



## REVISIÓN BREVE

# La urea en el manejo del síndrome de secreción inadecuada de la ADH: una revisión sistemática de la literatura



Oriol de Solà-Morales<sup>a,b,\*</sup> y Maribel Riera<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Institut Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV), Reus, España

<sup>b</sup> Health Institute for Technology Transfer (HITT), Barcelona, España

Recibido el 26 de enero de 2014; aceptado el 15 de abril de 2014

Disponible en Internet el 19 de junio de 2014

### PALABRAS CLAVE

Urea;  
Síndrome secreción  
inadecuada hormona  
antidiurética;  
Hiponatremia;  
Revisión sistemática

### KEYWORDS

Urea;  
Syndrome of  
inappropriate  
secretion of  
antidiuretic hormone;  
Hyponatremia;  
Systematic review

**Resumen** Recientemente se ha propuesto el uso de la urea como tratamiento complementario en el síndrome de secreción inadecuada de la ADH (SIADH). El objetivo del estudio es realizar una revisión de los niveles de evidencia de la urea en el tratamiento de la hiponatremia asociado al SIADH. Se realizó una revisión sistemática de la evidencia a partir de estudios experimentales de acuerdo con la escala propuesta por SIGN. No se encontraron ensayos clínicos. Los 6 estudios analizados presentan carencias metodológicas importantes y están muy sujetos a sesgos. En conclusión, no existe evidencia que sustente el uso de la urea en la hiponatremia asociada al SIADH.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Urea for management of the syndrome of inappropriate secretion of ADH: A systematic review

**Abstract** Urea has been recently proposed for the management of hyponatremia linked to the syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH). The objective of the study was to review the levels of evidence for treatment of hyponatremia associated with SIADH with urea. We performed a systematic review of experimental trials and grading according to SIGN. No clinical trials were found. The 6 studies analysed had methodological limitations and were prone to biases. In conclusion, there is no evidence to support the efficacy of urea for the treatment of hyponatremia following SIADH.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [osola@hittinnova.com](mailto:osola@hittinnova.com) (O. de Solà-Morales), [mbel.riera@gmail.com](mailto:mbel.riera@gmail.com) (M. Riera).

La hormona antidiurética (ADH) regula la excreción de agua en los riñones a través de la interacción con 3 tipos de receptores ( $V_{1a}$ ,  $V_{1b}$  y  $V_2$ ). El denominado síndrome de secreción inadecuada de la ADH (SIADH) se caracteriza por unos niveles anormalmente elevados de la ADH, resultando en la reabsorción excesiva de agua, un aumento en la excreción de sodio e hiponatremia<sup>1</sup>. Su etiología es variable, siendo las causas principales del síndrome: algunos trastornos del sistema nervioso central (SNC), tumores por secreción ectópica o algunos fármacos, si bien alrededor de un tercio de los casos son por causa desconocida (SIDAH idiopática)<sup>2,3</sup>. El diagnóstico de SIADH se confirma con la demostración de una elevada osmolalidad en orina junto con una osmolalidad plasmática baja en ausencia de diuréticos.

La hiponatremia secundaria al SIADH es una complicación común y potencialmente letal especialmente en pacientes hospitalizados. Se considera que existe hiponatremia a partir de un nivel de sodio en sangre inferior a 135 mmol/L. Niveles de entre 130-134 mmol/L se consideran hiponatremia leve, entre 120-130 mmol/L se considera hiponatremia moderada, y por debajo de 120 mmol/L se trata de hiponatremia grave. Según su velocidad de instauración se distingue entre hiponatremia aguda (< 48 horas) e hiponatremia crónica (> 48 horas)<sup>4</sup>. Los síntomas ocurren generalmente cuando la hiponatremia es grave, y pueden incluir anorexia, vómitos y confusión, seguidos de convulsiones, coma y muerte<sup>5</sup>.

En la literatura se citan varias modalidades de tratamiento del SIADH agudo y crónico. Si la causa subyacente del SIADH no puede ser corregida, las principales alternativas son la restricción hídrica o la corrección de la hiponatremia a través de la ingesta de sal o tratamiento farmacológico con demeclociclina, litio, urea, fenitoína o vaptanes<sup>6</sup>. La restricción hídrica es la opción terapéutica clásica en el manejo del SIADH, si bien se asocia a un bajo nivel de cumplimiento por lo que frecuentemente se requieren alternativas adicionales<sup>7</sup>.

