

Objetivo

Realizar una revisión sistemática de la literatura sobre las principales causas de hiponatremia en los pacientes neurológicos y caracterizar los criterios diagnósticos de las mismas.

Metodología

Para la construcción del presente artículo, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica referente a hiponatremia en pacientes neurológicos, en las bases de datos PUBMED y COCHRANE entre los años 2018 y 2021. Cincuenta y tres de los manuscritos incluidos de acuerdo con su validez científica fueron sintetizados en una descripción cualitativa centrada en tres temas principales "hiponatremia", "SIADH" Y "Cerebro Perdedor de Sal" y de esta manera utilizados para la elaboración de la presente revisión sistemática.

Conclusiones

La hiponatremia tiene una incidencia importante en los pacientes neurológicos y tiene un impacto directo sobre la mortalidad, la estadía hospitalaria y los costos, es por esto por lo que el médico tratante debe considerarla durante la hospitalización para poder generar el mejor escenario clínico para el paciente.

En consecuencia, se deben conocer las dos etiologías más frecuentes de hiponatremia en este grupo de pacientes: el SIADH y el CSWS, ya que suelen ser refractarias al tratamiento convencional, su incidencia varía entre los diferentes tipos de trastornos neurológicos más frecuentes, pero es necesario recalcar la gran incidencia que se presenta en la neuro infección.

Aunque los síntomas de la hiponatremia suelen ser los mismos en todos los pacientes con esta entidad, existen datos clínicos que nos permiten diferenciar entre SIADH y CSWS, estos principalmente están asociados a hipovolemia tales como: hipotensión postural, mucosa oral seca y taquicardia. Adicionalmente algunas pruebas de laboratorio como el hematocrito, hemoglobina, albúmina sérica y urea en sangre pueden confirmar deshidratación orientándose a un diagnóstico más específico.

Objective

Conduct a systemic literary review about the hyponatremia (HN) principal cause in neurological patients and characterized the diagnosis criteria on each one.

Methodology

Building up the present article, a systemic literary review was done about the hyponatremia (HN) in neurological patients in the data bases PubMed and Cochrane between the years 2018 and 2021, and 53

manuscripts according with its scientific validity were summed up in a qualitative description centered in three principal subjects: "HN", "SIADH", and "CSWS". Therefore, used for the present systemic review.

Conclusions

The hyponatremia has an important effect in neurological patients and has a direct impact on mortality, long term stays and hospital costs, therefore the health physician must consider it during the hospitalization in order to be able to create the best clinical choice for the patient.

Consequently, it should be known the two most frequent etiologies of hyponatremia in this patient cohort: the SIADH and the CSWS, they are usually refractories to conventional treatment, its incidence varies amongst the most frequent neurological disorder types, but it is important to emphasize the big incidence present in neuro infection.

Although, the hyponatremia symptoms are usually the same in all patients with this entity, there is clinical evidence that allows to distinguish between SIADH and CSWS, which are associated principally to hypovolemia such as: postural hypotension, dry oral mucosa and tachycardia. In addition, some laboratory tests like the hematocrit, hemoglobin, serum albumin and urea in the blood might confirm dehydration, guiding to a better and more specific diagnosis.

Introducción

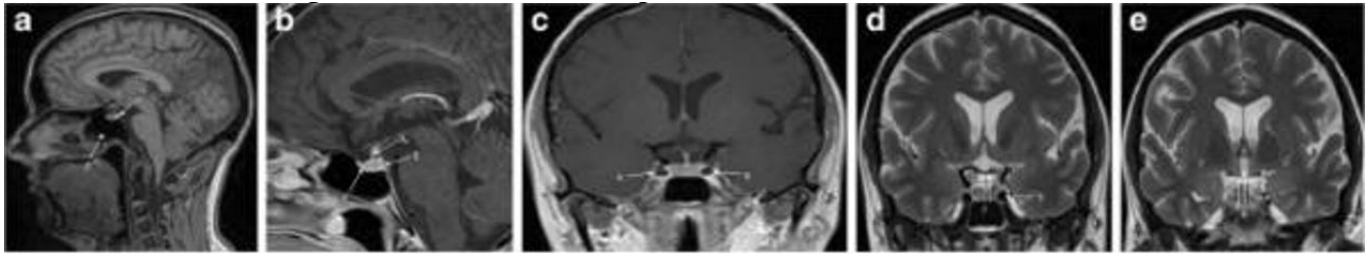
Los trastornos hidroelectrolíticos se presentan con frecuencia en los pacientes hospitalizados ya que los mecanismos homeostáticos que mantienen un adecuado equilibrio hidroelectrolítico se ven vulnerados indistintamente del tipo de patología y en muchas oportunidades requieren de intervención médica para mantenerse normales.(1)

Conviene señalar que estas alteraciones homeostáticas, se presentan en mayor incidencia en los pacientes neurológicos(1), dado que en gran parte, el sistema nervioso central (SNC) es el encargado de mantener un control adecuado de las funciones necesarias para mantener un equilibrio en los diferentes sistemas del cuerpo, es por esto que patologías neurológicas frecuentes como el accidente cerebro vascular (ACV) e inclusive patologías quirúrgicas que comprometan la hipófisis representan un reto clínico, en el cual se debe realizar un seguimiento estrecho de los electrolitos para evitar complicaciones.(1,2,3)

Es por esto por lo que un conocimiento detallado de la fisiología de las principales hormonas involucradas es necesario para entender, diagnosticar y tratar la hiponatremia en este grupo de pacientes.

