

Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento

Jiménez-Vega Aldo Rodrigo, Carrillo-Pérez Diego Luis y Carrillo-Maravilla Eduardo.

Autor para correspondencia

Eduardo Carrillo Maravilla. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio: Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

Contacto al correo electrónico: carrillomaravillaeduardo@gmail.com

Palabras clave: Brecha osmolar, hipovolemia, osmolalidad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), sodio, solución salina hipertónica, vasopresina.

Keywords: Hypertonic saline solution, hypovolemia, osmolality, osmolal gap, sodium, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), vasopressin.



Hiponatremia: abordaje diagnóstico y tratamiento

Jiménez-Vega AR^a, Carrillo-Pérez DL^b, Carrillo-Maravilla E^b

Resumen

La hiponatremia es la principal alteración electrolítica observada en la práctica clínica, es de etiología multifactorial, y resultado de una alteración en la excreción de agua por niveles elevados de vasopresina en combinación con ingesta de agua libre. La vasopresina se incrementa por diversas condiciones clínicas frecuentes, como la secreción inadecuada de hormona antidiurética, estados de depleción del volumen arterial efectivo circulante, estados postoperatorios, trastornos del sistema nervioso central y trauma. Esta condición puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, desde leves a graves e incluso mortales. La presencia de signos o síntomas de encefalopatía hiponatrémica obligan a tratamiento previo al diagnóstico etiológico. Esta revisión enfatiza el abordaje diagnóstico sistematizado basado en pruebas de laboratorio (cálculo de brecha osmolal, osmolaridad urinaria, sodio urinario, fracción excretada de sodio, urea y ácido úrico) útiles en la diferenciación de los diferentes tipos de hiponatremia, modalidades de tratamiento y métodos de corrección apropiados en las diferentes entidades que cursan con este frecuente desequilibrio hidroelectrolítico.

Palabras clave: Brecha osmolar, hipovolemia, osmolalidad, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), sodio, solución salina hipertónica, vasopresina.

Hyponatremia: diagnostic approach and treatment

Abstract

Hyponatremia is the most common electrolyte disturbance in clinical scenarios. The etiology of this condition is multifactorial, and is caused by an alteration in the water excretion due to high levels of vasopressin and free water ingestion. Vasopressin levels increases in various scenarios like inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome, effective circulating volume depletion, postsurgical states, central nervous system alterations and trauma. This condition may explain a variety of clinical syndromes that range from mild to severe and even mortal conditions. Treatment must be given before investigating the main cause in the presence of signs and symptoms of hyponatremic encephalopathy.

This review emphasizes the importance of systematic approach based on laboratory tests (osmolal gap, urinary osmolality, urinary sodium, uric acid, urea and sodium excretion fraction). These tests are of extreme importance to classify treat and correct appropriately the different entities associated to hyponatremia.

Key words: Hypertonic saline solution, hypovolemia, osmolality, osmolal gap, sodium, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH), vasopressin.

a. Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

b. Departamento de Medicina Interna, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México.

Autor para correspondencia

Eduardo Carrillo Maravilla.
Departamento de Medicina Interna,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición "Salvador Zubirán". Domicilio:
Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección
XVI, Tlalpan C.P. 14000, México D.F.
Contacto al correo electrónico:
carrillomaravillaeduardo@gmail.com

Introducción

La hiponatremia es la alteración clínica caracterizada por concentraciones de sodio en sangre menores a 135 mEq/L. Es el trastorno electrolítico más frecuentemente encontrado en la práctica clínica, puede ocurrir hasta en uno de cada tres pacientes hospitalizados. Sin embargo, la prevalencia de hiponatremia depende de la población de pacientes estudiada, alrededor de 7% en pacientes ambulatorios, 38% en pacientes hospitalizados de forma aguda, y tan altas como 53% entre pacientes geriátricos institucionalizados.^{1,2} La hiponatremia es un predictor de mortalidad en la población general,³ y enfermedades comunes como insuficiencia cardíaca, cirrosis, enfermedad renal crónica, infarto al miocardio, enfermedad tromboembólica y neumonía.⁴ Puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, desde leves a graves e incluso mortales. Incluso en pacientes considerados “asintomáticos” en virtud de una exploración neurológica normal, cada vez se observa mayor evidencia que sugiere que la hiponatremia crónica puede ser responsable de efectos adversos inaparentes como: deterioro cognitivo, trastornos de la marcha, progresión a osteoporosis, e incluso incremento en el riesgo de caídas y fracturas.⁵

Fisiopatología

Trastornos del sodio y agua

La osmolalidad plasmática es el principal indicador de la homeostasis del agua corporal total (ACT) y está determinada en gran medida por las concentraciones de sodio plasmático. Las alteraciones en la concentración del sodio plasmático reflejan un trastorno en el balance de agua corporal total o del sodio y potasio intercambiable, como se observa en la fórmula de Edelman (figura 1).⁶

La hiponatremia por lo general implica un estado de exceso de agua en relación al sodio, por lo tanto es una alteración del balance del agua más que el propio balance del sodio. Sólo en algunos casos se debe a depleción absoluta de sodio corporal total (ejemplo, nefropatías perdedoras de sal, uso de diuréticos e hipovolemia). El agua corporal total puede incrementarse como resultado de una ingesta incrementada de agua o disminución en la excreción de agua (acuarexis) por liberación no osmótica de vasopresina la cual puede estar incrementada apropiadamente en casos de disminución del volumen arterial efectivo circulante (VAEC), o

$$[Na^+]_s = \frac{Na^+i + K^+i}{ACT}$$

Figura 1. La patogénesis de la hiponatremia se deriva de la fórmula de Edelman. La hiponatremia hipotónica, representa un exceso de agua en relación a las reservas de sodio y potasio corporales. En este contexto los pacientes pueden tener sodio intercambiable (Na^+i) disminuido, normal o aumentado; potasio intercambiable (K^+i) disminuido o normal; agua corporal total (ACT) disminuida, normal o aumentada.

inapropiadamente por estímulos como náusea, dolor, estrés, fármacos, neoplasias, enfermedades pulmonares y del sistema nervioso central.

