

DOCUMENTO DE CONSENSO

Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición



David E. Barajas Galindo^{a,*}, Jorge Gabriel Ruiz-Sánchez^b,
Alberto Fernández Martínez^c, Isabelle Runkle de la Vega^d,
Juan Carlos Ferrer García^e, Guillermo Ropero-Luis^f, Ana Ortolá Buigues^g,
Joaquín Serrano Gotarredona^h y Emilia Gómez Hoyos^g

^a Sección de Endocrinología y Nutrición, Complejo Asistencial Universitario de León, León, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

^c Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, España

^d Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos de Madrid, Madrid, España

^e Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital de la Serranía de Ronda, Málaga, España

^g Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^h Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital General Universitario de Alicante, Alicante, España

Recibido el 4 de noviembre de 2021; aceptado el 9 de enero de 2022

PALABRAS CLAVE

Hiponatremia;
Guía clínica;
Hormona
antidiurética;
SIADH;
Tolvaptán;
Urea

Resumen

Introducción: La hiponatremia es el trastorno electrolítico más prevalente tanto en medio ambulatorio como hospitalario. A pesar de esta frecuencia, la hiponatremia, incluso la grave, es frecuentemente infravalorada e inadecuadamente tratada, lo que pone de manifiesto la necesidad de elaborar documentos de consenso y guías de práctica clínica orientadas a mejorar su abordaje diagnóstico y terapéutico de forma estructurada.

Material y métodos: Miembros del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) se reunieron mediante una metodología de trabajo en red durante un periodo de 20 meses (entre octubre de 2019 y agosto de 2021), con la finalidad de discutir y elaborar una guía actualizada para el manejo de la hiponatremia. Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica disponible para cada apartado expuesto en el presente documento.

Resultados: Se ha elaborado un documento que a través de 8 secciones pretende resolver la mayoría de las preguntas en el manejo clínico de la hiponatremia. El manejo de la hiponatremia grave se basa en la administración de solución hipertónica al 3% i.v. Para el manejo de la hiponatremia crónica euvolémica se exponen algoritmos para el inicio del tratamiento con las dos opciones terapéuticas farmacológicas disponibles actualmente en nuestro medio: urea y tolvaptán.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dabarajas@saludcastillayleon.es (D.E. Barajas Galindo).

Conclusiones: Este documento pretende simplificar el manejo y tratamiento de la hiponatremia, permitiendo mejorar el abordaje clínico de la misma.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyponatraemia;
Clinical guideline;
Antidiuretic
hormone;
SIADH;
Tolvaptan;
Urea

Consensus document on the management of hyponatraemia of the Acqua Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition

Abstract

Introduction: Hyponatremia is the most prevalent electrolyte disorder in the outpatient and inpatient settings. Despite this frequency, hyponatremia, including severe hyponatremia, is frequently underestimated and inadequately treated, thus highlighting the need to produce consensus documents and clinical practice guidelines geared towards improving the diagnostic and therapeutic approach to it in a structured fashion.

Material and methods: Members of the Acqua Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition (SEEN) met using a networking methodology over a period of 20 months (between October 2019 and August 2021) with the aim of discussing and developing an updated guideline for the management of hyponatraemia. A literature search of the available scientific evidence for each section presented in this document was performed.

Results: A document with 8 sections was produced, which sets out to provide updated guidance on the most clinically relevant questions in the management of hyponatraemia. The management of severe hyponatraemia is based on the i.v. administration of a 3% hypertonic solution. For the management of chronic euvoletic hyponatraemia, algorithms for the initiation of treatment with the two pharmacological therapeutic options currently available in Spain are presented: urea and tolvaptan.

Conclusions: This document aims to simplify the management and treatment of hyponatremia, allowing for an improved clinical approach to hyponatremia.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hiponatremia, definida como el descenso en la concentración sérica de sodio (NaS) por debajo de 135 mmol/L, es el trastorno electrolítico más prevalente tanto en medio ambulatorio como hospitalario¹, llegando a afectar al 19% de las personas hospitalizadas² y al 7% en régimen ambulatorio³.

La hiponatremia aguda, instaurada por definición en menos de 48 horas, es grave de por sí, capaz de inducir edema cerebral profundo, herniación cerebral y, por tanto, una elevada mortalidad. Por otro lado, la hiponatremia crónica, aquella que ocurre con más de 48 horas de evolución o con un tiempo de instauración desconocido, aunque también puede ser grave, suele ser leve-moderada dado su desarrollo más larvado. No obstante, no es una entidad indolente, ya que se asocia con inestabilidad de la marcha y riesgo de caídas y fracturas^{4,5}, así como con el incremento de la estancia hospitalaria, y la mortalidad tanto hospitalaria^{6,7} como ambulatoria en el periodo inmediatamente posterior al alta². Dadas sus múltiples etiologías, con frecuencia la hiponatremia es el primer signo de patologías con importante repercusión pronóstica. Además, su presencia incrementa de forma notable los costes de la atención sanitaria⁸, no solo por sus efectos directos, sino por la importante asociación con una menor capacidad funcional y calidad de vida, especialmente en el paciente anciano.

Tras la corrección de una hiponatremia grave, ya sea aguda o crónica, o de la sobrecorrección de la misma, la recuperación neurológica completa puede tardar semanas, y algunos pacientes podrán presentar secuelas neurológicas permanentes⁹. Por lo tanto, un tratamiento precoz de la hiponatremia grave, con incremento del NaS de al menos 4-6 mmol/L en las primeras 4-6 horas es esencial y ha demostrado mejorar el pronóstico de supervivencia¹⁰. Así mismo, la corrección de la hiponatremia crónica, tras alcanzar cifras mantenidas de eunatremia (>135 mmol/L), se ha asociado a una mejoría significativa en la estabilidad de la marcha¹¹ y muy probablemente de la mortalidad, según sugieren Corona et al.¹² en su último metaanálisis. Sin embargo, si el incremento del NaS es muy rápido y excede los límites establecidos, puede originar la aparición del síndrome de desmielinización osmótica (SDO), especialmente en pacientes con hiponatremia crónica y factores de riesgo asociado, como el alcoholismo, la malnutrición, el uso prolongado de diuréticos o la hipopotasemia^{13,14}.

A pesar del impacto señalado y de las opciones terapéuticas disponibles en el momento actual, la hiponatremia, incluso la grave, es frecuentemente infravalorada e inadecuadamente tratada, lo que ha puesto de manifiesto la necesidad de elaborar documentos de consenso y guías de práctica clínica orientadas a mejorar su abordaje diagnóstico y terapéutico de forma estructurada.

Entre estos documentos figura una guía de consenso de un grupo multidisciplinar español¹⁵ compuesto por 2 especialistas en nefrología, uno en farmacia hospitalaria, 2 en medicina interna y 2 en endocrinología, elaborada en el año 2013, con el objetivo de disponer de una guía concreta y detallada del tratamiento de la hiponatremia inducida por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).

Con la intención de dar continuidad a la referenciada guía, se ha elaborado por parte del grupo de trabajo de metabolismo del agua (Grupo Acqua) del Área de Conocimiento de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), el presente documento de actualización.

Material y métodos

Miembros del Grupo Acqua se reunieron mediante una metodología de trabajo en red durante un periodo de 20 meses (entre octubre de 2019 y agosto de 2021), con la finalidad de discutir y elaborar una guía actualizada para el manejo de la hiponatremia. Se realizó una búsqueda bibliográfica de la evidencia científica disponible para cada apartado expuesto en el presente documento.

Dada la falta de evidencia que caracteriza a muchos aspectos del tratamiento de la hiponatremia, los algoritmos que a continuación se desarrollan están basados en gran medida en recomendaciones ampliamente aceptadas en la práctica clínica habitual, opinión de expertos, guías previas de consenso, así como en la experiencia clínica de los autores. Como siempre es el caso en las situaciones de práctica clínica, la aplicación de las instrucciones del documento deberá ser flexible y adaptada a cada paciente y contexto sociosanitario.

Patogenia de la hiponatremia

Fisiológicamente, para mantener el equilibrio hídrico y evitar estados de sobrehidratación, deshidratación y disminución de la perfusión tisular, la liberación plasmática de la hormona antidiurética (ADH), también conocida como arginina vasopresina (AVP) o argipresina, es regulada desde la neurohipófisis principalmente por dos vías: a través de los osmorreceptores del hipotálamo anterior y de los barorreceptores sistémicos. La ADH, una vez liberada al torrente sanguíneo, tiene un tiempo de vida media de aproximadamente 20 minutos¹⁶. A través de su acción en los receptores V2 del túbulo colector de la nefrona, propiciará un aumento de la reabsorción de agua a través de los canales de aquaporina-2 en el túbulo colector con la consiguiente reducción de la excreción de agua libre, y el aumento del volumen y de la relación agua/sodio intravascular.

Vía osmorreceptores, los cambios en la osmolalidad plasmática (OsmP) regulan la liberación de ADH. Se ha observado que la liberación sanguínea de ADH se encuentra marcadamente inhibida con OsmP efectivas menores de 280 mOsm/kg, mientras que sus máximas concentraciones se observan con OsmP efectivas ≥ 290 mOsm/L^{17,18}. Vía barorreceptores (a nivel de la aurícula izquierda, carótidas,

cayado aórtico, capilares pulmonares o arteriola aferente de la nefrona) se pueden detectar cambios en el volumen circulante efectivo (VCE) —o volumen intravascular— que condicionarán la concentración de ADH en sangre. Pequeñas disminuciones del VCE, como las observadas con reducciones a partir del 5% de presión arterial¹⁹, pueden ser detectadas por los barorreceptores y originar un estímulo directo vía sistema simpático¹⁹, e indirecto vía sistema renina-angiotensina-aldosterona hacia los núcleos hipotalámicos para la síntesis y posterior liberación de ADH²⁰. Por el contrario, un incremento del VCE inhibirá la liberación de ADH por estas vías. La sensibilidad de los osmorreceptores para originar cambios en la liberación de ADH es mayor que la de los barorreceptores, aunque la potencia del estímulo es mayor en los barorreceptores. No obstante, ambos estímulos son agudos y rápidamente inhibidos cuando las condiciones precipitantes son corregidas¹⁹.

La hiponatremia puede producirse por mecanismos dependientes (secreción no osmótica) o no dependientes de la liberación de ADH. El primer grupo es el más frecuente, e incluye situaciones clínicas en las que existe una marcada liberación de la ADH vía barorreceptores o por otros estímulos no osmóticos. En el segundo se encuentran situaciones como la polidipsia primaria y la sobrecarga hídrica iatrogénica, en las que existe una disminución del NaS y de la OsmP como consecuencia del exceso de agua intravascular. Esto ocurre debido a una incapacidad renal para eliminar el excedente de agua libre, por lo general, asociado a una ausencia del soluto suficiente para generar un adecuado gradiente osmótico en la médula renal²¹.

Además de los estímulos clásicos de ADH como el aumento de la osmolalidad plasmática y la hipovolemia, encontramos estímulos no osmóticos distintos a los de la vía barorreceptora, como el déficit de cortisol, la hipoglucemia¹⁶, estados sépticos-inflamatorios^{22,23}, las náuseas o vómitos¹⁸ o el dolor²⁴. Por otro lado, los mecanismos de acción de algunos fármacos (tabla 1), a través de su interacción con algunos neurotransmisores centrales (colinérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, dopaminérgicos) y/o con la angiotensina-II, pueden estimular la liberación de ADH hipotalámica. Además, niveles inadecuadamente elevados de ADH pueden ser producidos ectópicamente por algunos tumores y originar hiponatremia (típicamente SIADH), siendo una situación comúnmente vista en el carcinoma microcítico de pulmón²⁵.

El SIADH es la etiología más frecuente de la hiponatremia²⁷, tanto en medio hospitalario²⁸ como ambulatorio²⁹. En dicho cuadro existe una excesiva concentración de la orina para la baja OsmP existente, en ausencia de una disminución del VCE, conllevando una escasa eliminación de agua libre y la consiguiente hiponatremia. Su diagnóstico es por exclusión, debiendo descartar la existencia de insuficiencia suprarrenal, el uso de diuréticos y otros estímulos fisiológicos y no osmóticos de la ADH. Aunque el hipotiroidismo forma parte de las entidades a descartar antes de diagnosticar un SIADH, es importante señalar que es una entidad poco frecuente y que para ocasionar hiponatremia debe ser grave, y la hiponatremia asociada a este cuadro suele ser de rango leve³⁰. Las características diagnósticas del SIADH se sintetizan en la tabla 2.