La función de la hormona antidiurética

La hormona antidiurética (ADH) es sintetizada en un subconjunto de neuronas en los núcleos paraventricular

Figura No 1: Resonancia magnética nuclear de un encéfalo normal

Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Tomita Y, Kurozumi K, Inagaki K, Kameda M, Ishida J, Yasuhara T, et al. *Delayed postoperative hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. Acta Neurochir (Wien).* 2019;161(4):707-15.

y supraóptico del hipotálamo y almacenada y liberada por la hipófisis posterior de acuerdo a estímulos osmóticos, hemodinámicos y no hemodinámicos, un aumento de tan solo 1% de la osmolalidad plasmática conduce a un aumento en la secreción de ADH. Adicionalmente la estimulación hemodinámica se produce cuando los barorreceptores del seno carotídeo, el arco aórtico y las aurículas cardíacas responden a la disminución del volumen sanguíneo efectivo o de la presión arterial, los cuales se activan después de una disminución entre el 5 y el 10% del volumen sanguíneo efectivo.(5,6)

Consecuentemente el aumento de liberación de ADH estimula la reabsorción de agua mediante la unión al receptor de vasopresina 2 (V2R) en la membrana basolateral de la célula principal del conducto colector en el riñón, lo cual conduce a el movimiento de los canales de acuaporina hacia la membrana apical, el efecto de esto es permitir una mayor entrada de agua desde la luz del túbulo renal, lo cual reduce el volumen de orina y aumenta la osmolalidad de la orina. Por lo cual la ADH tiene un papel principal en el desarrollo de la hiponatremia, dado que este electrolito es el principal factor para calcular la osmolalidad.(5)

Hiponatremia

Se define como una concentración sérica de sodio <135 mmol/ L, representa el trastorno hidroelectrolítico más común en los pacientes hospitalizados y como se mencionó anteriormente esta proporción aumenta considerablemente en los pacientes neurológicos llegando inclusive al 50%, lo cual debe llamar la atención del personal que atiende a este tipo de pacientes ya que la hiponatremia se relaciona con aumento de mortalidad, estancia hospitalaria prolongada, readmisión y aumento de costos hospitalarios. (1,3)

Esto quiere decir que tratar la hiponatremia es una prioridad ya que tiene un impacto sobre la mortalidad, y adicionalmente ayuda a reducir los costos hospitalarios (1). En principio esto no tendría por qué presentar mayores complicaciones, más sin embargo cuando la hiponatremia se vuelve persistente, se debe pensar en otras patologías como el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y el cerebro perdedor de sal, dado que estas son las principales causas de hiponatremias refractarias

en pacientes neurológicos. (1,5,6,7)

Por este motivo, el equipo médico que se encarga de pacientes neurológicos debe considerar esta entidad como una complicación frecuente durante la estancia hospitalaria y en adición debe estar preparado para realizar un diagnóstico correcto entre SIADH y CSWS. (1,6,7)

La búsqueda del diagnóstico correcto

Realizar un diagnóstico es un reto que todo médico debe asumir, una labor investigativa en busca de un problema, su etiología y quizás su solución. Indiscutiblemente el paciente neurológico representa un acertijo para el equipo tratante, puesto que el cerebro es uno de los más grandes misterios para las ciencias médicas, a pesar de los grandes avances que se han implementado en las neurociencias durante las últimas décadas.(7)

Por consiguiente, los trastornos neurológicos requieren de un abordaje multidisciplinario que involucre, no solo el sistema nervioso central y periférico sino, adicionalmente los otros sistemas que se ven regulados por el mismo. El daño neuronal tiene efectos secundarios dependientes del área lesionada, e inherentemente esta afectación a la homeostasis requiere de un seguimiento clínico y paraclínico continuo con el fin de identificar las complicaciones asociadas y tratarlas para brindarle las mejores condiciones al paciente.(1,8)

Los trastornos hidroelectrolíticos representan una de las complicaciones más frecuentes en el paciente hospitalizado y adquieren mayor relevancia e incidencia en los pacientes con trastornos neurológicos(1,2), no solo por su impacto en la mortalidad, si no por la necesidad de identificar su etiología para su correcto tratamiento, al revisar la literatura surgen dos entidades que ocupan los primeros puestos en las causas de hiponatremia en pacientes neurológicos: el SIADH y el CSWS.(5,6,9)

