



REVISIÓN

Hiponatremias en el paciente neurocrítico: enfoque terapéutico basado en la evidencia actual



W. Manzanares^{a,*}, I. Aramendi^a, P.L. Langlois^b y A. Biestro^a

^a Cátedra de Medicina Intensiva, Centro de Tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdeLaR), Montevideo, Uruguay

^b Hôpital Fleurimont, Centre Hospitalier Universitaire de Sherbrooke, Département d'Anesthésie-Réanimation, Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé, Université de Sherbrooke, Québec, Canadá

Recibido el 16 de septiembre de 2014; aceptado el 11 de noviembre de 2014

Disponible en Internet el 13 de enero de 2015

PALABRAS CLAVE

Hiponatremias;
Paciente neurocrítico;
Cerebro perdedor de sal;
Secreción inadecuada de hormona antidiurética;
Cloruro de sodio hipertónico

KEYWORDS

Hyponatremia;
Neurocritically ill patient;
Cerebral salt wasting;
Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion

Resumen En el paciente neurocrítico la hiponatremia es la distonía más frecuente, comportándose como un predictor pronóstico. Clásicamente, el cerebro perdedor de sal y la secreción inadecuada de hormona antidiurética han sido las 2 entidades responsables de explicar la mayor parte de los casos de hiponatremia en estos pacientes. Sin embargo, en virtud de la dificultad en establecer el estado de la volemia en el paciente crítico, el diagnóstico diferencial es con frecuencia difícil de establecer. Por otra parte, en el paciente neurocrítico el diagnóstico diferencial entre ambos síndromes no ha demostrado ser de utilidad debido a que el cloruro de sodio hipertónico es la piedra angular en el tratamiento de ambos cuadros, y la restricción hídrica con frecuencia está contraindicada. Es por ello que ha surgido el concepto de «cerebro falto de sal», lo cual traduce la necesidad del aporte de sodio como estrategia terapéutica en todos los casos.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Hyponatremia in the neurocritical care patient: An approach based on current evidence

Abstract In the neurocritical care setting, hyponatremia is the commonest electrolyte disorder, which is associated with significant morbimortality. Cerebral salt wasting and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone have been classically described as the 2 most frequent entities responsible of hyponatremia in neurocritical care patients. Nevertheless, to distinguish between both syndromes is usually difficult and useless as volume status is difficult to be determined, underlying pathophysiological mechanisms are still not fully understood, fluid restriction is usually contraindicated in these patients, and the first option in the therapeutic

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: wmanzanares@adinet.com.uy (W. Manzanares).

Hypertonic saline solution

strategy is always the same: 3% hypertonic saline solution. Therefore, we definitively agree with the current concept of "cerebral salt wasting", which means that whatever is the etiology of hyponatremia, initially in neurocritical care patients the treatment will be the same: hypertonic saline solution.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. and SEMICYUC. All rights reserved.

Introducción

La hiponatremia se define como un nivel de sodio sérico < 136 mmol/L, siendo este el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en los pacientes hospitalizados (15-20% de los pacientes que requieren ingreso hospitalario)^{1,2}. Asimismo, la hiponatremia se comporta como un factor predictor de mortalidad en los pacientes críticos. En tal sentido, Stelfox et al.³ han demostrado que la hiponatremia adquirida en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) aumenta la mortalidad hospitalaria de un 16 a un 28% ($p < 0,001$). Más recientemente, Sturdik et al.⁴ han demostrado que la edad > 65 años, la presencia de hiponatremia dilucional, así como la corrección inadecuada de la misma son 3 factores de riesgo independientes vinculados a una mayor mortalidad hospitalaria en los pacientes hiponatremicos. Corona et al.⁵, en una revisión sistemática de la literatura y metaanálisis incluyendo 80 ensayos clínicos aleatorizados (ECA), demostraron que la hiponatremia, incluso cuando es leve, se asocia con un incremento significativo de la mortalidad en la UCI (RR: 2,60; IC del 95%: 2,31-2,93, $p < 0,0001$)⁵. Asimismo, el tratamiento inadecuado de este trastorno hidroelectrolítico sin respetar los rangos de corrección (sobrecorrección), así como el tratamiento insuficiente, conllevan un riesgo adicional que ensombrece el pronóstico de los pacientes críticos con hiponatremia^{6,7}.

En la población de pacientes neurológicos críticos, la hiponatremia es también el trastorno hidroelectrolítico más frecuente, habiendo sido reportada hasta en el 50% de los casos de lesión neurológica grave⁸. Entre las enfermedades cerebrales agudas, el traumatismo craneoencefálico (TCE) grave y la hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática son las que muestran la mayor incidencia de hiponatremia. En tal sentido, Sherlock et al.⁹ demostraron que la hiponatremia es más frecuente en los pacientes con enfermedad hipofisaria (5/81; 6,25%), TCE (44/457; 9,6%) y con neoplasias intracraneales (56/355; 15,8%)⁹. En este estudio los autores revelaron que entre los 316 pacientes con HSA, 179 (56,6%) desarrollaron hiponatremia, en tanto que la misma fue severa (natremia < 130 mmol/L) en 62 (19,6%) casos. En la HSA la hiponatremia puede ser explicada por diferentes causas, entre las que destacan el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), el denominado cerebro perdedor de sal (CPS) o *cerebral salt wasting*, también llamado riñón perdedor de sal o *renal salt wasting*, así como la natriuresis por presión y la deficiencia aguda de corticoides (hipocortisolismo)¹⁰⁻¹³. Hasta el momento actual, el CPS ha sido considerado la causa más frecuente

de hiponatremia en el curso evolutivo de la HSA aneurismática, aunque recientemente esto ha sido fuertemente cuestionado. Sin embargo, de acuerdo con el conocimiento actual, el diagnóstico diferencial entre el SIADH y el CPS con frecuencia es difícil, habiéndose planteado, además, que ambos síndromes podrían ser parte de una misma entidad, haciéndose manifiestos de forma sucesiva en un mismo paciente^{10,11}.

Por todo lo expuesto, el objetivo de la presente revisión es proporcionar una actualización sobre aspectos etiológicos y fisiopatológicos de la hiponatremia en el paciente neurocrítico grave, con especial énfasis en la estrategia terapéutica según la evidencia actual.