La hiponatremia es un estado patológico en el cual la respuesta primaria sería un aumento en la excreción de agua. En estados en los que coexiste hiponatremia (estado hipoosmolar) y una disminución del VAEC, la respuesta esperada sería una supresión de vasopresina en relación a hipoosmolalidad (< 280 mOsm/kg) y una secreción de vasopresina en respuesta al VAEC disminuido. Sin embargo el organismo sacrifica osmolalidad por perfusión, siendo una respuesta adaptativa de supervivencia, motivo por lo cual se genera y mantiene la hiponatremia en estados de depleción de VAEC (hipovolemia, cirrosis, insuficiencia cardíaca).^{7,8}

Clasificación

La hiponatremia puede ser clasificada con base a diferentes parámetros (tabla 1). Estos incluyen la concentración de sodio en sangre, tiempo de desarrollo, gravedad de los síntomas, osmolalidad plasmática y estado de volumen.⁹

Manifestaciones clínicas

La hiponatremia está asociada a un amplio espectro de manifestaciones neurológicas que van desde síntomas *leves* como alteraciones en la marcha, deterioro cognitivo, caídas; *moderadas* con síntomas no específicos (náusea, cefalea, confusión); *graves* con déficits más significativos (desorientación, obnubilación, déficits neurológicos focales, convulsiones).¹⁰

Los síntomas graves no ocurren generalmente sino hasta alcanzar cifras de sodio menores a 125 mEq/L, sin embargo el factor más importante para el desarrollo de síntomas es la velocidad de instauración (aguda o crónica), el desarrollo rápido es frecuentemente asociado a síntomas neurológicos graves (encefalopatía hiponatrémica), mientras el desarrollo gradual durante días a semanas es comúnmente asociado con

Tabla 1. Clasificación de la hiponatremia

Concentración de sodio plasmático	Tiempo de desarrollo	Gravedad de los síntomas	Osmolalidad plasmática	Estado de volumen
<i>Leve</i> 135-130 mEq/L	<i>Aguda</i> <48 horas	<i>Leve o “asintomática”</i> (caídas, deterioro cognitivo)	<i>No hipotónica</i> (hiperosmolares, isosmolares)	<i>Hipovolemia</i>
<i>Moderada</i> 129 – 125 mEq/L	<i>Crónica</i> >48 horas	<i>Moderadamente sintomática</i> (Náusea, confusión, cefalea)	<i>Hipotónica</i> sin actividad de vasopresina vs con actividad de vasopresina	<i>Euovolemia</i>
<i>Profunda</i> < 125 mEq/L		<i>Gravemente sintomática</i> Vómito, deterioro cardiorrespiratorio, somnolencia profunda, convulsiones, coma (Glasgow ≤8)		<i>Hipervolemia</i>

Cuadro 1. Principales causas de hiponatremia**Trastornos asociados con excreción renal de agua libre alterada (presencia de actividad de vasopresina)**Depleción del volumen arterial efectivo circulantePérdidas extrarrenales

Gastrointestinales: vómito, diarrea.

Pérdidas al tercer espacio: quemaduras, ileo, pancreatitis, peritonitis.

Pérdidas renales

Diuréticos: tiazidas, diuréticos de asa.

Diuresis osmótica: glucosa, manitol, urea.

Enfermedades renales: riñón perdedor de sal, tubulopatías hereditarias o post-quimioterapia, enfermedad quística medular renal.

Estados edematosos: insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática, síndrome nefrótico).Exceso de vasopresina

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD), insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo.

Trastornos asociados con excreción renal de agua libre normal (ausencia de actividad de vasopresina)

Polidipsia primaria

Dieta baja en solutos

Enfermedad renal crónica

Síndrome de reset osmostato

Trastornos asociados con pseudohiponatremia

Hiperlipidemia (triglicéridos >1,500 mg/dL)

Hiperproteinemia (proteínas totales >10 g/dL)

Tratamiento con inmunoglobulina

síntomas relativamente leves a pesar de alcanzar grados equivalentes de hipoosmolalidad, por mecanismos de adaptación cerebral.¹¹

Abordaje diagnóstico etiológico

La etiología de la hiponatremia puede dividirse de acuerdo al estado de osmolalidad, en causas de hiponatremia no hipotónica (hiperosmolares e isosmolares) e hiponatremia hipotónica (dilucional), y esta última se puede subclasificar con base a la actividad de vasopresina (presencia o ausencia) y estado de volumen extracelular (disminuido, normal o aumentado). En el cuadro 1, se muestran las principales causas de hiponatremia.¹²

Se recomienda iniciar un abordaje diagnóstico sistematizado basado en osmolalidad urinaria y sodio urinario sobre el estado de volumen extracelular, como es sugerido por muchos algoritmos, puesto que puede ser fácilmente mal clasificada¹³ y se ha observado el rendimiento diagnóstico de médicos en entrenamiento que es incluso mejor en comparación con médicos experimentados.¹⁴ Esto es debido a que la evaluación clínica del estado de volumen extracelular tiene baja sensibilidad (50-80%) y especificidad (30-50%).¹⁵⁻¹⁷

Evaluación

El abordaje clínico sugerido de un paciente con hiponatremia es mostrado en la figura 2.

Primer paso: Cálculo de la brecha osmolal, mediante la medición y cálculo de la osmolalidad plasmática.

Si la diferencia entre la osmolalidad medida y calculada es

menor a 10 mOsm/kg H₂O, se excluyen causas no hipotónicas (hiperosmolares e isosmolares) confirmando la hipotonicidad de la hiponatremia (osmolalidad <280 mOsm/kg). La diferencia entre la osmolalidad plasmática medida y calculada mayor a 10 mOsm/kg H₂O sugiere la presencia de una brecha osmolal. En el cuadro 2 se muestran los pasos para la evaluación de la osmolalidad en sangre.^{18,19} Cuando la determinación de la osmolalidad no es posible, puede confirmarse la hipotonicidad de la hiponatremia mediante gasometría (método de electrodo ion-selectivo de potenciometría directa). Este paso permite la exclusión de hiponatremia isosmolar (pseudohiponatremia) que aún se continua observando en la actualidad con el uso de métodos ion selectivo de potenciometría indirecta, donde la muestra sanguínea es diluida y una constante de disociación entre el agua y la fase sólida del suero es asumida para el cálculo del sodio,^{20,21} y la exclusión de hiponatremia hiperosmolar (traslocacional) esta última causada por un incremento en la concentración de un soluto (glucosa, manitol, glicina, medios de contraste). En el caso de hiponatremia inducida por hiperglucemia, el factor de corrección más apropiado de la disminución de concentración de sodio es de 2.4 mEq/L por cada 100 mg/dL de elevación de glucosa por arriba de 100