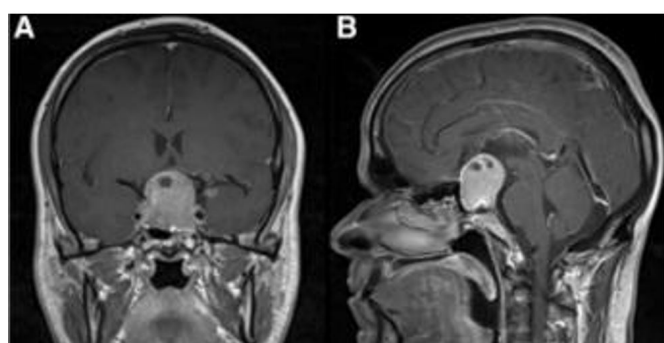
Con base en lo anterior, es importante recalcar que la identificación de la hiponatremia y su tratamiento, deben ir de la mano con una correcta caracterización de su etiología, discriminando entre las dos entidades previamente descritas, por ende conocerlas es el primer paso para el diagnóstico, es por esto que debemos

establecer su incidencia en los trastornos neurológicos más frecuentes como la hemorragia subaracnoidea (HSA), las lesiones cerebrales traumáticas, el accidente cerebrovascular y las infecciones del sistema nervioso central, para adentrarnos en sus criterios diagnósticos, lo cual se pretende en la presente revisión.(1)

El escenario del problema: Los trastornos neurológicos más frecuentes y la hiponatremia

Se ha descrito brevemente la definición teórica de la hiponatremia, pero es necesario conocer su incidencia y etiología más frecuente, en los diferentes trastornos neurológicos a los que se enfrenta el personal asistencial, a continuación se mencionara de manera breve la relación.

Figura No 2: Resonancia magnética nuclear estructuras anatómicas cerebrales en corte coronal y sagital



Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, et al. Neuroimaging of central diabetes insipidus—when, how and findings. *Neuroradiology*. 2018;60(10):995–1012.

Hemorragia subaracnoidea

Se ha documentado la presencia de HN en el 40-57% de los pacientes con HSA, especialmente los que presentaron aneurismas de la circulación anterior en asociación con hidrocefalia, de estos hasta el 40% la desarrollaron dentro de los primeros 3 días posteriores a la hemorragia y un 30% aproximadamente en la primera semana después de la ruptura de la aneurisma, independiente de si recibieron manejo por radiología intervencionista o no.(1,11)

Con base en las consideraciones diagnósticas tratadas previamente, es importante decir que en estos pacientes es de gran relevancia controlar los cambios de sodio de manera intrahospitalaria en la primera semana desde el ingreso. Aunque no está clara la etiología de la HN en pacientes con HSA, se cree que el CSWS es la causa más común, aunque en la literatura existen reportes que mencionan el SIADH como la causa más frecuente, sin embargo se documentó mayormente presencia de CSWS especialmente en pacientes más críticos clasificados por la escala de severidad de *Hunt and Hess*.(11).

Lesión cerebral traumática

La lesión cerebral traumática tiene una alta incidencia de hiponatremia, calculada entre el 13.7 - 51% de los pacientes durante los 3 días y la segunda semana posterior a la lesión, especialmente en los que tienen alto riesgo dado por un aumento de la puntuación en la escala de *Rotterdam*.(12).

Adicionalmente se ha identificado que la presencia de fracturas craneales y una mayor ingesta de líquidos entre el día 1 y 3 día anterior al trauma fueron factores de riesgo importantes para el desarrollo de hiponatremia. Con respecto a la caracterización de las lesiones, la contusión cerebral y el hematoma subdural agudo son los que más se relacionan con hiponatremia, puesto que la contusión cerebral y la inflamación encefálica resultante secundaria al trauma pueden interferir en la función neuroendocrina del hipotálamo y el sistema pituitario resultando en SIADH, CSWS con hiponatremia central. (1,12,13).