Tabla 1 Lista de fármacos que pueden causar o contribuir a la hiponatremia**Diuréticos**

Acetazolamida, del asa, tiazidas, amiloride

Fármacos que interfieren con la secreción/acción de la aldosterona

Heparina, amilorida, trimetoprim, pentamidina, AINE, ciclosporina, tacrolimus, espironolactona, eplerenona, IECA, ARAII

Psicotrópicos

Antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina

Antipsicóticos: fenotiazinas, butirofenonas

Antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbacepina, valproato

Quimioterapia

Alcaloides de la vinca: vincristina, vinblastina

Alquilantes: ciclofosfamida, melfalán, ifosfamida

Cisplatino, carboplatino

Analgésicos

Antiinflamatorios no esteroideos, opioides

Otros

Metotrexato, interferón alfa y gamma, inhibidores de la bomba de protones

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ARAII: antagonistas del receptor de angiotensina-II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Fuente: Sterns²⁶.**Tabla 2** Criterios diagnósticos de SIADH**Estado euvolémico**

Osmolalidad plasmática efectiva < 275 mOsmol/kg

Osmolalidad urinaria > 100 mOsmol/kg con función renal conservada

Sodio urinario > 30 mmol/L con ingesta adecuada de sodio y agua

Descartar:

Uso de diuréticos, hipocortisolismo, hipotiroidismo, y otras causas fisiológicas (náuseas/vómitos, dolor)

SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

Abordaje diagnóstico de la hiponatremia

El diagnóstico de la hiponatremia debe realizarse de forma precoz y certera, ya que de él dependerá su tratamiento, y, por tanto, el éxito de su resolución. De forma esquemática, el diagnóstico se resume en 4 pasos de evaluación continua que deben repetirse en cada valoración del paciente (fig. 1):

1. Confirmar el nivel real del NaS.
2. Estadificar la gravedad de la hiponatremia.
3. Clasificar la volemia.
4. Identificar factores predisponentes y agravantes.

Confirmar el nivel real del NaS

En presencia de un estado de hipotonicidad (baja osmolalidad efectiva), ha de corregirse el valor analítico del

NaS en función de los niveles de glucemia^{31,32} (cuando es > 140 mg/dL), que es el factor más relevante y frecuente en la práctica clínica. Para corregir el NaS por la glucemia se debe incrementar en 1,6 mmol/L el valor de NaS medido por cada 100 mg/dL de glucemia por encima de 100 mg/dL hasta valores de 400 mg/dL ($\text{Na corregido} = \text{Na medido} + 0,016 \cdot \text{Glucemia [mg/dL]} - 100$). Con valores superiores, el incremento debe ser de 4 mmol/L de NaS por cada 100 mg/dL de glucemia³¹. Las correcciones del NaS con proteínas totales y triglicéridos no están claramente validadas; además, la modificación observada en las cifras de natremia con las fórmulas evaluadas no es clínicamente relevante, por lo que no recomendamos su aplicación rutinaria.

Clasificar la gravedad de la hiponatremia

Diversos factores, como la edad joven o el sexo femenino^{33,34}, pueden aumentar la gravedad clínica de la hiponatremia; pero es la rapidez de instauración uno de los más determinantes. Un descenso de natremia > 10 mmol/L en 48 horas debe considerarse como una hiponatremia grave.

Clásicamente la clasificación de la gravedad de la hiponatremia se ha basado en los niveles de NaS. Así, se considera que la hiponatremia es leve cuando el NaS está entre 130,1 y 134,9 mmol/L; moderada, cuando están entre 120,1 y 130 mmol/L; y grave cuando es ≤ 120 mmol/L. Sin embargo, revisiones recientes sugieren cambiar el umbral del NaS a niveles < 125 mmol/L para definir la hiponatremia grave³⁵⁻³⁷, fundamentalmente si se acompaña de sintomatología neurológica, dado que a partir de esta cifra la repercusión clínica es mayor¹¹. Además, se han observado mayores tasas de sobrecorrección cuando el NaS es < 125 mmol/L³⁷, y por tanto, la necesidad de una monitorización más estricta del NaS para evitar la aparición de complicaciones asociadas³⁸. No obstante, por encima de dichas cifras de NaS, se debe ser cauto en cuanto a atribuir manifestaciones neurológicas de grado moderado-grave a la hiponatremia.

Son precisamente las manifestaciones neurológicas, relacionadas con el grado de edema cerebral producido³⁵, las que condicionan la clasificación de la gravedad de la hiponatremia. Se debe tener en cuenta que, aunque los síntomas/signos asociados a mayor gravedad en la hiponatremia son homogéneamente reconocidos en la literatura médica, existen discrepancias entre diversos autores para catalogar el cuadro como leve o moderado (tabla 3).

Cuando la hiponatremia aparece de forma aguda, está asociada a mayor riesgo de desarrollo de edema cerebral³⁹, presentándose frecuentemente con síntomas/signos neurológicos moderados-graves. Esta situación suele observarse fundamentalmente en el postoperatorio de intervenciones neuroquirúrgicas o cuando se produce una intoxicación aguda acuosa, como en la potomanía, polidipsia primaria, o por iatrogenia. En estos casos puede ser recomendable realizar la determinación de la natremia mediante gasometría arterial, ya que permitirá detectar más rápidamente los cambios en el NaS dada la velocidad de instauración de la hiponatremia, y así ajustar mejor el tratamiento⁴⁰. Por otro lado, la hiponatremia crónica tiene un menor riesgo de edema cerebral⁴¹ y una presentación clínica

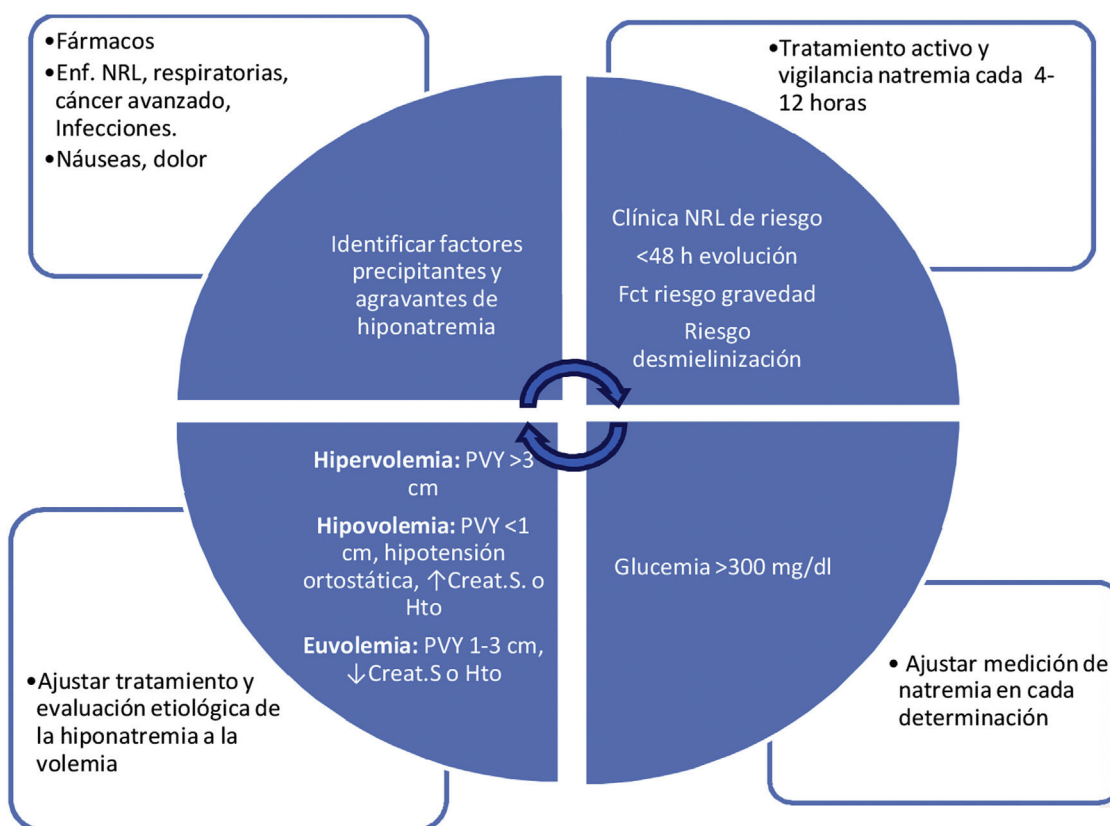


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de la hiponatremia: Describe los factores a evaluar seriadamente en todo paciente con hiponatremia. El recuadro superior izquierdo evalúa los factores de aparición y progresión de la hiponatremia. El recuadro superior derecho evalúa los factores de gravedad: clínica neurológica de riesgo (obnubilación, convulsiones, deterioro de conciencia...), progresión en < 48 horas (permite también corrección más rápida de hiponatremia), factores de riesgo de gravedad (hipoxemia, cáncer diseminado, insuficiencia cardíaca o hepatopatía avanzadas) y de desmielinización (hepatopatía, alcoholismo, desnutrición, hipopotasemia, natremia < 105 mEq/L). El recuadro inferior derecho precisa las condiciones en que debemos corregir la medición de la natremia (hipoproteïnemia, hipertrigliceridemia, hiperglucemia). Por último, el recuadro inferior izquierdo indica la clasificación volémica de los pacientes con hiponatremia, que debe hacerse seriadamente en todo paciente. Crea.S: creatinina sérica; Hto: hematocrito; ISRS: inhibidores de la recaptación de serotonina; NRL: neurológica; PVY: pulso de la vena yugular.

más leve y larvada, aunque no exenta de riesgos, por lo que, dependiendo de la situación clínica, también podría manifestarse como grave.

Independientemente del criterio seguido para definir la gravedad de la hiponatremia, las diferencias en la evolución inmediata del paciente obligan a considerar una dirección terapéutica distinta, siendo más agresivos en la corrección de la hiponatremia cuando esta aparece de forma rápida, o es grave, ya sea clínica o bioquímicamente o se acompaña de factores predisponente a lesión neurológica permanente o muerte, tales como hipoxia, mujeres en edad fértil, niños o presencia de tumor intracraneal.

Clasificar la volemia

Desde una perspectiva fisiopatológica, la hiponatremia puede clasificarse en función de la volemia clínica. Distinguimos así entre hiponatremia hipovolémica, hipervolémica y euvolémica⁴⁴. Una adecuada clasificación inicial de la volemia es crucial para el tratamiento correcto de la hiponatremia^{36,45–47}. Tanto en la hiponatremia hipovolémica

como en la hipervolémica, el VCE está disminuido⁴⁸, por lo que la hiponatremia es consecuencia de una liberación no osmótica de la ADH vía barorreceptores. Por el contrario, en la hiponatremia euvolémica, el VCE es normal o relativamente elevado, y no existe un estímulo barorreceptor ni osmótico para la liberación de ADH. En este último grupo se encuentran situaciones en las que la concentración plasmática de ADH puede estar elevada (p. ej., SIADH) o disminuida/inhibida (p. ej., polidipsia primaria). Una forma de estimar si la hiponatremia depende o no de ADH es midiendo la osmolalidad urinaria (OsmU), la cual tiene una muy alta correlación directa con la actividad de la ADH en el túbulo colector, y con sus niveles en plasma. Así, en situaciones de un bajo VCE, o de una hiponatremia ADH-dependiente, la OsmU será habitualmente mayor que la OsmP; por el contrario, ante un VCE normal/elevado y si la hiponatremia no depende de la ADH, la OsmU esperada es de < 100 mOsm/kg⁴⁹. En casos de una OsmU > 100 mOsm/kg pero inferior o igual a la OsmP, un doble componente (sobrecarga hídrica y un estímulo inadecuado de ADH) debe sospecharse.

Tabla 3 Clasificación de hiponatremia según clínica

	Clínica leve	Clínica moderada	Clínica grave
Peri et al. ⁴⁸	Dificultad para concentrarse, cefalea, náuseas, cambios de ánimo	Vómitos, inestabilidad en la marcha/caídas, confusión, somnolencia	Estupor, distrés respiratorio, convulsiones, coma
Broch et al. ³⁵	Cefalea, anorexia, astenia, debilidad, déficit de atención, alteraciones de memoria o marcha, bradipsiquia	Náuseas, vómitos, desorientación, delirium, confusión, somnolencia	Estupor, convulsiones, coma, herniación cerebral, edema pulmonar no cardiogénico
Guías de práctica clínica:		Náuseas, confusión, cefalea	Vómitos, distrés respiratorio, convulsiones, somnolencia, estupor, coma
EE. UU.: Verbalis et al. ⁴²			
Europa: Spasovski et al. ⁴³			
Guías de práctica clínica:	Cefalea, déficit de atención, alteraciones de la memoria, alteración de la marcha, bradipsiquia	Náuseas, vómitos, desorientación, somnolencia, confusión	Estupor, coma, convulsiones, distrés respiratorio
España: Runkle et al. ¹⁵			

Diferenciar entre hipovolemia leve y euvolemia puede ser un reto^{44,46,50-52}, siendo necesario integrar el análisis de varios parámetros clínico-analíticos para realizar una clasificación volémica adecuada. No obstante, es importante señalar que la evaluación del estado volémico debe ser continua. Un mismo paciente puede tener una hiponatremia euvolémica y más adelante una hipovolémica, o al revés, dependiendo de la aparición y/o resolución de factores precipitantes o agravantes.

