

DISNATREMIAS

Ana M Sesin, Jorge Sesin, Vergottini JC

Las alteraciones del sodio sérico, constituyen la causa más común y menos entendida de los desórdenes electrolíticos de la medicina clínica, y son las más frecuentes en el paciente crítico. La mortalidad en UTI, en un enfermo con hiponatremia, alcanza un 40%, y constituye un predictor independiente de mortalidad.

Mientras el metabolismo del Na es controlado fundamentalmente por el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el metabolismo del agua es regulado por la anti-diurética.(1)

Control del sodio sérico

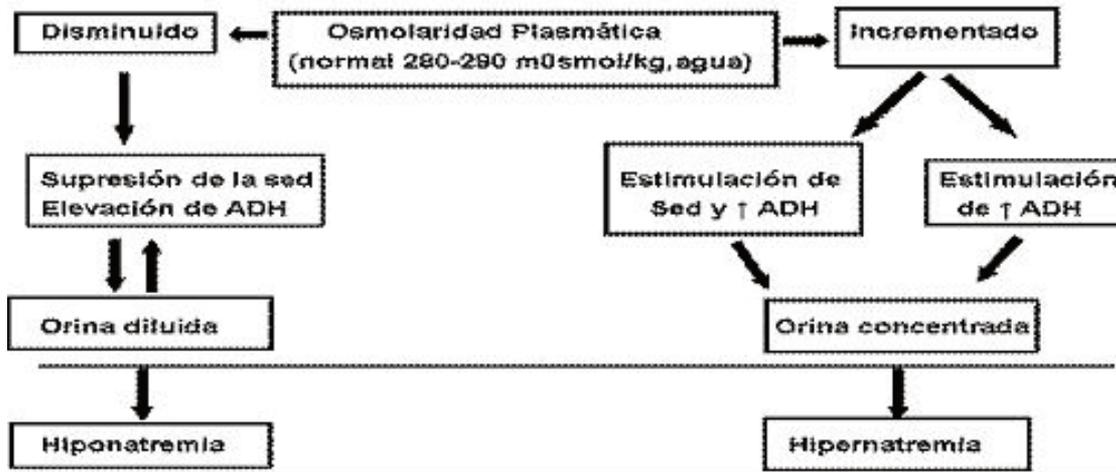
El mecanismo de contracorriente renal, junto a los osmoreceptores del hipotálamo, controlan la secreción de ADH (Vasopresina) y regulan el balance del agua, lo que permite mantener la concentración de sodio, dentro de un rango muy estrecho 138-142 mmol/L, a pesar de las grandes variaciones en la ingesta de agua. Un defecto en la capacidad de dilución de la orina, cuando va asociada con un exceso en la ingesta de agua, causa hiponatremia. Un defecto en la concentración urinaria, cuando no es acompañada, por una adecuada ingesta de agua cul-

mina en hipernatremia El sodio sérico, con sus aniones acompañantes cloro y bicarbonato, representan casi toda la actividad osmótica del plasma, la cual es calculada en mosmol/L:

$$\text{Osmolaridad} = \text{Na} \times 2 + \text{Urea} / 5.6 + \text{Glucosa} / 18$$

Hay sin embargo ciertas situaciones clínicas, en las cuales el Na sérico no predice la osmolaridad en el suero. Cuando está aumentado, siempre predice un estado hipertónico, pero cuando es normal o bajo, puede coexistir con un estado euosmótico o hipoosmótico. La presencia de sustancias osmóticamente activas, pueden adicionarse a la osmolaridad de los fluidos corporales, con efectos sobre el Na sérico. Algunos solutos que son permeables a través de las membranas celulares, tales como la urea, metanol y el etanol, no producen movimiento del agua, por lo tanto causan hipertonicidad, sin deshidratación celular, mientras que la glucosa, en el fluido extracelular, causa un movimiento del agua desde las células al

Relación entre la Osmolaridad Plasmática la Hiponatremia y la Hipernatremia



enviado: 13 de octubre 2008
aceptado: 01 de febrero 2009

espacio extracelular, conduciendo a deshidratación celular y disminución de la concentración de Na.