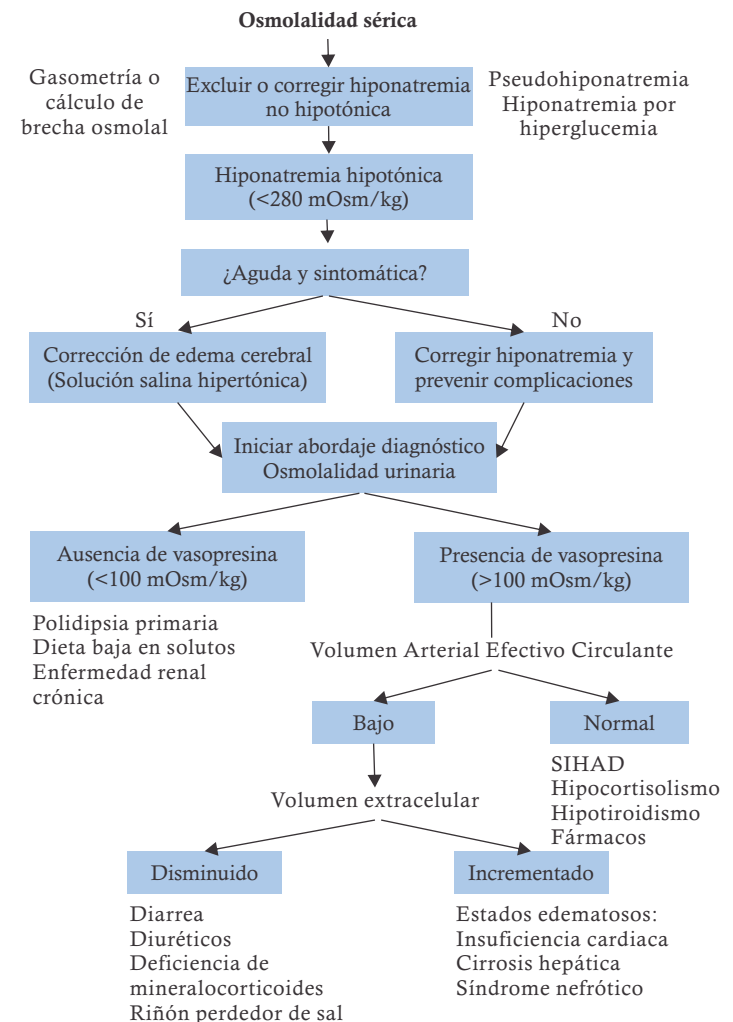


Figura 2. Algoritmo diagnóstico de hiponatremia.

Cuadro 2. Pasos para el cálculo de la brecha osmolar

1. Medir la osmolalidad sérica, sodio sérico, glucosa y urea.
2. Calcular la osmolalidad:

$$\text{mOsm/kg H}_2\text{O} = 2 \times \text{Sodio} + \text{Glucosa}/18 + \text{BUN}/2.8$$
3. Si (medida- calculada) la osmolalidad >10 mOsm/kg H₂O (brecha osmolar), uno de los siguientes mecanismos está involucrado:
 - a. Disminución en el contenido de agua
 - i. Hiperlipidemia (triglicéridos >1,500 mg/dL)
 - ii. Hiperproteinemia (proteínas totales >10 g/dL)
 - b. Sustancias de bajo peso molecular están agregadas en el suero
 - i. Manitol
 - ii. Etanol
 - iii. Metanol
 - iv. Etilenglicol
 - c. Error de laboratorio
4. Si (medida- calculada) la osmolalidad <10 mOsm/kg H₂O, cualquiera de las posibilidades anteriormente mencionadas se descartan.

mg/dL.²² Otra circunstancia de hiponatremia hiperosmolar es la ingestión de toxinas de bajo peso molecular, como el alcohol, metanol y etilenglicol. En estas circunstancias, la osmolalidad medida es casi mayor de 300 mOsm/kg H₂O.¹⁸

Segundo paso: Considerar hiponatremia aguda y sintomática.

Una vez confirmado el estado de hipotonicidad, el siguiente paso es evaluar al paciente ante la presencia de signos o síntomas de edema cerebral (vómito, deterioro respiratorio, somnolencia profunda, crisis convulsivas o estado de coma) que obliguen a iniciar tratamiento oportuno con solución salina hipertónica previo al abordaje diagnóstico, independientemente del estado de volumen extracelular, tiempo de evolución o causa de la hiponatremia.^{11,23} La omisión de considerar datos clínicos compatibles con encefalopatía hiponatrémica es un error frecuente en la práctica médica, con repercusiones serias en el sistema

nervioso central y aumento de la mortalidad.^{10,24}

Tercer paso: Medir osmolalidad urinaria.

Una vez excluidas las manifestaciones graves de la hiponatremia, puede procederse a iniciar el abordaje diagnóstico mediante la determinación de la presencia o ausencia de efecto de vasopresina, con la determinación de la osmolalidad urinaria por medición directa o cálculo. Esta es usada para determinar si la excreción de agua es normal o se encuentra alterada. Un valor < 100 mOsm/kg H₂O (excreción renal de agua libre normal) indica que la secreción de vasopresina está casi completamente y de manera apropiadamente suprimida, este hallazgo es visto en polidipsia primaria,²⁵ dieta baja en solutos,^{8,26} enfermedad renal crónica o en reset del osmostato.²⁷

Cuando la medición de la osmolalidad urinaria no es posible, esta puede estimarse mediante la multiplicación de 35 mOsm/kg H₂O por cada 0.001 de la densidad urinaria.²⁸ Por ejemplo: densidad urinaria 1.024; tomar los últimos dos dígitos de la densidad urinaria y multiplicar por 35: 24 x 35 = 840 mOsm/kg H₂O. La osmolalidad urinaria mayor que la osmolalidad plasmática implica la mayoría de las veces la presencia del efecto de vasopresina con ausencia de acuarexis (incapacidad para la excreción renal de agua libre), ya sea apropiada o inapropiada, por lo que será necesario continuar abordaje diagnóstico.

Cuarto paso: Valorar volumen arterial efectivo circulante (VAEC).