En la [tabla 4](#) se detallan los parámetros clínicos y bioquímicos asequibles en la práctica clínica habitual, que ayudarán a diferenciar entre un estado hipovolémico y euvolémico. En base a nuestra experiencia, recomendamos tener al menos 3 parámetros sugerentes de hipovolemia positivos para una mayor certeza de una correcta clasificación de la volemia, ya que la especificidad individual de los parámetros para diferenciar entre hipovolemia y euvolemia puede ser baja según distintas situaciones clínicas.

En caso de dudas, se puede realizar una prueba de respuesta a sueroterapia salina con NaCl 0,9%^{46,53}. En base a ello, la administración de 25 ml/kg de NaCl 0,9% en 24 horas conllevaría un aumento mayor de 4 mmol/L de natremia en pacientes con hiponatremia hipovolémica⁵⁴. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, además de no observarse dicha respuesta, algunos pacientes con hiponatremia euvolémica podrían mostrar un empeoramiento del NaS, especialmente si la osmolalidad urinaria (OsmU) es > 500 mOsm/kg⁵⁵ ya que en ese caso la excreción de agua libre será menor que el aporte incluido en el NaCl 0,9%, por lo que se aconseja precaución con esta prueba.

Identificar factores predisponentes y agravantes

La hiponatremia puede exacerbarse o ser desencadenada por diversas situaciones clínicas. Por tanto, cada factor debe ser vigilado y abordado cuando corresponda. A continuación,

describimos los factores etiológicos y agravantes de la hiponatremia más comunes en la práctica clínica.

- Factores etiológicos:** principalmente fármacos ([tabla 1](#)), patología respiratoria, renal, hepática, cardiovascular y/o neurológica, infecciones/sepsis, dolor, náuseas/vómitos y cirugía.
- Factores agravantes:** a menudo, aunque no exclusivamente, la repercusión pronóstica de la hiponatremia está vinculada a las patologías de base del paciente (cáncer, hepatopatía, enfermedades respiratorias, etc.) por múltiples mecanismos. Por ello el tratamiento de la hiponatremia debe incluirse en el enfoque global del paciente y sus factores de gravedad. Entre estos, la hipoxemia⁵⁶ es el factor que más empeora el pronóstico de los pacientes con hiponatremia, fundamentalmente cuando esta es grave.

Manejo de la hiponatremia grave

La hiponatremia grave es una urgencia médica, y como tal, debe tratarse siempre y a la mayor brevedad posible. La valoración del estado de volemia del paciente no debería condicionar la actitud terapéutica en el caso de la hiponatremia grave, ya que el objetivo prioritario en estos pacientes es la reducción del edema cerebral antes que el diagnóstico etiológico. La corrección rápida y activa de la hiponatremia grave mejora la supervivencia respecto a la corrección lenta, y además, reduce el riesgo de secuelas neurológicas⁵⁷; mientras que una actitud expectante se asocia con un incremento de la morbilidad².

Las manifestaciones clínicas en los pacientes con hiponatremia resultan de la interacción entre la gravedad de la alteración electrolítica, su velocidad de instauración y los factores predisponentes de gravedad. Esto dificulta clasificar adecuadamente el estado de gravedad de la misma.

Tabla 4 Parámetros de ayuda diagnóstica para clasificar la hiponatremia como hipovolémica o euvolémica

Clínicos	Hipovolemia	Euvolemia	Limitaciones ^a
Síntomas/signos ortostáticos	Presentes	Ausentes	Requiere entrenamiento/experiencia. Dificultades para diferenciar de síndrome vertiginoso en la anamnesis. Gran variabilidad interobservador, requiere entrenamiento, dependiente de experiencia.
Medición de la altura del pulso de la vena yugular interna	Por debajo del ángulo esternal (o de Louis) a una inclinación torácica $\leq 30^\circ$	1-3 cm por encima del ángulo de Louis a una inclinación torácica entre 30° - 45°	Baja sensibilidad ya que requiere pérdidas $> 15\%$ de la volemia. Falsos positivos por ansiedad, fiebre, tirotoxicosis, arritmias. Falsos negativos por fármacos bradicardizantes o hipotiroidismo marcado.
Frecuencia cardíaca	≥ 90 lpm	< 90 lpm	Baja sensibilidad ya que requiere pérdidas de $> 30\%$ de la volemia. Presiones elevadas pueden inducir a incorrecta presunción de euvolemia.
Presión arterial	$\leq 90/60$ mmHg	$> 90/60$ mmHg	Variabilidad interobservador, requiere entrenamiento, dependiente de experiencia, no hay parámetros claramente estudiados. Mayor valor en niños.
Palpación ocular	Dureza, ausencia de rebote	Turgente, con rebote	Variabilidad interobservador, requiere entrenamiento, dependiente de experiencia, no hay parámetros claramente estudiados.
Retorno venoso distal de las extremidades superiores durante la sedestación	El llenado venoso distal se produce cuando el ángulo del codo está por debajo de la apófisis xifoides	El llenado venoso distal se produce cuando el ángulo del codo está entre la apófisis xifoides y la clavícula	Poco específico. Solo útil para el diagnóstico diferencial de hipovolemia: pérdidas extrarrenales vs. renales; mas no para el de euvolemia. Pacientes con pérdidas urinarias (diuréticos, tubulopatías, síndrome pierde sal cerebral, hipoaldosteronismo aislado o insuficiencia adrenal primaria) suelen cursar con valores elevados.
Humedad de mucosas	Secas	Húmedas	Falsos positivos en caso de dilución urinaria, por lo que debe valorarse en presencia de una osmolalidad urinaria igual o mayor que la plasmática.
Sodio urinario	< 30 mmol/L	> 30 mmol/L	Solo útil para diagnóstico diferencial de hipovolemia: pérdidas extrarrenales vs. renales. Pacientes con pérdidas urinarias (diuréticos, tubulopatías, síndrome pierde sal cerebral, hipoaldosteronismo aislado o insuficiencia adrenal primaria) suelen cursar con valores elevados.
Fracción de excreción de sodio	$< 1\%$	$> 1\%$	Falsos positivos en caso de dilución urinaria, por lo que debe valorarse en presencia de una osmolalidad urinaria igual o mayor que la plasmática.

Tabla 4 (continuación)

Clínicos	Hipovolemia	Euvolemia	Limitaciones ^a
Observación del cambio de la creatinina y/o urea séricas	La creatinina o urea aumentan durante la hiponatremia, comparada con niveles previos en eunatremia	La creatinina y/o urea se mantienen igual o disminuyen durante la hiponatremia, comparada con niveles previos en eunatremia	Requiere una analítica en eunatremia previa Cambios de constitución muscular pueden alterar la interpretación Las hiponatremias hipervolémicas presentan la misma cinética que la hipovolémica

lpm: latidos por minuto.

^a Limitaciones en su utilidad diagnóstica de hipovolemia.**Tabla 5** Formas para preparar una solución salina hipertónica al 3% (NaCl 3%)

500 ml de NaCl 3%	A)
	28 ml NaCl 20%
	+
	472 ml NaCl 2%
	B)
	55 ml NaCl 20%
	+
	445 ml NaCl 0,9%
	C) ^a
	40 ml NaCl 20%
	+
	250 ml H ₂ O destilada

^a Solo en caso de no disponer de solución salina 0,9%.

Recomendamos considerar y tratar como grave a toda aquella hiponatremia que acarrea una situación de alto riesgo de edema cerebral y/o herniación en caso de no tomar medidas activas, las cuales son: hiponatremia aguda (< 48 horas), NaS $\leq$ 120 mmol/L, manifestaciones clínicas neurológicas graves (independientemente de los niveles plasmáticos de NaS y del tiempo de instauración), y NaS < 125 mmol/L en pacientes pediátricos o mujeres en edad fértil.

El tratamiento de la hiponatremia grave se basa en tres pilares: aumentar la natremia para alcanzar el objetivo de corrección lo antes posible, frenar la subida una vez alcanzado el objetivo, y disminuir la natremia en caso de haber superado el objetivo. El tratamiento de elección de la hiponatremia grave es la administración de solución salina hipertónica al 3% (SSH3%), independientemente del tipo y etiología de la hiponatremia. Existen preparaciones comerciales de SSH3% listas para administrar por vía venosa periférica, aunque en su defecto también puede obtenerse mezclando soluciones salinas en diferentes proporciones (tabla 5). Debe evitarse la administración conjunta de otras medidas específicas para corregir la hiponatremia en las primeras 24 horas tras el inicio de SSH3% para reducir el riesgo de hipercorrección. Las excepciones a esta regla son el uso de furosemda en los pacientes con insuficiencia cardíaca, el de hidrocortisona en los pacientes con insuficiencia suprarrenal y el de cloruro potásico en los pacientes con hipopotasemia.

En la práctica habitual, se ha utilizado frecuentemente la infusión continua de SSH3% con controles analíticos seriados para el ajuste de la velocidad de la misma. Recientemente, un estudio prospectivo en 50 pacientes con hiponatremia grave por SIADH documentó que el uso de hasta dos bolos de 100 ml de SSH3%, en comparación con la infusión continua de SSH3% a 20 ml/h, logró una elevación más rápida del NaS a las 6 horas de tratamiento, asociada a una mejora del nivel de conciencia⁵⁸. Así mismo, los resultados del estudio SALSA⁵⁹ evidencian una misma tasa de eficacia pero con menor necesidad de medidas correctoras con la utilización de bolos de SSH3% a dosis de 2-4 ml/kg en 20-40 minutos frente a la estrategia de infusión continua a dosis de 0,5-1 ml/kg/h, en pacientes con NaS < 125 mmol/L. Por ello, aconsejamos el uso de SSH3% en bolos de 100-150 ml administrados en 10-20 minutos, repitiéndolos las veces necesarias hasta alcanzar la respuesta clínica y bioquímica deseada (fig. 2). No obstante, en pacientes con hipopotasemia, sería más conveniente el uso en infusión continua, al permitir la adición de 20 mmol de cloruro potásico a cada 500 ml de SSH3%.

Al inicio del tratamiento con SSH3%, el NaS debe ser controlado estrechamente, solicitando controles analíticos frecuentes (habitualmente, cada 2 horas) hasta alcanzar el objetivo de corrección individualizado en función del nivel de riesgo de SDO de cada paciente (tabla 6), pudiendo espaciarse posteriormente una vez estabilizado el cuadro clínico. También es muy importante vigilar la diuresis, ya que un aumento de la excreción de agua libre, detectado como un incremento significativo de la diuresis (> 2 ml/kg/h o > 100 ml/h⁴³ y/o un descenso en la OsmU en relación con la previa al tratamiento, supondrá un incremento mayor del NaS, y puede servir como indicador de una potencial sobrecorrección (ver apartado de manejo específico).

Manejo de la hiponatremia leve-moderada

La hiponatremia leve-moderada a menudo es crónica, lo que facilita una mejor adaptación osmótica por parte del sistema nervioso central. A pesar de ello, un medio interno hipoosmolar repercute de forma clínicamente significativa en los pacientes, por lo que la homeostasis Na⁺/agua debe reinstaurarse.