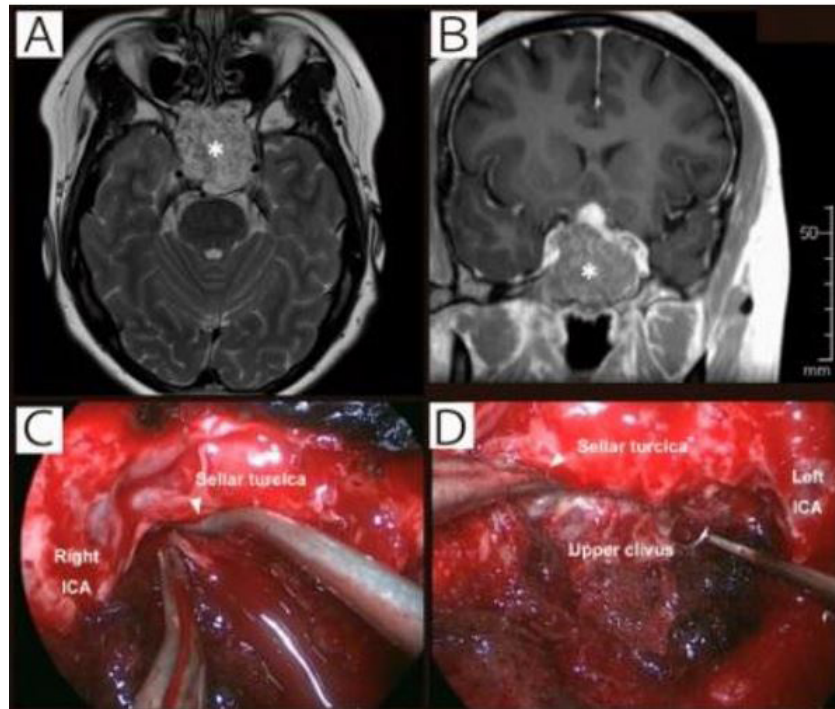
Accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular es la tercera causa más común de morbimortalidad después de la enfermedad coronaria y el cáncer. La hiponatremia en esta patología tiene una incidencia entre el 12 - 43% la cual aumenta en la población geriátrica, la mayoría de los pacientes desarrollan HN en la primera semana posterior a la hemorragia y no hay datos claros con respecto a episodios isquémicos, existe variabilidad en la literatura donde el SIADH y el CSWS son reportados como causa principal. (14,15).

Tumores cerebrales

Las lesiones cerebrales producidas por tumores no se quedan atrás con respecto a las altas tasas de incidencia de HN que han mostrado las otras patologías, ya que se presenta hasta en un 35% de los casos. Los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos son más propensos a desarrollarla, especialmente cuando han sido intervenidos por craneofaringiomas, quiste hendido de *rathke* y presentan enfermedad de *cushing*, suele presentarse entre el 1 y 2 día de posoperatorio y existe un mayor riesgo cuando el tiempo quirúrgico es prolongado, la edad es mayor de 60 años o el tumor presentaba mayor tamaño.(16,17)

Por otra parte con respecto a la HN tardía la cual se presenta entre el 4 y 10 día del postoperatorio, se encontró una incidencia de hasta el 26% en pacientes con tumores hipofisarios no funcionantes que se sometieron a cirugía endoscópica transesfenoidal (18,19,20). Adicionalmente se encontró que existía una mayor relación entre el SIADH y las presentaciones tardías de HN, aunque en pacientes pediátricos sometidos a cirugías de tumores intracraneales la causa más frecuente de HN es el CSWS. (16,17,20).

Figura No 3: Resonancia magnética nuclear e imágenes intraoperatorias de cirugía de tumor cerebral

Fuente: Tomada y modificada con fines académicos de Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: a case report. J Med Case Rep [Internet]. 2018;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1678-z>

Infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC)

Las infecciones del sistema nervioso central también presentan una de las más altas incidencias de HN, especialmente la tuberculosis meníngea (TBM) la cual reporta incidencias de hasta el 73%, sin dejar a un lado otras infecciones como la meningitis bacteriana y la aséptica (1,22). Dentro de estas patologías infecciosas complicadas con HN se reporta mayor prevalencia de CSWS que de SIADH, y están asociadas con factores de riesgo tales como deterioro en el *glasgow*, infartos cerebrales, edad <35 años o > 60 años (23).

La caracterización de la hiponatremia: Síndrome de Secreción Inadecuada de Hormona Antidiurética (SIADH) y el Cerebro Perdedor de Sal (CSWS)

En primera instancia se debe tener presente que las manifestaciones clínicas de la hiponatremia independientemente de su etiología suelen ser las mismas, desde la ausencia de síntomas hasta deterioro neurológico grave asociado a calambres musculares, convulsiones, coma e inclusive la muerte, por ende debemos profundizar en otros factores como el volumen extracelular y la excreción urinaria de sodio que nos orienten para la adecuada caracterización de cada paciente, puesto que ambos síndromes presentan una osmolalidad sérica baja y un aumento de sodio y osmolaridad urinaria consecuente (1,2,5,6,9,24).

