

Hiponatremia por cerebro perdedor de sal asociado a antidiuresis inapropiada

Alejandro Meraz Muñoz,* Javier Zúñiga Varga,* Juan Manuel Steta Orozco**

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una mujer de 51 años de edad con antecedente de melanoma maligno estadio IV y metástasis al sistema nervioso central. Dos semanas previas a su hospitalización fue sometida a una metastasectomía frontal derecha, sin complicaciones. Buscó atención médica por alteración del habla, memoria de corto plazo, debilidad y desequilibrio. En el examen físico llamó la atención la presencia de hipotensión ortostática y taquicardia postural. Fue hospitalizada para abordaje diagnóstico y tratamiento. En sus exámenes de laboratorio se documentó la presencia de hiponatremia hipotónica moderada sintomática. En los estudios de extensión se encontró actividad de arginina-vasopresina, un sodio urinario alto, fracción excretada de sodio elevada, ácido úrico bajo y fracción excretada de ácido úrico elevada. Con estos datos se realizó el diagnóstico de cerebro perdedor de sal. Su tratamiento inicial consistió en reposición hídrica intravenosa con solución salina 0.9% hasta alcanzar un sodio sérico normal. Los síntomas neurológicos se resolvieron en las primeras 24 horas. Sin embargo, al cuarto día de su ingreso experimentó nuevamente un descenso en el sodio sérico a pesar de euvolemia. Se abordó una vez más y se documentó un aumento en la osmolaridad urinaria, lo que tradujo un incremento inapropiado de arginina vasopresina. Con estos hallazgos se diagnosticó un síndrome de antidiuresis inapropiada agregado. La nueva terapéutica consistió en restringir el aporte hídrico, aumentar la ingesta de solutos vía oral y usar fludrocortisona. Nuevamente se logró un incremento paulatino de los niveles de sodio sérico.

Palabras clave: Hiponatremia, osmolaridad, sodio.

Nivel de evidencia: IV

Hyponatremia due to a cerebral salt wasting syndrome associated with inappropriate antidiuresis

ABSTRACT

We report the case of a 51-year-old female with a history of stage IV malignant melanoma with central nervous system metastases. Two weeks prior to her hospitalization, she underwent a right frontal metastasectomy without complications. She sought medical attention for altered speech, short-term memory, weakness and imbalance. On the physical examination, the presence of orthostatic hypotension and postural tachycardia were noticed. She was admitted to the hospital for a diagnostic and treatment approach. The presence of moderate symptomatic hypotonic hyponatremia was documented in her laboratory tests. In the extension tests, arginine-vasopressin activity, high urinary sodium, high fractional excretion of sodium, low uric acid, and high fractional excretion of uric acid were found. With these data, the diagnosis of cerebral salt wasting syndrome was established. The initial treatment consisted of intravenous fluid replacement with 0.9% saline solution until she reached normal serum sodium. Neurological symptoms resolved within 24 hours. However, on the fourth day, she experienced a symptomatic decrease in her serum sodium despite being euvolemic. An increase in urinary osmolarity was addressed and an inadequate increase of arginine vasopressin was documented. With these findings, an aggregated inappropriate antidiuretic syndrome was diagnosed. The new therapy consisted in restricting the water intake, increasing the oral solute intake and use of fludrocortisone. Again, a gradual increase in serum sodium levels was achieved. She was discharged without further complications.

Key words: Hyponatremia, osmolarity, sodium.

Level of evidence: IV

* Medicina Interna y Nefrología.

** Medicina Interna.

Centro Médico ABC Santa Fe.

Recibido para publicación: 21/08/2017. Aceptado: 23/02/2018.

Correspondencia: Dr. Juan Manuel Steta Orozco

Carlos Graef Fernández Núm. 154, Torre Central, Consultorio 102, Col. Tlaxala Santa Fe, 05300, Del Cuajimalpa, Ciudad de México, México.

Tel: 16647262 y 166470777

E-mail: jsteta@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Abreviaturas: CPS = Cerebro perdedor de sal. SIAD = Síndrome de antidiuresis inapropiada. AVP = Arginina vasopresina. ADH = Hormona antidiurética. ACT = Agua corporal total. TFG = Tasa de filtrado glomerular. SNC = Sistema nervioso central. OsmU = Osmolaridad urinaria. NaS = Sodio sérico. NaU = Sodio urinario. FENa = Fracción excretada de sodio. FEaU = Fracción excretada de ácido úrico.