La mayoría de los estados hiponatrémicos cursan con actividad de vasopresina (osmolalidad urinaria mayor a 100 mOsm/kg H₂O), por lo que el siguiente paso es enfocarse en la búsqueda exhaustiva de una causa de secreción apropiada (no osmolar) de vasopresina, mediante una evaluación cuidadosa de la historia clínica (diarrea, vómito, sed, medicamentos), informes de enfermería (peso diario, ingresos y egresos) y

Tabla 2. Causas de SIHAD

Tumores	Trastornos del SNC	Medicamentos	Trastornos pulmonares	Misceláneos
<i>Extra-torácicos</i>	<i>Infección</i>	<i>Antidepresivos</i>	<i>Insuficiencia respiratoria</i>	<i>Cirugía</i>
Carcinomas	Meningitis,	Tricíclicos, ISRS*, IMAO**	<i>aguda con empleo de</i>	<i>Dolor</i>
gastrointestinales,	encefalitis, absceso		<i>presión positiva</i>	
genitourinarios,	cerebral	<i>Antiepilépticos</i>	<i>Infecciones</i>	<i>Estrés</i>
sarcomas		Carbamazepina, valproato,	Tuberculosis, neumonía	<i>Náusea</i>
	<i>Hemorragia y masas</i>	lamotrigina		
<i>Mediastinales</i>	Hemorragia	<i>Analgésicos</i>	<i>Asma/ EPOC</i>	<i>Ejercicio extremo</i>
Linfoma, timoma	subaracnoidea,	AINE's, opiáceos	<i>Fibrosis quística</i>	<i>Infección por VIH</i>
	hematoma subdural,			<i>Porfiria aguda intermitente</i>
<i>Pulmonares</i>	EVC, tumores	<i>Antineoplásicos</i>		<i>Idiopático</i>
Carcinoma de	cerebrales	Vincristina, ciclofosfamida, cisplatino,		
células pequeñas		metotrexate		
	<i>Otros</i>	<i>Antipsicóticos</i>		
	Psicosis aguda,	Fenotiazinas, butirofenonas		
	hidrocefalia,			
	enfermedades	<i>Antidiabéticos</i>		
	desmielinizantes e	Clorpropamida, tolbutamida		
	inflamatorias			
		<i>Análogos de vasopresina</i>		
		Desmopresina, oxitocina, terlipresina,		
		vasopresina		

*Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina; **Inhibidores de la monoamino oxidasa.

Cuadro 3. Criterios diagnósticos de SIHAD**Criterios esenciales**

1. Disminución de Osm plasmática (<275 mOsm/kg H_2O).
2. Concentración urinaria inapropiada a la hipoosmolalidad (OSMu >100 mOsm/kg H_2O).
3. Euvolemia clínica: no edema, ascitis o signos de hipovolemia.
4. Sodio urinario elevado ($NaU >30$ mEq/L) con ingesta normal de sal.
5. Función tiroidea y suprarrenal normal.
6. No uso reciente de diuréticos.

Criterios complementarios

1. Ácido úrico plasmático <4 mg/dL.
2. Nitrógeno ureico en sangre <10 mg/dL.
3. FENa $>0.5\%$; FEurea $>55\%$; FE ácido úrico $>12\%$.
4. Falla de corrección de hiponatremia después de infusión de solución salina a 0.9% .
5. Corrección de hiponatremia con restricción hídrica.
6. Resultados anormales en la prueba de carga de agua (excreción menor de 80% de 20 mL/kg de peso de orina en un periodo de 4 h) o concentración inadecuada de orina mayor de 100 mOsm/kg H_2O .
7. Niveles elevados de vasopresina a pesar de hipotonicidad y euvolemia clínica.

Osm, osmolalidad; OSMu, osmolalidad urinaria; FENa, fracción excretada de sodio; FEurea, fracción excretada de urea.

examen físico (ortostatismo, ingurgitación yugular, edema periférico, ascitis).

Sin embargo, el problema diagnóstico consiste en diferenciar clínicamente a los pacientes con hipovolemia (secreción apropiada de vasopresina) de pacientes con euvolemia (secreción inapropiada de vasopresina), ya que aproximadamente el 50% de los pacientes con disminución de volumen extracelular o hipovolemia, no son detectados por historia clínica o examen físico.¹⁶

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) es la causa más frecuente de hiponatremia hipoosmolar²⁹ y se caracteriza por liberación no fisiológica (inapropiada) de vasopresina, que conlleva a disminución en la excreción de agua libre e hiponatremia. En la tabla 2, se muestran las múltiples causas de SIHAD.³⁰ Antes de considerarse SIHAD se deben excluir múltiples entidades, particularmente el empleo de medicamentos (diuréticos tiazídicos), examen físico (edema en insuficiencia cardíaca y cirrosis hepática), cuadro clínico (riñón perdedor de sal en hemorragia subaracnoidea),^{31,32} sintomatología (vómito, diarrea) y pruebas de laboratorio (hipocortisolismo en insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo, hipotiroidismo grave).^{30,33} Los criterios diagnósticos para establecer SIHAD, se muestran en el cuadro 3.³⁴

a) Diferenciación de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) e hipovolemia

En pacientes con ausencia de empleo de diuréticos la determinación de sodio urinario (NaU) en muestra aislada y fracción excretada de sodio (FENa) puede orientar al diagnóstico hipovolemia (<30 mEq/L o FENa $<0.5\%$),¹⁶ sin embargo algunos pacientes particularmente adultos mayores no es infrecuente observar concentraciones de sodio urinario tan altas como 50 o 60 mEq/L mientras cursan con estados de hipovolemia, debido a una adaptación más lenta de la reabsorción de sodio.³⁵ Por otro lado hasta el 30% de los

Tabla 3. Diferenciación de estados de hipovolemia vs euvolemia

Parámetro de laboratorio	Hipovolemia	Euvolemia
<i>Definitivos</i>		
FENa	$<0.5\%$ o $<0.15\%^*$	$>0.5\%$ o $>0.15\%^*$
FEurea	$<55\%$ o $<45\%^*$	$>55\%$ o $>45\%^*$
FEácido úrico	$<12\%$	$>12\%$
<i>Complementarios</i>		
Ácido úrico	>4 mg/dL	<4 mg/dL
BUN	>10 mg/dL	<10 mg/dL

* Si CrU/CrS mayor a 140 (oliguria).

pacientes con hipovolemia y oliguria tienen sodio urinario mayor a 30 mEq/L, por lo que pacientes con oliguria deben ser reconocidos mediante la determinación de índice creatinina urinaria / plasmática en muestra de orina aislada (CrU/CrS) mayor a 140 , puesto que los límites para discriminación del FENa deben ser adaptados a $<0.15\%$ para sugerir hipovolemia. Por otro parte un FENa $<0.5\%$ no descarta un estado euvolémico, ya que se ha observado que hasta el 40% de los pacientes con SIHAD cursan con depleción de sal, y se presentan con FENa sugerentes de hipovolemia (FENa $<0.5\%$).³⁶