Hipoosmolaridad y mecanismos de adaptación neuronal

La hiponatremia/hipoosmolaridad es una causa primaria de entrada de agua hacia la célula con aumento del volumen celular (variación volumétrica secundaria a cambio osmótico)¹⁴. Este cambio induce un proceso regulatorio de volumen, denominado descenso regulatorio de volumen¹⁵. En este proceso se distingue una fase rápida de salida de potasio, cloro y sodio con la finalidad de «tamponar» rápidamente el cambio osmótico, y una segunda fase de salida de osmolitos orgánicos, también denominados osmolitos «no perturbadores», los que tienen la propiedad de acumularse en la neurona sin condicionar efectos deletéreos sobre la estructura y función celular (función citoprotectora). Estos mecanismos de compensación están incompletos en la hiponatremia aguda (evolución menor a 48 h), en tanto que se completan en la hiponatremia crónica (evolución mayor a 48 h). Cuando existe hinchazón celular se produce una primera fase, denominada fase rápida, consistente en la salida de osmolitos, y una segunda fase o fase lenta, donde se produce una inhibición de la síntesis de estos osmolitos¹⁶. Sin embargo, en la lesión neurológica aguda existen alteraciones de estos mecanismos de protección desarrollados por la neuroglia en respuesta a la hipotonicidad plasmática. Asimismo, el aumento de los niveles de la hormona antidiurética (ADH) circulante presente en las 2 entidades características (CPS y SIADH) ejerce su acción sobre los receptores V1a del músculo liso vascular; en efecto, el estímulo de estos receptores genera una vasoconstricción independiente del endotelio debido a un incremento de los niveles de calcio vía activación de la cascada fosfatidilinositol-bifosfonato¹⁷. Este efecto vasoconstrictor cerebral

disminuye el flujo sanguíneo cerebral, la oferta de oxígeno a la astrogliá, así como la producción de ATP y fosfocreatina¹⁷.

Etiología y fisiopatología

El CPS y el SIADH han sido definidos como las etiologías más frecuentes de hiponatremia en el paciente neurocrítico^{18,19}. Sin embargo, existen otras etiologías menos prevalentes, tales como las formas hipervolémicas y la natriuresis por presión, las que deben ser excluidas en el momento de establecer una adecuada estrategia diagnóstica²⁰.

Asimismo, a pesar del notable interés existente en los últimos años por estos 2 síndromes, el diagnóstico diferencial entre CPS y SIADH es con frecuencia un verdadero reto diagnóstico, puesto que la clínica no siempre es concluyente y la evaluación de laboratorio con frecuencia es confusa, existiendo en la actualidad una tendencia a englobar ambas entidades en una misma^{16,21}.

Las principales características que permiten establecer el diagnóstico diferencial entre CPS y SIADH se muestran en la tabla 1^{2,8,12,16}.

Clásicamente, la presencia de hipovolemia ha sido establecida como la característica distintiva del CPS, aunque es de difícil diagnóstico en el paciente neurocrítico.

Sin embargo, en la actualidad existen múltiples métodos para la valoración del estado de la volemia y del gasto cardíaco en el paciente crítico. Con el advenimiento de los dispositivos de monitorización hemodinámica basados en el análisis de la onda de pulso arterial (PiCCO®, PulseCO®, FloTrac/Vigileo® y MostCare®, entre otros), la estimación de este parámetro ha sido posible de una forma sencilla y continua²². El empleo de estas técnicas invasivas permite obtener resultados adecuados y superiores a los valores estáticos de precarga, tales como la presión venosa central y la presión de oclusión de la arteria pulmonar²³. El empleo

de alguno de estos dispositivos puede ser necesario para una conveniente aproximación del estado de la volemia y, por consiguiente, para obtener un adecuado diagnóstico del tipo de hiponatremia. Asimismo, un método no invasivo de uso extendido en la UCI como la ultrasonografía puede ser de utilidad para estimar el estado de la volemia en estos pacientes.

Recientemente, Gritti et al.²⁴ han evaluado el balance acumulativo de sodio con la finalidad de diagnosticar el CPS en 35 pacientes neurocríticos. En estos, los autores demostraron que el riesgo de desarrollar hipovolemia es 7,1 veces mayor ($p < 0,001$) en presencia de balance negativo de sodio. Asimismo, el análisis multivariado identificó al balance hídrico negativo y un balance negativo de sodio mayor a 2 mEq/kg como factores de riesgo independientes para hipovolemia; por lo tanto, se concluyó que el balance negativo de sodio puede ser considerado como una herramienta útil que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial entre el CPS y el SIADH en los pacientes neurocríticos²⁴.

Hiponatremia en situaciones clínicas específicas

Hemorragia subaracnoidea

La hiponatremia es altamente prevalente en los pacientes con HSA, habiéndose descrito en el 10-50% de los casos, en particular en la HSA de alto grado, en presencia de aneurismas de la circulación anterior e hidrocefalia. En 2005, Kao et al.²⁵ identificaron que el 22,9% de las hiponatremias eran secundarias a CPS, en tanto que el 35,4% correspondían al SIADH. Recientemente, en un elegante estudio, Hannon et al.²⁶ evaluaron prospectivamente la etiología de la hiponatremia en una muestra de 100 pacientes con HSA, mediante la evaluación clínica y la determinación de cortisol sérico, arginina vasopresina y péptido natriurético cerebral. En dicho estudio²⁶, los autores identificaron el SIADH como la etiología predominante (71,4%); por su parte, el hipocortisolismo explicó el 8,2% de los casos de hiponatremia, en tanto que el restante 20,4% eran secundarias a hipovolemia o al tipo de fluido administrado. Sin embargo, el hallazgo más significativo de este estudio fue la ausencia de casos compatibles con CPS²⁶.

Nakagawa et al.²⁷ recientemente han demostrado que la administración precoz de acetato de fludrocortisona era capaz de reducir el riesgo de hiponatremia (26 vs. 16%) y de vasoespasmio sintomático (18,5 vs. 6,1%) en la HSA. Estos datos podrían evidenciar una asociación entre hiponatremia y desarrollo de vasoespasmio, aunque restan estudios para una mejor definición de esta asociación²⁷. Asimismo, en la HSA, la terapéutica triple H como estrategia anti-vasoespasmio promueve la natriuresis por presión y el riesgo de hiponatremia.