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia se puede definir como una concentración de sodio sérico (NaS) menor a 135 mEq/L y es el trastorno hidroelectrolítico intrahospitalario más frecuente. En el abordaje diagnóstico de los trastornos relacionados con el sodio, el primer paso es determi-

nar si se trata de una hiponatremia real (hipotónica) o una pseudohiponatremia. Posteriormente, al asegurarnos que estamos lidiando con una hiponatremia hipotónica, debemos evaluar la presencia de arginina vasopresina (AVP), también conocida como hormona antidiurética (ADH). Este punto es un parteaguas en el abordaje, ya que existen pocas condiciones asociadas a una AVP suprimida. El último paso en las hiponatremias con actividad de ADH es evaluar el estado de volemia (volumen circulante efectivo) del paciente; esto es difícil, sobre todo al momento de distinguir un paciente euvolémico de uno hipovolémico. Un abordaje ordenado es esencial para un diagnóstico correcto y, por lo tanto, para un tratamiento apropiado; sin embargo, muchas veces el comportamiento del sodio puede llegar a ser inesperado. Por ello, un seguimiento y monitorización estrechos son fundamentales para el desenlace favorable del paciente. El siguiente caso ejemplifica un trastorno mixto del sodio que fue un reto diagnóstico y terapéutico para el equipo médico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 51 años de edad que fue referida a consulta por desorientación, alteración del habla («arrastraba» las palabras) y de la memoria de corto plazo, debilidad generalizada, disimetría y desequilibrio.

A la exploración física, se encontraron datos clínicos de franca hipovolemia: sequedad de mucosas y axilas, colapso de la vena yugular y ortostatismo (TA en decúbito 120/70, TA de pie 80/50), escala de coma de Glasgow de 14 (M: 6, V: 4, O: 4), debilidad generalizada 3/5, hiporreflexia; sin datos de extrapiramidismo ni déficits focales. Se decidió hospitalizar para abordaje diagnóstico y terapéutico.

Su historial médico es relevante por el diagnóstico de melanoma en 2010, con metástasis en pulmones, hígado, bazo, riñón y sistema nervioso central (SNC). También reportó epilepsia secundaria a las metástasis del SNC. Dos semanas previas a su hospitalización fue sometida a una metastasectomía frontal derecha, sin complicaciones.

Sus medicamentos al momento del ingreso eran levitracetam, clobazam, olanzapina, valproato de magnesio, lacosamida y prednisona, 20 mg cada 24 horas.

Sus estudios iniciales de laboratorio revelaron lo siguiente:

Leucocitos: 11,100 cel/mm³, Hb: 13.9 Gr/L, plaquetas: 370,000 cel/mm³.

Glucosa: 91 mg/dL, BUN: 9 mg/dL, creatinina: 0.6 mg/dL.

NaS: 125 mEq/L, K: 4.1 mEq/L, Cl: 89 mEq/L, CO₂: 34.5 mEq/L.

Ácido úrico: 3.5 mg/dL, TSH: 0.78 mg/dL.

NaU: 84, CrU: 29 mg/dL, FeNa: 1.4%, ácido úrico urinario: 21 mg/dL, FeAU: 12%, OsmU: 424 mOsm/L.

AST: 14 mg/dL, ALT: 20 mg/dL, FA: 88 mg/dL, GGT: 33 mg/dL, BT: 0.7 mg/dL, BD: 0.4 mg/dL, albúmina: 4 g/L.

El diagnóstico inicial fue hiponatremia hipotónica hipovolémica sintomática, por lo que fue hospitalizada. En los exámenes paraclínicos nos llamó la atención la presencia de hiponatremia, con un sodio urinario elevado (NaU), ácido úrico bajo, fracción excretada de ácido úrico (FEAu) mayor a 10% (elevada), en asociación con hipovolemia (ortostatismo).

Se descartó hipotiroidismo y deficiencia de mineralocorticoides por la dosis de prednisona que estaba tomando. Con base en estos hallazgos se hizo el diagnóstico de cerebro perdedor de sal (CPS). El dato clave para este diagnóstico fue la marcada hipovolemia que presentaba la paciente, ya que es indistinguible de un síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD) sólo por pruebas de laboratorio (dada la secreción apropiada de AVP ante la presencia de hipovolemia).