Esta hiponatremia se llama translocacional, ya que la disminución en el Na sérico, se debe a un movimiento del agua desde el espacio intra al extracelular, y no a un cambio en el agua corporal total. La hiperglucemia representa el 15% de las hiponatremias en los pacientes hospitalizados. El Na sérico cae 1.6 mmol/L, por cada 5.6 mmol/L (100 mg/dl) de incremento en la glucosa plasmática.

Otras sustancias que pueden causar hiponatremia translocacional son: el manitol, la maltosa y la glicina (utilizada como solución irrigante durante la resección transuretral de la próstata y en la cirugía de endometrio).

Una pseudohiponatremia, puede ocurrir cuando la fase sólida del plasma esta incrementada por lípidos o proteínas (hipertrigliceridemia y paraproteinemias) Un aumento en plasma de 4,6gr/L de triglicéridos, conduce a una disminución en el Na sérico de 1 mmol /L, y un incremento en las proteínas plasmáticas, superior a 10gr/dl tiene un efecto similar.

La valoración del volumen de los fluidos extracelulares permite clasificar las hiponatremias en:

- hipovolémicas
- euvolémicas
- hipervolémicas

Estos estados limitan la capacidad de diluir la orina, porque a pesar de que la osmolaridad está baja, la secreción de ADH es estimulada por mecanismos no osmóticos. La hormona pituitaria arginina-vasopresina (AVP), también llamada antidiurética, juega un rol principal en la regulación del balance del agua, debido a la mayor absorción de agua libre de solutos, desde el filtrado, en el túbulo distal y colector. El principal efecto de la AVP, está mediado por los receptores V2, que regulan la expresión renal de los canales de aquaporinas 2 (AQP2), iniciando la reabsorción de agua en los túbulos colectores. La AVP, también tiene acción sobre el tono vascular y la actividad plaquetaria, mediante la estimulación de los receptores V1a. (3)

Los osmoreceptores, localizados en el hipotálamo anterior, estimulan la secreción de AVP, en respuesta al aumento de la osmolaridad

plasmática, e inhiben la secreción de AVP, cuando disminuye la osmolaridad. Los baroreceptores localizados en las arterias carótidas y aorta estimulan la AVP, en respuesta a la disminución de la presión arterial media, o disminución del volumen sanguíneo.

Sustancias que aumentan la AVP

- Acetilcolina,
- Histamina
- Dopamina
- Prostaglandinas
- Bradikinina
- Angiotensina