Accidente vascular cerebral isquémico

La presencia de hiponatremia en el accidente vascular cerebral (AVC) isquémico ha sido propuesta como un predictor de mal pronóstico, aunque la etiopatogenia de la misma no ha sido totalmente aclarada. Huang et al.²⁸, en 925 pacientes con un primer episodio de AVC isquémico, identificaron una

Tabla 1 Esquema convencional del cerebro perdedor de sal y la secreción inadecuada de hormona antidiurética

	CPS	SIADH
Volumen extracelular	↓	Normal o ↑
Balance hídrico	Negativo	Normal o ↑
Balance sódico	Negativo	Normal o ↑
Natriuresis	↑↑↑	↑
Peso corporal	= o ↓	= o ↑
Deshidratación	Presente	Ausente
PCP	↓	= o ↑
PVC	↓	= o ↑
Osmolaridad plasmática/urinaria	↓	↑
Hematocrito	↑	= o ↓
Albuminemia	↑	= o ↓
Azoemia/creatininemia	↑	Normal
Uricemia	↓	↓
Kalemia	= o ↑	= o ↓

CPS: cerebro perdedor de sal; PCP: presión capilar pulmonar; PVC: presión venosa central; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética; ↑: aumentado; ↓: disminuido; =: sin cambios.

Fuente: Kirkman et al.², Kirkman⁸, Yee et al.¹⁶ y Hwang y Hwang²¹.

incidencia de hiponatremia del 11,6%, la cual estuvo asociada con un aumento significativo en la mortalidad a los 3 años (RR: 2,23; IC 95%: 1,30-3,82%). De modo similar, recientemente Rodrigues et al.²⁹ han identificado la presencia de hiponatremia en el 16% de 565 individuos con AVC. En esta población, la hiponatremia estuvo asociada con un aumento significativo en la mortalidad hospitalaria ($p=0,039$), así como a los 3 meses ($p=0,001$) y al año ($p=0,001$). Asimismo, un hallazgo sorprendente fue la mayor incidencia de infección urinaria en los pacientes con hiponatremia. Por último, la hiponatremia asociada a un primer episodio de AVC isquémico es un reconocido factor de riesgo independiente para desarrollar convulsiones, de acuerdo con Wang et al.³⁰ (OR: 2,10) y Roivainen et al.³¹ (OR: 3,26; IC 95%: 1,41-7,57).

Traumatismo craneoencefálico

La hiponatremia es altamente prevalente en los pacientes con TCE grave, en los que es frecuente la disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal³², habiendo sido descrita en el 15-68% de los casos, con una incidencia de hipopituitarismo del 50%³³ en el curso de su evolución. En el TCE grave, el hipopituitarismo es más frecuente en los pacientes más jóvenes, así como en los que recibieron etomidato, propofol o fenobarbital³². Las manifestaciones clínicas incluyen hipocortisolismo, hiponatremia, hipoglucemia e hipotensión arterial³⁴. En la práctica clínica se ha recomendado la evaluación de la función hipofisaria de forma sistemática en los pacientes con fractura de la base del cráneo, lesión axonal difusa y con hospitalización prolongada en la UCI. Sin embargo, a pesar de la alta incidencia de hipocortisolismo, de acuerdo con la evidencia actual el uso empírico de corticosteroides como tratamiento específico de la hipertensión intracraneal del TCE está contraindicado.

El análisis de las otras causas de hiponatremia en el TCE muestra que el SIADH explica el 33% de los casos, presentando una asociación particular con el hematoma subdural y las contusiones focales³²⁻³⁴. Asimismo, el SIADH con frecuencia ocurre durante la segunda semana de admisión en la UCI y durante la evolución de una diabetes insípida neurogénica o central, lo cual se explica por la liberación de la ADH almacenada en los axones de la neurohipófisis²¹.

Por último, es necesario destacar que en los pacientes con TCE grave la hiponatremia puede ser secundaria al empleo de ciertos fármacos, tales como manitol al 20%, utilizado como osmoagente para el control de la presión intracraneal (estímulo hipovolémico secundario a diuresis osmótica), carbamazepina, y desmopresina (hiponatremia iatrogénica), utilizada para el tratamiento de la diabetes insípida central³²⁻³⁴.

Neurocirugía

En un análisis retrospectivo incluyendo a 291 niños sometidos a cirugía de resección tumoral realizado por Hardesty et al.³⁵, la hiponatremia estuvo presente en casi un 10% de los pacientes, de los cuales un 5% del total cumplieron los criterios previamente establecidos de CPS.

La cirugía transesfenoidal es una de las que con mayor frecuencia asocia hiponatremia, presentándose entre los

días 5 y 9 del posoperatorio, con un pico máximo de incidencia el día 7; dicha hiponatremia puede ser precoz (secundaria a degeneración axonal y liberación masiva de ADH) o tardía, la cual con frecuencia es secundaria a insuficiencia suprarrenal²¹. Jahangiri et al.³⁶, en 1.045 cirugías consecutivas, recientemente identificaron una incidencia de hiponatremia del 3% en el preoperatorio, en tanto que esta cifra ascendió al 16% durante el período posoperatorio; por su parte, el 19% de las hiponatremias fueron sintomáticas, el día promedio de aparición fue el día 4, y el hipopituitarismo preoperatorio fue la única variable asociada con un riesgo aumentado de hiponatremia posoperatoria. Asimismo, la hiponatremia estuvo presente en el 15% de los casos que requirieron reintegro hospitalario. Finalmente, los autores concluyeron que el SIADH fue el síndrome predominante en esta población, siendo excepcional el CPS³⁶. Por su parte, Hussain et al.³⁷, en 339 pacientes neuroquirúrgicos, identificaron un 15% de la hiponatremia posoperatoria durante los primeros 30 días posteriores a la cirugía, las cuales en el 50% de los casos fueron leves, siendo causa de reintegro hospitalario en el 6,4% de los pacientes.

Tratamiento de la hiponatremia

La presencia de una hiponatremia en el paciente neurocrítico, independientemente de su etiología y de que la fisiopatología de la misma no siempre puede ser entendida en forma adecuada, justifica que los 2 síndromes clásicos generadores de hiponatremia puedan ser englobados dentro de un mismo esquema terapéutico.

El tratamiento de la hiponatremia reconoce la mielinólisis centropontina como la complicación más grave y temible, la cual está vinculada a una excesiva corrección, en tanto que una reposición insuficiente también puede ser causa de daño cerebral permanente³⁸. Es por ello que en el paciente neurocrítico, el tratamiento de la hiponatremia requiere la identificación del grado de severidad de la misma, el tiempo de evolución (formas agudas y crónicas), el estado de la volemia y la gravedad del cuadro clínico. En estos pacientes, la aparición de una hiponatremia debe ser considerada, dependiendo del momento evolutivo, como una verdadera urgencia médica que requerirá de la instauración de medidas terapéuticas inmediatas. En las siguientes secciones se analiza la estrategia terapéutica de la hiponatremia en diferentes situaciones clínicas, incluyendo la encefalopatía hiponatémica y diferentes enfermedades neurológicas críticas.