El tratamiento oral o intravenoso con urea es una alternativa conocida desde hace años en el manejo de la hiponatremia por SIADH, aunque su uso en práctica clínica habitual está poco extendido dada la escasez de evidencias que avalen su eficacia y seguridad en este grupo de pacientes. El escaso volumen de estudios comparativos entre los diferentes tratamientos farmacológicos y el hecho que la evidencia disponible se base en estudios con pocos pacientes o en series de casos dificulta la toma de decisiones en la elección del tratamiento más adecuado en el manejo del SIADH.

Con el objetivo de valorar el grado de evidencia que respalda el uso de la urea en el tratamiento del SIADH y determinar si esta debe ser considerada una alternativa terapéutica válida, se ha llevado a cabo una búsqueda sistemática de la literatura disponible, cuyos resultados se han revisado según criterios objetivos de valoración. El presente informe resume la metodología y resultados obtenidos, así como las conclusiones que se derivan del análisis crítico de los estudios revisados.

## Metodología

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura disponible acerca del manejo del SIADH con urea. Para ello

se consultaron las páginas web de PubMed, Trip Database y Medify (sin restricción temporal). Debido a la escasez de literatura se optó por mantener criterios amplios de descripción y se establecieron los siguientes criterios de búsqueda: («Inappropriate ADH Syndrome» OR «Hyponatremia») AND «Urea/therapeutic use».

Para la inclusión de los artículos en la revisión se establecieron inicialmente los siguientes criterios: que fueran estudios de eficacia y/o seguridad en humanos y que fueran estudios empíricos o analíticos con un nivel de evidencia de entre 1++ y 2- según el criterio del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>8</sup>, es decir, estudios metaanalíticos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios de cohortes o casos y controles.

En un análisis exploratorio se localizaron un total de 112 artículos en PubMed, 26 en Trip Database y 23 en Medify. Veintitrés estudios trataban el tema de discusión; sin embargo, ninguno de los estudios incluía un grupo control, lo que limitó que cumplieran los criterios de inclusión. Para poder avanzar con la revisión, se decidió incluir también todos los estudios observacionales (prospectivos) que se hubieran llevado a cabo con un protocolo de estudio, incluidas las revisiones de historias clínicas (retrospectivas), y en las que se hubieran expresado los resultados con parámetros estadísticos, aunque el hecho de ser estudios no controlados limitara su validez.

Dos evaluadores independientes realizaron la búsqueda y la extracción de datos de los artículos, poniendo en común posteriormente los resultados. Se presentan los resultados de la búsqueda y del nivel de recomendación de la evidencia.

Las revisiones narrativas y los informes de casos se excluyeron de la revisión al presentar un nivel de evidencia inferior a 2.

## Resultados

### Resultados de la búsqueda sistemática

Siete estudios cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Uno de ellos<sup>9</sup> reunía los criterios metodológicos para ser incluido en la revisión, pero fue descartado al incluir pacientes con hiponatremia por diferentes causas, siendo el SIADH una de ellas pero no la única.

De los 6 artículos finalmente incluidos en la revisión, ninguno de ellos reúne las características de un ensayo clínico aleatorizado<sup>10-15</sup>. Un solo artículo<sup>13</sup> es un estudio experimental con comparador activo. En él se comparó la eficacia, tolerabilidad y seguridad del tratamiento con urea respecto al tratamiento con vaptanes. El estudio no se diseñó con 2 brazos paralelos sino que tuvo un solo brazo con periodos de tratamiento secuenciales (un año en tratamiento con vaptanes seguido de 8 días de lavado y un año en tratamiento con urea). Los demás estudios, de tipo observacional, tienen una validez limitada, puesto que en su mayoría son estudios descriptivos basados en revisiones de historias clínicas sin grupo control, por lo que sus conclusiones no están exentas de sesgos.