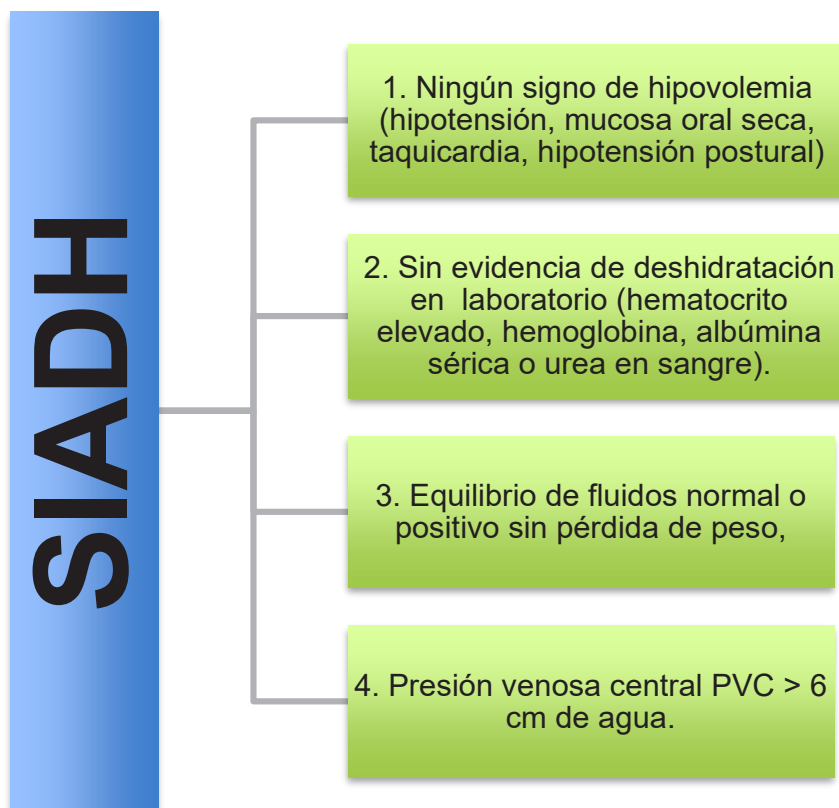
En estudios previos se ha identificado que tan solo en

el 21% de los pacientes neurológicos con hiponatremia, se han solicitado los laboratorios necesarios para el diagnóstico etiológico y a pesar de ello solo la mitad de los médicos realizan un diagnóstico correcto aun con los paraclínicos necesarios disponibles. Conviene destacar que los principios del tratamiento en el SIADH y el CSWS son contrarios, razón por la cual no se debe despreciar la necesidad de identificar cualquiera de estos síndromes en el contexto de hiponatremias refractarias.(1,25)

En primer lugar el SIADH fue identificado en pacientes con carcinoma broncogénico de pulmón en 1957 y se caracterizó por hiponatremia, alta osmolalidad urinaria y orina concentrada inapropiada en ausencia de otras causas de HN, de allí se llevó a caracterizar a estos pacientes y a identificar que la hiponatremia resultante es a causa de la retención de agua debido a la desregulada liberación de hormona antidiurética(1,5,26). Actualmente contamos con los criterios diagnósticos de cabecera MISRA 2016, donde son necesarios por lo menos dos de los siguientes criterios para diagnosticar este síndrome: 1. ningún signo de hipovolemia (hipotensión, mucosa oral seca, taquicardia, hipotensión postural) 2. sin evidencia de laboratorio de deshidratación (hematocrito elevado, hemoglobina, albúmina sérica o urea en sangre), 3. equilibrio de fluidos normal o positivo sin pérdida de peso, 4. presión venosa central PVC > 6 cm de agua. (1).

Por otro lado el CSWS descrito en principio en 1950 como causa importante de HN en pacientes con daño neurológico, se logró diferenciar posteriormente en

Figura No 4: Criterios diagnósticos de MISRA 2016 para SIADH.



Fuente: Elaboración propia de los autores con fines académicos.

1981 del SIADH dados los cambios que se presentaban en el volumen sanguíneo reflejados en una disminución significativa para el CSWS, asociado a un equilibrio de sodio negativo y el consecuente agotamiento de volumen, aunque su fisiopatología no es clara se cree que el sistema nervioso simpático juega un papel importante, considerando que la entrada de los nervios simpáticos en el aparato yuxtglomerular puede reducir la reabsorción de sodio, urato y agua en el túbulo proximal y paralelamente disminuir la liberación de renina y aldosterona. (1,27,28,29)

De ahí que se hayan planteado múltiples propuestas para el diagnóstico de este síndrome, donde inclusive se han realizado estudios que involucran factores natriuréticos como el péptido natriurético auricular (NAP) y el péptido natriurético cerebral (BNP) - por sus siglas en inglés *Brain Natriuretic Peptide*, como factores involucrados en el desarrollo de CSWS, lo cual no es del todo descabellado considerando que esta entidad maneja una disminución del volumen extracelular considerable con respecto al SIADH y a saber estos factores se encuentran relacionados con un aumento en la excreción de sodio y volumen de orina lo cual tendría relación directa con el volumen circulante. (1,29,30,31)