Hiponatremia severa y sintomática: encefalopatía hiponatémica

Recientemente, la *European Society of Intensive Care Medicine*, en conjunto con la *European Society of Endocrinology* y la *European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association* representada por la *European Renal Best Practice*, han publicado las Guías de Buena Práctica Clínica sobre diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia en pacientes críticos³⁸. En las referidas guías, para la hiponatremia severa y sintomática (encefalopatía hiponatémica) se recomienda la infusión intravenosa de 150 ml de suero salino hipertónico (SSH) al 3% en 20 min; este bolo de SSH al

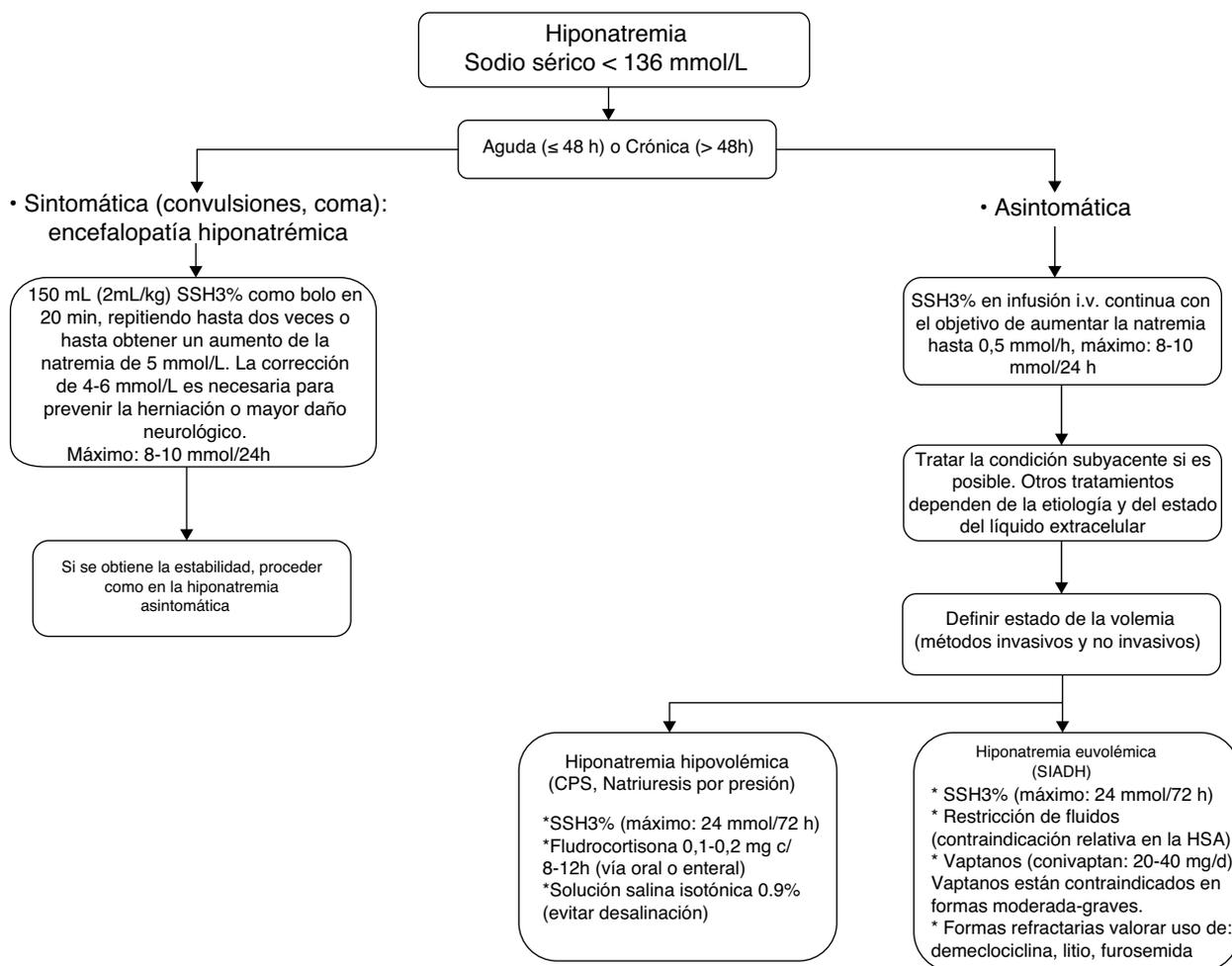


Figura 1 Algoritmo terapéutico de las hiponatremias en el paciente neurocrítico.

3% debe ser repetido en los siguientes 20 min en tanto los síntomas persistan o si el nivel de natremia no se incrementa de modo significativo, pudiendo ser reiterado en 2 oportunidades o hasta que se alcance un aumento de la natremia de 5 mmol/L³⁸. El SSH al 3% en infusión es capaz de incrementar la natremia 1-2 mmol/h, siendo necesario un aumento de 4-6 mmol para revertir los síntomas de la encefalopatía hiponatrémica (convulsiones, alteración del nivel de conciencia)³⁸ (ver fig. 1).

De modo similar a las recomendaciones de la *European Society of Intensive Care Medicine/European Society of Endocrinology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*, Sterns et al.²⁰ han aconsejado, ante la presencia de síntomas graves, la administración de 100 ml de SSH al 3% intravenosos durante 10 min, pudiendo ser repetidos hasta 3 veces de ser necesario, con el objetivo de controlar el cuadro clínico. Aunque existen regímenes más conservadores de 6 mmol/d, es importante puntualizar que el incremento de la natremia cuando de inicio es ≤ 120 mmol/L no debe exceder los 10 mmol/L durante las primeras 24 h del comienzo de la administración de SSH al 3%, con un aumento máximo de 8 mmol/L en las 24 h posteriores a la obtención de una natremia de 130 mmol/L^{12,20,38}. Por lo tanto, el incremento del

nivel sérico de sodio no debería superar los 18 mmol/L en 48 h. Por último, debe considerarse que la corrección de una hipokalemia concomitante favorece la corrección de la propia hiponatremia, siendo, asimismo, necesaria la corrección de la hipoxemia para favorecer la adaptación neuronal al daño hipotónico.