Los 6 estudios revisados suman un total de 178 pacientes, de los cuales una parte recibieron tratamiento agudo con urea y otros tratamientos crónicos, pero no en todos los casos con un comparador activo. A excepción del estudio

**Tabla 1** Estudios incluidos en la revisión crítica (SIGN)

Referencia	Diseño del estudio, n	Nivel de evidencia
(1) Soupart 2012 <sup>14</sup>	Estudio prospectivo no aleatorizado y sin grupo control n = 13 pacientes (12 finalizaron el estudio) Tratamiento con vaptanes (un año) seguido de tratamiento con urea (un año)	2+
(2) Coussement 2012 <sup>10</sup>	Estudio observacional retrospectivo sin grupo control n = 24 pacientes en tratamiento con urea en unidad de cuidados intensivos	2-
(3) Decaux 2010 <sup>11</sup>	Estudio observacional retrospectivo sin grupo control en 2 grupos de pacientes: n = 50 pacientes con hiponatremia leve tratados con urea n = 35 pacientes con hiponatremia grave tratados con urea y solución salina isotónica	2-
(4) Decaux 1982 <sup>12</sup>	Estudio observacional prospectivo sin grupo control n = 7 pacientes	2-
(5) Decaux 1981 <sup>13</sup>	Estudio observacional prospectivo sin grupo control n = 7 pacientes	2-
(6) Perrakos 2012 <sup>15</sup>	Revisión de 42 casos prospectivos de administración urea en pacientes con SIADH posthemorragia subaracnoidea	2 -

de Decaux et al. 2010, en el que se revisaron las historias clínicas de un total de 85 pacientes, los demás estudios se llevaron a cabo con una n de pacientes muy limitada (entre 7-24).

En la [tabla 1](#) aparece el listado de estudios revisados y su validez (nivel de evidencia). El nivel de evidencia de los estudios sujetos a revisión es baja, situándose principalmente en el nivel 2- de la escala SIGN.

## Síntesis de la evidencia

En la [tabla 2](#) se resumen los principales resultados de los estudios revisados. De su análisis se desprende que el tratamiento con urea se ha evaluado tanto en casos de hiponatremia aguda como crónica. En todos los estudios los pacientes presentaban SIADH de etiologías diversas (asociado a trastornos del SNC, carcinomas o idiopático, entre otras causas).

El estudio de Soupart<sup>13</sup> es el único en el que se trató de establecer diferencias de eficacia entre el tratamiento crónico con urea y un comparador, en este caso satavaptano (n = 10) y tolvaptano (n = 2), agrupados genéricamente bajo el grupo terapéutico vaptanes. Trece pacientes iniciaron el estudio bajo tratamiento con una dosis fija de vaptanes, de los cuales un paciente abandonó el estudio durante el periodo de tratamiento con tolvaptano y fue eliminado del análisis estadístico. Tras un año de tratamiento con vaptanes, los 12 pacientes restantes se sometieron a un lavado de 8 días e iniciaron el tratamiento con urea. Durante el periodo de lavado los pacientes recayeron hasta un nivel de hiponatremia similar al del inicio del estudio. Al final de los 2 periodos anuales, los pacientes habían alcanzado un nivel de sodio en sangre de 135 mEq/L con ambos tipos de tratamiento.

En todos los estudios revisados los pacientes tratados con urea restablecieron el nivel de sodio en un periodo de entre

unas horas y varios días, y la natremia se mantuvo dentro de niveles normales a lo largo del tiempo (nivel de sodio alrededor de 135 mEq/L). Aun así, en el estudio de Decaux<sup>12</sup> que incluyó 7 pacientes con SIADH crónico, se detectó un nivel de respuesta fluctuante entre pacientes (los niveles de sodio a la semana de tratamiento con urea oscilaron entre 132-141 mEq/L), y para un mismo paciente a lo largo del tiempo.

En la mayoría de los estudios la urea se administró en condiciones de práctica clínica habitual, lo cual conllevó diferentes dosis de tratamiento (entre 15-120 g/día), vías de administración (oral, mediante tubo gástrico o intravenosa), periodos de tratamiento distintos (entre varios días y un año) y diversas interacciones con otros tratamientos (restricción hídrica, solución salina, suplementos de sal y medicamentos para la enfermedad subyacente). De la revisión de los estudios no puede extraerse una pauta estándar de tratamiento del SIADH con urea, ni si los resultados obtenidos son atribuibles exclusivamente a esta o a la suma de regímenes a los que se sometió cada paciente en particular.

En este sentido, los autores del estudio de Decaux de 1981<sup>13</sup> relacionaron las fluctuaciones en los resultados observadas en su estudio con el nivel de agua ingerida por los pacientes, lo que podría reflejar que en general los resultados obtenidos por los estudios no están relacionados únicamente con el efecto de la urea. En uno de los estudios<sup>13</sup> se mencionó que el tratamiento de la patología subyacente, en este caso con quimioterapia, alivió el SIADH en 2 de los 4 pacientes con carcinoma, por lo que el tratamiento con urea pudo ser retirado. En el resto de los estudios se denota una falta de información explícita acerca de la coexistencia de tratamientos para las patologías de base o la posible influencia de otros tratamientos en el resultado final.

