

# **PROTOCOLO DE MANEJO DE LA HIPONATREMIA EN EL ÁREA DE URGENCIAS**

Hospital Regional Universitario de Málaga

Versión 1.1. Octubre 2016.

# PROTOCOLO DE MANEJO DE LOS PACIENTES CON HIPONATREMIA EN EL ÁREA DE URGENCIAS

Hospital Regional Universitario de Málaga

Versión 1.1. Octubre 2016.

## **Elaboración:**

- Guillermo Ropero Luis (MIR Medicina Interna).

## **Revisión y aprobación:**

- Pedro Rodríguez-Villasonte González (Jefe de Servicio de Urgencias).
- Ricardo Gómez Huelgas (Jefe de Servicio de Medicina Interna).



Este documento se distribuye bajo la [licencia de Creative Commons Reconocimiento-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

# Índice

1. Introducción.....	4
2. Abordaje de la hiponatremia grave.....	8
2.1 Medidas generales.....	9
2.2 Hiponatremia hipovolémica.....	10
2.3 Hiponatremia por potomanía o polidipsia primaria.....	11
2.4 Hiponatremia euvolémica.....	12
2.5 Hiponatremia hipervolémica.....	14
2.6 Medidas correctoras.....	15
3. Abordaje de la hiponatremia leve-moderada.....	16
4. Bibliografía.....	18

## 1. Introducción

La **hiponatremia** se define como la concentración de sodio en plasma ( $\text{Na}_P$ ) inferior a **135 mmol/l**, en presencia de una osmolalidad plasmática efectiva ( $\text{Osm}_P$ ) inferior a 280 mOsm/kg. Se debe **corregir** la cifra de sodio proporcionada por el laboratorio en función de la glucosa y las proteínas totales (Tabla 1).

**Tabla 1. Cálculo rápido de la natremia corregida**

<b>Glucemia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>100-400 mg/dl</u>: Suma 1,6 mmol/l por cada 100.</li> <li>• <u>&gt;400 mg/dl</u>: Suma 4 mmol/l por cada 100.</li> </ul>
<b>Proteínas</b>	Resta 1 mmol/l por cada g/dl por debajo de 8.

La hiponatremia puede clasificarse en función de su tiempo de evolución en aguda y crónica; el límite se establece en **48 horas**. Según su **profundidad** se clasifica en leve ( $\text{Na}_P$  135-130 mmol/l), moderada ( $\text{Na}_P$  129-125 mmol/l) y grave ( $\text{Na}_P$  <125 mmol/l). La exploración física es fundamental para clasificar correctamente a los pacientes según su estado de **volemia** (Tabla 2), que a su vez orientará al diagnóstico etiológico junto con la anamnesis (Tabla 3).

**Tabla 2. Diagnóstico del estado de volemia**

	Hipovolemia	Hipervolemia	Euvolemia
<b>Exploración</b>	PVC / PVY ↓ Tensión ocular ↓ Tensión arterial ↓	PVC / PVY ↔ ↑ Tensión ocular ↓ Edemas, ascitis	PVC / PVY ↔ Tensión ocular ↔ No edemas
<b>Analítica</b>	NaU <30* Creatinina ↑ Urea ↑	NaU <30* Creatinina ↔ ↑ Urea ↔ ↑	NaU >30** Creatinina ↔ ↓ Urea ↔ ↓

\*Puede ser >30 mmol/l en caso de consumo de diuréticos, insuficiencia renal crónica avanzada, alcalosis metabólica u otras pérdidas renales. \*\*Puede ser <30 mmol/l en caso de dietas hiposódicas o intoxicación acuosa.

**Tabla 3. Etiologías más frecuentes en Urgencias**

<b>Hipovolémica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Pérdidas renales</u>: Diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria, hipoaldosteronismo.</li> <li>• <u>Pérdidas extrarrenales</u>: Vómitos, diarrea, tercer espacio, quemaduras.</li> </ul>
<b>Hipervolémica</b>	Insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica
<b>Euvolémica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fármacos</u>: Diuréticos (HCTZ), antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, tramadol.</li> <li>• <u>Neoplasias</u>: Pulmón, hematológicas, CyC.</li> <li>• <u>Patología respiratoria</u>: Neumonía, derrame pleural, tuberculosis, neumopatías intersticiales.</li> <li>• <u>Patología neurológica</u>: Hemorragias, tumores</li> </ul> <p>infecciones, enfermedades degenerativas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Polidipsia, potomanía.</li> <li>• Insuficiencia suprarrenal secundaria.</li> <li>• <u>Otros</u>: Náuseas, dolor, ejercicio físico.</li> </ul>

La afectación neurológica por el edema cerebral secundario al estado hipoosmolar se denomina **encefalopatía hiponatémica**. La gravedad depende de los síntomas y signos, así como de otros procesos subyacentes (Tabla 4).