La evaluación de la volemia de los pacientes es el punto determinante para la valoración etiológica de la hiponatremia, y, por tanto, para la adopción de medidas terapéuticas

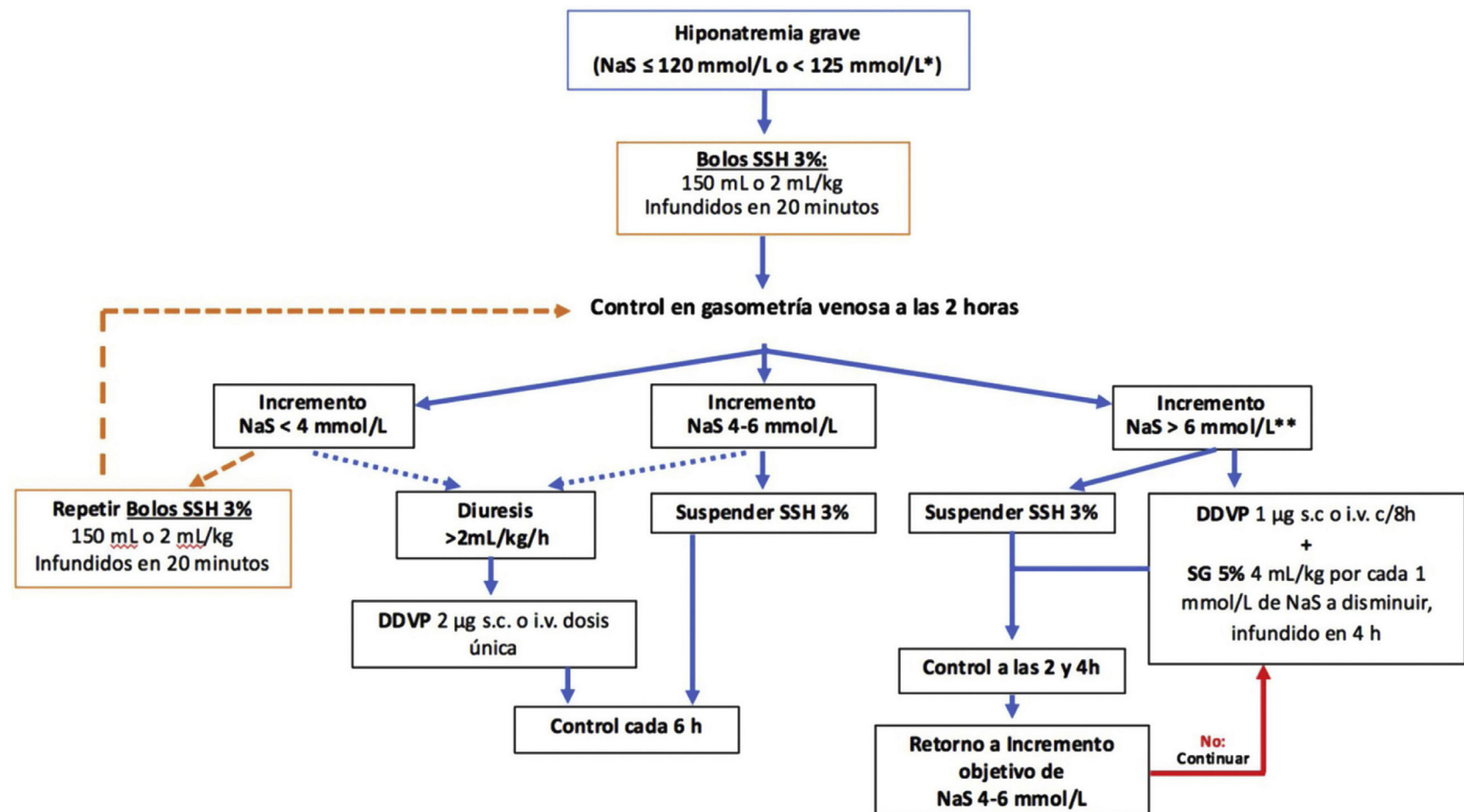


Figura 2 Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia grave.

*NaS < 125 mmol/L en presencia de síntomas neurológicos o en situaciones especiales: edad pediátrica, mujeres en edad fértil, saturación de oxígeno ≤ 90% y sepsis.

**En los casos de hiponatremia grave de instauración aguda, no suele ser necesario aplicar medidas correctoras por lo que este límite puede elevarse.

DDVP: desmopresina; h: hora; NaS: sodio sérico; SSH3%: suero salino hipertónico al 3%.

Tabla 6 Objetivos y límites de corrección en la hiponatremia crónica, en función de la presencia de factores de riesgo para SDO

	Objetivo antes de las primeras 6 h	Objetivo a las 24 h	Límite a las 24 h	Límite a las 48 h
<i>Sin factores de SDO</i>	4-6 mmol/L	4-8 mmol/L	< 10 mmol/L	< 18 mmol/L
<i>Con factores de SDO</i>	4-6 mmol/L	4-6 mmol/L	< 8 mmol/L	< 16 mmol/L
Malnutrición ^a				
Hipopotasemia ^a				
Hepatopatía ^a				
Consumo de alcohol ^a				
NaS bajo (≤ 120 mmol/L)				

SDO: síndrome de desmielinización osmótica.

^a No existen definiciones objetivas del nivel/grado de la manifestación.

adecuadas (fig. 3). En la actualidad, disponemos de diferentes tratamientos farmacológicos para los distintos tipos de hiponatremia (tabla 7); no obstante, existe una notable falta de evidencia científica de calidad en la validación de sus usos.

Hiponatremia leve-moderada, hipovolémica

La hiponatremia hipovolémica resulta de la respuesta compensatoria de la ADH ante pérdidas de solutos y agua, ya sea por vía digestiva (vómitos, diarrea, etc.), renal (sobredosificación de diuréticos, tubulopatía, hipoaldosteronismo, insuficiencia suprarrenal primaria)⁶², o hemorragias. Es fundamental un tratamiento etiológico (p. ej., antieméticos, o interrupción de diuréticos) junto a una adecuada reposición de volumen, ya sea por vía intravenosa u oral.

- Vía intravenosa:** recomendamos utilizar suero fisiológico (NaCl al 0,9%), a dosis de 23-30 ml/kg-día⁵⁴, con lo cual se ha visto un alto índice de corrección dentro de los objetivos deseados, junto a un bajo riesgo de sobre-corrección. No obstante, en caso de inestabilidad/shock hemodinámico, primará la reposición masiva de volumen según las guías específicas, vigilando el aumento del NaS y corrigiéndolo cuando precise.
- Vía oral:** factible en pacientes clínica y hemodinámicamente estables, con capacidad de ingesta y absorción de líquidos. Se debe garantizar un aporte mínimo de sodio similar al que aportaría 1 litro de NaCl 0,9% (equivale a un aporte de 9 g de cloruro sódico vía oral), repartido en varias tomas diarias, junto con las comidas para mayor palatabilidad, y con una ingesta suficiente de líquidos.

Es importante mencionar que el tratamiento de la hiponatremia hipovolémica está asociado a riesgo de sobre-corrección, particularmente si se tratan eficazmente otros factores agravantes de la hiponatremia (p. ej., terapia del dolor y las náuseas en un paciente con gastroenteritis aguda e hiponatremia hipovolémica) que resuelvan la etiología del cuadro. Por ello, es importante vigilar la natremia en las primeras 6-8 horas tras iniciar la corrección en las hiponatremias moderadas y en las primeras 24 horas en las hiponatremias leves, y aplicar, si procede, las medidas necesarias para evitar la sobre-corrección (ver apartado de tratamiento de la sobre-corrección).

Hiponatremia leve-moderada, hipervolémica

Las causas de hiponatremia hipervolémica son fundamentalmente la insuficiencia cardíaca congestiva⁶³, la hepatopatía avanzada⁶⁴ y el síndrome nefrótico. En todos ellos, a pesar de un volumen de líquido extracelular aumentado, el VCE está disminuido debido al bajo gasto cardíaco (p. ej., insuficiencia cardíaca), a la redistribución de la circulación sanguínea (p. ej., hepatopatía) o a la pérdida de presión oncótica (p. ej., síndrome nefrótico). Es importante evaluar clínica y continuadamente la volemia en estos pacientes, ya que, igual que en los demás tipos de hiponatremia, pueden presentar hiponatremia de otro origen (p. ej., hipovolémica por sobredosificación de diuréticos o hemorragia digestiva), en cuyo caso el tratamiento deberá adaptarse.

El tratamiento de la hiponatremia hipervolémica se basa en la aplicación escalonada de las siguientes medidas:

- Restricción de líquidos:** aunque es la primera terapia en las guías de referencia de la patología, a menudo no puede emplearse en pacientes con hepatopatía o cardiopatía avanzadas por la desnutrición que suelen presentar. No obstante, es importante indicar que el paciente sólo debe tomar líquidos cuando tenga sed y monitorizar la ingesta de líquidos y diuresis.
- Diuréticos de asa:** inhiben el cotransportador de sodio-potasio-cloro en la rama ascendente del asa de Henle, lo cual reduce la osmolalidad de la médula renal, y por tanto el gradiente osmótico al que se enfrenta la orina en el túbulo colector. Este efecto reduce la reabsorción de agua mediada por la ADH. Por ello, los diuréticos de asa son eficaces para el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica y euvolémica. Son la primera línea de tratamiento de la hiponatremia hipervolémica, a dosis de 20-40 mg de furosemina cada 8-12 horas. Son particularmente eficaces cuando la OsmU es > 350 mOsm/kg⁶⁵ y cuando hay una ingesta de sal que garantice su acción (4-5 g/día de cloruro sódico).
- Tolvaptán:** es un tratamiento indicado para la hiponatremia hipervolémica. El estudio EVEREST demostró eficacia en la hiponatremia hipervolémica por insuficiencia cardíaca, con aumento de natremia de 5-6 mmol/L en 7 días⁶⁶. La dosis necesaria para obtener eficacia es mayor que en SIADH, se inicia con la dosis de 15 mg al día y no precisa de control intermedio a las 6 horas por menor riesgo de sobre-corrección. No debe administrarse

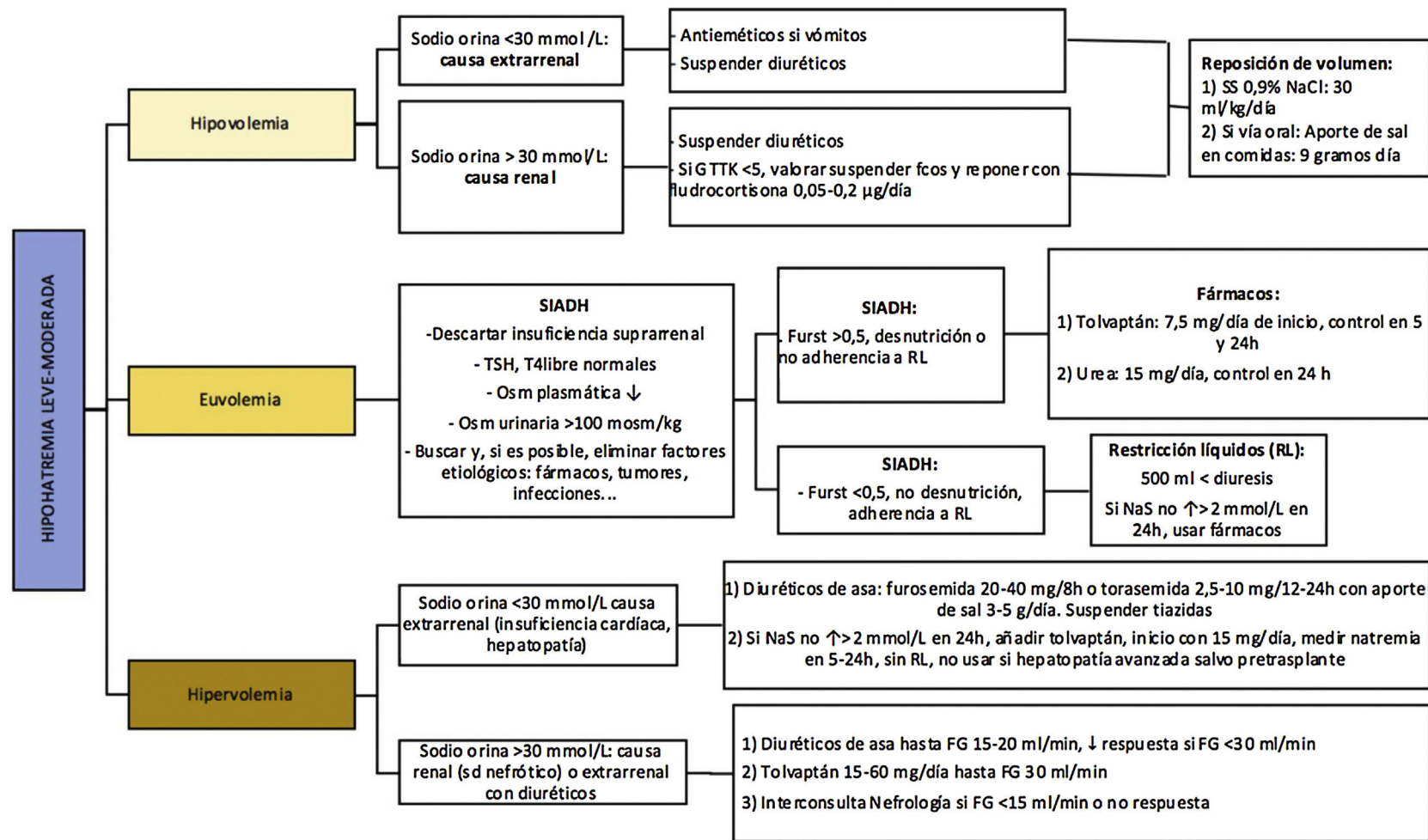


Figura 3 Algoritmo de tratamiento de la hiponatremia leve-moderada. fcos: fármacos; FG: filtrado glomerular; GGTK: gradiente transtubular de potasio; Osm: osmolalidad; RL: restricción de líquidos; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de ADH.
Fórmula de Furst: (cociente Na urinario + K urinario / Na plasma).

