SINDROME DE SECRECCIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA. DIABETES INSIPIDA Y SÍNDROME PIERDE SAL.

Arjona Villanueva D, Herrera López M, Montero Yéboles R. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Última revisión: 2010.

SECRECION INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURETICA (SIADH)

Concepto

Se define como un aumento inadecuado de la secreción de hormona antidiurética en respuesta a la variación de la osmolaridad plasmática o volemia del paciente.

Etiología.

- Alteraciones del SNC: infecciones, traumatismos, tumores, hidrocefalia.
- Fármacos: quimioterapia (vincristina, ciclofosfamida), varbamacepina, diureticos,
- Secreción ectópica de ADH: rara en niños.
- Cirugía mayor, sobre todo torácica y neurocirugía.
- Enfermedad pulmonar: neumonía, asma, atelectasia, tosferina, asociada a ventilación mecánica.
- Hereditaria asociada a mutaciones en el receptor V2.

Fisiopatología.

El exceso de ADH conlleva a un aumento de reabsorción de agua en el túbulo colector, con aumento de la osmolaridad urinaria. La retención hídrica produce hiponatremia y un aumento de la volemia, que activará mecanismos

natriuréticos como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el péptido natriurético, produciendo la eliminación urinaria del sodio aportado.

Diagnostico.

Debemos considerar el diagnóstico de SIADH en todo paciente hiponatrémico con euvolemia o hipervolemia. La clínica dependerá de la rapidez con que se desarrolle la hiponatremia. En casos agudos aparecerán anorexia, debilidad, nauseas y clínica neurológica con decaimiento, estupor coma y convulsiones. En los casos subagudos no presenta clínica significativa al menos inicialmente. Son característicos de este síndrome la hiponatremia (sodio ≤ 130 mEq/l), con hipo-osmolaridad (≤ 270mOsm/l) con natriuresis (≥ 60 mEq/l) y osmolaridad urinaria (≥ 300 y frecuentemente ≥ 500 mOsm/l) inapropiadamente altas. El cociente osmolaridad urinaria/plasmática será >1.

La diuresis suele ser menor de 1 ml/kg/h, aunque no siempre es así. La volemia estará normal o ligeramente aumentada.

La ADH y la aldosterona estarán elevadas, aunque el diagnóstico de SIADH se realiza habitualmente con los criterios clínicos y analíticos expuestos, no siendo necesarias las determinaciones hormonales.

Diagnóstico diferencial.

Debemos realizarlo fundamentalmente con aquellas causas de hiponatremia con normovolemia: hipokalemia, hipotiroidismo, intoxicación hídrica y administración de fármacos que estimulen la producción de ADH.

El resto de causas de hiponatremia en general cursará con sodio en orina <10 mEq/l, excepto en los casos de perdida renal que irán acompañados de signos de deshidratación.

Exámenes complementarios.

- Bioquímica sanguínea completa: osmolaridad, sodio, cloro, potasio, estudio de función renal, ácido úrico, proteínas, enzimas hepáticas, pancreáticas, triglicéridos, glucosa (para descartar falsas hiponatremias).
- Bioquímica urinaria: osmolaridad, sodio, potasio y cretinina (recoger orina de 24 horas).
- Función tiroidea y adrenal (cortisol libre urinario, ACTH).
- Hemograma completo.
- Rx tórax si se sospecha patología torácica.
- TAC craneal en caso de síntomas neurológicos.
- Mantoux si sospecha de tuberculosis.

Tratamiento.

La severidad de la clínica neurológica será la que marque la rapidez de la corrección. El aumento de la natremia debería ser menor de 10 mEq/l en 24 horas y menor de 18 mEq/l en 48 horas.

Pacientes con clínica severa y convulsiones debemos corregir el sodio de forma rápida hasta 125 mEq/l, administrando 2-4 ml/kg con suero salino hipertónico al 3%.