Sustancias que inhiben la AVP

- Oxido Nítrico
- Péptido Natriurético Auricular
- Opióides

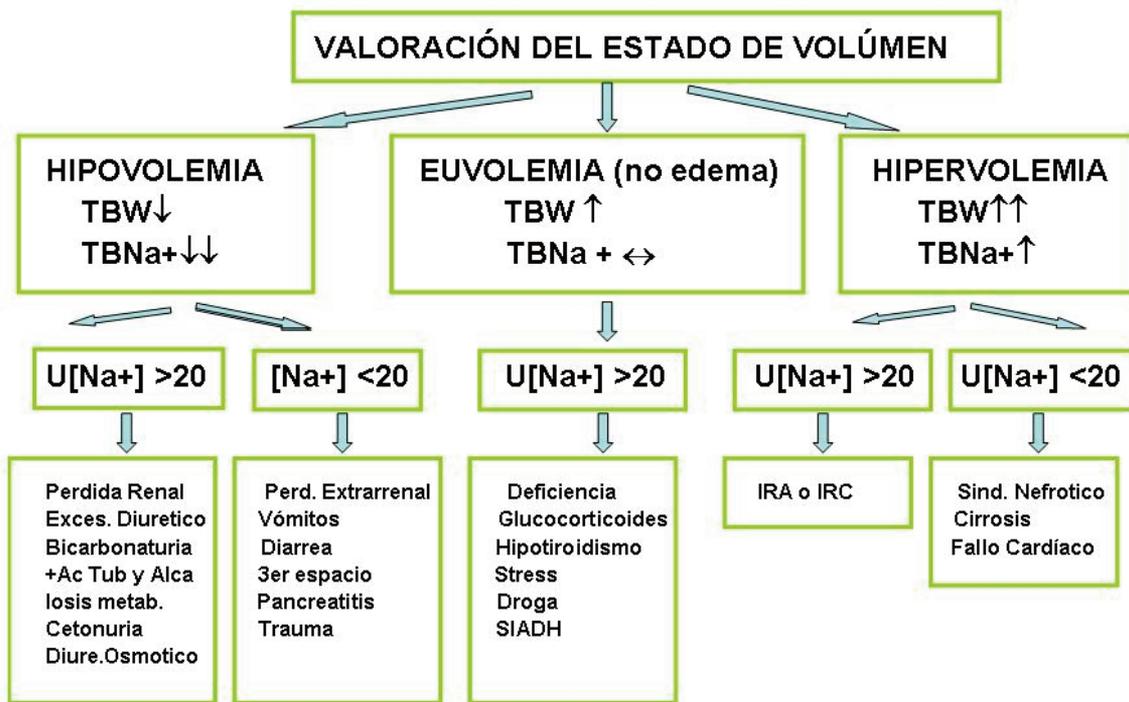
Otros mecanismos que limitan la capacidad de diluir la orina son:

- a) liberación de fluidos hacia el túbulo distal, debido a una disminución en el FG.
- b) aumento de la reabsorción de agua y sodio en el túbulo proximal.
- c) defectos en el transporte de cloruro de sodio, en el segmento de dilución del nefrón (rama ascendente de Henle y túbulo Distal) .

HIPONATREMIA CON DISMINUCIÓN DEL SODIO CORPORAL TOTAL (TBNa+) (HIPOVOLÉMICA)

Estos pacientes tienen un déficit de Na corporal total (TBNa) y de agua (TBW), el déficit de sodio, excede al del agua, el mecanismo subyacente es la contracción del volumen, con estímulo de ADH. La determinación del Na urinario, ayuda a diferenciar el origen renal y extra-renal de la pérdida de fluidos. Las pérdidas gastrointestinales y del 3er espacio, son asociadas con una ávida retención de sodio, ya que el riñón responde a la contracción de volumen, conservando el cloruro de sodio. El sodio urinario es en general, menor de 10mmol/L y la orina es hiperosmolar. (10)

En algunos pacientes con vómitos y alcalosis metabólica puede haber bicarbonaturia



El bicarbonato es un ión no reabsorbible, lo que obliga a la excreción de otros cationes. En esta situación el sodio urinario, puede ser mayor de 20 mmol por litro, a pesar de la severa depleción de volumen. El uso de diuréticos, constituye una de las causas más comunes de hiponatremia hipovolémica, asociada a alto sodio urinario. La hiponatremia ocurre casi exclusivamente con los diuréticos tiazídicos, éstos actúan en el túbulo distal interfiriendo con la dilución urinaria. Los diuréticos de asa, inhiben la reabsorción de cloruro de sodio en la rama ascendente del asa de Henle, interfiriendo en la generación de un intersticio medular hipertónico, alterando la concentración y dilución urinaria.

Los mecanismos por los cuales los diuréticos inducen a hiponatremia son:

- Hipovolemia con aumento de la ADH,
- Alteración de la dilución urinaria, en el segmento diluyente cortical
- Depleción de potasio, mediada por una alteración entre los osmoreceptores y la sed.

La nefropatía perdedora de sal, ocurre en pacientes con fallo renal, quienes son incapaces de conservar el sodio, por ejemplo, poliquistosis

renal, neuropatía por analgésicos, pielonefritis crónica y uropatía obstructiva.

En la diuresis osmótica, los solutos no reabsorbibles, obligan a la excreción renal de sodio, con depleción de volumen, el sodio urinario es en general, mayor de 20 mmol por litro. En la diabetes, la pérdida de sodio es acentuada por la cetonuria, lo mismo ocurre en la cetoacidosis alcohólica.