Tabla 7 Opciones farmacológicas de tratamiento de la hiponatremia

	Vaptanes	Urea	i-SGLT2	Diuréticos de asa	Solución salina isotónica
Indicación	SIADH Hiponatremia hipovolémica por ICC	SIADH	SIADH	SIADH Hiponatremia hipervolémica por ICC	Hiponatremia hipovolémica
Posología diaria ^(a)	Tolvaptán: 7,5-60 mg	15-60 mg	10-25 mg	Furosemida: 20-40 mg/12 h Torasemida: 2,5-10 mg/24 h	NaCl 0,9%: 23-30 ml/kg
Filtrado glomerular para su uso	Hasta 15 ml/min	Hasta 30 ml/min	Hasta 60 ml/min	Sin límite	Sin límite
Factores para respuesta ineficaz	Intoxicación acuosa Antidiuresis de origen nefrogénico		OsmU < 350 mOsm		
Incremento de NaS esperado	4 mmol/L en 24 h	4 mmol/L en 2-7 días ⁶⁰	¿?	Variable, habitualmente 2 mmol/L en 1. ^a 48 h	¿?
Riesgo sobrecorrección	< 2% ⁶¹	¿?	¿?	¿?	¿?
Precauciones/Contraindicaciones	Evitar en embarazo Precaución CYP3A4	Insuficiencia renal Hepatopatía Riesgo deshidratación	Hipovolemia	Hipovolemia	Hipervolemia

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; iSGLT2: inhibidores de simportador Sodio-Glucosa tipo 2; min: minuto; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

^a La dosificación de cualquiera de las medidas debe adaptarse en función de si se han aplicado de forma concomitante otras medidas con impacto relevante sobre la natremia.

conjuntamente con furosemida en esta situación. Tolvaptán puede asociarse a hipertransaminasemia, por lo que está contraindicado en los pacientes con hepatopatía avanzada, salvo en situación de pretrasplante⁶⁷, donde, aunque no existe un consenso unánime, se acepta el uso de tolvaptán en hiponatremias refractarias.

- d. **Albúmina:** sólo tiene papel en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica por hepatopatía avanzada dentro del tratamiento multidisciplinar de estos pacientes⁶⁶, dirigido por hepatólogos. La infusión de albúmina intravenosa puede tener un papel adyuvante en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica al restaurar —transitoriamente— la presión oncótica y aumentar el VCE, lo que disminuye el estímulo sobre la ADH. Para su eficacia, es importante mantener de forma constante unos niveles plasmáticos de albúmina cercanos al rango normal, por lo que deberá ser administrada cada 6-8 horas, dada su corta vida media. También suele administrarse asociada a la paracentesis, a dosis de > 40 g/día.
- e. **Urea:** no existe un claro mecanismo de acción de la urea en el tratamiento de la hiponatremia. Se cree que su administración ejerce un efecto osmótico en el túbulo proximal que aumenta la excreción renal de agua libre. Se han descrito casos clínicos de hiponatremia hipervolémica leve-moderada por insuficiencia cardíaca tratada con éxito con urea⁶⁰, a dosis de 15-60 g/día. No obstante,

no se trata de estudios aleatorizados por lo que recomendamos seleccionar esta opción de tratamiento de manera individualizada.

- f. **Inhibidores del simportador Sodio-Glucosa tipo 2 (iSGLT2):** a pesar de que la diuresis osmótica que producen estos fármacos podría contribuir a corregir la hiponatremia hipervolémica por insuficiencia cardíaca, no hay datos actuales sobre eficacia y posología en esta situación clínica, por lo que su uso como tratamiento de este tipo de hiponatremia deberá quedar relevado a últimas instancias, cuando los tratamientos indicados por los algoritmos no han producido la respuesta deseada o están contraindicados, y en ningún caso como medida para el tratamiento de hiponatremias graves.

Hiponatremia leve-moderada, euvolémica

Considerando que la situación más frecuente de hiponatremia leve-moderada euvolémica es el SIADH, debemos considerar en primer lugar la necesidad de hacer un diagnóstico de exclusión de otras causas de hiponatremia euvolémica antes del inicio del tratamiento del SIADH. En caso de otras causas, deberemos afrontar el tratamiento etiológico desencadenante (hipocortisolismo, hipotiroidismo, elevación fisiológica de la ADH, uso de

fármacos, paraneoplásico, enfermedades respiratorias, etc.) cuando sea factible. De persistir la hiponatremia, o de establecerse el diagnóstico de SIADH, existen distintas opciones de manejo terapéutico:

a) Restricción de líquidos: se basa en que la eliminación renal de agua libre supere el aporte oral y parenteral de líquidos. Aunque en las guías europeas y americanas de tratamiento de la hiponatremia es considerado como el primer tratamiento de la hiponatremia euvolémica^{42,43}, su eficacia no es alta. En el Hyponatremia Registry⁵⁵, la restricción de líquidos (RL) consiguió una corrección aceptable de natremia solo en el 44% de los pacientes, siendo las tasas de corrección similares entre los que recibieron RL y los que no recibieron tratamiento alguno. Recientemente, en el único ensayo clínico aleatorizado hasta la fecha que evaluó la RL frente al no tratamiento en pacientes con SIADH, se observó que casi un tercio de los pacientes con SIADH tratados con RL no lograron un NaS > 130 mmol/L después de 3 días de tratamiento⁶⁸. Sin embargo, la educación en la ingesta de líquidos: «beber sólo con sed y cuando se come»⁶⁹ parece ser efectiva como tratamiento. De hecho, es probable que esta medida por sí sola pueda ser suficiente para lograr la eunatremia en pacientes con hiponatremia crónica leve por SIADH y elevada ingesta hídrica, como muestra una serie retrospectiva de 34 pacientes con SIADH con una edad media de 72 años y un NaS premedida de 130 mmol/L, donde el empleo de esta medida por sí sola logró normalizar la natremia en el 76,5% de los casos⁷⁰.

Se debe tener en cuenta que la RL corrige lentamente la hiponatremia cuando hay respuesta, a razón de 1-2 mEq/L cada 24-48 horas y por un máximo de 3-4 días, con una mediana de incremento de 3 mmol/L al 4.º día, y de 4 mmol/L al mes de tratamiento⁶⁸. Así mismo, aquellos factores considerados como predictores para no eficacia de la RL^{42,54} (OsmU < 500 mOsm/kg, diuresis < 1500 ml/día y un índice de Furst > 1) pueden ser vistos en casi el 60% de pacientes con SIADH⁷¹, limitando su aplicabilidad. Por ello, si el objetivo de tratamiento es lograr un aumento de NaS mayor de 4-5 mmol/L, y es necesario mantenerlo en el tiempo, o si coexisten factores que puedan conducir a un rápido deterioro de la natremia (p. ej., procedimientos invasivos o inicio de tratamientos que requieran un gran aporte de líquidos por vía parenteral), la RL no debería ser la primera elección de tratamiento⁷². Además, diversos factores, que se detallan a continuación, deberán tenerse en consideración antes de iniciar un tratamiento con RL:

- **La función renal debe estar preservada.** Aunque con un filtrado glomerular > 30 ml/min puede mantenerse una capacidad de excreción de agua libre en personas sanas, la capacidad de mantener un completo equilibrio hídrico ya podría verse disminuida a partir de filtrados de < 60 ml/min⁷³ en algunos individuos, fundamentalmente en adultos mayores.
- **Debe existir capacidad para excretar agua libre.** Para lo cual se utiliza el índice de Furst⁷⁴ (cociente Na urinario + K urinario/Na plasma), cuya interpretación es la siguiente:
 - i. Índice de Furst > 1: mínima o nula eliminación de agua libre urinaria, no se recomienda RL.

- ii. Índice de Furst 0,5-1: escasa eliminación de agua libre urinaria. Si se procede a RL, debe ser < 0,5 L/día, algo clínicamente inviable y que atenta al estado nutricional. Por lo tanto, no recomendamos el empleo de RL.

- iii. Índice de Furst < 0,5: eliminación suficiente de agua libre urinaria. Se puede proceder a RL moderada de líquidos con aporte de hasta 1 L/día. Valorar uso si existe viabilidad clínica.

- No debe existir una situación clínica que impida restringir el aporte de líquidos. La RL se encuentra contraindicada en las siguientes situaciones:
 - iv. Imposibilidad de colaboración del paciente.
 - v. Desnutrición, ya que dificultaría la recuperación del estado nutricional.
 - vi. Necesidad de aporte de fluidoterapia parenteral indispensable que en conjunto equiparen o superen el 1 L/día.
 - vii. Situaciones climatológicas adversas: altas temperaturas, baja humedad.

b) Diuréticos de asa: por el mecanismo de acción referido anteriormente (ver apartado hiponatremia hipervolémica), los diuréticos de asa son eficaces para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica, particularmente cuando la OsmU es > 350 mOsm/kg⁶⁵. A día de hoy, no existen ensayos clínicos aleatorizados que documenten la eficacia, seguridad y la evolución de los pacientes con hiponatremia euvolémica tratados con diuréticos de asa específicamente por esta indicación.

c) Tolvaptán: los inhibidores del receptor V2 aumentan la excreción de agua libre y la natremia⁷⁵. Actualmente, son los fármacos con mayor evidencia para el tratamiento de la hiponatremia euvolémica leve-moderada, basada en resultados de ensayos clínicos y de estudios en vida real de hasta 4 años de tratamiento⁶⁴. Así mismo, ha mostrado resultados de eficacia en su utilización en el SIADH transitorio tras cirugía neuroquirúrgica⁷⁶. No obstante, su uso debe ser dirigido por personal entrenado en el campo de la hiponatremia y con las condiciones hospitalarias adecuadas que permitan una actuación a domicilio en caso de sobre Corrección. A continuación, detallamos adaptado el protocolo de inicio de tratamiento con tolvaptán del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Clínico San Carlos, basado en un régimen de monitorización de 2 días seguidos, el cual ha demostrado una tasa de éxito para lograr eunatremia en 48 horas del 66,7%, con una tasa de sobre Corrección del 0%⁷⁷.

Protocolo de inicio de tolvaptán

- i. Día 1.º de tratamiento. Se extrae analítica basal pretratamiento. Comenzar dosis de 7,5 mg a primera hora de la mañana, 20 minutos antes del desayuno, indicando al paciente beber libremente según la sed. Monitorizar parámetros analíticos en sangre y orina a las 6, 24 y 48 horas (fig. 4).
- ii. Si el NaS a las 6 horas aumenta < 5 mmol/L, no es precisa ninguna actuación y se espera hasta el segundo control analítico a las 24 horas. Si la corrección fue $\geq$ 5 mmol/L se instaura el protocolo de «frenado»: administrar 2 µg de desmopresina subcutánea si el incremento solo fue de 5 mmol/L, y además una infusión intravenosa

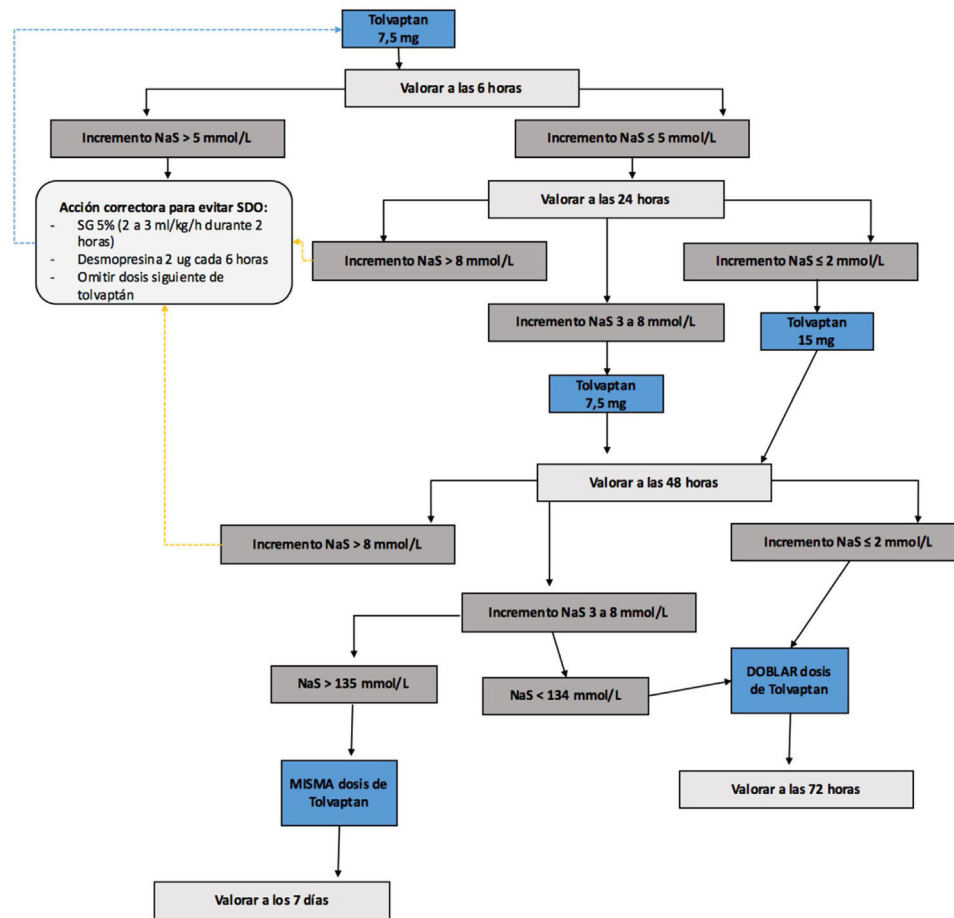


Figura 4 Protocolo de inicio de tolvaptán en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). NaS: natremia sérica; SG: suero glucosado; SDO: síndrome de desmielinización osmótica.