Una vez alcanzado un valor de sodio “seguro”, el tratamiento clásico se basa en la restricción hídrica (50-70%) de las necesidades basales, administrando diuréticos de asa (furosemida 1 mg/kg) para aumentar la pérdida de agua libre.

En el caso de que estás medidas no sean suficientes la administración de cloruro sódico hipertónico es un recurso muy eficaz. La osmolaridad del suero infundido debe ser mayor que la urinaria. Normalmente se emplea salino al 3% o al 6%.

Podemos ver un ejemplo:

Imaginemos un paciente de 10 kilos con SIADH y natremia de 115 mEq/l con una osmolaridad urinaria fija de 600 mOsm/l. Administramos 1000 ml de suero salino fisiológico con 150 mEq de sodio y 150 meq de cloro (300 mOsm/l). El paciente eliminará toda la sal administrada, (*ver fisiopatología),* pero lo hará en solo 500 ml (la mitad del volumen ya que la osmolaridad urinaria es el doble de la del líquido que infundimos). El resultado final será que el paciente ha retenido agua libre, empeorando así la hiponatremia.

En cambio, si al mismo paciente, le aportamos 150 mEq de sodio y 150 mEq cloro como salino al 3% (900 mOsm/l) solo deberemos administrar 300 ml de líquido. El mismo paciente eliminará esa cantidad de cloruro sódico en 500 ml de orina. El resultado final es que ahora el paciente ha perdido 200 ml de agua libre y la natremia habrá aumentado.

Si además añadimos un diurético de asa la osmolaridad urinaria disminuirá, aumentando la cantidad de agua necesaria para eliminar la misma cantidad de sodio.

Vamos a ver el mismo ejemplo, suponiendo que al administrar furosemida, la osmolaridad urinaria baje a 300mOsm/l. En este caso, para eliminar los 300 mOsm que administramos como salino al 3% (300 ml de volumen infundido) serán necesarios 1000 ml. de orina con lo cual el balance será de -700 ml

Se puede entender esto mejor viendo la siguiente fórmula.

Sodio plasmático = sodio corporal total/ agua corporal total

En este caso nosotros conocemos el sodio plasmático y el agua corporal total (peso por 0,6) y podemos calcular el sodio corporal total.

En nuestro ejemplo:

Sodio corporal total = 115 meq/l x 6 litros (10 x 0,6) = 690 meq

Por lo que: 115 mEq/l = 690 meq / 6 litros

Hemos visto que el sodio administrado es eliminado, por lo que el sodio total no se modifica. Si lo hace en cambio el agua total. En nuestro paciente con salino al 3% y furosemida habrá disminuido en 700 ml luego el agua corporal total será ahora de 5,3 litros

Y el sodio plasmático será ahora, aplicando la misma fórmula.

Sodio plasmático = 690 / 5,3 = 130,1 mEq/l

Pacientes con clínica leve o SIADH crónico. La base del tratamiento será la restricción hídrica (50% de las necesidades basales). Si no es suficiente se puede aumentar la ingesta de sal que aumentara el volumen urinario.

Otros tratamientos. En adultos se ha demostrado que la administración oral de 30 gramos diarios de *urea* aumenta la diuresis de forma eficaz y segura. La dosis pediátrica no está claramente establecida,

La Demeclociclina y el sodio disminuyen la respuesta tubular a la ADH. Pero solo estarán indicadas en casos crónicos con mala respuesta a la restricción hídrica y el aumento en la ingesta de solutos.

Los antagonistas de los receptores V2 de la vasopresina son una opción a alternativa al tratamiento. En el momento actual existen dos compuestos aprobados en USA para el tratamiento del SIADH. El Conivaptan de uso intravenoso estaría indicado en la fase aguda de pacientes moderados, presentando el riesgo de corrección rápida de la hiponatremia.

El Tolvaptan se administra por vía oral y podría ser una alternativa en tratamientos crónicos. Ambos estimulan la sed lo que puede limitar su utilidad. De momento no está aprobado su empleo en nuestro país

Evolución.