Sin embargo, la determinación de sodio urinario y FENa tienen utilidad limitada en pacientes con uso de diuréticos por el incremento de la excreción de sodio renal, en un contexto ideal es preferible el empleo de índices urinarios como FE urea y FE ácido úrico que no son modificados con el uso previo de diuréticos. En la tabla 3, se muestra el comportamiento de los índices urinarios en estados clínicos de hipovolemia y euvolemia.³⁷⁻³⁹

b) Prueba solución salina

En algunos pacientes, la prueba de solución salina isotónica es útil en la determinación de la causa precisa de hipovolemia. Los regímenes sugeridos con solución salina isotónica 0.9% , $2,000$ ml para 24 hrs (83 mL/h) o 1 mL/kg/h. En pacientes hipovolémicos, el sodio plasmático aumenta (>5 mEq/L), y el FENa permanece $<0.5\%$. Mientras en un aumento rápido en el FENa $>0.5\%$, sin grandes correcciones en el sodio plasmático (<5 mEq/L) se correlaciona con SIHAD.³⁵

Tratamiento

La corrección de la hiponatremia puede ser lograda de diversas formas de acuerdo a la etiología (tabla 4).²⁷ Sin embargo, el problema radica en llegar a nuestro objetivo de una forma apropiada.⁴⁰

El tratamiento apropiado en cualquier paciente, comienza con la evaluación clínica que tiene como objetivo contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Se trata de hiponatremia aguda sintomática o crónica?
2. ¿Cuáles son los objetivos de la terapia?
3. ¿Cuáles son los peligros anticipados de la terapia?
4. ¿Cuál es la enfermedad subyacente?

Tabla 4. Tratamiento de la hiponatremia

Trastorno	Opción terapéutica
Hiponatremia aguda y sintomática	Solución salina hipertónica al 3%
Inducida por tiazidas	Solución isotónica, suspensión del diurético
Pérdidas no renales	Solución isotónica
Insuficiencia cardíaca	Restricción de líquidos, IECA*, diuréticos, vaptanos
Cirrosis hepática	Restricción de líquidos, vaptanos
Insuficiencia suprarrenal	Hidrocortisona, solución isotónica
Hipotiroidismo	Levotiroxina
Riñón perdedor de sal	Solución isotónica, fludrocortisona
SIHAD	Restricción de líquidos, diuréticos, tabletas de sal, vaptanos, urea
Reset del osmostato	Sin tratamiento
Dieta baja en solutos	Ingesta de proteínas y electrolitos
Polidipsia primaria / ejercicio	Aguda: solución salina hipertónica al 3%

*Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiponatremia aguda y sintomática

En el contexto agudo, el riesgo de alteración hidroelectrolítica excede el del tratamiento excesivo. Pueden considerarse agudas aquellas que se documentan durante la estancia hospitalaria, intoxicación por agua (psiquiátricos, éxtasis, corredores de maratón, periodo postquirúrgico, uso reciente de vasopresina/desmopresina), la hiponatremia relacionada a enfermedad neurológica subyacente (hipertensión intracraneal) y la hiponatremia sintomática grave.⁴¹

El tratamiento de urgencia consiste en administrar solución salina hipertónica de forma rápida y mitigar los síntomas neurológicos. En el cuadro 4, se muestran diversas formas de preparación de solución salina hipertónica al 3% (513 mEq/L).

Se debe administrar un bolo de 100 ml de solución salina hipertónica al 3% y dos bolos adicionales a intervalos de 10 minutos sino se observa mejoría clínica, o 2 mL/kg de solución salina hipertónica al 3% por dos dosis en intervalos de 20 minutos. El objetivo en la primera hora es mitigar los síntomas, aumentar el sodio en sangre 5 mEq/L o llevarlo a 130 mEq/L. Posterior a la administración de esta terapia no se requiere más tratamiento con solución hipertónica. La monitorización de las cifras de sodio plasmático debe ser una hora después del tratamiento y cada 4 a 6 horas posteriormente.⁴²

Cuadro 4. Formas de preparación de solución salina hipertónica al 3%

- 500 mL de solución salina isotónica 0.9% + 6 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%
- 250 mL de solución salina isotónica 0.9% + 3 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%
- 250 mL de agua inyectable + 4 ampulas de cloruro de sodio (NaCl) al 17.7%

Hiponatremia crónica

Los pacientes con hiponatremia crónica asintomática no requieren corrección inmediata. El objetivo principal es evitar las complicaciones y corregir la hiponatremia. Ningún límite terapéutico es absolutamente seguro. Deben ser tomados en cuenta como límites y no como metas terapéuticas. Los pacientes con mayor riesgo para síndrome de desmielinización osmótica son aquellos con desnutrición grave y enfermedad hepática avanzada. Se recomienda no exceder la corrección de cifra de sodio a 10 mEq/L en las primeras 24 horas, y 18 mEq/L en las primeras 48 horas.⁹

La hiponatremia leve crónica aparentemente asintomática, tiene repercusiones que merecen tratamiento en todos los pacientes.

Métodos de corrección

La corrección de la hiponatremia hipotónica, independiente de la causa puede realizarse en base a los principios establecidos en la Figura 1. Es posible aumentar la concentración de sodio en sangre al administrar cloruro de sodio vía oral o parenteral.

Así mismo la administración de potasio ayudara a incrementar la concentración de sodio debido a la relación entre Na^+ y K^+ . Por cada mmol de potasio (K^+) añadido se espera un aumento en un mmol de Na^+ . Por lo tanto, el potasio corrige efectivamente la hiponatremia sin importar la causa de depleción del potasio.

Por otro lado la disminución del agua corporal total, ya sea con la restricción hídrica o promoviendo la acuarexis. Esta última puede ocurrir al eliminar la causa subyacente que promueve la secreción de vasopresina (hipovolemia, SIHAD). Otras formas consisten en administrar diuréticos de asa, los cuales promueven acuarexis o utilizar antagonistas de vasopresina (vaptanos).⁴³ Estas formas de corrección pueden ser planeadas de forma simultánea, teniendo en cuenta los puntos anteriores, de una corrección adecuada. En el tabla 5, se resumen el mecanismo de acción, ventajas, desventajas, y modo de empleo de las diferentes modalidades de tratamiento de hiponatremia.