<b>Tabla 4. Síntomas y signos de encefalopatía hiponatémica</b>		
<b>Leve</b>	<b>Moderada</b>	<b>Grave</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cefalea</li> <li>• Déficit atención</li> <li>• Déficits cognitivos</li> <li>• Trastornos marcha</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Náuseas</li> <li>• Desorientación</li> <li>• Somnolencia</li> <li>• Confusión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estupor</li> <li>• Coma</li> <li>• Convulsiones</li> <li>• Distrés respiratorio</li> </ul>
<p><b>Alto riesgo</b> (aumentar gravedad un escalón):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiponatremia aguda (&lt;48 horas)</li> <li>• Hiponatremia profunda (<math>\text{Na}_p &lt; 120</math> mmol/l)</li> <li>• Hipoxemia (<math>\text{SatO}_2 &lt; 92\%</math>)</li> <li>• Procesos expansivos craneales</li> <li>• Adolescentes, mujeres en edad fértil</li> </ul>		

La corrección demasiado rápida de la natremia puede causar lesiones neurológicas permanentes, siendo la más grave el **síndrome de desmielinización osmótica** (SDO). Para evitarlas no se deben sobrepasar los límites de corrección recomendados (Tabla 5), que dependerán del riesgo de SDO del paciente (Tabla 6). Se deben vigilar estrechamente aquellas situaciones con alto riesgo de hipercorrección (Tabla 6).

**Tabla 5. Objetivos de corrección (mmol/l)**

	<b>6 h</b>	<b>24 h</b>	<b>48 h</b>	<b>General</b>
<b>Bajo riesgo</b>	4-6	6-8 (10-12)	14-16 (18)	8 cada 24 h
<b>Alto riesgo</b>	4-6	4-6 (8)	10-12 (14)	

**Tabla 6. Situaciones de alto riesgo**

<b>Hipercorrección</b>	<b>SDO</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiponatremia profunda (<math>\text{Na}_p &lt; 120</math>)</li> <li>• Hiponatremia hipovolémica</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Potomanía, polidipsia primaria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grave</li> <li>• Hipopotasemia</li> <li>• Hepatopatía grave</li> <li>• Alcoholismo</li> </ul>

## 2. Abordaje de la hiponatremia grave

Lo más importante es evaluar en primer lugar la **clínica neurológica** (Tabla 4), realizar una breve **anamnesis** si es posible, y establecer el estado de **volemia** (Tabla 2). Esta información, junto con la natremia (Tabla 1), será la que determine el tratamiento.

- Si el paciente presenta **encefalopatía hiponatrémica grave** debe iniciarse inmediatamente el tratamiento con cloruro sódico 3% (suero salino hipertónico, SSH) (Algoritmo 1).
- Si el paciente presenta **encefalopatía hiponatrémica leve-moderada** el tratamiento puede demorarse hasta haber realizado la anamnesis y exploración física y tener todas las pruebas complementarias (Tabla 7). La actitud terapéutica dependerá de la sospecha clínica.

**Tabla 7. Pruebas analíticas a solicitar**

Sangre	Orina
Sodio, potasio (magnesio), cloro Creatinina, urea Proteínas totales Osmolalidad Gasometría venosa	Sistemático Sodio, potasio Creatinina Osmolalidad

## 2.1 Medidas generales

- Control de la **diuresis horaria o por turnos**, según el caso.
- **Pulsioximetría** continua. Mantener  $\text{SatO}_2 > 92\%$ .
- Dieta **con sal** adecuada al paciente.
- Permitir la **ingesta libre** de líquidos en caso de hipovolemia, solo **con sed** en caso de euvolemia, o **restringir a 1000 ml** diarios (contando todos los aportes orales y parenterales) en caso de hipervolemia.
- En los pacientes euvolémicos e hipervolémicos priorizar la **ingesta oral o enteral**, evitando los sueros de mantenimiento. La medicación se administrará por vía oral o enteral siempre que sea viable, concentrando la medicación i.v..
- **Antieméticos** (metoclopramida u ondansetrón vía oral o i.v.) si el paciente presenta náuseas o vómitos.
- **Analgésicos** (paracetamol, metamizol, cloruro mórfico) si el paciente presenta dolor, evitando los AINEs y el tramadol.
- Suspender la **medicación no esencial** que pueda estar causando o agravando el cuadro: diuréticos, AINEs, IECA y ARA-II, IBP, antidepresivos, cotrimoxazol, desmopresina.