En general es un proceso autolimitado, desapareciendo al solucionarse la causa, dependiendo de esta última el pronóstico.

DIABETES INSIPIDA

Concepto.

La diabetes insípida (DI) se define como la incapacidad para reabsorber agua libre por parte del riñón. Puede deberse a la disminución en la producción de hormona antidiurética (ADH) o por incapacidad de la misma para realizar su acción a nivel renal.

Fisiopatología.

La ADH es sintetizada en los núcleos supraópitco y paraventricular del hipotálamo. Se transporta por los axones de las neuronas de dichos núcleos a la neurohipófisis donde se almacena hasta su liberación.

Su síntesis está regulada sobre todo por cambios en la osmolaridad plasmática que son detectados por los osmorreceptores hipotalámicos y en menor medida por las variaciones de la volemia eficaz y presión arterial, captadas por los barorreceptores carotídeos y paraorticos.

La hormona se une al receptor V2 de la membrana basal del túbulo colector a nivel renal. Activándose el canal acuoporina 2, que permite la reabsorción de agua libre a ese nivel y aumenta la concentración urinaria.

En ausencia de ADH se establece una incapacidad para reabsorber agua libre que provoca una poliuria marcada con densidad urinaria baja y activación del mecanismo de la sed para compensar las pérdidas hídricas.

Etiología.

Las causas más frecuentes se detallan en la Tabla 1.

Según la etiología podemos distinguir entre diabetes insípida central (DIC) que se caracteriza por ausencia de síntesis de ADH, pudiendo ser transitoria o permanente. Y diabetes insípida nefrogénica (DIN) en la que los pacientes presentan una insensibilidad del riñón a la acción de dicha hormona.

La causa más frecuente de DIC son los tumores hipotálamicos (30%), por orden de frecuencia el germinoma, craneofaringioma y neurinoma del nervio óptico. Seguidos de los procesos infiltrativos y la DIC idiopática.

En el contexto de los cuidados intensivos pediátricos, la DIC es el trastorno hidroelectrolítico que con mayor frecuencia se presenta en el postoperatorio neuroquirúrgico y tras traumatismos craneoencefálicos severos. La destrucción directa de las neuronas productoras de ADH, o la reprogramación de los osmorreceptores que modifican su umbral osmótico para la secreción de la misma son los posibles mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la clínica en estos pacientes.

Un 40% de los pacientes pediátricos diagnosticados de muerte encefálica y potenciales donantes de órganos presenta DIC. El tratamiento en estos pacientes debe iniciarse de forma agresiva y precoz para evitar la hipovolemia resultante y favorecer el correcto mantenimiento de los órganos.

La causa más frecuente de DIN en la infancia es la congénita. La forma más frecuente de presentación es la poliuria y polidipsia marcada durante la lactancia, asociada a frecuentes episodios de deshidratación hipernatrémica.

Clínica.

Poliuria marcada (> 4 ml/k/h) a expensas de orina de aspecto claro, que en pacientes conscientes y mayores se compensa con aumento de la ingesta hídrica. En niños con alteración del nivel de conciencia o niños con imposibilidad de acceso al agua, puede producir diferentes grados de deshidratación hipernatrémica por la pérdida de agua libre. Se suele asociar con irritabilidad, fiebre de origen desconocido, reducción de la tasa de crecimiento y en pacientes mayores enuresis y nicturia.

En pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) tras neurocirugía o TCE severo el inicio de la clínica puede seguir

diferentes patrones. En la forma mas frecuente la clínica se inicia en las primeras 24 horas tras la agresión y que se mantiene durante 3-5 días. La segunda forma es la instauración de la DI de forma permanente. La forma menos frecuente es la presentación trifásica, en la que se instaura la DIC en las primeras 12-24 horas de ingreso, dura entre 4-5 días, para dar paso posteriormente a una fase de normalidad o más frecuentemente de SIADH por suelta de ADH residual que dura entre 6-11 días, instaurándose finalmente una DIC permanente.