Se dieron 2 casos de cefalea tras la administración de una dosis, aunque los acontecimientos adversos más frecuentes fueron la hipocalcemia y la hipernatremia. La hipocalcemia

**Tabla 2** Resumen de resultados de los estudios incluidos en la revisión

sRef	Características de los pacientes	Tratamientos y dosis	Tiempo de seguimiento	Nivel basal de sodio	Resultados
(1) Soupart 2012 <sup>14</sup>	Doce pacientes hospitalizados con SIADH crónico de diversa etiología (13 pacientes al inicio del estudio; un paciente abandonó durante el tratamiento con vaptanes)	-Vaptanes (satavaptano 5-50 mg/día, n = 10; tolvaptano 30-60 mg/día, n = 2) -Urea oral 15-30 g/día Se recomendó una ingesta de agua no superior a 1.500-2.000 ml/día	Tratamiento crónico Duración del estudio: 2 años (un año de tratamiento con vaptanes seguido de un año con urea)	Nivel basal: 125 ± 3 mEq/L Nivel a los 8 días de lavado: 126 ± 5 mEq/L	Nivel de natremia tras el periodo con vaptanes: 135 ± 3 mEq/L. Un paciente abandonó el estudio por exceso de sed Nivel de natremia tras el periodo con urea: 135 ± 3 mEq/L). Un paciente presentó hipernatremia sin complicaciones Se observó un aumento significativo del nivel de sodio en sangre desde el segundo día de tratamiento (131,4 ± 3,5 mEq/L, p < 0,001) y el nivel se normalizó al 4.º día de tratamiento (136,2 ± 4,1 mEq/L, p < 0,001).
(2) Coussement 2012 <sup>10</sup>	Veinticuatro pacientes en unidad de cuidados intensivos con SIADH de diversa etiología	ND	Tratamiento agudo	124,8 ± 5,9 mEq/L	I) Aumento del nivel de sodio a los 2 días de tratamiento (135 ± 4 mEq/L, p < 0,001) con ingesta normal de agua (> 2 l/día). Siete pacientes desarrollaron hipernatremia. Seis pacientes recurrieron al parar el tratamiento. II) Aumento del nivel de sodio tras un día de tratamiento (122 ± 4 mEq/L, p < 0,001). No hubo casos de hipernatremia. Siete pacientes presentaron hipocalemia
(3) Decaux 2010 <sup>11</sup>	Pacientes en unidad de cuidados intensivos con hiponatremia euvolémica: I) Cincuenta pacientes con hiponatremia moderada II) Treinta y cinco pacientes con hiponatremia grave	I) Urea oral o en tubo gástrico 15-120 g/día (dosis media 46 ± 25 g/día) II) Urea oral o en tubo gástrico (0,5-1 g/kg/día) junto con solución salina	Tratamiento: I) Duración media 6 días (2-42 días) II) Duración media ND	I) 128 ± 4 mEq/L II) 111 ± 3 mEq/L	La concentración de sodio aumentó hasta un nivel de 126 ± 1,4 mEq/L en 8 horas (p < 0,01), de 130 ± 1,3 mEq/L a las 12 horas (p < 0,01), y de 134,5 ± 1,2 a las 24 horas (p < 0,001) Un paciente reportó cefalea tras una infusión de urea
(4) Decaux1982 <sup>12</sup>	Siete pacientes con hiponatremia grave secundaria a SIADH de diversa etiología	Urea oral o intravenosa 60-90 g/día + Restricción hídrica (500 ml) + Suplementos con sal a demanda	Tratamiento agudo	117 ± 2 mEq/L	