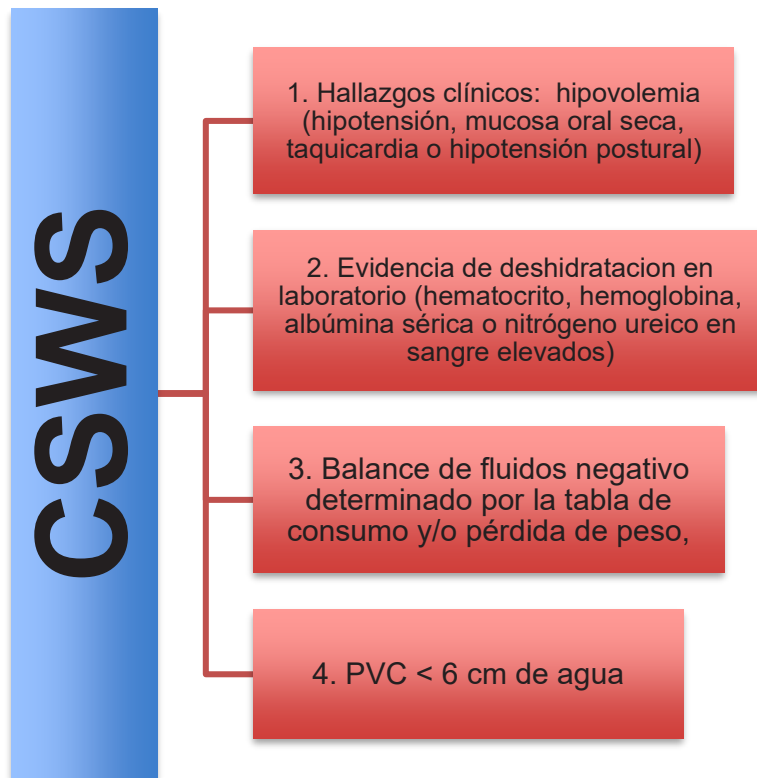
Con respecto al diagnóstico de CSWS debemos considerar la medición temprana de sodio en orina y una documentación detallada de la producción de orina durante el desarrollo de HN en los pacientes neurológicos hospitalizados, dado que esta información

es de gran utilidad para la diferenciación de los dos síndromes en cuestión, más sin embargo el CSWS cuenta con criterios diagnósticos similares pero contrarios al SIADH, se necesitan por lo menos dos de los siguientes para realizar el diagnóstico en pacientes con HN: 1. hallazgos clínicos de hipovolemia como hipotensión, mucosa oral seca, taquicardia o hipotensión postural, 2. evidencia de laboratorio de deshidratación como hematocrito, hemoglobina, albúmina sérica o nitrógeno ureico en sangre elevados, 3. balance de fluidos negativo determinado por la tabla de consumo y/o pérdida de peso, 4. PVC < 6 cm de agua. (1)

La clínica sobre el laboratorio: más allá del sodio sérico

Es de gran importancia diferenciar entre SIADH y CSWS dependiendo del contexto del paciente, ya que existe una gran similitud clínica entre ambos síndromes, ambos están relacionados con trastornos neurológicos, hiponatremia, orina concentrada y alto contenido de sodio urinario, junto con gran aumento del volumen urinario, se han implementado técnicas muy precisas para calcularlo como la dilución de radioisótopos para evaluar el volumen sanguíneo, más sin embargo no se encuentran ampliamente disponibles, razón por la cual se utilizan estimaciones del volumen tales como síntomas de hipotensión postural, aumento de la frecuencia cardíaca, sequedad de la mucosa oral, las cuales pueden ser de gran utilidad para diagnosticar CSWS (1), sin embargo estos factores pueden verse afectados por la

Figura 5: Criterios diagnósticos de MISRA 2016 para CSWS.



Fuente: Elaboración propia de los autores con fines académicos.

subjetividad del examinador y si se trata de pacientes neurocríticos estos se encuentran monitorizados continuamente y los líquidos reemplazados de acuerdo a sus pérdidas razón por la cual no se debe descartar CSWS en ausencia de los síntomas de hipovolemia. (1,5)

Es importante determinar si existe un verdadero déficit de sodio en la circulación, dado que los pacientes con CSWS presentaron una excreción renal excesiva de agua y sodio y por el contrario el SIADH presentó mayor retención de agua por el riñón sin una pérdida excesiva de sodio. Dado el contexto anterior es necesario resaltar el papel que tiene la cuantificación temprana del volumen de orina y la concentración de sodio en la orina para establecer rápidamente el diagnóstico correcto, los pacientes con CSWS manifestaron un volumen de orina y excreción de sodio notablemente elevados en comparación con su contraparte. (1,5,7,9,16,22,25).