Diagnóstico.

La poliuria marcada asociada a deshidratación hipernatrémica debe hacernos sospechar el diagnóstico de DI.

Se caracteriza por poliuria importante (> 4 ml/k/h) con densidad urinaria baja (1001-1010), sodio en orina bajo (≤ 40 mmol/L), hiposmolaridad urinaria (≤ 300 mOsm/Kg) e hiperosmolaridad plasmática secundaria (≥ 300 mOsm/L) a expensas de hipernatremia (Sodio plasmático ≥150 mEq/L).

La confirmación diagnóstica se realiza con el test de deprivación acuosa que se realiza sobre todo en neonatos y niños pequeños en los que se sospecha DIN congénita y está contraindicado en pacientes inestables con cifras de sodio plasmático elevadas.

Para completar el estudio debemos realizar una prueba de neuroimagen, siendo más útil la resonancia nuclear magnética, determinación de ADH plasmática (0.5-2 pg/ml) y estudios de función renal.

En pacientes ingresados en UCIP, que presentan factores de riesgo y cuadro clínico compatible con DI se inicia tratamiento con desmopresina y se observa la respuesta para confirmar el diagnóstico.

Diagnóstico diferencial.

- Polidipsia primaria. Presenta poliuria sin deshidratación. La osmolaridad y el sodio plasmáticos normales.
- Diabetes melitus con mal controlada, en la que la hiperglucemia genera hiperosmolaridad plasmática.
- Administración en exceso de fluidos hipotónicos intravenosos.

Tratamiento.

Diabetes insípida central. El paciente diagnosticado de DIC debe permanecer ingresado en UCIP con monitorización continua de la función cardiaca (frecuencia cardiaca, presión venosa central, presión arterial,...), respiratoria (frecuencia respiratoria y saturación de hemoglobina), debito urinario, balance hídrico estricto horario, peso del paciente, así como vigilancia neurológica estrecha. Es preciso realizar análisis de electrolitos y osmolaridad plasmática y urinaria frecuentes (3-4 horas).

El objetivo del tratamiento es conseguir una diuresis normal (< 3 ml/k/h) y corregir la hipovolemia y la hiponatremia asociadas.

Los pacientes con DIC pueden presentar shock hipovolémico que se debe tratar con fluidos isotónicos (suero salino fisiológico 0.9% (SSF)). Debemos evitar soluciones hiposmolares por el riesgo de descenso brusco de la osmolaridad plasmática y de edema cerebral secundario. Una vez remontado el shock, es necesario reponer el exceso de pérdidas urinarias. La reposición se

puede realizar con SSF o suero salino al 0.45% para evitar la sobrecarga de sodio.

El fármaco más utilizado en el tratamiento de la DI es la Desmopresina (análogo sintético de la vasopresina de acción prolongada). Es un agonista de los receptores V2 y posee un potente y duradero efecto diurético.

Puede administrarse de diferentes formas:

- Intravenosa (4 mcgr/ml): Indicada en pacientes críticos. Dosis 0.025 mcgr/k en 10 minutos (1-2 mcgr para pacientes entre 20-50 kg y 0.2-1 mcg para niños menores de 20 Kg) 1-3 veces al día en función de la respuesta.
- Subcutánea: Se administra el mismo preparado y la dosis que la administración parenteral. Es útil en lactantes por generar menos fluctuaciones en la natremia que la forma intranasal.
- Intranasal (gotas intranasales 100 mcgr/m; aerosol 10 mcgr/insuflación). Importantes diferencias en la absorción asociado a infecciones respiratorias.
- Sublingual, oral o intramuscular.

El uso de desmopresina puede producir intoxicación acuosa e hiponatremia.

Si existe buena respuesta al tratamiento se producirá un aumento de la densidad y la osmolaridad urinaria, disminución de la poliuria y normalización de la natremia y osmolaridad plasmática.

