:1–12. <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2020.599255>.
- Hirsch JS, Uppal NN, Sharma P, Khanin Y, Shah HH, Malieckal DA, et al. Prevalence and outcomes of hyponatremia and hypernatremia in patients hospitalized with COVID-19. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;36:1135–8. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfab067>.
- Hu W, lv X, Li C, Xu Y, Qi Y, Zhang Z, et al. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: A multicenter retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2020;16:853–62. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-020-02515-9>.
- Choi KW, Chau TN, Tsang O, Tso E, Chiu MC, Tong WL, et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *Ann Intern Med*. 2003;139:715–23. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-139-9-200311040-00005>.
- Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-Soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: A clue in the times of pandemic! *Am J Physiol-Endocrinol Metab*. 2020;318:E882–5. <http://dx.doi.org/10.1152/AJPENDO.00178.2020>.
- Ata F, Almasri H, Sajid J, Yousaf Z. COVID-19 presenting with diarrhoea and hyponatraemia. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e235456. <http://dx.doi.org/10.1136/bcr-2020-235456>.
- De La Flor Merino JC, Mola Reyes L, Linares Gravalos T, Roel Conde A, Rodeles del Pozo M. Inusual caso de hiponatremia aguda grave en paciente con infección por COVID-19. *Nefrología*. 2020;40:356–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.001>.
- Sterns RH. Treatment of severe hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13:641–9. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.10440917>.
- Moraleda L, Escosa T, Sainz D, Aguilera L, Espinosa M, Barrio I, et al. Manejo clínico de la COVID-19: atención hospitalaria. Ministerio de Sanidad, Gobierno de España. 2020:1–28.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: Evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med*. 1999;106:399–403. [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(99\)00055-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(99)00055-8).
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:G1–47. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-13-1020>.
- Malieckal DA, Uppal NN, Ng JH, Jhaveri KD, Hirsch JS, Abate M, et al. Electrolyte abnormalities in patients hospitalized with COVID-19. *Clin Kidney J*. 2021;14:1704–7. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfab060>.
- Atila C, Sailer CO, Bassetti S, Tschudin-Sutter S, Bingisser R, Siegemund M, et al. Prevalence and outcome of dysnatremia in patients with COVID-19 compared to controls. *Eur J Endocrinol*. 2021;184:413–22. <http://dx.doi.org/10.1530/EJE-20-1374>.
- Tzoulis P, Waung JA, Bagkeris E, Hussein Z, Biddanda A, Cousins J, et al. Dysnatremia is a Predictor for Morbidity and Mortality in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106:1637–48. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgab107>.
- Fiumefreddo R, Zaborsky R, Haeuptle J, Christ-Crain M, Trampuz A, Steffen I, et al. Clinical predictors for Legionella in patients presenting with community-acquired pneumonia to the emergency department. *BMC Pulm Med*. 2009;9:4. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-9-4>.
- Concepción Zavaleta MJ, Ildefonso Najarro SP, Moreno Marreros DM, Concepción Urteaga LA. SIADH and severe COVID-19 pneumonia in elderly patients: A therapeutic challenge in developing countries. *Intern Emerg Med*. 2021:1–3. <http://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02686-z>.
- Leisman DE, Ronner L, Pinotti R, Taylor MD, Sinha P, Calfee CS, et al. Cytokine elevation in severe and critical COVID-19: A rapid systematic review, meta-analysis, and comparison with other inflammatory syndromes. *Lancet Respir Med*. 2020;8:1233–44. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30404-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30404-5).
- Henry BM, de Oliveira MHS, Benoit S, Plebani M, Lippi G. Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58:1021–8. <http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>.
- Berni A, Malandrino D, Parenti G, Maggi M, Poggesi L, Peri A, et al. Hyponatremia, IL-6, and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: May all fit together? *J Endocrinol Invest*. 2020;43:1137–1139. <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01301-w>.
- Hauptman PJ, Burnett J, Gheorghiane M, Grinfeld L, Konstam MA, Kostic D, et al. Clinical course of patients with hyponatremia and decompensated systolic heart failure and the effect of vasopressin receptor antagonism with Tolvaptan. *J Card Fail*. 2013;19:390–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2013.04.001>.
- Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLOS ONE*. 2015;10:1–12. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0124105>.