Aporte de sodio

Cloruro de sodio. En pacientes con hiponatremia crónica se recomienda asegurar el aporte mínimo de 5 g/d de cloruro de sodio (NaCl) vía oral. Esto puede ser con tabletas de sal 1 g cada 8 horas o media cucharada cada 8 horas, más el aporte de la dieta.

Solución salina al 0.9%. El régimen recomendado es de 0.5-1 mL/kg/h, monitorizando la respuesta midiendo sodio en sangre, FENa, osmolalidad urinaria y diuresis. En pacientes

Tabla 4. Tratamiento de la hiponatremia

Tratamiento	Mecanismo	Ventajas	Desventajas	Modo de empleo
Restricción agua	Disminución ingesta agua	Efectivo, bajo costo	Lento, poco apego	CUPE mL/día >1 <500 -1 500-700 <1 <1000
NaCl VO	Aporte de sodio (Na^+)	Efectivo, bajo costo	Tolerancia, carga tabletas	1 g c/8 hrs
Solución salina 0.9%	Aporte de sodio (Na^+), corrección hipovolemia	Efectivo, bajo costo	Sobrecorrección, desalinización	0.5-1 mL/kg/h
Solución salina 3%	Aporte de sodio (Na^+)	Efectivo, mínimo aporte agua	Requiere monitorización, posible corrección rápida	0.25-0.5 mL/kg/h
Diuréticos de asa	Disminución de OsmU/ excreción agua libre	Efectivo, bajo costo, corrige sobrecarga hídrica	Alteraciones electrolíticas	20 mg c/12 hrs
Vaptanos	Excreción de agua libre	Efectivo, alto costo	Sobrecorrección, disponibilidad y costo	
Urea	Excreción de agua libre y reabsorción de sodio pasiva	Efectivo, bajo costo	Sabor amargo	0.25-0.50 g/kg o 30 g/d

con secreción de vasopresina de forma apropiada por disminución del VAEC, es posible inhibir su secreción al restaurar el estado de volemia.

En los pacientes con SIHAD con osmolalidad urinaria <530 mOsm/kg puede haber una corrección del sodio en sangre con la administración de 2,000ml de solución isotónica en 24 horas.⁴⁴ En cambio, en la mayoría de los pacientes con SIHAD y osmolalidad urinaria mayor >530 mOsm/kg, el sodio plasmático puede por el contrario, disminuir por fenómeno de desalinización. Es decir la respuesta a solución salina puede ser predicha por la osmolalidad urinaria y no siempre por su etiología.

Por lo tanto la administración de solución salina puede ser útil para corrección de la hiponatremia en pacientes con osmolalidad urinaria menor, sin diferenciar en todos los casos SIHAD vs hipovolemia. Sirviendo para corregir la hiponatremia, mas no siempre para diferenciar la etiología.⁴⁵

Desalinización. Si la concentración de cationes urinarios es mayor a 154 mmol/L (concentración de sodio en la solución salina al 0.9%), la concentración de sodio plasmático disminuirá durante la infusión de solución salina isotónica. El sodio contenido en 1 litro de solución salina al 0.9% es excretado en menos de 1 litro de orina, el efecto neto es retención de agua libre, desalinizando la solución infundida. Esto ocurre en pacientes con SIHAD. Debido a que la concentración de cationes urinarios rara vez excede 400 mmol/L en estos pacientes, la solución salina hipertónica al 3% (513 mEq/L) siempre será un tratamiento efectivo para la hiponatremia.⁴⁶

Solución hipertónica. Puede ser utilizada de forma segura en pacientes en los cuales la corrección con restricción de líquidos y solución salina isotónica tenga pocas probabilidades de mejorar el sodio en sangre. Una infusión de

solución salina hipertónica al 3% a 10-30 mL/h (0.25-0.5 mL/kg/h) puede ser usada en pacientes con hiponatremia crónica, sin deterioro neurológico grave. La administración de grandes volúmenes de solución isotónica puede sobrecorregir en mayor medida que volúmenes menores de solución salina hipertónica.⁴⁷

Monitorización. Los electrolitos en sangre se deben monitorizar cada 4-6 horas durante la infusión de solución salina y monitorizar el gasto urinario. Descontinuar la infusión cuando los niveles hayan aumentado 4-6 mEq/L o si emerge diuresis acuosa. Definida esta última como un aumento de la diuresis mayor a 100 mL/h y osmolalidad urinaria menor a 200 mOsm/kg H_2O o una tira reactiva con densidad urinaria 1.000-1.005. Al presentar una diuresis acuosa excesiva, se debe anticipar la elevación del sodio plasmático y prever una sobrecorrección.⁹

Disminución del agua corporal total

Restricción de agua. Esta debe ser una recomendación general en todos los pacientes con hiponatremia, se recomienda la restricción de 500 mL/día menos que el volumen urinario en 24 hrs. Tiene la finalidad de crear un balance negativo de agua, produciendo una estabilidad del sodio y una posterior corrección. La restricción por si misma incrementara el sodio plasmático 1-2 mEq/L en 24 horas, por lo que no es apropiada como tratamiento único, y debe ser asociada con la administración de solución salina, y/o uso de diuréticos de asa para promover la acuuresis. Los predictores de falla a restricción hídrica incluyen osmolaridad urinaria >500 mOsm/kg H_2O , Cociente Urinario Plasmático de Electrolitos (CUPE) ≥ 1 (suma de sodio y potasio urinario mayor a la concentración de sodio plasmático), volumen urinario en 24hrs <1,500 mL/día, e incremento de sodio

plasmático < 2 mmol/L/día en 24-48 horas con restricción ≤ 1 L/día.⁴⁸

Diuréticos de asa. Estos alteran la capacidad de concentrar al máximo la orina, a pesar de niveles elevados de vasopresina. El fundamento de su uso es la reducción de la tonicidad medular renal y por lo tanto limitar la capacidad de reabsorción distal de agua a pesar de la presencia de vasopresina. Por esto pueden ser utilizados en pacientes con SIHAD. Se recomienda dar dosis bajas de furosemida (20 mg cada 12 horas), combinado con tabletas de sal y potasio. Estas maniobras garantizarán el balance positivo de sodio y un balance negativo de agua.⁴⁹