**Tabla 2** (continuación)

sRef	Características de los pacientes	Tratamientos y dosis	Tiempo de seguimiento	Nivel basal de sodio	Resultados
(5) Decaux 1981 <sup>13</sup>	Siete pacientes con SIADH crónico de diversa etiología* intolerantes a la restricción hídrica (nivel de sodio < 125 mEq/L tras 5 días con restricción hídrica) *3 pacientes con trastornos cerebrales, 4 pacientes con carcinoma	Urea oral 30-60 g/día Se recomendó una ingesta de agua no superior a 2l diarios	Tratamiento crónico (10-270 días)	115 ± 6 mEq/L	El tratamiento con quimioterapia alivió el SIADH en 2 de los 4 pacientes con carcinoma, a los que se retiró el tratamiento con urea. El nivel medio de sodio fue de 136 ± 3,5 mEq/L tras una semana de tratamiento (132-141 mEq/L) El nivel de sodio fluctuó a lo largo del tiempo en relación con la ingesta de líquido Sin embargo, los pacientes en tratamiento crónico con urea se mantuvieron libres de síntomas a lo largo del tratamiento un paciente reportó cefalea tras una dosis de urea
(6) Perrakos 2012 <sup>15</sup>	Cuarenta y dos pacientes con antecedente de Hemorragia subaracnoidea que desarrollaron SIDH en un único centro	Urea oral 15-30 mg/6-8 h disuelta en 50 ml agua (max 180 mg/día), hasta conseguir durante > 48 h niveles Na > 135 mEq/l	Tratamiento agudo	139 ± 3 mEq/L	El tratamiento se inició 7 (IQR, 5-10) días después de ingreso, con incrementos de Na plasmático en el primer día de 3 (IQR, 1-6) mEq/L, y un tiempo hasta Na+ > 130 and > 135 mEq/L de un (IQR, 1-2) y 3 (IQR, 2-4) días respectivamente

se mencionó solo en uno de los estudios, si bien con una frecuencia de 7 casos entre los 35 pacientes con SIADH grave del estudio de Decaux de 2010<sup>10</sup>; en este grupo de pacientes se observó también una tendencia a la recurrencia (6 de los 35 pacientes) tras la retirada del tratamiento. La hipernatremia se observó en uno de los 12 pacientes del estudio de Soupart, y en 7 de los 50 pacientes con SIADH moderada del estudio de Decaux de 2010. En general los autores concluyeron que la urea fue bien tolerada y ningún estudio reportó acontecimientos adversos graves; sin embargo, en algunos estudios se da escasa o nula información al respecto, y en los casos en que se hace mención específica los porcentajes de hipocalemia e hipernatremia llegan a alcanzar el 20 y el 14%, respectivamente. En cualquier caso, el número de pacientes y el diseño de los estudios revisados hacen difícil establecer conclusiones sobre la frecuencia y alcance real de dichos acontecimientos adversos.

## Discusión

A pesar de que de manera repetida se ha propuesto el abordaje de la hiponatremia asociada al SIADH con urea, la evidencia que sustenta esta práctica dista mucho de ser convincente. Los estudios son escasos y heterogéneos, lo que provoca que no se pueda establecer una pauta de tratamiento estandarizada a partir de la evidencia disponible. A pesar de la evidencia generada en estudios no controlados, ni el diseño el tamaño muestral de los estudios revisados permite establecer conclusiones ni niveles de recomendación sobre el grado de tolerabilidad de la urea, y son los mismos investigadores los que apuntan en sus discusiones en que tanto la evidencia como la experiencia de uso es limitada y debe ser adecuadamente establecida.

Los datos de eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento con urea no han sido evaluados en ningún estudio clínico aleatorizado, ni siquiera en un estudio de cohortes controlado. La evidencia disponible sobre sus resultados, además de escasa, se basa en descripciones sobre su uso en práctica clínica real o en estudios prospectivos sin grupo control, por lo que el nivel de evidencia de los artículos publicados se sitúa entre el 2- y el 3 según los criterios del SIGN, a excepción de un estudio que podría considerarse 2+.

Debemos por tanto estar de acuerdo con los autores cuando apuntan que la evidencia generada apunta hacia un beneficio, y sin embargo este es variable en cuanto a eficacia y en cuanto al tiempo en el que esto se ha conseguido y la duración del mismo. Desde el punto de vista de la validez de los resultados, constatar también que hay disparidad tanto en los resultados como en la población incluida, lo que en ambos casos dificulta la emisión de recomendaciones con suficiente validez externa.

Se han detectado varias fuentes de confusión que no se describen ni analizan de forma adecuada en los estudios. Estas son: a) la dosis diaria de urea, que en algunos estudios fue bastante variable entre pacientes; b) el tiempo de administración; y c) la interacción de la urea con otros tratamientos con efecto sobre el nivel de sodio, como son el tratamiento de la causa subyacente, la restricción hídrica, la solución salina o los suplementos de sal.