La vasopresina (no comercializada en nuestro país) tiene una vida media más corta y más efectos secundarios. Se utiliza en perfusión contínua 0.25-3 mU/k/h y se aumenta la dosis cada 30 minutos hasta conseguir el efecto deseado.

Otros fármacos utilizados en la DIC son la Clorpropamida y la Carbamazepina que sensibilizan el túbulo renal a la acción de la vasopresina endógena. Su uso es poco frecuente por la eficacia de la desmopresina.

Diabetes insípida nefrogénica. En muchos casos se confirma el diagnóstico ante la ausencia de respuesta al tratamiento con desmopresina.

El tratamiento se basa en:

- Restricción salina y control de la ingesta proteica para evitar la sobrecarga de solutos y favorecer una mayor diuresis osmótica.
- Asegurar una ingesta hídrica adecuada.
- Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida 1-3 mg/k/día), que disminuyen el aclaramiento de agua libre de forma independiente al mecanismo de la ADH.
- Diuréticos ahorradores de potasio (amiloride 0.3 mg/k/día), para evitar la hipopotasemia secundaria al uso de tiazidas.
- Inhibidores de la síntesis de protaglandinas. (indometacina 0.75-1.5 mg/k/día)., que disminuyen la tasa de filtración glomerular y aumentan el gradiente osmótico medular disminuyendo por tanto la producción de orina.

SÍNDROME PIERDE SAL CEREBRAL

Concepto.

El síndrome pierde sal cerebral (SPSC) descrito por primera vez por Peters en 1950 se caracteriza por la existencia de hiponatremia y depleción de volumen extracelular debido a la pérdida urinaria de sodio en pacientes afectos de daño cerebral.

Algunos autores ponen en duda la existencia real de este síndrome justificando la pérdida de sodio urinario bien por disminución de la capacitancia venosa característica de situaciones de vasoconstricción catecolaminérgica, o bien por el aumento de aporte iatrogénico de sodio que conlleva un aumento de pérdidas de éste.

Fisiopatología.

Para explicar el mecanismo por el cual un daño cerebral puede producir pérdida renal de sodio se han propuesto dos teorías:

- Por una parte, una afectación del tono simpático del riñón tras un daño cerebral producirá una disminución de la reabsorción de sodio, agua y ácido úrico a nivel de la nefrona proximal junto con una disminución de la secreción de renina y a su vez de aldosterona. Este descenso sérico de aldosterona justificaría la ausencia de pérdida urinaria de potasio a pesar del aumento de sodio a nivel del túbulo distal
- Por otra parte, la existencia de uno o más factores natriuréticos (factor natriurético atrial, y sobre todo el factor natriurético cerebral) que aumentan en pacientes con daño cerebral, provocarían disminución de la reabsorción de sodio a nivel del túbulo colector e inhibición directa de la liberación de renina.

Epidemiología y causas

La prevalencia pediátrica de este síndrome no está del todo aclarada, encontrándose en un estudio previo unas cifras de 11,3 pacientes afectados por cada 1000 intervenciones neuroquirúrgicas; y citándose en otro cómo segunda causa de trastorno hidroelectrolítico en postoperados de tumores cerebrales.

Se ha descrito fundamentalmente en pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea. En niños la mayoría de casos reportados han sido tras intervenciones neuroquirúrgicas aunque también se ha encontrado en pacientes con carcinomatosis, meningitis infecciosa, encefalitis, poliomielitis y tumores del sistema nervioso central.

Clínica.

Las manifestaciones clínicas debutarán en los diez días siguientes al daño cerebral y fundamentalmente las encontraremos en las primeras 48 horas. Se deberán a la hiponatremia que empeora la situación de edema cerebral de estos pacientes y a las consecuencias de la depleción de volúmen (hipotensión arterial, aumento de hematocrito)

Así puede producirse cefalea, anorexia, nauseas, vómitos, confusión somnolencia y, sin tratamiento puede llegar a producir crisis comiciales, apnea, coma y muerte.

Diagnóstico.