Tratamiento de la hiponatremia en el paciente neurocrítico

La estrategia terapéutica de una hiponatremia en el paciente neurocrítico implica el abordaje terapéutico de la enfermedad subyacente de forma paralela al tratamiento de la hiponatremia *per se*. En la práctica clínica actual de la UCI neurológica, establecer un diagnóstico diferencial entre el CPS y el SIADH ya no debe ser concebido como un paso crucial para guiar la terapéutica^{12,20}. Clásicamente se ha establecido que el tratamiento del CPS requiere de la administración vigorosa de sodio mediante el aporte de SSH al 3% con el objetivo de compensar la natriuresis existente. Por el contrario, el SIADH reconoce como pilar de la terapéutica la restricción de líquidos, puesto que en esta entidad la reabsorción renal de agua libre está aumentada.

Sin embargo, esta estrategia está relativamente contraindicada en los pacientes con HSA debido al alto riesgo de desarrollo de vasoespasmo (nivel de evidencia II). Asimismo, otras medidas terapéuticas que pueden implementarse en el SIADH son el uso de litio, demeclociclina y furosemida (fig. 1).

En 2008, Sterns y Silver¹² introdujeron el concepto de *cerebral salt wasting* (cerebro falto de sal), lo cual supone que en el contexto de la lesión cerebral grave la presencia de una hiponatremia implica el aporte de SSH al 3% independientemente de la etiología que explique el trastorno del sodio¹².

Por otra parte, en el paciente neurocrítico con presencia de altos niveles de ADH y péptidos natriuréticos, la administración de solución salina isotónica genera el denominado fenómeno de desalinación³⁹, mediante el cual se puede agravar la hiponatremia de forma secundaria a la natriuresis, con generación renal de agua libre de electrolitos.

Solución salina hipertónica al 3%

Hasta el momento actual, y a pesar de la alta prevalencia de hiponatremia en el paciente neurocrítico, no existen ECA evaluando diferentes fluidos hipertónicos en el tratamiento de la hiponatremia. Asimismo, la literatura disponible sobre el uso de SSH está basada en ensayos clínicos no aleatorizados, por lo que la posología y la duración del tratamiento no pueden ser claramente definidos^{40,41}.

El SSH al 3% es un fluido capaz de aumentar de forma segura los niveles de natremia sin generar afectación neurológica, cardíaca o renal, que con frecuencia es administrado por un acceso venoso periférico con bajo riesgo de complicaciones^{40,41}. Esta solución tiene la concentración mínima de sodio capaz de superar la máxima concentración osmolar de la orina, por lo que en caso de ser la única fuente de reposición, la natremia siempre aumentará, puesto que el fenómeno de desalinación será altamente improbable.

De acuerdo con la evidencia actual, se demuestra que la infusión continua de SSH al 3% es segura cuando se realiza una estricta monitorización de la natremia respetando los rangos de corrección y cuando el máximo nivel de natremia objetivo es 155-160 mmol/L (hipernatremia permisiva o terapéutica)⁴². En tal sentido, Aiyagari et al.⁴³ identificaron una incidencia del 52% de mortalidad en la hipernatremia severa > 160 mmol/L (inducida o espontánea) en una población de pacientes neurocríticos. Asimismo, Froelich et al.⁴⁴ demostraron que la aparición de hipernatremia > 155 mmol/L en pacientes neurocríticos sometidos a perfusión continua de SSH al 3% se asociaba al desarrollo de disfunción renal con una creatininemia > 1,50 mg/dL ($p = 0,01$).

El SSH al 3% puede causar efectos secundarios tales como hipernatremia, hipercloremia, acidosis metabólica hipercloremica, hipokalemia y fallo renal agudo⁴⁵ (tabla 2). Por otra parte, un bolo intravenoso inicial puede ser causa de hipotensión arterial transitoria, así como hipervolemia y edema pulmonar hemodinámico. Recientemente, ha sido demostrado que la solución de lactato de sodio 0,5 M (osmolaridad 1.008 mOsm/L) con el objetivo de reducir los episodios de hipertensión intracraneal en pacientes con TCE es capaz de corregir la natremia sin producir hipercloremia ni acidosis

metabólica, tal cual fuera recientemente demostrado por Ichai et al.⁴⁶.

Acetato de fludrocortisona

En 2005, la primera revisión sistemática de la literatura y metaanálisis sobre los efectos de los corticosteroides en la HSA aneurismática y la hemorragia intracerebral primaria incluyó 8 ECA ($n = 256$), no evidenciando ningún efecto positivo con la administración de fludrocortisona⁴⁷.

El acetato de fludrocortisona es un mineralocorticoide sintético cuyo mecanismo de acción consiste en favorecer la reabsorción tubular renal de sodio, siendo capaz de disminuir la respuesta natriurética, previniendo de este modo la aparición de hiponatremia⁴⁸. Por su parte, en virtud de su menor efecto glucocorticoide, la fludrocortisona se asocia a una menor incidencia de efectos secundarios con relación a la hidrocortisona. En 2009, un comité multidisciplinario recomendó el uso de fludrocortisona en los pacientes con HSA que desarrollan hiponatremia y, por ende, se encuentran en alto riesgo de vasoespasmo. Por su parte, las recomendaciones del *Stroke Council of the American Heart Association*⁴⁹ han recomendado el empleo de SSH y fludrocortisona como una estrategia razonable para el tratamiento de la hiponatremia y la reducción del volumen circulante efectivo en la HSA aneurismática. Asimismo, en octubre de 2010 la conferencia de consenso de la *Neurocritical Care Society* para el manejo terapéutico de la HSA aneurismática ha demostrado que el tratamiento precoz con fludrocortisona puede utilizarse con el fin de limitar la natriuresis (evidencia de calidad moderada, recomendación débil)⁵⁰.