En los 6 estudios incluidos en la revisión el uso de urea se relacionó con un restablecimiento del nivel de sodio. Si

bien estos resultados aportan indicios de la efectividad de la urea en el manejo del SIADH, el diseño general de los estudios es sesgado, lo que dificulta que se puedan establecer relaciones causales claras entre el tratamiento estudiado y el resultado obtenido. Los mismos autores recalcaron en sus conclusiones que los resultados de sus estudios requieren confirmación en ensayos clínicos aleatorizados y controlados. A pesar de que se reporta buena tolerabilidad general, los casos de cefalea, hipocalemia e hipernatremia citados en algunos estudios parecen indicar que el tratamiento no estaría exento de acontecimientos adversos.

Finalmente, podríamos preguntarnos cómo incorporar un complemento nutricional como la urea, y si debería ser incluida o propuesta en guías de tratamiento. En primer lugar, por lo expuesto parece claro que no existe evidencia que permita asegurar la eficacia (efectividad) de dicho tratamiento. Parece claro que existe un vacío legal en el uso de estas sustancias en el tratamiento de enfermedades médicas. Al no estar registradas como fármacos, la legislación en vigor no les es de aplicación, ni en fabricación, ni en dosificación ni en otros aspectos que consideraríamos relevantes en el abordaje de patologías potencialmente letales o que inducen un exceso de mortalidad<sup>16</sup>. Aun estando presente en multitud de tratamientos, la urea per se no tiene reconocido ningún beneficio sanitario de acuerdo con la normativa de la UE<sup>17</sup>, por lo que no se puede hacer promoción de sus beneficios sobre la salud quedando su uso a la discreción de la indicación del facultativo.

## Conclusiones

La revisión crítica de la literatura publicada sobre el manejo de los pacientes con SIADH con urea no permite evidenciar con certeza la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con urea, ya que solo han sido evaluados en estudios clínicos no aleatorizados, con un diseño de los estudios sesgado, y dosis e intervalos de administración variables. No existen estudios que permitan analizar la seguridad del fármaco ni la interacción de la urea con otros tratamientos con y sin efecto sobre el nivel de sodio.

Con la evidencia disponible, su uso en el tratamiento de la hiponatremia asociada al SIADH no debería ser recomendado más allá de las opiniones de «expertos», aun cuando el nivel de evidencia es escaso.

## Conflicto de intereses

OSM ha recibido pagos y becas de numerosas industrias farmacéuticas, incluyendo Otsuka Pharmaceutical, Astellas Pharma y Sanofi-Aventis.

## Bibliografía

1. Adrogue HJ. Hyponatremia. *N Eng J Med.* 2000;342:1581-9.
2. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier RW, Sterns RH. Hyponatremia treatment guidelines 2007: Expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120(11A):S1-21.
3. Anpalahan M. Chronic idiopathic hyponatremia in older people. *J Am Soc Nephrol.* 2006;1154-60.
4. Marco Martínez J. Hiponatremia: clasificación y diagnóstico diferencial. *Endocrinol Nutr.* 2012;57 Supl 22-9.



5. Hannon MJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: Prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:S5–12.
6. Verbalis JG. Managing hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Endocrinol Nutr.* 2010;57 suppl 2:30–40.
7. Miyagawa CI. The pharmacologic management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986;20(7–8):527–31.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network; SIGN 50: A guideline developer's handbook, SIGN Edinburg 2008.
9. Reeder RF, Harbaugh RE. Administration of intravenous urea and normal saline for the treatment of hyponatremia in neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1989;70:201–6.
10. Coussement J, Danguy C, Zouaoui-Boudjeltia K, Defrance P, Bankir L, Biston P, et al. Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea in critically ill patients. *Am J Nephrol.* 2012;35:265–70.
11. Decaux G, Andres C, Gankam Kengne F, Soupart A. Treatment of euvolemic hyponatremia in the intensive care unit by urea. *Critical Care.* 2010;14:R184.
12. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA.* 1982;247:471–4.
13. Decaux G, Genette F. Urea for long-term treatment of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1981;283:1081–3.
14. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decau G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7:742–7.
15. Pierrakos Ch, Taccone FS, Decaux G, Vincent JL, Brimiouille S. Urea for treatment of acute SIADH in patients with subarachnoid hemorrhage: A single-center experience. *Ann Intensive Care.* 2012;2:13.
16. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, Forti G, et al. Moderate hyponatremia is associated with increased risk of mortality: Evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e80451, <http://ec.europa.eu/nuhclaims> acceso 30.12.13.