El correcto diagnóstico de este síndrome y sobre todo su diferenciación del SIADH va a ser fundamental pues la actitud terapéutica va a ser completamente contrapuesta en uno u otro síndrome.

Diagnosticaremos el SPSC en aquellos pacientes con daño cerebral que presentan poliuria, hiponatremia con aumento de eliminación urinaria de sodio y balance hídrico negativo. Deberán reunir las siguientes características:

- Volumen extracelular disminuido. Éste se valorará clínicamente objetivando la existencia de signos de deshidratación (turgencia cutánea disminuida, mucosas secas, ojos hundidos) o mediante monitorización invasiva (PVC, PiCCO).

- Diuresis aumentada. A menudo mayor de 4 ml/kg/hora.

- Hiponatremia (≤ 130 mEq/L) con osmolaridad plasmática normalmente disminuida.

- Elevación de la osmolaridad urinaria (> 100 mOsm/Kg y, a menudo ≥ 300 mOsm/kg).

- Existencia de balance negativo de sodio. Se calcularán todas las entradas intravenosas y orales de sodio del paciente y se compararán con las concentraciones urinarias de sodio conociendo el volúmen urinario total.

- Concentración urinaria de sodio aumentada (≥ 120 mEq/L)

- Disminución de la concentración sérica de ácido úrico (que persiste tras la corrección de agua y sodio plasmático) con aumento de excreción de uratos en orina (> 10%).

- Disminución de la concentración de aldosterona plasmática.

- Aumento sérico de péptidos natriuréticos (no siempre).

-Hormona antidiurética (ADH) disminuida por definición, pero podremos encontrarla aumentada en respuesta a diversos factores cómo estrés, dolor, aumento de presión intracraneal e hipovolemia.

Tratamiento.

El tratamiento de estos pacientes deberá realizarse en una UCIP dadas las potenciales complicaciones de este síndrome (encefalopatía hiponatrémica, shock hipovolémico, edema pulmonar neurogénico, parada respiratoria).

Aparte de los controles habituales de todo paciente crítico se monitorizará el sodio plasmático y urinario, la diuresis horaria y los balances de forma estricta teniendo en cuenta todas las entradas y salidas de líquidos.

El tratamiento consiste en la reposición y mantenimiento de un balance de sal positivo y un reemplazo de fluidos vía parenteral hasta que la natriuresis se resuelva, teniendo en cuenta que este cuadro es autolimitado. Se realizará esta reposición de forma horaria con suero salino isotónico al 0,9%, encontrando también buenos resultados con el uso de suero salino hipertónico al 3%.

La corrección de la hiponatremia no debe ser excesivamente rápida excepto para elevar la natremia en los pacientes con encefalopatía hiponatrémica, hasta 125 mEq/L. La corrección restante se realizará en las siguientes 12-24 horas.

Se han descrito casos que se han beneficiado del uso de fluorocortisona (0,2-0,4 mg/día), mineralocorticoide que actúa directamente sobre el túbulo renal aumentando la reabsorción de sodio. El inconveniente de la fluorocortisona es su vida media larga, por lo que otros autores han utilizado la hidrocortisona que tiene también efecto mineralocorticoide con vida media más corta y por ello manejo más seguro de la natriuresis.

En el caso de aparecer convulsiones hay que tener en cuenta que éstas responderán mejor al uso de suero salino hipertónico al 3% antes que al de anticomiciales.

TABLA 1. Etiología de la Diabetes Insípida.