El tratamiento inicial fue restitución de la volemia con solución salina 0.9% intravenosa a 125 mL/h. Durante las primeras 24 horas de hidratación alcanzó un NaS de 130 y posteriormente se mantuvo fluctuando alrededor de 135 mEq/L, asociado con una disminución de la OsmU de 424 a 251 mOsm/L. A las 48 horas había resuelto los síntomas neurológicos en su totalidad. A la par, la paciente ganó seis kilos de peso y mejoraron los signos y síntomas de hipovolemia. Otras medidas que se realizaron, además de la hidratación, fueron tabletas de cloruro de sodio (3 g al día) y fludrocortisona 0.1 mg al día como sustitución de la prednisona habitual.

En los siguientes dos días, el NaS volvió a descender a 128 mEq/L, con un NaU en 128, FENa 4.29% y la OsmU se incrementó hasta 644 mOsm/L. Se volvió a hacer una determinación de FEAu, que disminuyó de 10 a 6%, comportamiento observado en pacientes con SIAD. En este punto, la paciente se encontraba euvolémica, por lo que concluimos que, además, tenía un componente importante de secreción inapropiada de AVP.

A continuación, se suspendieron los líquidos intravenosos y se aumentó el aporte de cloruro de sodio vía oral a nueve gramos al día mediante tabletas de sal y salsa de soya (en total, 153 mEq), más el contenido en su dieta regular (aproximadamente 10 mOsm/kg). No fue necesario el uso de diuréticos, ya que con estas medidas el sodio se pudo mantener

alrededor de 136-140 mEq/L. La evolución del NaS y balance de líquidos se puede ver en las *figuras 1 y 2*. La paciente fue egresada del hospital asintomática, con un NaS de 136 mEq/L. Dos semanas después del alta continuaba con un NaS estable en 138 mEq/L.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

El cerebro perdedor de sal es un trastorno hidroelectrolítico poco frecuente y de difícil diagnóstico. Este síndrome fue descrito de manera inicial en pacientes con patologías intracraneanas, principalmente hemorragia subaracnoidea. Sin embargo, también lo podemos encontrar en otro tipo de condiciones, como fracturas de cadera, cáncer pulmonar broncogénico o neumonía.¹ Maesaka propuso que una denominación más apropiada sería «riñón perdedor de sal», con o sin afección cerebral. Esta denominación refleja el hecho de que se trata de un trastorno del transporte tubular.² No obstante, aún hay autores que consideran que el CPS no tiene una etiología

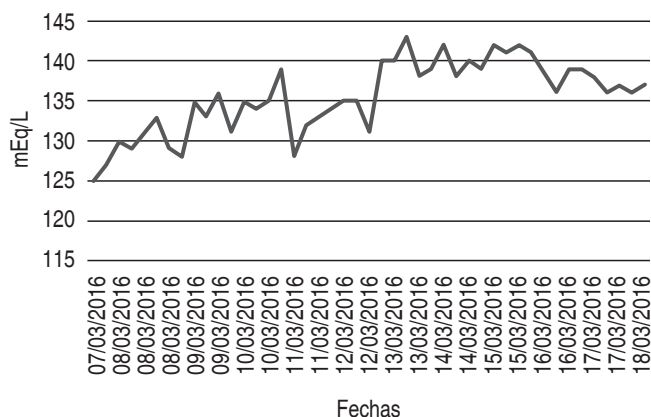


Figura 1. Sodio sérico.

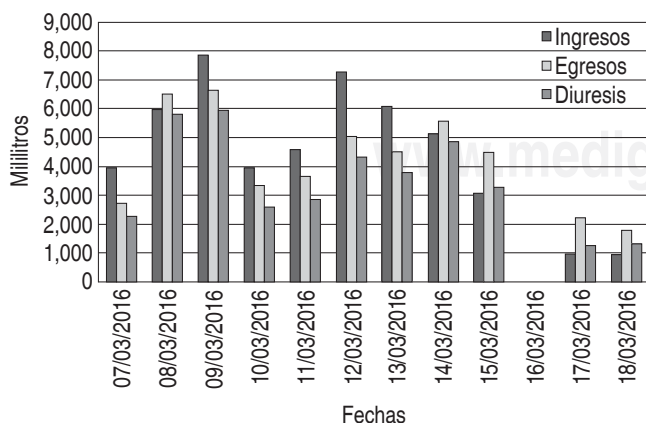


Figura 2. Balance de líquidos.

distinta y se trata simplemente de un tipo de SIAD mal caracterizado.³ En esta revisión utilizaremos el término más común y aceptado, «cerebro perdedor de sal» (CPS).