SINDROME DE PÉRDIDA DE SAL CEREBRAL SWC

Este síndrome, está asociado a lesiones intracraneanas, ej: hemorragia subaracnoidea. Se caracteriza por pérdida renal de Na, hiponatremia, hipovolemia, que puede manifestarse con aumento de urea, creatinina y hematocrito en sangre. El mecanismo exacto de esta natriuresis, no es conocido, pero se sugiere que el péptido natriurético cerebral, está elevado, causando un aumento en el volumen urinario y en la excreción de sodio. El tratamiento, consiste en infusión salina, para mantener el estado euvolémico.(2)

HIPONATREMIA CON SODIO CORPORAL TOTAL NORMAL, EUVOLEMICA

Es la disnatremia más común, encontrada en los

hospitales. Al examen físico, no se encuentran signos de aumento del sodio corporal, ni edemas. Esto puede ser ocasionado por

- Deficiencia de glucocorticoides
- Insuficiencia adrenal primaria y secundaria
- Hipotiroidismo
- Estrés
- Drogas
- Síndrome de secreción inapropiado de hormona antidiurética SIADH.

La deficiencia de mineralocorticoides, se caracteriza por una hiponatremia, con contracción del volumen extracelular, con un sodio urinario mayor de 20 mmol por litro, aumento de urea y creatinina sérica. Es la disminución del volumen extracelular, más que la deficiencia de la hormona per se, la que provee el estímulo, para la elevación de la hormona antidiurética.

En el hipotiroidismo, los pacientes tienen una dificultad en la excreción de agua libre, que puede revertir, con el agregado de hormona tiroidea. El hipotiroidismo esta asociado, con disminución del output cardíaco, de la contractilidad cardíaca y del llenado ventricular. Esto estimula los barorreceptores, que activan la hormona antidiurética, la que esta inapropiadamente elevada, con la consiguiente retención acuosa e hiponatremia.

La hiponatremia, es común en el paciente postquirúrgico, debido a niveles altos circulantes de ADH, y a la infusión de cantidades excesivas de agua, sin electrolitos, por lo que es prohibitivo utilizar en estas situaciones, soluciones salinas hipotónicas o dextrosa al 5 % en agua.(5)

Las Drogas que inducen a Hiponatremia, actúan por los siguientes mecanismos

Análogos de la ADH

- desmopresina

Elevación de agonistas de la ADH

- Fluoxetina,
- Aloperidol,
- Amitriptilina
- Anfetaminas
- Anticancerosos. vincristina y vinblastina,
- Ciclofosfamida en altas dosis
- Vasopresina endovenosa

SINDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA (SIHAD)

Es la causa de hiponatremia, más frecuente, en-

contrada en el hospital y el diagnóstico se realiza sobretodo por exclusión. Defectos en la osmoregulación de la secreción plasmática de antidiurética, llevan a una concentración de orina que es inapropiada para el grado de hipotonicidad (3).

Las etiología más comunes son:

- Enfermedades malignas
- Enfermedades pulmonares
- Desórdenes de SNC (hemorragias y traumas)

• Cánceres como el de pequeñas células de pulmón, duodeno, páncreas, y neuroblastoma olfatorio.

Criterios diagnósticos del SIADH

• La osmolaridad efectiva de los líquidos extracelulares (LEC) es menor de 270 mosmol/ kg/ agua.

• Concentración urinaria inapropiada (más de 100 mosmol/ kg)

• Euvolemia clínica

• Ausencia de insuficiencia renal, adrenal, tiroidea, pituitaria o uso de diuréticos

• Niveles de nitrógeno ureico en sangre, menor a 10 ng/dl, y ácido úrico menor a 4 mg/dl.

• Test de sobrecarga de agua anormal (inhabilidad para excretar al menos el 90% de los 20 mililitros/ kg de sobrecarga acuosa, en cuatro horas y /o falla para diluir la osmolaridad urinaria por debajo de 100 miliosmol/ kg.