DIABETES INSIPIDA CENTRAL.	DIABETES INSIPIDA NEFROGÉNICA.
1.- Congénita: - Malformaciones estructurales de hipotálamo, hipófisis y defectos del desarrollo de la línea media. - Genética: Autosómica dominante (autosómica recesiva, menos frecuente). - Síndrome DIDMOAD (Diabetes insípida, diabetes mellitus y sordera). 2.- Adquirida: - Tumores primarios (craneofaringioma, germinoma y glioma óptico) o metastásicos. - Traumática (traumatismo craneoencefálico y neurocirugía). - Infecciones (meningitis, encefalitis, infección congénita por citomegalovirus y toxoplasma). - Enfermedad granulomatosa o infiltrativa (Histiocitosis, sarcoidosis,…). - Autoinmune. - Idiopática.	1.- Congénita: - Recesiva ligada al X: Mutaciones inactivadoras en AVPR2. - Autosómica recesiva en AQP-2. 2.- Adquirida: - Enfermedad renal primaria. - Uropatía obstructiva. - Alteraciones metabólicas (hipopotasemia e hipercalcemia). - Drepanocitosis. - Fármacos (litio, demeclociclina, anfotericina B).

TABLA 2: Diagnóstico diferencial entre Diabetes insípida. Síndrome Pierde sal y Secreción inadecuada de ADH.

	DI	SIADH	SPS
Volumen plasmático	Disminuido	Aumentado	Disminuido
Hipovolemia/deshidratación	SI	NO	SI
Osmolaridad sérica (mOsm/K)	≥ 300	≤ 270	≤ 270
Osmolaridad urinaria (mOsm/K)	≤ 300	≥ 500	≥ 300
Cociente osmolaridad urinaria / osmolaridad plasmática	<1.5	>1	>1
Densidad urinaria	≤ 1005	≥ 1020	≥1010
Diuresis (ml/K/h)	> 4	< 1	> 3
Sodio plasmático (mmol/L)	≥ 150	≤ 130	≤130
Sodio urinario (mmol/L)	≤ 40	≥ 60	≥120
ADH plasmática	Disminuida	Aumentada	Disminuida

BIBLIOGRAFÍA.

1. Albanese A, Hindmarsh P,Stanhope R. Management of hyponatremia in patients with acute cerebral insults. Ach Dis Child 2001; 85: 246-51.
2. Carlotti AP, Bohn D, Rutka JT. A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. J Neurosurg 2001; 95: 420.
3. Cheetham T. Baylis P.H. Diabetes Insipidus in Children. Pathophysiology, Diagnosis and Management. Paediatr Drugs 2002; 4(12): 785-96.
4. Concha Torre A., Rey Galán C., Medina Villanueva A., Los Arcos Solas M. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Diabetes insípida. Síndrome pierde sal cerebral. En: Manual de Cuidados Intensivos pediátricos. Editorial Publimed. 3º Edición, 2009. 468-75.
5. Ellison, DH, Berl, T. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med 2007; 356:2064.
6. Escudero Teixidó A, Rincón Párraga R, Busquets Bonet J. Poliuria en el postoperatorio de un meningioma frontal. Rev Esp. Anestesiol. Reanim. 2003;50:37-41.
7. Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral Salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. Pediatr Neurol 2006; 35(4): 261-3.
8. Rabinstein A, Wijdicks E. Hyponatremia in critically ill neurological patients. Neurologist 2003; 9(6):290-300.

9. Rivkees SA. Dunbar N. Wilson TA. The management of central diabetes insipidus in infancy: desmopressin, low reanl solue load formula, thiazide diuretics. J Pediatr Endocrinol Metab. 2007 Apr;20(4):459-69.
10. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. American Journal Medicine 1986 Dec; 81 (6):1033-40.
11. Sayali A. Ranadive, Stephen M. Rosenthal. Pediatric Disorders of Water Balance. Endocrinol Metab Clin N Am 38 (2009) 663-72.
12. Segura Matute S, Balaguer Gargallo M, Cambra Lasaosa FJ, Zambudio Sert S, Martín Rofrigo JM, Palomeque Rico A. Trastornos hidroelectrolíticos en postoperados de tumores cerebrales. An Pediatr (Barc) 2006; 67(3):225-30.
13. Singh S, Bohn D, Carlotti AP. Cerebral salt wasting: Truths, fallacies, theories and challenges. Crit. Care Med 2002; 30: 2575.