Antagonistas de vasopresina (Vaptanos). Los bloqueadores del receptor V2 de vasopresina (tolvaptan, mozavaptan, satavaptan y loxovaptan) y del receptor V1a/V2 (conivaptan), producen una diuresis selectiva de agua sin afectar excreción de sodio o potasio; teniendo como efecto la elevación del sodio en sangre. Han demostrado utilidad en pacientes con SIHAD, insuficiencia cardíaca congestiva y cirrosis hepática; con las limitaciones de disponibilidad, costos, sobrecorrección y efectos adversos (hepatotoxicidad).⁵⁰

Urea. Un método de aumentar la excreción de solutos y mejorar la acuarexis es mediante la administración de urea. Es un régimen bien tolerado, puede ser usado de forma crónica. Tiene una eficacia similar a los vaptanos en pacientes con SIHAD.⁴⁹ La dosis recomendada es de 0.25-0.50 g/kg de urea o 30 g/d, disuelta en agua o jugo de naranja. El problema radica en su disponibilidad ya que debe ser preparado por farmacia. (Preparación: 10 g urea + 2 g NaHCO_3 + 1.5 g ácido cítrico + 200 mg de sucrosa).⁹

Si la causa no puede ser revertida, el tratamiento de mantenimiento en SIHAD puede ser llevado por una de las siguientes medidas o su combinación: restricción agua, urea, NaCl vía oral y furosemida.

Complicaciones

Sobrecorrección

El uso de fórmulas (Adroque-Madias) ha sido validado en estudios prospectivos.⁵³ Sin embargo, debido a que los cambios en las concentraciones de sodio son dinámicos no se predican adecuadamente, su uso en la práctica clínica ha demostrado la sobrecorrección de hasta cinco veces el valor predicho.^{47,53} Su utilidad radica en dar un estimado al predecir los cambios del sodio plasmático ante una intervención, pudiendo ser de utilidad en la primeras horas de tratamiento, sin embargo su empleo no evita la necesidad de una monitorización estrecha.⁵⁴

Síndrome de desmielinización osmótica (SDO)

El cerebro se adapta o protege del edema aún en concentraciones de sodio extremadamente bajas, con la pérdida de electrolitos y osmolitos orgánicos. Sin embargo, esta adaptación lo hace vulnerable al daño ante la corrección rápida de la hiponatremia, debido a que la ganancia de electrolitos y osmolitos orgánicos es más lenta que su pérdida, presentándose como complicación el síndrome de desmielinización osmótica (SDO). Es una entidad bifásica, en la que los síntomas se presentan 1 a 7 días después del

tratamiento, consisten en paresia pseudobulbar, cuadriparesia, alteraciones del movimiento, convulsiones, alteraciones del comportamiento.⁵⁵ El síndrome se presenta aún en ausencia de lesiones por imagen en resonancia magnética, ya que estas se observan hasta dos semanas posteriores al evento, por lo que el diagnóstico es clínico. Los factores de riesgo para desarrollar este trastorno son pacientes alcohólicos, mujeres embarazadas, desnutrición, mujeres de edad avanzada con uso de tiazidas, quemaduras, hepatopatías e hipocalemia.⁵⁶

Prevención

Existen situaciones en las que después del tratamiento inicial se presenta una acuarexis acelerada con un rápido ascenso del sodio plasmático y la consecuente sobrecorrección y riesgo de SDO, por lo que es necesario tomar medidas preventivas, con monitorización estricta de la diuresis, osmolalidad urinaria y el sodio plasmático.

La primera situación es el paciente anciano con uso de tiazidas, debido a una disminución de la masa muscular, con cierto grado de hipovolemia (secreción apropiada vasopresina) e hipocalemia secundaria al propio diurético. Otra situación se observa en pacientes con insuficiencia adrenal, con secreción de vasopresina apropiada a consecuencia de la deficiencia de cortisol e hipovolemia. Por último los pacientes con SIHAD con una causa reversible (uso de desmopresina, estrés, ansiedad, náusea, dolor) al retirar la causa desarrollan acuarexis.⁵⁷

Desmopresina

Puede valorarse su uso en pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de SDO o en aquellos con acuarexis excesiva. El uso de desmopresina como medida preventiva de sobrecorrección inadvertida, puede ser utilizada a dosis de 2 mcg parenteral cada 6-8 horas una vez que se ha alcanzado el límite terapéutico de corrección del sodio plasmático (6-8 mmol/L) o cuando inicia la diuresis acuosa (>100 mL/h y OsmU <200 o densidad urinaria <1.005). Tendrá el fin de mantener una anti diuresis máxima, estabilizando la concentración de sodio plasmático.^{58,59}

En el caso de hiponatremia profunda ($\text{Na} < 125$ mEq/L) crónica con alto riesgo de sobrecorrección, se sugiere administrar desmopresina 1-2 mcg IV o SC cada 8 horas por 24-48 horas y con infusión de solución salina hipertónica al 3% entre 5-10 mL/h con una corrección controlada del sodio en sangre.⁶⁰

Solución glucosada al 5%

Se ha descrito el uso de solución glucosada al 5% (6 mL/kg/h) para prevención y tratamiento de elevaciones rápidas del sodio plasmático, al aportar agua libre disminuye el riesgo de SDO.⁶¹ La infusión sugerida es a 6 mL/kg/h durante 2 horas, con controles de cifra de sodio cada 2 horas.

Conclusiones

La hiponatremia es un problema frecuente en la práctica clínica y causa importante de morbi-mortalidad en la población general y en enfermedades comunes como

insuficiencia cardiaca, cirrosis, enfermedad renal crónica y neumonía. Puede explicar una gran variedad de síntomas clínicos, que de ser graves obligan al tratamiento con solución salina hipertónica, previo al diagnóstico. En los casos de hiponatremia asintomática el establecimiento de la etiología

correcta es posible en la mayoría de los casos mediante un abordaje diagnóstico sistematizado, que repercutirá en ofrecer un tratamiento apropiado con la finalidad de mejorar los desenlaces clínicos de pacientes que cursan con esta alteración hidroelectrolítica.