La principal característica del CPS es la disminución en el volumen arterial efectivo (hipovolemia) debido a las pérdidas urinarias de sodio y agua. Maesaka lo define de la siguiente manera: «El CPS es un estado de depleción del volumen extracelular debido a una anomalía en el transporte de sodio; se puede presentar con o sin hiponatremia, enfermedad cerebral o una concentración de sodio urinario elevada, con función adrenal y tiroidea normales».²

Distinguir entre un verdadero CPS y un SIAD es todo un reto porque comparten muchas características clínicas, bioquímicas, y tienen etiologías comunes.^{4,5} La principal diferencia entre estas entidades estriba en la presencia de hipovolemia; sin embargo, el estado de volemia es una variable difícil de determinar con precisión dada la baja sensibilidad y especificidad de los signos clínicos descritos para su evaluación.⁶

El CPS fue descrito en 1950 por Peters y colaboradores en tres pacientes con patologías neurológicas más hiponatremia, hipovolemia, pérdidas renales de sal y ausencia de enfermedad adrenal. Posteriormente, estos hallazgos fueron corroborados por diferentes autores en otros pacientes neurológicos. Sin embargo, este término cayó en desuso por más de veinte años después de la descripción del SIAD por Schwartz y su grupo en 1957.⁷ Desde ese momento, se consideró que el CPS era un SIAD mal denominado.^{3,4} Más tarde, fue en el campo de la neurocirugía donde se hizo patente que este síndrome existía y era, inclusive, más frecuente que el SIAD, por lo que volvió a retomar fuerza en las últimas dos décadas.³

La fisiopatología del CPS no ha sido completamente dilucidada; sin embargo, se sabe que es diametralmente opuesta a la del SIAD. En este último existe una secreción de arginina inapropiada de AVP; así se incrementa la permeabilidad del túbulo colector al agua mediante la inserción luminal de acuaporinas, lo que lleva a retención hídrica y un aumento subclínico del agua corporal total (ACT) de aproximadamente 7-10%. La expansión del volumen hace que se activen mecanismos contrarreguladores para mantener un volumen plasmático constante a expensas del sodio, como natriuresis por presión y liberación de péptidos natriuréticos.⁸

En el CPS existe una disrupción en el eje hipotalámico-renal, disminución en la actividad simpaticomimética renal y aumento de la producción de péptidos natriuréticos cerebral B (BNP), auricular (ANP), tipo C (CNP) y dendroaspis (DNP). Estos péptidos, principalmente el BNP, inhiben la secreción de renina y aumentan la tasa

de filtrado glomerular (TFG), promueven un defecto en la reabsorción proximal de sodio, ácido úrico y fósforo que ocasiona una natriuresis inapropiada (excreción mayor que la ingesta), hipovolemia y aumento en la excreción de uratos y fósforo. La disminución del volumen arterial efectivo ocasiona una respuesta neurohumoral adaptativa, estimulación de la secreción (apropiada) de AVP, activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y disminución de la tasa de filtrado glomerular.^{2,4,7,8} Por último, se alcanza un nuevo estado de equilibrio donde la excreción de agua y sal será igual a su ingesta, con un volumen extracelular menor. También se ha descrito un fenómeno de «escape» a la AVP ocasionado por una disminución de la acuaporina 2 y del transportador de urea UT-A3 en el túbulo colector.⁵

El diagnóstico se basa en una historia clínica minuciosa, examen físico completo y exámenes paraclínicos. La evaluación clínica de la volemia es difícil y no siempre es concluyente, sobre todo si la depleción de volumen no es grave. En este sentido, los datos clínicos que son más útiles son la presencia de ortostatismo (mareo grave en posición supina o aumento de la frecuencia cardíaca de 30 latidos/minuto), con una sensibilidad de 97% (91-100) y una especificidad de 98% (97-99) para una pérdida importante de sangre, y en pacientes con diarrea, vómito o pobre ingesta; encontrar las axilas secas tiene una razón de verosimilitud de 2.8 (intervalos de confianza 95%, 1.4-5.4).⁶