Conclusiones

La hiponatremia tiene una incidencia importante en los pacientes neurológicos y tiene un impacto directo sobre la mortalidad, la estadía hospitalaria y los costos, es por esto por lo que el médico tratante debe considerarla durante la hospitalización para poder generar el mejor escenario clínico para el paciente. (1,5)

En consecuencia se deben conocer las dos etiologías más frecuentes de hiponatremia en este grupo de pacientes: el SIADH y el CSWS, ya que suelen

ser refractarias al tratamiento convencional, su incidencia varía entre los diferentes tipos de trastornos neurológicos más frecuentes, pero es necesario recalcar la gran incidencia que se presenta en la neuroinfección. (22,23)

Aunque los síntomas de la hiponatremia suelen ser los mismos en todos los pacientes con esta entidad, existen datos clínicos que nos permiten diferenciar entre SIADH y CSWS, estos principalmente están asociados a hipovolemia tales como: hipotensión postural, mucosa oral seca y taquicardia. Adicionalmente algunas pruebas de laboratorio como el hematocrito, hemoglobina, albúmina sérica y urea en sangre pueden confirmar deshidratación orientándome a un diagnóstico más específico. (1,5).

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés (es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. Cui H, He G, Yang S, Lv Y, Jiang Z, Gang X, et al. Inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt-wasting syndromes in neurological patients. *Front Neurosci*. 2019;13:1170.
2. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Determining fractional urate excretion rates in hyponatremic conditions and improved methods to distinguish cerebral/renal salt wasting from the syndrome of appropriate secretion of antidiuretic hormone. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:319.
3. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. Evolution and evolving resolution of controversy over existence and prevalence of cerebral/renal salt wasting. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020;29(2):213-20.
4. Tomita Y, Kurozumi K, Inagaki K, Kameda M, Ishida J, Yasuhara T, et al. Delayed postoperative hyponatremia after endoscopic transsphenoidal surgery for pituitary adenoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019;161(4):707-15.
5. Harrois A, Anstey JR. Diabetes insipidus and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2019;35(2):187-200.
6. Gemcioglu E, Karabuga B, Ercan A, Erden A. A case of inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome associated with COVID-19 pneumonia. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020;16(1):110-1.
7. Verbalis JG. The curious story of cerebral salt wasting: Fact or fiction?: Fact or fiction? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2020;15(11):1666-8.
8. Blazin T, Prajapati D, Mohammed LLM, Dhavale M, Abdelaal MK, Alam ABMN, et al. Hypothalamic-pituitary axis dysfunction, central diabetes insipidus, and syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as the first clinical presentation of neurosarcoidosis: Why early diagnosis and treatment is important? *Cureus*. 2020;12(11):e11481.
9. Woudstra J, de Boer MP, Hempenius L, van Roon EN. Urea for hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Neth J Med*. 2020;78(3):125-31.
10. Adams NC, Farrell TP, O'Shea A, O'Hare A, Thornton J, Power S, et al. Neuroimaging of central diabetes insipidus-when, how and findings. *Neuroradiology*. 2018;60(10):995-1012.
11. Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and treatment of hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage: A systematic review. *World Neurosurg*. 2018;109:222-9.
12. van der Voort S, de Graaf J, de Blok K, Sekkat M. Persevering syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion after traumatic brain injury. *Neth J Med*. 2020;78(5):290-3.
13. Tudor RM, Thompson CJ. Posterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury: review. *Pituitary*. 2019;22(3):296-304.
14. Liamis G, Barkas F, Megapanou E, Christopoulou E, Makri A, Makaritsis K, et al. Hyponatremia in acute stroke patients: Pathophysiology, clinical significance, and management options. *Eur Neurol*. 2019;82(1-3):32-40.
15. Shima S, Niimi Y, Moteki Y, Takahashi O, Sato S, Inoue T, et al. Prognostic significance of hyponatremia in acute stroke: A systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2020;49(5):531-9.
16. Berardi R, Mastroianni C, Lo Russo G, Buosi R, Santini D, Montanino A, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in cancer patients: results of the first multicenter Italian study. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1758835919877725.
17. Orlik L, Venzin R, Fehr T, Hohloch K. Cerebral salt wasting in a patient with myeloproliferative neoplasm. *BMC Neurol*. 2019;19(1):169.
18. Lobatto DJ, de Vries F, Zamanipoor Najafabadi AH, Pereira AM, Peul WC, Vliet Vlieland TPM, et al. Preoperative risk factors for postoperative complications in endoscopic pituitary surgery: a systematic review. *Pituitary*. 2018;21(1):84-97.
19. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, Fazeli PK, Mallea-Gil SM, Gurnell M, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. *Pituitary*. 2020;23(4):327-37.
20. Hayashi Y, Aida Y, Sasagawa Y, Oishi M, Kita D, Tachibana O, et al. Delayed occurrence of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery with radiologic evaluation of the pituitary stalk on magnetic resonance imaging. *World Neurosurg*. 2018;110:e1072-7.
21. Costa MM, Esteves C, Castedo JL, Pereira J, Carvalho D. A challenging coexistence of central diabetes insipidus and cerebral salt wasting syndrome: a case report. *J Med Case Rep [Internet]*. 2018;12(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13256-018-1678-z>
22. Misra UK, Kalita J, Kumar M, Neyaz Z. Hypovolemia due to cerebral salt wasting may contribute to stroke in tuberculous meningitis. *QJM*. 2018;111(7):455-60.
23. Misra UK, Kalita J, Kumar M. Safety and efficacy of fludrocortisone in the treatment of cerebral salt wasting in patients with tuberculous meningitis: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(11):1383-91.
24. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;91(1):22-32.
25. Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawachi R, Ogawa K, Mitsui A, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019;20(1):1470320319834409.
26. Martín FJM, Fernández MG, González MC, Escudero JCM.