• Niveles de ADH, en plasma inapropiadamente elevados en relación a la osmolaridad plasmática.

• Corrección no significativa del [Na] plasmático, con la expansión de volumen, pero mejoría, luego de la restricción de fluidos.

Un gusto desagradable persistente (disgeusia) puede ser el único síntoma del SIADH.

HIPONATREMIA CON INCREMENTO DEL Na+ CORPORAL TOTAL (HIPERVOLÉMICA)

El Na corporal total está aumentado, pero el agua corporal total, lo está aún más, por lo que se produce hiponatremia, en situaciones clínicas como:

- Síndrome Nefrótico
- Fallo Renal
- Insuficiencia Cardíaca
- Insuficiencia Hepática

En la Cirrosis Hepática y en el Fallo Cardíaco Congestivo, la disminución de la llegada de solutos, a los sitios de dilución, la caída del FG, y el aumento de la AVP, pueden disminuir la capaci-

GUÍAS CLÍNICAS

dad máxima para excretar el agua.
MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA HIPONATREMIA

Dependen de los niveles de hiponatremia (figura 3) y de la velocidad en la cual se desarrollan. Por encima de 125 mmol/L, los síntomas son raros; en el rango de 125-130 predominan las manifestaciones gastrointestinales, y cuando el Na es menor de 125 las neuropsiquiátricas. Los casos fatales en pacientes con hiponatremia sintomática severa no tratada, son altos.

Síntomas: náuseas, vómitos, debilidad muscular, dolor de cabeza, letargia, psicosis, edema cerebral, aumento de la presión intracerebral y depresión respiratoria.



Fig.3

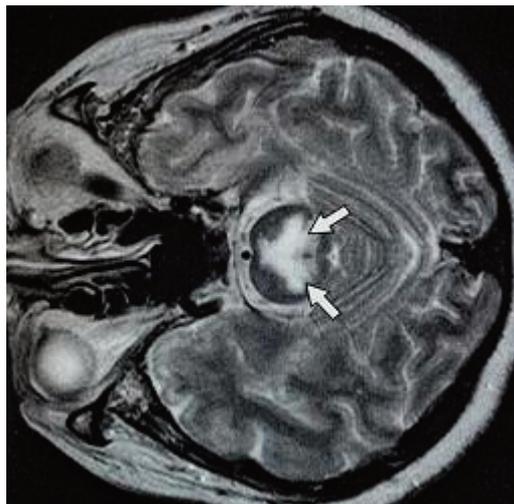
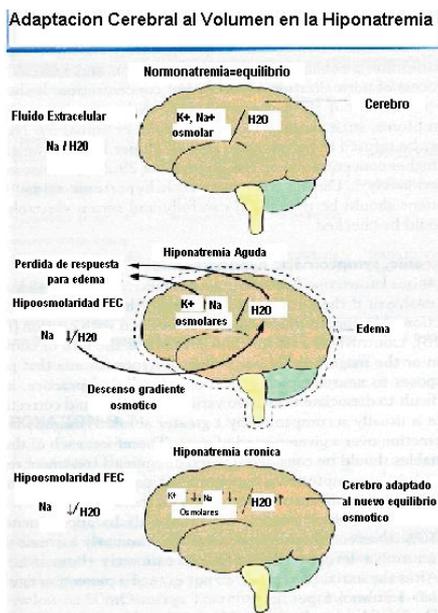