Asimismo, existe una trasposición de la mayoría de los hallazgos del laboratorio (*Cuadro I*) que dificulta aún más el diagnóstico: ambos se pueden presentar con hiponatremia hipotónica, con sodio urinario elevado (> 40 mEq/L), con actividad de ADH (inferida por una OsmU > 100), hipouricemia (< 4 mg/dL), fracción excretada (FE) de uratos elevada ($> 10\%$) y función tiroidea y adrenal normales. Sin embargo, el CPS puede mostrar dos características diferentes al SIAD: una FE de fósforo inicial elevada ($> 20\%$) y la persistencia de una FE de AU $> 10\%$ aun después de la corrección del sodio sérico, a diferencia de lo que ocurre en SIAD, donde la FE de AU regresa a la normalidad. Las mediciones de renina plasmática, aldosterona y péptidos natriuréticos son inconsistentes, inexactas y poco disponibles.⁵ Para complicar las cosas, en el CPS la hiponatremia puede estar ausente, sobre todo en pacientes neurológicos que no tienen acceso libre al agua. Asimismo, la excreción de sodio está limitada por su ingesta, por lo que en pacientes con dieta baja en sodio no es infrecuente encontrar un sodio en orina menor a 20 mEq/L.^{2,8}

Un diagnóstico preciso de CPS es de suma importancia a la hora de decidir el tratamiento más apropiado, ya que es diametralmente opuesto al del SIAD. Por

otro lado, los pacientes con afecciones neurológicas tienen una pobre tolerancia a la hiponatremia y esto nos obliga a actuar con rapidez. Nuestro objetivo principal es restaurar la volemia mediante la reposición intravenosa de sal y agua. Así, al suprimirse el estímulo de secreción de ADH, se induce la excreción de agua libre y, por lo tanto, se corrige la hiponatremia.⁵

En pacientes que se presentan con estupor, crisis convulsivas o signos de herniación inminente más hiponatremia grave (< 125 mEq/L) debemos iniciar el tratamiento con bolos de 100-150 mL de solución salina hipertónica al 3% o 2 mL/kg de esa solución por dos dosis en intervalos de 20 minutos. Nuestro objetivo es mejorar los síntomas, lo que generalmente se logra al aumentar el sodio sérico 5 mEq/L.^{9,10} Otro protocolo de tratamiento descrito es comenzar una infusión de solución salina al 3% a 0.35 a 0.5 mL/kg/h para incrementar el sodio sérico máximo de 0.5 mEq/h.¹¹

Una estrategia útil y que nos puede ahorrar tiempo en caso de no tener disponible dicha solución es utilizar una solución comercial de bicarbonato de sodio al 7.5% (bicarnat); un frasco de 50 mL nos aporta 44.5 mEq de sodio, lo que es muy cercano a los 51.3 mEq contenidos en 100 mL de una solución salina al 3%. Al resolverse los síntomas iniciales, hay que administrar solución salina al 0.9% para restituir estado de volemia del paciente.

Los electrolitos séricos, urinarios, osmolaridad y gas-tro urinario se deben monitorizar cada 4-6 horas durante la infusión de solución salina. Se debe discontinuar la infusión de solución salina al emerger una diuresis acuosa (definida como un aumento de la diuresis mayor a 100 mL/h y OsmU menor a 200 mOsm/kg o una tira reactiva con densidad urinaria 1.000-1.005) y haber alcanzado un estado de volemia adecuado. Esto con el afán de prevenir una sobre Corrección. En cualquier caso, se ha probado que los límites de seguridad en el tratamiento de hiponatremia son 10 mEq/L en las primeras 24 horas y 8 mEq/L/día a partir de las 48 horas.¹⁰

Varios autores sugieren el uso de mineralocorticoides como terapia adyuvante. El de elección es la fludrocortisona, que promueve la reabsorción proximal de Na. Sus efectos adversos con el uso prolongado son hipokalemia, hipertensión y sobrecarga de volumen.¹² Otra estrategia comúnmente usada es aumentar el aporte oral de sal mediante tabletas de un gramo de NaCl más el consumo de alimentos y aderezos ricos en sal. En este caso, la salsa de soya aportó 1.7 g de NaCl por cada 10 mL.

La prevención de hiponatremia hospitalaria se realiza evitando el uso de soluciones hipotónicas. Sin embargo, en el contexto de un CPS o SIAD el uso de solución salina 0.9% puede no ser suficiente, o inclusive, tener efectos deletéreos. Moritz sugiere el uso de

Cuadro I. Diferencias entre cerebro perdedor de sal y síndrome de antidiuresis inapropiada.