- Urea treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion secondary to amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2020;7(4):001444.
27. Azakami K, Miyazaki M. A case of cerebral salt wasting syndrome caused by minor head injury. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2019;56(1):67-73.
 28. Soundararajan S, Viswanathan S, Jain D, Krishnamurthy V, Gayathri MS. Acute parkinsonism and cerebral salt-wasting-related hyponatremia in scrub typhus. *Cureus*. 2020;12(1):e6706.
 29. Junhai Z, Jing Y, Li L. Cerebral salt-wasting syndrome in a critically ill patient: An easily neglected syndrome in Intensive Care Unit (ICU). *J Natl Med Assoc*. 2020;112(3):258-61.
 30. Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N. High prevalence of renal salt wasting without cerebral disease as cause of hyponatremia in general medical wards. *Am J Med Sci*. 2018;356(1):15-22.
 31. Papadimitriou DT, Spiteri A, Attilakos A, Papadimitriou A. Cerebral salt wasting complicated by central diabetes insipidus and growth hormone deficiency. *Indian J Pediatr*. 2018;85(7):580-1.
 32. Refardt J. Diagnosis and differential diagnosis of diabetes insipidus: Update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101398.
 33. Rivkees SA. Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting: the common, uncommon, and misnamed. *Curr Opin Pediatr*. 2008;20(4):448-52.
 34. Moritz ML. Syndrome of inappropriate antidiuresis. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):209-26.
 35. Hussain NS, Piper M, Ludlam WG, Ludlam WH, Fuller CJ, Mayberg MR. Delayed postoperative hyponatremia after transsphenoidal surgery: prevalence and associated factors: Clinical article. *J Neurosurg*. 2013;119(6):1453-60.
 36. Burke WT, Cote DJ, Penn DL, Iuliano S, McMillen K, Laws ER. Diabetes insipidus after endoscopic transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 2020;87(5):949-55.
 37. Taylor SL, Tyrrell JB, Wilson CB. Delayed onset of hyponatremia after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Neurosurgery*. 1995;37(4):649-53; discussion 653-4.
 38. Zhu J, Wang Z, Zhang Y, Liu J, Li X, Deng K, et al. Suprasellar pituitary adenomas: a 10-year experience in a single tertiary medical center and a literature review. *Pituitary*. 2020;23(4):367-80.
 39. Patti G, Ibba A, Morana G, Napoli F, Fava D, di Iorgi N, et al. Central diabetes insipidus in children: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101440.
 40. Christ-Crain M, Bichet DG, Fenske WK, Goldman MB, Rittig S, Verbalis JG, et al. Diabetes insipidus. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):54.
 41. Morris A. New test for diabetes insipidus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(10):564-5.
 42. Levy M, Prentice M, Wass J. Diabetes insipidus. *BMJ*. 2019;364:1321.
 43. Weiner A, Vuguin P. Diabetes insipidus. *Pediatr Rev*. 2020;41(2):96-9.
 44. Ananthakrishnan S. Gestational diabetes insipidus: Diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101384.
 45. Kavanagh C, Uy NS. Nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):227-34.
 46. Chong PL, Pisharam J, Abdullah A, Chong VH. Gestational diabetes insipidus. *QJM*. 2019;112(2):123-4.
 47. Fenske W, Refardt J, Chifu I, Schnyder I, Winzeler B, Drummond J, et al. A copeptin-based approach in the diagnosis of diabetes insipidus. *N Engl J Med*. 2018;379(5):428-39.
 48. Garrahy A, Moran C, Thompson CJ. Diagnosis and management of central diabetes insipidus in adults: XXXX. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(1):23-30.
 49. Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020;34(5):101385.
 50. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Diabetes insipidus: An update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):517-31.
 51. Hasegawa H, Shin M, Makita N, Shinya Y, Kondo K, Saito N. Delayed postoperative hyponatremia following endoscopic transsphenoidal surgery for non-adenomatous parasellar tumors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3849.
 52. Dove Press. Dove medical Press - open access publisher of Medical Journals [Internet]. Dovepress.com. [cited 2021 May 25]. Available from: <https://www.dovepress.com/>
 53. American academy of pediatrics [Internet]. Aappublications.org. [cited 2021 May 25]. Available from: <http://pedsinreview.aappublications.org/>