Sin embargo, es necesario puntualizar que el uso de acetato de fludrocortisona pierde eficacia cuando la hiponatremia es severa. En 2009, Nakagawa et al.⁵¹, en 39 pacientes con HSA aneurismática detectaron que altos valores de PAN estaban asociados a hiponatremia, planteando que el tratamiento precoz de esta, incluyendo el uso de fludrocortisona, sería capaz de inhibir el déficit neurológico isquémico tardío debido a que dicho fármaco puede disminuir la incidencia de vasoespasmo sintomático. Tanto es así, que estos autores plantean que el incremento en los niveles de sodio urinario es un buen indicador para iniciar el aporte enteral de fludrocortisona en la etapa inicial de la HSA⁵¹. En la actualidad, en los pacientes neurocríticos con diuresis osmótica y natriuresis (CPS), la dosis diaria recomendada de fludrocortisona es de 0,1 a 0,2 mg por vía oral, de 2 a 3 veces al día; este tratamiento debe ser mantenido hasta la normalización de la natremia y de la volemia, objetivo que con frecuencia es obtenido luego de 3-5 días de tratamiento. El uso prolongado de fludrocortisona aumenta la incidencia de efectos colaterales tales como hipokalemia, hipertensión arterial y edema pulmonar hidrostático (tabla 2). Asimismo, es bien conocido el fenómeno de escape mineralocorticoide, el cual condiciona una tolerancia a sus efectos y una pérdida de acción de dicho fármaco tras un período de administración mayor a una semana.

Por otra parte, la hidrocortisona se ha mostrado eficaz en el control de la natriuresis en los pacientes con HSA e hiponatremia⁵⁰, aunque los datos existentes en la actualidad son escasos, requiriéndose nuevos ECA que evalúen

Tabla 2 Intervención farmacológica en el paciente neurológico crítico con hiponatremia

Estrategia	Dosis habitual	Efectos secundarios	Indicaciones
Solución salina hipertónica al 3% ^{20,38,40-45} ; sodio 513 mmol/L; cloro 513 mmol/L; osmolaridad 1.026 mOsm/L	Las dosis habituales para el tratamiento de las formas sintomáticas y asintomáticas se detallan en la figura 1	Sobrecorrección, trombosis, flebitis, hipervolemia, hipercloremia, acidosis, edema pulmonar	Hiponatremias agudas o crónicas que sean sintomáticas. Osmoterapia en la HIC. Diuresis osmótica por natriuresis y natremia en descenso. Hipernatremia permisiva o terapéutica
Fludrocortisona ^{38,47-50}	0,1-0,2 mg c/8-12 h (vía oral o enteral)	Hipervolemia, edema pulmonar, hipokalemia	Hiponatremia hipovolémica, CPS
Conivaptán ^{38,53,54}	20 mg iv en 30 min en dosis de carga, luego perfusión iv continua de 20-40 mg/d. Duración inferior a 4 días	Sobrecorrección, hipokalemia, hipotensión ortostática, hiperazoemia	Hiponatremia euvolémica e hipervolémica. SIADH (no en formas moderada-severas). Contraindicados en el CPS, riesgo elevado de vasoespasmo, filtrado glomerular < 30 ml/min y disfunción hepática grave
Tolvaptán ^{38,59,60}	15 mg el día 1, posibilidad de ajustar a 30-60 mg con intervalos de 24 h si la natremia es < 135 mmol/L o el aumento es inferior a 5 mmol/L/d		

CPS: cerebro perdedor de sal; HIC: hipertensión intracraneal; iv: por vía intravenosa; SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

de forma adecuada el empleo de estas estrategias en el paciente neurológico crítico. Finalmente, el uso combinado de hidrocortisona y fludrocortisona no está demostrado que sea sinérgico en la ganancia de sodio en este grupo de pacientes.

Antagonistas de la vasopresina (vaptanos)

En la actualidad, 2 fármacos de esta clase, tolvaptán y conivaptán, han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de las hiponatremias normovolémicas e hipervolémicas⁵².

Conivaptán, administrado por vía intravenosa es un agente antagonista del receptor V1a y del receptor V2, siendo el agente de elección en el ámbito hospitalario para aquellos pacientes que no toleran la vía oral; sin embargo, su uso está limitado a un máximo de 4 días⁵³ y su acción es mayor en presencia de hiponatremia y una alta tasa de filtrado glomerular. Asimismo, la administración de conivaptán en dosis intermitentes ha demostrado ser afectiva en el aumento de la excreción renal de agua libre, con la consiguiente corrección de la hiponatremia en los pacientes neurocríticos⁵⁴; en efecto, Murphy et al.⁵⁴ constataron un aumento mínimo de la natremia de 6 mmol/L hasta en el 52% de los pacientes, en tanto que el 69% de ellos fueron capaces de exhibir un aumento de la natremia de 4 mmol/L a las 72 h. Más recientemente, Human et al.⁵⁵ evaluaron de forma retrospectiva una serie de 124 pacientes neurocríticos, constatando que la administración de un bolo intravenoso de conivaptán es capaz de provocar un aumento promedio de la natremia de 4 mmol/L.

Por otra parte, conivaptán ha demostrado disminuir la presión intracraneal y aumentar la natremia de forma transitoria, sin efectos adversos, en el TCE grave⁵⁶, constituyendo el concepto de osmoterapia reductiva, en donde no hay ganancia de soluto, sino reducción del solvente. Por otra parte, este efecto podría también estar vinculado a la inhibición del receptor V1a, el cual opera en la expresión de los canales de acuaporinas AQP4, que es de fundamental importancia en el desarrollo de edema cerebral en pacientes con TCE grave y stroke^{57,58}. Sin embargo, este hallazgo requiere ser confirmado en nuevos estudios. La posología actual de conivaptán es una dosis de carga de 20 mg intravenosos en 30 min, continuando luego con una perfusión intravenosa continua de 20-40 mg/d por un tiempo inferior a 4 días.

Por su parte, tolvaptán es un antagonista del receptor V2⁵⁹ que ha demostrado beneficios clínicos mediante la reducción de los días de hospitalización en pacientes con SIADH de acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos SALT-1 y SALT-2, los cuales fueron desarrollados en América del Norte y Europa, respectivamente⁶⁰. En reporte de casos este fármaco ha mostrado ser seguro y efectivo en el tratamiento de la hiponatremia vinculada a SIADH en el TCE grave⁶⁰ y en pacientes con lesión neurológica no traumática, donde la administración de una dosis diaria de 15 mg de tolvaptán ha sido tan efectiva como conivaptán⁶⁰. La dosis actualmente recomendada de tolvaptán es de 15 mg, pudiendo ser incrementada a 30-60 mg diarios ante una hiponatremia < 135 mmol/L o si el aumento de la natremia es inferior a 5 mmol/día. Dado que los vaptanos corrigen la hiponatremia promoviendo la eliminación de agua libre, es importante evaluar el volumen de sangre del paciente y

evitar su uso en aquellos con hiponatremia hipovolémica. Por lo tanto, son fármacos que podrían estar indicados en pacientes neurocríticos con hiponatremia, sin embargo, por el momento su uso debería estar limitado a enfermos en los cuales la terapia convencional fracasa, o como tratamiento coadyuvante⁵².