Biomarcador	CPS*	SIAD*
Volumen intravascular	Bajo	Normal a alto
Sodio sérico	Bajo	Bajo
Sodio urinario	Alto	Alto
Ácido úrico sérico	Bajo	Bajo
Fósforo sérico	Normal a bajo	Normal
Niveles de AVP*	Alto	Alto
Diuresis	Normal a alta	Normal a baja
FeNa*	Alto	Alto
FeAU* inicial	Alto	Alto
FeAU* después de corregir el sodio	Alto	Normal
FeP*	Alto	Bajo
Osmolaridad sérica	Baja	Baja
Osmolaridad urinaria	Alto	Alto
Presión en cuña de la arteria pulmonar	Baja	Normal a alta
Péptido natriurético cerebral	Alto	Normal

*CPS = cerebro perdedor de sal; *SIAD = síndrome de antidiuresis inapropiada; *AVP = arginina vasopresina; *FeNa = fracción excretada de sodio; *FeAU = fracción excretada de ácido úrico; *FeP = fracción excretada de fósforo.

una solución salina con 250 mEq/L (aproximadamente al 1.5%) de sodio como profilaxis para el desarrollo de hiponatremia en pacientes neuroquirúrgicos con función renal normal. La seguridad de esta maniobra no ha sido estudiada, por lo que no podemos recomendar su uso rutinario.⁸ Los diferentes métodos para preparar una solución salina al 3% son los siguientes:

- 500 mL de solución salina al 0.9% más 6 ampulas de 10mL NaCl al 17.7%.
- 250 mL de solución salina al 0.9% más 3 ampulas de 10 mL NaCl al 17.7%.
- 500 mL de solución inyectable más 8 ampulas de 10 mL de NaCl al 17.7%.
- 250 mL de solución inyectable más 4 ampulas de 10 mL de NaCl al 17.7%.

DISCUSIÓN

Este caso ejemplifica la complejidad del diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia que se presenta en un paciente neuroquirúrgico. Nuestra primera impresión al revisarla fue que se trataba de un caso de CPS debido a la franca hipovolemia con la que se presentó, manifestada con taquicardia e hipotensión ortostática. Esto quedó corroborado al mejorar su sodio sérico con una infusión de solución salina 0.9% con el objetivo de restituir las pérdidas renales de sal y agua. Al reinstaurar un volumen arterial efectivo adecuado, se suprimió parte del estímulo de la secreción de AVP y empezamos a observar una disminución progresiva en la OsmU.

Una vez que la paciente se encontró eurolémica, el sodio sérico alcanzó un *plateau* y después volvió a disminuir, al mismo tiempo que la OsmU aumentaba. Este fenómeno nos llevó a la conclusión de que la paciente, además del CPS, tenía un componente de SIAD que se hizo evidente hasta ese momento, al estar eurolémica. En ese punto empezamos a restringir el aporte de agua libre y se aumentó el consumo oral de NaCl. No usamos diuréticos para no comprometer su delicado balance hídrico; sin embargo, sí utilizamos mineralocorticoides como adyuvantes al tratamiento.

CONCLUSIÓN

No existe en la literatura una guía clínica o protocolo de tratamiento para pacientes que presentan esta inusual combinación de padecimientos. En gran medida, una monitorización apropiada tanto del estado clínico de la paciente como de sus electrolitos séricos y urinarios, así como de la tendencia que mostraron con las diferentes estrategias usadas fueron la clave en el éxito del tratamiento de esta paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- Al-Mufti H, Arieff AI. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome. Combined cerebral and distal tubular lesion. *Am J Med.* 1984; 77 (4): 740-746.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int.* 2009; 76 (9): 934-938.
- Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: what difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19 (2): 194-196.
- Palmer BF. Hyponatremia in patients with central nervous system disease: SIADH versus CSW. *Trends Endocrinol Metab.* 2003; 14 (4): 182-187.
- 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 (2): 309-315.
- McGee S, Abernethy WB 3rd, Simel DL. The rational clinical examination. Is this patient hypovolemic? *JAMA.* 1999; 281 (11): 1022-1029.
- Dholke H, Campos A, Reddy CN, Panigrahi MK. Cerebral salt wasting syndrome. *J Neuroanaesthesiol Crit Care.* 2016; 3 (3): 205-210.
- Moritz ML. Syndrome of inappropriate antidiuresis and cerebral salt wasting syndrome: are they different and does it matter? *Pediatr Nephrol.* 2012; 27 (5): 689-693.
- Moritz ML, Ayus JC. 100 cc 3% sodium chloride bolus: a novel treatment for hyponatremic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010; 25 (1): 91-96.
- 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 (3): G1-G47.
- 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 (6): 1110-1117.
- Taplin CE, Cowell CT, Silink M, Ambler GR. Fludrocortisone therapy in cerebral salt wasting. *Pediatrics.* 2006; 118 (6): e1904-e1908.