Figura 4 y 5

La disminución en la osmolaridad extracelular, causa un movimiento del agua dentro de las células, incrementando el volumen intracelular y causando edema tisular. Esto mismo ocurre a nivel cerebral, con aumento de la presión intracraneal. En la etapa temprana de la hiponatremia (una a tres horas), el volumen extracelular corporal total disminuye, por el pasaje de líquido dentro del sistema nervioso central, lo que es shunteado hacia la circulación sistémica. El cerebro se adapta, por pérdida de potasio celular y de solutos orgánicos, lo que tiende a disminuir la osmolaridad, sin una ganancia sustancial de agua. Si la hiponatremia persiste, otras sustancias osmóticas como la fosfocreatina, mioinositol, aminoácidos (glutamina y taurina) se pierden, disminuyendo de esta manera el edema cerebral. En los pacientes donde falla esta respuesta adaptativa, se desarrolla edema cerebral, cuando comienza la hiponatremia. Los que tienen una buena respuesta adaptativa también pueden sufrir el síndrome de desmielinización, si la hiponatremia es corregida rápidamente, o si es muy severa. Algunos pacientes, como mujeres menstruantes, psiquiátricos, con polidipsia, con diuréticos tiazídicos, tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones neurológicas. En la mujer, en edad fértil, los estrógenos y la progesterona, inhiben la bomba

sodio potasio ATP asa, que desempeña un papel muy importante en la salida del sodio de la célula. Estas hormonas aumentan la ADH, lo que favorece la retención de agua e hiponatremia. La ADH tiene efectos a nivel cerebral, facilitando el paso del agua al cerebro, impidiendo una regulación adecuada del volumen cerebral. Los andrógenos en cambio, podrían favorecer los mecanismos de adaptación de la hiponatremia.(11)

La hipoxemia, de cualquier causa, produce aumento del daño cerebral. Los pacientes con una PO₂ menor a 70 mmHg, disminuyen la actividad de la bomba sodio-potasio ATP asa y por lo tanto la capacidad para excretar el sodio intracelular. La morbi-mortalidad en este grupo es elevada.

La deficiencia de tiamina, también disminuye la capacidad del cerebro, para adaptarse a los cambios del sodio. La disminución en la osmolaridad extracelular, causa un movimiento del agua dentro de las células, incrementando el volumen intracelular y causando edema tisular. Esto mismo ocurre a nivel cerebral, con aumento de la presión intracraneal. En la etapa temprana de la hiponatremia (una a tres horas), el volumen extracelular corporal total disminuye, por el pasaje de líquido dentro del sistema nervioso central, lo que es shunteado hacia la circulación sistémica. El cerebro se adapta, por pérdida de potasio celular y de solutos orgánicos, lo que tiende a disminuir la osmolaridad, sin una ganancia sustancial de agua. Si la hiponatremia persiste, otras sustancias osmóticas como la fosfocreatina, mioinositol, aminoácidos (glutamina y taurina) se pierden, disminuyendo de esta manera el edema cerebral. En los pacientes donde falla esta respuesta adaptativa, se desarrolla edema cerebral, cuando comienza la hiponatremia. Los que tienen una buena respuesta adaptativa también pueden sufrir el síndrome de desmielinización, si la hiponatremia es corregida rápidamente, o si es muy severa. Algunos pacientes, como mujeres menstruantes, psiquiátricos, con polidipsia, con

diuréticos tiazídicos, tienen mayor riesgo, de desarrollar lesiones neurológicas. En la mujer, en edad fértil, los estrógenos y la progesterona, inhiben la bomba sodio potasio ATP asa, que desempeña un papel muy importante en la salida del sodio de la célula. Estas hormonas aumentan la ADH, lo que favorece la retención de agua e hiponatremia. La ADH tiene efectos a nivel cerebral, facilitando el paso del agua al cerebro, impidiendo una regulación adecuada del volumen cerebral. Los andrógenos en cambio, podrían favorecer los mecanismos de adaptación de la hiponatremia.(11)

La hipoxemia, de cualquier causa, produce aumento del daño cerebral. Los pacientes con una PO₂ menor a 70 mmHg, disminuyen la actividad de la bomba sodio-potasio ATP asa y por lo tanto la capacidad para excretar el sodio intracelular. La morbi-mortalidad en este grupo es elevada.

La deficiencia de tiamina, también disminuye la capacidad del cerebro, para adaptarse a los cambios del sodio.