Referencias bibliográficas

- Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. *Am J Med* 2006; 119:S30-5.
- Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. *Arch Intern Med* 2010;170:294-302.
- Mohan S, Gu S, Parikh A, Radhakrishnan J. Prevalence of hyponatremia and association with mortality: results from NHANES. *Am J Med* 2013; 126:1127-37.
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia and mortality: moving beyond associations. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:139-49.
- Schrier RW. Does 'asymptomatic hyponatremia' exist? *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 185.
- Edelman IS, Leibman J, O'Meara MP, Birkenfeld LW. Interrelations between serum sodium concentration, serum osmolality and total exchangeable sodium, total exchangeable potassium and total body water. *J Clin Invest* 1958; 37:1236-56.
- DeFronzo RA, Thier SO. Pathophysiologic approach to hyponatremia. *Arch Intern Med* 1980; 140:897-902.
- Kamel KS, Halperin ML. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:872-5.
- Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E; Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 Suppl 2:i1-i39.
- Arapatzis S, Frauchiger B, Fiedler GM, Leichte AB, Buhl D, Schwarz C, Funk GC, Zimmermann H, Exadaktylos AK, Lindner G. Characteristics, symptoms, and outcome of severe hyponatremias present on hospital admission. *Am J Med* 2012;125:1125.e1-1125.e7.
- Arief AI, Llach F, Massry SG. Neurological manifestations and morbidity of hyponatremia: correlation with brain water and electrolytes. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55:121-9.
- Milioniis HJ, Liamis GL, Elisaf MS. The hyponatremic patient: a systematic approach to laboratory diagnosis. *CMAJ* 2002; 166:1056-62.
- Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM* 2005; 98:529-40.
- Fenske W, Maier SK, Blechschmidt A, Allolio B, Störk S. Utility and limitations of the traditional diagnostic approach to hyponatremia: a diagnostic study. *Am J Med* 2010;123:652-7.
- Chung HM, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med* 1987; 83:905-8.
- Musch W, Thimpont J, Vandervelde D, Verhaeverbeke I, Berghmans T, Decaux G. Combined fractional excretion of sodium and urea better predicts response to saline in hyponatremia than do usual clinical and biochemical parameters. *Am J Med* 1995; 99:348-55.
- McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA* 1999; 281:1022-9.
- Gennari FJ. Current concepts. Serum osmolality. Uses and limitations. *N Engl J Med* 1984; 310:102-5.
- Freda BJ, Davidson MB, Hall PM. Evaluation of hyponatremia: a little physiology goes a long way. *Cleve Clin J Med* 2004; 71:639-50.
- Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Clinical problem-solving. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003; 349:1465-9.
- Fortgens P, Pillay TS. Pseudohyponatremia revisited: a modern-day pitfall. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135:516-9.
- Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med* 1999; 106:399-403.
- Overgaard-Steensen C, Ring T. Clinical review: practical approach to hyponatraemia and hypernatraemia in critically ill patients. *Crit Care* 2013; 17:206.
- Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:70-6.
- Hariprasad MK, Eisinger RP, Nadler IM, Padmanabhan CS, Nidus BD. Hyponatremia in psychogenic polydipsia. *Arch Intern Med* 1980;140: 1639-42.
- Thaler SM, Teitelbaum I, Berl T. "Beer potomania" in non-beer drinkers: effect of low dietary solute intake. *Am J Kidney Dis* 1998;31: 1028-31.
- Hoorn EJ, Zietse R. Hyponatremia revisited: translating physiology to practice. *Nephron Physiol* 2008;108: 46-59.
- Miles BE, Paton A, De Wardener HE. Maximum urine concentration. *Br Med J* 1954; 2:901-5.
- Liamis G, Mitrogianni Z, Liberopoulos EN, Tsimihodimos V, Elisaf M. Electrolyte disturbances in patients with hyponatremia. *Intern Med* 2007; 46:685-90.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007; 356:2064-72.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009; 76:934-8.
- Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK. More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:309-15.
- Warner MH, Holding S, Kilpatrick ES. The effect of newly diagnosed hypothyroidism on serum sodium concentrations: a retrospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006; 64:598-9.
- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-42.
- Musch W, Decaux G. Utility and limitations of biochemical parameters in the evaluation of hyponatremia in the elderly. *Int Urol Nephrol* 2001; 32:475-93.
- Musch W, Hedeshi A, Decaux G. Low sodium excretion in SIADH patients with low diuresis. *Nephron Physiol* 2004; 96:P11-8.
- Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1175-84.
- Fenske W, Störk S, Koschker AC, Blechschmidt A, Lorenz D, Wortmann S, Allolio B. Value of fractional uric acid excretion in differential diagnosis of hyponatremic patients on diuretics. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2991-7.
- Beck LH. Hypouricemia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med* 1979; 301:528-30.
- Berl T. Treating hyponatremia: damned if we do and damned if we don't. *Kidney Int* 1990; 37:1006-18.
- Ayus JC, Krothapalli RK, Arief AI. Treatment of symptomatic hyponatremia and its relation to brain damage. A prospective study. *N Engl J Med* 1987; 317:1190-5.
- Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2010; 25:91-6.
- Adrogué HJ, Madias NE. The challenge of hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1140-8.
- Musch W, Decaux G. Treating the syndrome of inappropriate ADH secretion with isotonic saline. *QJM* 1998; 91:749-53.
- Decaux G, Musch W, Soupart A. Hyponatremia: terminology and more. *CMAJ* 2004; 170:1892-3.
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997; 126:20-5.
- Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: risk of inadvertent overcorrection. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1110-7.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 2013; 126:S1-42.
- Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Mockel J. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with furosemide. *N Engl J Med* 1981; 304:329-30.
- Moritz ML, Ayus JC. Management of hyponatremia in various clinical situations. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:310.
- Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:742-7.
- Liamis G, Kalogirou M, Saugos V, Elisaf M. Therapeutic approach in patients with hyponatraemias. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21:1564-9.
- Sandhu G, Zouain E, Chan G. Caution of overdependence on formulas while treating hyponatremia. *Am J Emerg Med* 2012;30: 1659.e5-6.
- Berl T. The Adrogué-Madias formula revisited. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1098-9.
- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 1986; 314:1535-42.
- Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010; 25:97-106.
- Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Semin Nephrol* 2009; 29:282-99.
- Perianayagam A, Sterns RH, Silver SM, Grieff M, Mayo R, Hix J, Kouides R. DDAVP is effective in preventing and reversing inadvertent overcorrection of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:331-6.
- Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: a strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:774-9.
- Sood L, Sterns RH, Hix JK, Silver SM, Chen L. Hypertonic saline and desmopressin: a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:571-8.
- Sterns RH, Hix JK. Overcorrection of hyponatremia is a medical emergency. *Kidney Int* 2009; 76:587-9.