- de dextrosa/glucosa 5% a razón de 2 ml/kg/h durante 2 horas en caso de un incremento de 6 mmol/L en el NaS o de 3 ml/kg/h durante 3 horas en caso de un incremento de NaS > 8 mmol/L.
- iii. Día 2.º de tratamiento. Se extrae analítica para control de 24 horas. Si el paciente había logrado una corrección de NaS ≤ 8 mmol/L, se aumentará la dosis de tolvaptán a 15 mg en las mismas condiciones de administración que el día anterior. Aquellos pacientes que superen el umbral señalado, continuarán con la dosis de 7,5 mg. En caso de que el paciente hubiera requerido del protocolo de «frenado», la dosis de tolvaptán a administrar sería de 7,5 mg, igualmente si el paciente tiene bajo peso (< 45 kg) se recomienda mantener dicha dosis en el segundo día.
- iv. Día 3.º de tratamiento. Se extrae analítica para control a las 48 horas. Si el paciente logra el objetivo de eunatremia, continuará con dosis previa. En caso de no alcanzar el objetivo, se duplicará la dosis respecto al día previo.
- v. Día 4.º o 7.º de tratamiento. Se extrae analítica para control y ajuste de tratamiento de cara al seguimiento.

Seguimiento tras protocolo de inicio

- i. Control analítico y clínico en una semana tras el inicio de tratamiento, indicando siempre beber libremente según sed.

- ii. Si eunatremia, mantener mínima dosis de tolvaptán en función de la presencia de aumento de sed o diuresis referida por el paciente.

Seguimiento ambulatorio del tratamiento crónico con tolvaptán

- i. Inicialmente se recomienda hacer un seguimiento estrecho (p. ej. a la semana del alta, después cada mes, y a largo plazo cada 3 meses) del paciente tratado de forma ambulatoria con tolvaptán, en el que se debe valorar analítica y clínicamente al paciente, considerando reducciones de dosis de un 50% según tolerancia hasta la retirada completa de ser posible (fig. 5).
- ii. Es imprescindible una precaución especial ante posibles situaciones de hipovolemia intercurrente (diarrea, enfermedad, falta de acceso al agua, etc.) que obligan a suspender el tratamiento y a una actitud vigilante y proactiva de tratamiento de la hipovolemia. Debe informarse al paciente y sus familiares de la actitud proactiva en estas situaciones y del riesgo de hipernatremia en caso de pérdidas de líquidos o intolerancia oral.

d) Urea: La suplementación con urea produce un incremento en la uremia que condiciona diuresis osmótica. Pese a su uso como alternativa clásica en el manejo de la

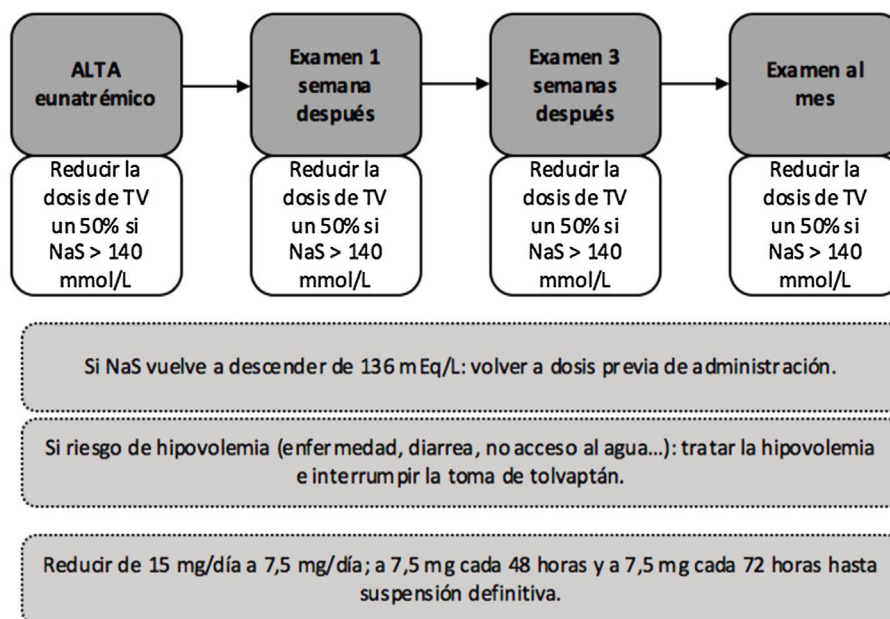


Figura 5 Protocolo de ajuste del tratamiento ambulatorio de tolvaptán en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)⁶⁵.
NaS: natremia sérica; SG: suero glucosado; TV: tolvaptán.

hiponatremia por SIADH, disponemos de escasa evidencia que avale su eficacia y seguridad, siendo habitualmente retrospectiva y sin grupo placebo⁷⁸. Los análisis de series de casos disponibles sugieren una menor frecuencia de sobrecorrección, y no se han descrito casos de desmielinización osmótica asociados al tratamiento con urea^{79,80}.

No existen estudios comparativos entre urea y tolvaptán, salvo un estudio con importantes limitaciones de 12 pacientes que entrecruza la utilización de urea y vaptanes (solo 2 pacientes tratados con tolvaptán, el resto con sata-vaptán), mostrando aparentemente una eficacia similar en ambos grupos⁸¹.

Por la limitación de falta de evidencia con metodología sólida, su uso no sería de primera elección en el tratamiento de la hiponatremia si se dispone de vaptanes, excepto en el síndrome de inadecuada antidiuresis nefrogénica, en el cual una mutación activante de los receptores V2 haría de poca utilidad el tratamiento con vaptanes, pero la respuesta a urea se mantendría⁸². Mención aparte merece el abordaje de la polidipsia primaria, donde el tratamiento con urea se ha mostrado como una opción terapéutica eficaz en casos refractarios⁸³.

Para el tratamiento con urea, se debería plantear iniciar tratamiento con dosis de 15 g/día⁸⁴, y, posteriormente, valorar aumentar o reducir dosis en función de los controles de NaS. En nuestro conocimiento, no existe un protocolo validado para su inicio ni para el seguimiento posterior. En base a nuestra experiencia, así como al frecuente inicio de tratamiento de forma ambulatoria y al efecto más diferido de la urea en el incremento de la natremia frente al tolvaptán, recomendamos monitorizar a las 24 y 48 horas de su inicio, y en función del incremento de natremia, valorar ajustar la dosis de urea.

Protocolo de inicio de urea

- Día 1.º de tratamiento. Se extrae analítica basal pretratamiento. Comenzar dosis de 15 g a primera hora de la mañana (fig. 6).
- Día 2.º de tratamiento. Se extrae analítica para control de 24 horas. Si se superan los límites de corrección, se debe omitir la dosis, de lo contrario, continuar con dosis de 15 g.
- Día 3.º de tratamiento. Se extrae analítica para control a las 48 horas. Si el paciente logra el objetivo de eunatremia, continuará con la dosis previa. En caso contrario, se aumentará a 30 g/día.
- Día 7.º de tratamiento. Se extrae analítica para control y ajuste de tratamiento de cara al seguimiento.

Seguimiento ambulatorio crónico del tratamiento con urea

Al igual que con el tolvaptán, se debe realizar un seguimiento inicialmente estrecho e intentar reducir la dosis progresivamente hasta su retirada. Así mismo, ante estados de hipovolemia, su retirada o disminución de dosis sería necesaria (fig. 7).

e) Inhibidores iSGLT2: recientemente en un ensayo clínico se ha demostrado que empaglifozina a dosis de 25 mg/día fue más eficaz en el tratamiento de la hiponatremia por SIADH en comparación con placebo, con una proporción de pacientes con diabetes del 14% en ambas ramas⁸⁵, observándose a los 4 días de tratamiento una mediana de incremento de 10 mmol/L en el NaS en la rama con empaglifozina versus 7 mmol/L en el grupo control. No obstante, aunque el futuro de este fármaco parece ser prometedor en este campo, no existe mayor evidencia para poder ser recomendado actualmente como un tratamiento específico del SIADH, por lo que su uso para esta indicación

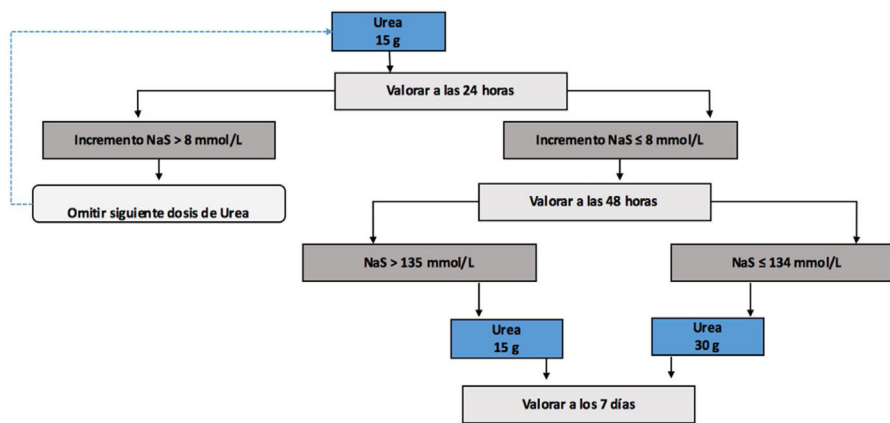


Figura 6 Protocolo de inicio de urea en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). NaS: natremia sérica.

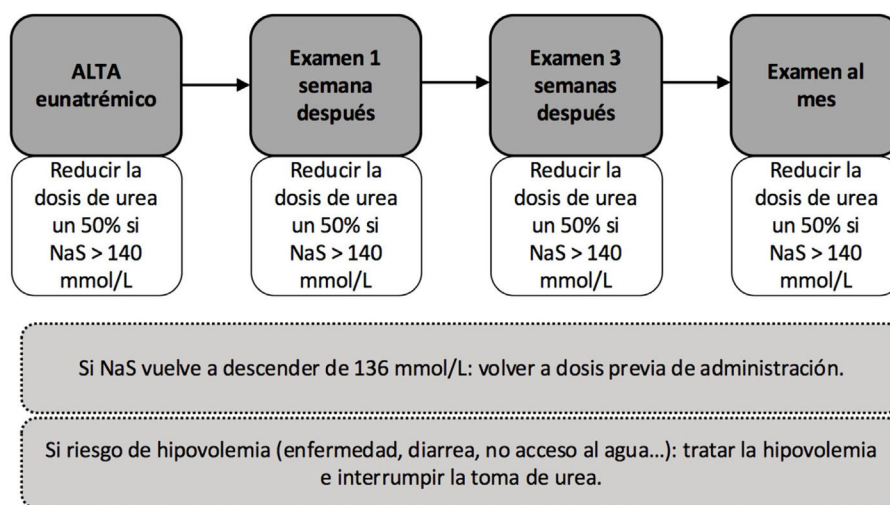


Figura 7 Protocolo de ajuste del tratamiento ambulatorio de urea en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH), en base a la experiencia adquirida de uso ambulatorio de tolvaptán. NaS: natremia sérica; SG: suero glucosado.

debería restringirse a situaciones clínicas individualizadas en las que otras medidas no sean eficaces o disponibles.

f) Otras medidas accesorias en el manejo de la hiponatremia euvolémica:

- **Aporte de Na:** aunque la hiponatremia es un trastorno por exceso relativo de agua, para restablecer la eunatremia debemos asegurar que haya un adecuado aporte de sal. De forma general, recomendamos añadir 1-2 g de sal común en cada comida o administrar una infusión compuesta por 20 ml de NaCl al 20% diluidos en 500 ml de NaCl 0,9% en 24 horas.
- **Aporte de potasio:** el potasio es el principal agente osmótico intracelular. Dado su intercambio con el sodio, tanto a nivel tisular como en el túbulo renal, el aporte de potasio, sobre todo en hipopotasemia, facilita el incremento de la natremia. En caso de necesitarse aporte intravenoso, es recomendable aportar los requerimientos en forma de cloruro potásico. No recomendamos el aporte de bicarbonato potásico, salvo situaciones de

hipopotasemia asociada a acidosis metabólica (p. ej., acidosis tubular renal tipo 2 o el uso de acetazolamida), ya que el bicarbonato puede excretarse por la orina unido a sodio, pudiendo inducir hipovolemia y dificultando la recuperación de la hiponatremia y de la hipopotasemia debido a su intercambio en la nefrona distal con el sodio, así como generar un estado alcalótico que también dificultará la corrección de los niveles de potasio.