En la actualidad, las recientes directrices europeas han desaconsejado el uso de estos fármacos en los pacientes neurológicos críticos con SIADH e hiponatremia moderada-grave³⁸. Finalmente, estos fármacos están contraindicados en los pacientes con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min y en presencia de hepatopatía previa^{53,54}.

Tratamiento de la sobrecorrección de una hiponatremia

En aquellos casos en los cuales por error se produzca una sobrecorrección en los niveles de natremia que sea mayor a los 10 mmol/L durante las primeras 24 h, o de 8 mmol/L durante el día 2, es posible reintroducir la hiponatremia (según las guías de la *European Society of Intensive Care Medicine/European Society of Endocrinology/European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association*)³⁸ con el objetivo de evitar la aparición de mielinólisis centropontina. El siguiente esquema puede implementarse en casos de sobrecorrección de la natremia, en particular cuando el valor de sodio sérico inicial fue de 120 mmol/L^{11,20,38}:

- La infusión de SSH al 3% y de todo tratamiento tendente a disminuir la natriuresis debe ser interrumpido.
- Infusión de una solución de dextrosa al 5% (3 mL/kg/h) como forma de administración de agua libre de electrolitos es una opción terapéutica útil.
- Administración de desmopresina por vía intravenosa, 2-4 µg en 3 dosis diarias. Es importante puntualizar que este fármaco no debe ser indicado en los pacientes con hipertensión intracraneal debido al riesgo de aumentar el edema cerebral.
- Monitorización horaria de los niveles de natremia con la finalidad de evitar un descenso mayor al valor objetivo predeterminado.

Conclusión

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en el paciente neurocrítico, siendo una causa mayor de morbilidad en caso de no instaurarse medidas terapéuticas adecuadas y de forma inmediata. El SIADH y el CPS han sido descritos como los 2 síndromes que con mayor frecuencia explican la presencia de hiponatremia asociada a natriuresis aumentada en el paciente neurocrítico. En los mismos, la evaluación de la volemia permite establecer el diagnóstico diferencial entre ambas entidades, aunque muchas veces ello supone un verdadero reto diagnóstico. Sin embargo, evidencia reciente ha cuestionado la existencia del CPS como causa de hiponatremia en la HSA aneurismática. Conceptualmente, el diagnóstico de «cerebro falto de sal» parece ser más apropiado para definir la hiponatremia en el paciente neurocrítico, puesto que independientemente de la causa de la misma, el pilar de la terapéutica es siempre el mismo:

la administración de solución salina hipertónica. Asimismo, en la UCI neurocrítica el tratamiento de la hiponatremia depende de varios factores, tales como la enfermedad subyacente, la velocidad de la instalación del trastorno y el estado de la volemia. Finalmente, algunos tratamientos alternativos, tales como la fludrocortisona y los vaptanos, han sido estudiados, aunque en la actualidad no existe evidencia concluyente y acuerdo definitivo con relación a la indicación y oportunidad en el uso de los mismos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Funk GC, Lindner G, Druml W, Metnitz B, Schwarz C, Bauer P, et al. Incidence and prognosis of dysnatremias present on ICU admission. *Intensive Care Med.* 2010;36:304-11.
- Kirkman MA, Albert AF, Ibrahim A, Doberenz D. Hyponatremia and brain injury: Historical and contemporary perspectives. *Neurocrit Care.* 2013;18:406-16.
- Stelfox HT, Ahmed SB, Khandwala F, Zygun D, Shahpori R, Laupland K. The epidemiology of intensive care unit-acquired hyponatraemia and hypernatraemia in medical-surgical intensive care units. *Crit Care.* 2008;12:R162.
- Sturdik I, Adamcova M, Kollerova J, Koller T, Zelinkova Z, Payer J. Hyponatraemia is an independent predictor of in-hospital mortality. *Eur J Intern Med.* 2014;25:379-82.
- Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbali JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e80451.
- Saramma PP, Menon RG, Srivastava A, Sarma PS. Hyponatremia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Implications and outcomes. *J Neurosci Rural Pract.* 2013;4:24-8.
- Bagshaw SM, Townsend DR, McDermid RC. Disorders of sodium and water balance in hospitalized patients. *Can J Anaesth.* 2009;56:151-67.
- Kirkman MA. Managing hyponatremia in neurosurgical patients. *Minerva Endocrinol.* 2014;39:13-26.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Postgrad Med J.* 2009;85:171-5.
- Verbali JG. Hyponatremia with intracranial disease: Not often cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:59-62.
- Verbali 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 10 Suppl 1:S5-41.
- Sterns RH, Silver SM. Cerebral salt wasting versus SIADH: What difference? *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:194-6.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Ilamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int.* 2009;76:934-8.
- Pasantes-Morales H, Cruz-Rangel S. Brain volume regulation: Osmolytes and aquaporin perspectives. *Neuroscience.* 2010;168:871-84.
- López-Domínguez A, Ramos-Mandujano G, Vázquez-Juárez E, Pasantes-Morales H. Regulatory volume decrease after swelling induced by urea in fibroblasts: Prominent role of organic osmolytes. *Mol Cell Biochem.* 2007;306:95-104.
- Yee AH, Burns JD, Wijdicks EF. Cerebral salt wasting: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21:339-52.