TRATAMIENTO DE LAS HIPONATREMIAS

El objetivo es elevar el Na sérico, a razón de 2 mmol/l hora, hasta que los síntomas se resuelvan. No es necesario, una corrección completa del déficit de Na. La solución salina hipertónica, ClNa al 3 %, debe ser infundida a una velocidad de 1 a 2 ml/Kg hora y puede utilizarse un diurético de asa como la furosemida, para aumentar la excreción de agua libre, lo que ayuda al retorno de la normalidad de Na. Una dosis única de 40mg puede ser suficiente. La dosis puede ser duplicada, si la diuresis inducida en las primeras 8 horas es menor del 60% de la diuresis urinaria. Esto puede combinarse con una alta ingesta de Na en la dieta (2 a 3 gr adicionales) .Si hay síntomas neurológicos, el ClNa al 3 %, puede ser infundido a razón de 4 a 6 ml kg hora. Los electrolitos deben ser cuidadosamente monitorizados .Luego de la corrección inicial, la velocidad de corrección no debe exceder 1.0 a 1.5mmol/l hora, o 15 mmol/L en 24 horas. Hay que monitor-

izar la velocidad y el contenido de electrolitos de los fluidos infundidos y de la orina.

Una hiponatremia de 48 hs de evolución, si no es corregida, puede producir daño neurológico, por el edema cerebral. Los pacientes con hiponatremia crónica, pueden sufrir desmielinización osmótica, si la corrección es excesiva, o demasiado rápida.(1)

En la hiponatremia crónica, el agua cerebral está aumentada en un 10%, La clave es incrementar el sodio sérico en un 10 %, o cerca de 10 mmol/l.

La terapia para la hiponatremia hipovolémica es restaurar el VEC, el cual podría remover el estímulo primario no osmótico, que mantiene los altos niveles de AVP . Una solución salina puede ser administrada, con restricción de la ingesta de agua libre.

El tratamiento de la hiponatremia debida a SIADH, consiste en la utilización de Demeclociclina, que inhibe la formación y acción del AMPc, en los túbulos colectores renales. Comienza actuar luego de 3 a 6 días. La dosis utilizada es de 300-900 mg /día, debe ser dada 1 a 2 horas después de las comidas, evitando los antiácidos que contengan Ca+, Mg+y Al. Los efectos colaterales más frecuentes son: la fotosensibilidad en la piel y anormalidades óseas, en especial en los niños. Esta droga se puede utilizar en la insuficiencia cardíaca, pero no en el paciente cirrótico, pues el metabolismo hepático está disminuido .(4-9)

El lithium tiene el mismo efecto, pero es menos usado, por sus efectos colaterales (deterioro de la función renal, toxicidad a nivel del SNC, desórdenes tiroideos). La urea, ha sido propuesta como una terapia alternativa, pero es poco tolerada.

El desarrollo de antagonistas orales activos selectivos, de los receptores renales V2 de la anti-diurética, es una excitante terapéutica. Estas drogas aquaréticas como el Tolvaptan y Lixivaptan, inducen a diuresis acuosa, sin afectar la excreción de urinaria de electrolitos o solutos. Se

los ha utilizado, en patologías como la cirrosis, fallo cardíaco y SIADH, son bien toleradas, el principal efecto colateral es la sed. La combinación de antagonistas V1a, V2, tales como el Conivaptan, están en fase3, y han demostrado resultados prometedores en pacientes con fallo cardíaco , asociado a hiponatremia., en el cual su efecto vasoconstrictor adicional (receptores V1a) ayuda a reducir la resistencia total periférica y aumentar el output cardíaco. El Conivaptan es dado a razón de 20mg EV de carga, en 30 minutos, seguido de 20 a 40 mg de una infusión continua en 24 horas, para un máximo de 4 días.(1-9)