Manejo del SIADH en pacientes con nutrición artificial

En los pacientes con nutrición artificial, la prevalencia de hiponatremia es superior a la descrita en población hospitalaria general, objetivándose una frecuencia de un 23% en pacientes con nutrición enteral⁸⁶ y un 30% en pacientes con nutrición parenteral⁸⁷. A su vez, se ha identificado el SIADH como la etiología más frecuente, justificando el 46% de las hiponatremias de los pacientes con nutrición parenteral⁸⁸ y el 67% de los pacientes con nutrición enteral⁸⁹. Respecto a

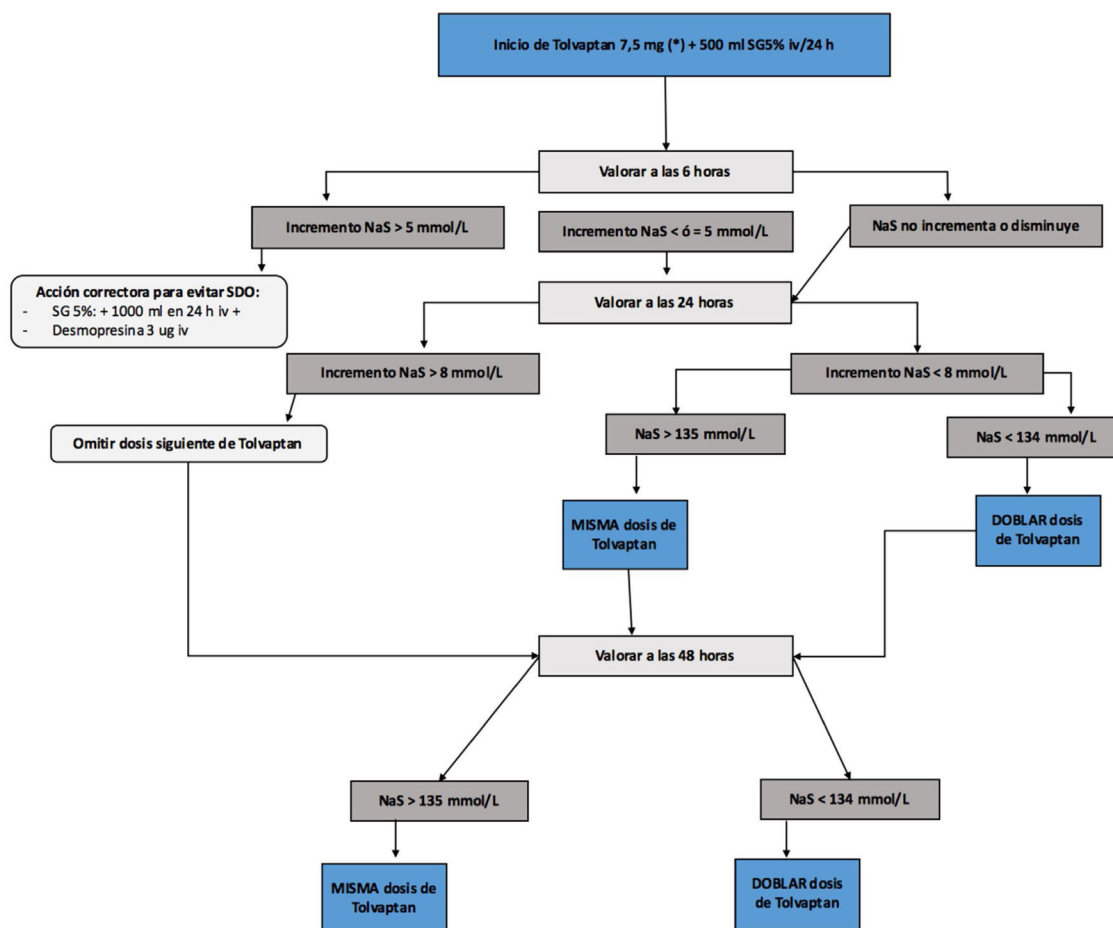


Figura 8 Protocolo de inicio de tolvaptán en pacientes con síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) y nutrición artificial.

*Iniciar siempre asegurando NaS inicial > 120 mmol/L.

DDAVP: desmopresina; NaS: natremia sérica; SG: suero glucosado.

sus consecuencias, la hiponatremia asocia una elevada morbilidad en estos pacientes, sobre todo la hiponatremia persistente⁹⁰, por lo que es conveniente instaurar el tratamiento de forma precoz. Al igual que en los pacientes sin nutrición artificial, el tratamiento del SIADH debe ser individualizado, teniendo en cuenta las particularidades de cada tipo de soporte nutricional.

En el caso de los pacientes con nutrición parenteral, en la selección del tratamiento no influirá su capacidad renal para eliminar agua libre. Según el subanálisis de un estudio multicéntrico sobre la etiología de la hiponatremia en nutrición parenteral, en el 80% de los pacientes con SIADH a los que se les pautó un incremento del aporte de sodio junto a restricción hídrica, el aporte medio de volumen recibido fue de 2,5 L⁹⁰. Este hallazgo pone de manifiesto la dificultad de restringir el aporte de líquidos a menos de 1 L en estos pacientes, por lo que esta medida no es recomendada. A su vez, el 70% presentaron una OsmU > 350 mOsmol/kg, lo que indica una probable respuesta acuareética a la furosemida⁶⁵, por lo que la administración inicial de furosemida sería una opción acertada. El uso de furosemida debe acompañarse de un aporte mínimo de unos 136 mEq de sodio/día, para garantizar su acción terapéutica, así como de una restricción parcial de los líquidos innecesarios, es decir, concentrar la

medicación intravenosa, y si es posible, la fórmula de nutrición parenteral. Ante una escasa/nula respuesta a la pauta previa (elevación del NaS ≤ 2 mmol/L/día), podría administrarse tolvaptán en pacientes con el primer tramo del tubo digestivo funcionando. La dosis de inicio de tolvaptán será de 7,5 mg y se acompañará de una infusión de suero glucosado, según se muestra en el esquema adjunto (fig. 8)⁹¹. El tratamiento se mantendrá hasta que se solventa la etiología del SIADH.

En cuanto a los pacientes con nutrición enteral, recomendamos reducir el aporte total de líquidos a < 1 L/día si fuera factible. En su defecto, y en los pacientes con un índice de Furst > 0,5, se recomienda añadir furosemida si la OsmU es > 350 mOsmol/kg, acompañada de un aporte mínimo de sodio de 136 mEq/día para garantizar su acción terapéutica. Si a pesar de ello no se logra la eunatremia, se recomienda iniciar tolvaptán o urea por la sonda nasogástrica o por la gastrostomía. En el caso de tolvaptán, se iniciaría siguiendo el mismo protocolo que para los pacientes con nutrición artificial por vía parenteral (fig. 8). Por el contrario, si se utiliza urea, se recomienda comenzar con 15 g/día, realizando un control de natremia cada 24 horas. Si el incremento del NaS es < 8 mEq/día y persiste la hiponatremia, se recomienda aumentar la dosis a 30 g/día. Si persiste la hiponatremia a

las 48 horas, se recomienda incrementar la dosis a 45 g/día. Al igual que en los pacientes con nutrición parenteral, el tratamiento con tolvaptán o con urea se mantendrá hasta el cese de la causa del SIADH.

En los pacientes con hiponatremia que reciben nutrición artificial, tanto si se trata de nutrición enteral como parenteral, es preciso monitorizar estrechamente el NaS durante su hospitalización (p. ej., cada 72 horas), adaptando el tratamiento a las múltiples situaciones clínicas que acontezcan. Por el contrario, a nivel ambulatorio, sería prudente disponer de un control de NaS a la semana del alta, mensualmente durante los 3 primeros meses y posteriormente cada 3 meses si hay estabilidad clínica. En los pacientes con SIADH crónico, se recomienda evitar el uso de furosemida como tratamiento de mantenimiento, dado que requiere un mayor aporte de sodio para mantener su efecto terapéutico, además del riesgo de hipopotasemia al que se puede asociar⁹¹.

Tratamiento de la sobrecorrección de la hiponatremia

La sobrecorrección se define como un aumento de la natremia superior a los límites establecidos inicialmente como seguros en cada caso individual (tabla 6). De forma general, no suele ser necesario adoptar medidas de reajuste en los pacientes con hiponatremia aguda. Sin embargo, en los pacientes con hiponatremia crónica, es preciso, de forma habitual, contrarrestar el cambio rápido de la natremia debido al potencial riesgo de un desequilibrio osmótico que pueda condicionar la aparición del SDO. Para ello, las guías recomiendan disminuir el NaS mediante el uso de agua por vía enteral, suero glucosado 5% (2-3 ml/kg/h) y/o desmopresina (2-4 µg i.v. o s.c.)⁴³.

En nuestra experiencia, recomendamos adoptar medidas de prevención de sobrecorrección con la administración aislada de desmopresina en el caso de una elevación del NaS superior a 5 mmol/L en las primeras 6 horas. En caso de que el incremento del NaS supere el objetivo planteado para las primeras 24 horas (tabla 6), una medida terapéutica de re-descenso de la natremia, compuesta del aporte de desmopresina y/o suero glucosado, debe ser instaurada. La desmopresina puede ser administrada en dosis de 1-3 µg subcutánea o intravenosa, y en intervalos de 8-12 horas, y el suero glucosado será del 5% a una dosis de 3-4 ml/kg de peso/h por 4 horas, realizando una medición posterior de la natremia. La infusión se puede repetir hasta que se recupere el nivel inferior al límite terapéutico de las primeras 24 horas, o entrar en el límite terapéutico de las 48 horas⁴². Cabe señalar que las terapias dirigidas para la corrección de la hiponatremia (suero fisiológico, furosemida, tolvaptán, urea, SSH 3%) deben ser detenidas cuando se inicie la terapia de re-descenso de la natremia.

Bibliografía

- Burst V. Etiology and epidemiology of hyponatremia. *Front Horm Res.* 2019;52:24-35.
- Waikar S, Mount D, Curhan G. Mortality after hospitalization with mild moderate, and severe hyponatremia. *Am J Med.* 2009;122:857-65.
- Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta.* 2003;337:169-72.
- Hoorn E, Rivadeneira F, van Meurs J, Zieler G, Stricker B, Hofman A, et al. Mild hyponatremia as a risk factor for fractures: The Rotterdam Study. *J Bone Miner Res.* 2011;26:1822-8.
- Usala RL, Fernandez SJ, Mete M, Cowen L, Shara NM, Barsony J, et al. Hyponatremia Is Associated With Increased Osteoporosis and Bone Fractures in a Large US Health System Population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3021-31.
- Sajadieh A, Binici Z, Mouridsen MR, Nielsen OW, Hansen JF, Haugaard SB. Mild hyponatremia carries a poor prognosis in community subjects. *Am J Med.* 2009;122:679-86.
- Holland-Bill L, Christiansen CF, Heide-Jørgensen U, Ulrichsen SP, Ring T, Jørgensen JOL, et al. Hyponatremia and mortality risk: a Danish cohort study of 279 508 acutely hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2015;173:71-81.
- Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, et al. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2016;129:823-35, e4.
- Arief Al. Hyponatremia, Convulsions Respiratory Arrest, and Permanent Brain Damage after Elective Surgery in Healthy Women. *N Engl J Med.* 1986;314:1529-35.
- Garrahy A, Cuesta M, Murphy B, O'Reilly MW, Tormey WP, Sherlock M, et al. Active management of severe hyponatremia is associated with improved mortality. *Eur J Endocrinol.* 2021;184:9-17.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto M, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med.* 2006;119:71.
- Corona G, Giuliani C, Verbalis J, 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:e0124105.
- Ashrafian H, Davey P. A review of the causes of central pontine myelinolysis: yet another apoptotic illness? *Eur J Neurol.* 2001;8:103-9.
- Kleinschmidt-Demasters BK, Rojiani AM, Filley CM. Central and extrapontine myelinolysis: then and now. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006;65:1-11.
- Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. Treatment of hyponatremia induced by the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: a multidisciplinary Spanish algorithm. *Nefrología.* 2014;34:439-50.
- Robertson G. The Regulation of Vasopressin Function in Health and Disease. *Proc. 1976 Laurentian Horm. Conf. Elsevier;* 1977. p. 333-85.
- Baylis PH, Robertson GL. Plasma vasopressin response to hypertonic saline infusion to assess posterior pituitary function. *J R Soc Med.* 1980;73:255-60.
- Robinson AG. Disorders of antidiuretic hormone secretion. *Clin Endocrinol Metab.* 1985;14:55-88.
- Baylis PH. Posterior pituitary function in health and disease. *Clin Endocrinol Metab.* 1983;12:747-70.
- Norsk P. Influence of low- and high-pressure baroreflexes on vasopressin release in humans. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1989;121Suppl:3-27.
- Rondon-Berrios H, Berl T. Physiology and Pathophysiology of Water Homeostasis Disorders Of Fluid And Electrolyte Metabolism. *Front Horm Res.* 2019;52:8-23.
- Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and Inflammation: The Emerging Role of Interleukin-6 in Osmoregulation. *Nephron Physiol.* 2011;118:45-51.
- Landgraf R, Neumann I, Holsboer F, Pittman QJ. Interleukin-1β Stimulates both Central and Peripheral Release of Vasopressin and Oxytocin in the Rat. *Eur J Neurosci.* 1995;7:592-8.