17. Holmes CL, Landry DW, Granton JT. Science review: Vasopressin and the cardiovascular system part 1-Receptor physiology. *Crit Care*. 2003;7:427-34.
18. Ayus JC, Achinger SG, Arief A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: Role of sex, age, vasopressin, and hypoxia. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295:F619-24.
19. Brimiouille S, Orellana-Jimenez C, Aminian A, Vincent JL. Hyponatremia in neurological patients: Cerebral salt wasting versus inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Intensive Care Med*. 2008;34:125-31.
20. Sterns RH, Nigwekar SU, Hix JK. The treatment of hyponatremia. *Sem Nephrol*. 2009;29:282-99.
21. Hwang JJ, Hwang DY. Treatment of endocrine disorders in the neuroscience intensive care unit. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:271.
22. Ochagavia A, Baigorri F, Mesquida J, Ayuela JM, Ferrándiz A, García X, et al. Monitorización hemodinámica en el paciente crítico. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Cuidados Intensivos Cardiológicos y RCP de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva*. 2014;38:154-69.
23. Sabatier C, Monge I, Maynar J, Ochagavia A. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med Intensiva*. 2012;36:45-55.
24. Gritti P, Lanterna LA, Rotasperti L, Filippini M, Cazzaniga S, Brembilla C, et al. Clinical evaluation of hyponatremia and hypovolemia in critically ill adult neurologic patients: Contribution of the use of cumulative balance of sodium. *J Anesth*. 2014;28:687-95, <http://dx.doi.org/10.1007/s00540-014-1814-x>.
25. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary*. 2009;12:347-51.
26. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Javadpour M, Sherlock M, et al. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:291-8.
27. Nakagawa I, Hironaka Y, Nishimura F, Takeshima Y, Matsuda R, Yamada S, et al. Early inhibition of natriuresis suppresses symptomatic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35:131-7.
28. Huang WY, Weng WC, Peng TI, Chien YY, Wu CL, Lee M, et al. Association of hyponatremia in acute stroke stage with three-year mortality in patients with first-ever ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:55-62.
29. Rodrigues B, Staff I, Fortunato G, McCullough LD. Hyponatremia in the prognosis of acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013;23:850-4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.07.011>.
30. Wang G, Jia H, Chen C, Lang S, Liu X, Xia C, et al. Analysis of risk factors for first seizure after stroke in Chinese patients. *Biomed Res Int*. 2013;2013:702871.
31. Roivainen R, Haapaniemi E, Putaala J, Kaste M, Tattisumak T. Young adult ischaemic stroke related acute symptomatic and late seizures: Risk factors. *Eur J Neurol*. 2013;20:1247-55.
32. Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: Incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *Surg Neurol*. 2007;68:387-93.
33. Agha A, Rogers B, Mylotte D, Taleb F, Tormey W, Phillips J, et al. Neuroendocrine dysfunction in the acute phase of traumatic brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60:584-91.
34. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *JAMA*. 2007;298:1429-38.
35. Hardesty DA, Kilbaugh TJ, Storm PB. Cerebral salt wasting syndrome in post-operative pediatric brain tumor patients. *Neurocrit Care*. 2012;17:382-7.
36. Jahangiri A, Wagner J, Tran MT, Miller LM, Tom MW, Kunwar S, et al. Factors predicting postoperative hyponatremia and efficacy of hyponatremia management strategies after more than 1000 pituitary operations. *J Neurosurg*. 2013;11:1478-83.
37. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: Prevalence and associated factors. *J Neurosurg*. 2013;119:1453-60.
38. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Intensive Care Med*. 2014;40:320-31.
39. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: A phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126:20-5.
40. Libert N, de Rudnicki S, Cirodde A, Mion G. Sérum salé hypertonique, quoi de neuf? *Reanimation*. 2010;19:163-70.
41. Thongrong C, Kong N, Govindarajan B, Allen D, Mendel E, Bergese SD. Current purpose and practice of hypertonic saline in neurosurgery: A review of the literature. *World Neurosurg*. 2014;82:1307-18, <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2013.02.027>.
42. Sterns RH, Hix JK, Silver S. Treating profound hyponatremia: A strategy for controlled correction. *Am J Kidney Dis*. 2010;56:774-9.
43. Aiyagari V, Deibert E, Diringner MN. Hyponatremia in the neurologic intensive care unit: How high is too high? *J Crit Care*. 2006;21:163-72.
44. Froelich M, Ni Q, Wess C, Ougoretz I, Hartl R. Continuous hypertonic saline therapy and the occurrence of complications in neurocritically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37:1433-41.
45. Diringner MN. New trends in hyperosmolar therapy? *Curr Opin Crit Care*. 2013;19:77-82.
46. Ichai C, Payen JF, Orban JC, Quintard H, Roth H, Legrand R, et al. Half-molar sodium lactate infusion to prevent intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain injured patients: A randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2013;39:1413-22.
47. Feigin VL, Anderson N, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J, Bennett DA. Corticosteroids for aneurysmal subarachnoid haemorrhage and primary intracerebral haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;20:CD004583.
48. Katayama Y, Haraoka J, Hirabayashi H, Kawamata T, Kawamoto K, Kitahara T, et al. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38:2373-5.
49. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, Dacey RG, Dion JE, Diringner MN, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A statement for healthcare professionals from a special writing group of the stroke council, American Heart Association. *Stroke*. 2009;40:994-1025.
50. Diringner MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011;15:211-40.
51. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H. Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage-Clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:2147-52.
52. Aditya S, Rattan A. Vaptans: A new option in the management of hyponatremia. *Int J Appl Basic Med Res*. 2012;2:77-83.

53. Wright WL, Asbury WH, Gilmore JL, Samuels OB. Conivaptan for hyponatremia in the neurocritical care unit. *Neurocrit Care.* 2009;11:6–13.
54. Murphy T, Dhar R, Diringer M. Conivaptan bolus dosing for the correction of hyponatremia in the neurointensive care unit. *Neurocrit Care.* 2009;11:14–9.
55. Human T, Onuoha A, Diringer M, Dhar R. Response to a bolus of conivaptan in patients with acute hyponatremia after brain injury. *J Crit Care.* 2012;27:e1–5.
56. Galton C, Deem S, Yanez ND, Souter M, Chesnut R, Dagal A, et al. Open-label randomized trial of the safety and efficacy of a single dose conivaptan to raise serum sodium in patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care.* 2011;14:354–60.
57. Liu X, Nakayama S, Amiry-Moghaddam M, Ottersen OP, Bhardwaj A. Arginine-vasopressin V1 but not V2 receptor antagonism modulates infarct volume, brain water content, and aquaporin-4 expression following experimental stroke. *Neurocrit Care.* 2010;12:124–31.
58. Trabold R, Krieg S, Schöller K, Plesnila N. Role of vasopressin V(1a) and V2 receptors for the development of secondary brain damage after traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma.* 2008;25:1459–65.
59. Friedman B, Cirulli J. Hyponatremia in critical care patients: Frequency, outcome, characteristics, and treatment with the vasopressin V2-receptor antagonist tolvaptan. *J Crit Care.* 2013;28, 219.e1-219.e12.
60. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, SALT Investigators. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Eur J Endocrinol.* 2011;164:725–32.