El tratamiento de la hiponatremia hipervolémica, es más difícil, pues requiere el tratamiento del desorden subyacente. En el fallo cardíaco congestivo a pesar de la restricción de Na, la restricción de agua es crítica. Los pacientes refractarios pueden ser tratados con una combinación de un inhibidor de la enzima de conversión y un diurético. El aumento del output cardíaco, lleva a una disminución de los procesos neurohumorales que limitan la excreción de agua .Los diuréticos de asa, disminuyen la acción de la ADH, sobre los túbulos colectores, por lo tanto impiden la reabsorción de agua .La Demeclociclina puede utilizarse en el fallo cardíaco congestivo e hiponatremia. Las tiazidas deben ser evitadas, pues alteran la dilución urinaria empeorando la hiponatremia. La restricción de sal y agua es la principal terapia, igualmente en el paciente cirrótico.(6)

FÓRMULAS PARA CALCULAR EL DÉFICIT DE SODIO Y AGUA

$$\text{Déficit de Sodio (mmol)} = 0.6 \times \text{Peso (kg)} \times (140 - \text{Na Plasmático})$$

$$\text{Déficit de Agua (Litros)} = 0.5 \times \text{Peso (kg)} \times (\text{Na plasmático}$$

140

$$\text{Déficit de Na} = (\text{Na deseado} - \text{Na patológico}) \times \text{Agua Corporal Total} = \text{meq/L}$$

$$\text{ACT (agua corporal total)} = 60 \% \text{ del peso corporal}$$

Ejemplo:

$$(\text{Na deseado} - \text{Na real}) \times \text{ACT} \times \text{Peso}$$
$$\frac{122 - 112}{10} \times 0.6 \times 46 = 276 \text{ meq/L}$$

Volumen Salino a Infundir

$$\text{Déficit de Na} / \text{concentración del suero salino} =$$
$$\frac{276}{154} = 1.79 \text{ L (1790ml)}$$

El suero salino isotónico tiene (154 -158 meq/l)

Tiempo de Infusión

$$(\text{Na deseado} - \text{Na real}) / 0.5 \text{ meq /L/h}$$
$$\frac{122 - 112}{0.5} = 20 \text{ horas}$$

Velocidad de Infusión

$$\text{Volumen} / \text{Tiempo} =$$
$$\frac{1790}{20} = 89.5 \text{ ml/hs (redondeando 90ml/hs)}$$

Con goteo de 7 gotas pasan 20 ml de solución fisiológica, para pasar 90 ml necesitamos un goteo de 31.5 gotas por minuto

Bibliografía

- 1 - Sheldon Chen, Nishan Jalandhara and Daniel Battle. Evaluación and management of hyponatremia : an emerging role for vasopressin receptor antagonists. Nature Clinical Practice Nephrology , February 2007 Vol 3 No 2
- 2 -Suzanne Myers Adler, MD, Joseph G. Verbalis. MD.

Disorders of Body Water Homeostasis in Critical Illness.

Endocrinol Metab Clin N Am 35 (2006) 873-894

3 - Guy Decaux and Wim Musch . Clinical Laboratory Evaluation of the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Clin J Am Soc Nephrol 3 : 1175-1184, 2008.

4 - Jeff M.Sands, MD, and Daniel G. Bichet, MD. Nephrogenic Diabetes Insipidus. Ann Intern. Med 2006; 144: 186-194.

5 - Brown OA (2004). Understanding postoperative hyponatremia..Urol Nurs 24: 197-201.

6 - Juan Carlos Ayus, Steven G. Achinger, Michael L. Moritz. Disnatremias en la unidad de cuidados intensivos .Nefrología Crítica 2008

7 - Bennani SL, Abouqal R, Zeggwagh AA,et al..Incidence, causes and prognostic factors of hyponatremia in intensive care. Rev Med Interne 2003; 24: 224-9

8 - Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia.. Am J Med 2006; 119: S30-5.

9 - Verbalis JG. Vasopresina V2 receptor antagonists. J Mol Endocrinol 2002,29:1-9.

10 - Rebecca M Reynolds, Paul L Padfield, Jonathan R Seckl. Disorders of sodium balance .BMJ 2006; 332:702-5

11 -Rose BD, TW. Clinical Physiology of Acid- Base and Electrolyte Disorders, 5 th ed. Marban 22: 682, 2007