24. Verbalis JG. Euvolemic Hyponatremia Secondary to the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Front Horm Res.* 2019;52:61–79.
25. Ruiz Sánchez JG, Marcelo Calvo C, Rico Briñas M. Inadequate secretion of anti-diuretic hormone and Lambert-Eaton myasthenic syndrome as presentation of small cell lung cancer. *Med Clin (Barc).* 2020;155:562–3, 24.
26. Sterns RH. Pathophysiology and etiology of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH). En: Emmett M, Forman JP, editores. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc; 2020.
27. Peri A, Pirozzi N, Parenti G, Festuccia F, Menè P. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Endocrinol Invest.* 2010;33:671–82.
28. Ellison DH, Berl T. Clinical practice The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2007;356:2064–72.
29. Tormey WP, Carney M, Cuesta M, Sreenan S. Reference Change Values for Sodium Are Ignored by the American and European Treatment Guidelines for Hyponatremia. *Clin Chem.* 2015;61:1430–2.
30. Filippatos TD, Liamis G, Elisaf MS. Ten pitfalls in the proper management of patients with hyponatremia. *Postgrad Med.* 2016;128:516–22.
31. Hillier TA, Abbott RD, Barrett EJ. Hyponatremia: evaluating the correction factor for hyperglycemia. *Am J Med.* 1999;106:399–403.
32. Rasouli M. Basic concepts and practical equations on osmolality: Biochemical approach. *Clin Biochem.* 2016;49:936–41.
33. Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Physiol.* 2008;295:F619–24.
34. Arieff AI. Influence of Hypoxia and Sex on Hyponatremic Encephalopathy. *Am J Med.* 2006;119:S59–64.
35. Broch Porcar MJ, Rodríguez Cubillo B, Domínguez-Roldán JM, Álvarez Rocha L, Ballesteros Sanz MÁ, Cervera Montes M, et al. Documento práctico del manejo de la hiponatremia en pacientes críticos. *Med Intensiva.* 2019;43:302–16.
36. Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:1340–9.
37. Aratani S, Hara M, Nagahama M, Taki F, Futatsuyama M, Tsu-ruoka S, et al. A low initial serum sodium level is associated with an increased risk of overcorrection in patients with chronic profound hyponatremia: a retrospective cohort analysis. *BMC Nephrol.* 2017;18:316.
38. Pirzada NA, Ali II. Central pontine myelinolysis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:559–62.
39. Pasantes-Morales H, Franco R, Ordaz B, Ochoa LD. Mechanisms Counteracting Swelling in Brain Cells During Hyponatremia. *Arch Med Res.* 2002;33:237–44.
40. Shafiee MA, Charest AF, Cheema-Dhadli S, Glick DN, Napolova O, Roozbeh J, et al. Defining conditions that lead to the retention of water: the importance of the arterial sodium concentration. *Kidney Int.* 2005;67:613–21.
41. Squecco R, Luciani P, Idrizaj E, Deledda C, Benvenuti S, Giuliani C, et al. Hyponatraemia alters the biophysical properties of neuronal cells independently of osmolality: a study on Ni (2+) -sensitive current involvement. *Exp Physiol.* 2016;101:1086–100.
42. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2013;126:S1–42.
43. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:i1–39.
44. Hoorn EJ, Halperin ML, Zietse R. Diagnostic approach to a patient with hyponatraemia: traditional versus physiology-based options. *QJM An Int J Med.* 2005;98:529–40.
45. Adrogué HJ, Madias NE. *N Engl J Med.* Hyponatremia. 2000;342:1581–9.
46. Chung H-M, Kluge R, Schrier RW, Anderson RJ. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *Am J Med.* 1987;83:905–8.
47. Gharaibeh KA, Brewer JM, Agarwal M, Fülöp T. Risk factors, complication and measures to prevent or reverse catastrophic sodium overcorrection in chronic hyponatremia. *Am J Med Sci.* 2015;349:170–5.
48. Solà E, Ginès P. Hypervolemic Hyponatremia (Liver). En: Peri A, Thompson CJ, Verbalis JG, editors. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Focus on Hyponatremia.* Front Horm Res. vol. 52, S. Karger AG; QQUWERY2019, p. 104-12.
49. Kamel KS, Ethier JH, Richardson RMA, Bear RA, Halperin ML. Urine Electrolytes and Osmolality: When and How to Use Them. *Am J Nephrol.* 1990;10:89–102.
50. Krummel T, Prinz E, Metten M-A, Borni-Duval C, Bazin-Kara D, Charlin E, et al. Prognosis of patients with severe hyponatraemia is related not only to hyponatraemia but also to comorbidities and to medical management: results of an observational retrospective study. *BMC Nephrol.* 2016;17:159.
51. Tzoulis P, Bouloux PM. Inpatient hyponatraemia: adequacy of investigation and prevalence of endocrine causes. *Clin Med (Northfield Il).* 2015;15:20–4.
52. Tzoulis P, Evans R, Falinska A, Barnard M, Tan T, Woolman E, et al. Multicentre study of investigation and management of inpatient hyponatraemia in the UK. *Postgrad Med J.* 2014;90:694–8.
53. 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.
54. Ruiz-Sánchez JG, Meneses D, Álvarez-Escolá C, Cuesta M, Calle-Pascual AL, Runkle I. The Effect of the Dose of Isotonic Saline on the Correction of Serum Sodium in the Treatment of Hypovolemic Hyponatremia. *J Clin Med.* 2020;9:3567.
55. Greenberg A, Verbalis JG, Amin AN, Burst VR, Chiodo JA 3rd, Chiong JR, et al. Current treatment practice and outcomes. Report of the hyponatremia registry. *Kidney Int.* 2015;88:167–77.
56. Ayus JC, Armstrong D, Arieff AI. Hyponatremia with hypoxia: Effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. *Kidney Int.* 2006;69:1319–25.
57. Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI. Changing concepts in treatment of severe symptomatic hyponatremia. Rapid correction and possible relation to central pontine myelinolysis. *Am J Med.* 1985;78:897–902.
58. Garrahy A, Dineen R, Hannon AM, Cuesta M, Tormey W, Sherlock M, et al. Continuous versus bolus infusion of hypertonic saline in the treatment of symptomatic hyponatremia caused by SIAD. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104:3595–602.
59. Baek SH, Jo YH, Ahn S, Medina-Liabres K, Oh YK, Lee JB, et al. Risk of overcorrection in rapid intermittent bolus vs slow continuous infusion therapies of hypertonic saline for patients with symptomatic hyponatremia. *JAMA Intern Med.* 2020;181:81.
60. Rondon-Berrios H, Tandukar S, Mor MK, Ray EC, Bender FH, Kleyman TR, et al. Urea for the treatment of hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1627–32.
61. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:705–12.

62. Mohottige D, Lehigh RW, Greenberg A. Hypovolemic Hyponatremia. En: Peri A, Thompson CJ, Verbalis JG, editores. *Disorders of Fluid and Electrolyte Metabolism. Focus on Hyponatremia*. Front Horm Res. Karger; 2019. p. 93–103.
63. Davila CD, Udelson JE. Hypervolemic Hyponatremia in Heart Failure. *Front Horm Res*. 2019;52:113–29.
64. Alukal JJ, John S, Thuluvath PJ. Hyponatremia in Cirrhosis: An Update. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:1775–85.
65. Decaux G, Waterlot Y, Genette F, Hallemans R, Demanet JC. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone treated with frusemide. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285:89–90.
66. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA*. 2007;297:1319–31.
67. Crismale JF, Meliambro KA, DeMaria S Jr, Bronster DB, Florman S, Schiano TD. Prevention of the Osmotic Demyelination Syndrome After Liver Transplantation: A Multidisciplinary Perspective. *Am J Transplant*. 2017;17:2537–45.
68. Garrahy A, Galloway I, Hannon AM, Dineen R, O'Kelly P, Tormey WP, et al. Fluid Restriction Therapy for Chronic SIAD; Results of a Prospective Randomized Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:e4360–9.
69. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, de Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol*. 2015;25:31–52.
70. Pazos M, Jorge G, Xavier P, Martín C, Nevado C, Raquel, et al. Drinking only when thirsty or when eating solids can normalize serum sodium levels in most patients with SIADH and a high fluid intake, regardless of Urine Osmolarity. *Endocr Abstr*. 2021;73AEP434.
71. Cuesta M, Ortolá A, Garrahy A, Calle Pascual AL, Runkle I, Thompson CJ. Predictors of failure to respond to fluid restriction in SIAD in clinical practice; time to re-evaluate clinical guidelines? *QJM An Int J Med*. 2017;110:489–92.
72. Cuesta M, Garrahy A, Thompson CJ. SIAD: practical recommendations for diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*. 2016;39:991–1001.
73. Khan S, Floris M, Pani A, Rosner MH. Sodium and Volume Disorders in Advanced Chronic Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016;23:240–6.
74. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: a predictive guide to water restriction. *Am J Med Sci*. 2000;319:240–4.
75. Peri A. The Use of Vaptans in Clinical Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1321–32.
76. Indirli R, Ferreira de Carvalho J, Cremaschi A, Mantovani B, Sala E, Serban AL, et al. Tolvaptan in the Management of Acute Euvolemic Hyponatremia After Transsphenoidal Surgery: A Retrospective Single-Center Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:689887.
77. Ramos E, Barrio E, de Miguel P, Cuesta M, Fernandez L, Sáez de Parayuelo MV, et al. Initiation of tolvaptan therapy for mild/moderate chronic SIADH-induced hyponatremia in a dayward. *Endocr Abstr*. 2018;56:P754.
78. De Solà-Morales O, Riera M. La urea en el manejo del síndrome de secreción inadecuada de la ADH: una revisión sistemática de la literatura. *Endocrinol Nutr*. 2014;61:486–92.
79. Nervo A, D'Angelo V, Rosso D, Castellana E, Cattel F, Arvat E, et al. Urea in cancer patients with chronic SIAD-induced hyponatremia: Old drug, new evidence. *Clin Endocrinol*. 2019;90:842–8.
80. Decaux G, Gankam Kengne F, Couturier B, Musch W, Soupart A, Vanderghelynst F. Mild water restriction with or without urea for the longterm treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Can urine osmolality help the choice? *Eur J Intern Med*. 2018;48:89–93.
81. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Fabrice Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *CJASN*. 2012;7:742–7.
82. Vanderghelynst F, Brachet C, Heinrichs C, Decaux G. Long-term treatment of hyponatremic patients with nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: personal experience and review of published case reports. *Nephron Clin Pract*. 2012;120:c168–72.
83. Kawai N, Ishikawa K, Nemoto K, Katano T, Takahashi S, Hori T, et al. Oral Urea Treatment for Polydipsia-Hyponatremia Syndrome in Patients With Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:499–501.
84. Lockett J, Berkman KE, Dimeski G, Russell AW, Inder WJ. Urea treatment in fluid restriction-refractory hyponatraemia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:630–6.
85. Refardt J, Imber C, Sailer CO, Jeanloz N, Potasso L, Kutz A, et al. A Randomized Trial of Empagliflozin to Increase Plasma Sodium Levels in Patients with the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *J Am Soc Nephrol*. 2020;31:615–24.
86. Serrano Valles C, García Calvo S, Jiménez Sahagún R, Gómez Hoyos E, Ortolá Buigues A, López Gómez JJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. XVIII congreso SCLedY. 2017.
87. Gómez-Hoyos E, Buigues AO, Ballesteros Pomar MD, Casariego AV, Delgado YG, Ocón Bretón MJ, et al. Development of hyponatremia in non-critical patients receiving total parenteral nutrition: A prospective, multicenter study. *Clin Nutr*. 2019;38:2639–44.
88. Ortolá Buigues A, Gómez-Hoyos E, Ballesteros Pomar M, Vidal Casariego A, García Delgado Y, Ocón Bretón M, et al. Aetiological diagnosis of hyponatraemia in non-critical patients on total parenteral nutrition: A prospective multicentre study. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2022;69:160–7.
89. García S, Gómez E, Ortolá A, Serrano C, López JJ, Torres B, et al. Etiología de la hiponatremia en pacientes con nutrición enteral. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(Espec Cong 2):346.
90. Ortolá A, Gómez E, del Olmo MD, Herrero A, Álvarez J, Tejera C, et al. Morbimortalidad asociada a hiponatremia en pacientes no críticos con nutrición parenteral. Estudio multicéntrico. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(Espec Cong 2):48.
91. Gómez Hoyos E, Serrano Valles C, de Luis Román DA. Manejo de la hiponatremia en pacientes con nutrición artificial. *Nutr Clin Med*. 2019;13:99–112.