- En caso de **hipopotasemia leve-moderada** ( $K_P$  2,5-3,5 mmol/l) añadir suplementos de cloruro potásico (KCl) vía oral/enteral 20-40 mmol/6-8 horas (Potasion® 3-4 cápsulas/6-8 horas). En caso de **hipopotasemia grave** ( $K_P$  <2,5 mmol/l) o si el paciente no pudiese tolerar vía oral añadir 80-120 mmol/día repartidos en los sueros.
- Determinar los niveles de magnesio y corregir la **hipomagnesemia** si la hubiese, preferentemente con suplementos orales: Magnesioboi® 1 g (lactato de magnesio) un sobre cada 8 horas (después de las comidas), o Sulmetin® 1,5 g (sulfato de magnesio) una ampolla i.v. cada 12-24 horas.

## 2.2 Hiponatremia hipovolémica

Además de corregir la hiponatremia deberá tratarse la causa subyacente si es posible. El manejo se resume en el Algoritmo 3.

- Indicar las **medidas generales** oportunas (Apartado 2.1).
- Comenzar con una perfusión de **suero salino isotónico 0,9% ± suero glucosado 5%** a ritmo de 250-500 ml/h y ajustar según diuresis y PVC/PVY. En caso de hipovolemia grave iniciar a chorro controlando la PVC/PVY.

- Si hay sospecha de **insuficiencia suprarrenal primaria** (consumo reciente de corticoides, hiperpotasemia, hiperpigmentación): Hidrocortisona 100 mg en bolo i.v. y posteriormente 50 mg cada 8 horas. Extraer una muestra de sangre previa al tratamiento para determinación de cortisol basal.
- Solo si el paciente presenta **clínica grave** estará indicado el uso de SSH 3%. Una vez haya mejorado la clínica se puede iniciar la reposición de fluidos vigilando el ascenso de la natremia.

Los pacientes deben ser reevaluados con frecuencia ya que el riesgo de hipercorrección es elevado. Se deben solicitar controles analíticos cada **6-8 horas** y aplicar medidas correctoras en caso necesario (Apartado 2.6).

### **2.3 Hiponatremia por potomanía o polidipsia primaria**

La sospecha clínica procede de la **anamnesis** (refieren una abundante ingesta hídrica y poliuria franca en los días u horas previos), la **exploración física** (euvoemia clínica) y las **pruebas complementarias** (la osmolalidad urinaria es <100-200 mOsm/kg).

El manejo se resume en el Algoritmo 2.

- Indicar las **medidas generales** oportunas (Apartado 2.1).
- La actitud inicial en pacientes con **clínica leve-moderada** será expectante, estableciendo una restricción líquida parcial (restando 1000-1500 ml a su ingesta diaria previa) y controlando estrechamente la diuresis horaria.
- Solo si el paciente presenta **clínica grave** estará indicado el uso de SSH 3%.

Se deben solicitar controles analíticos cada **6-8 horas** ya que el riesgo de hipercorrección es muy elevado y es posible que haya que aplicar medidas correctoras (Apartado 2.6).

## 2.4 Hiponatremia euvolémica

Además de corregir la hiponatremia deberá tratarse la causa subyacente si es posible.

- Indicar las **medidas generales** oportunas (Apartado 2.1).
- Administrar un bolo de **250 ml de SSH 3% en 30-60 minutos**.
- En caso de **hipopotasemia grave** ( $K_p < 2,5$  mmol/l) añadir 20 mmol de KCl en el vial de 250 ml de SSH 3%.

- Si hay sospecha de **insuficiencia suprarrenal secundaria** (antecedentes de hipopituitarismo, tumores hipofisarios o cirugía transesfenoidal): Hidrocortisona 100 mg en bolo i.v. y posteriormente 50 mg cada 8 horas. Extraer una muestra de sangre previa al tratamiento para determinación de cortisol basal.
- Si hay sospecha de **hipotiroidismo severo**: Levotiroxina 500 mcg en bolo i.v., siempre después de administrar hidrocortisona. Extraer una muestra de sangre previa al tratamiento para determinación de hormonas tiroideas.

Los pacientes con clínica grave deben ser reevaluados a los **30-60 minutos**, o a las **6-8 horas** con clínica leve-moderada.

- Si el ascenso de la natremia ha sido **≤3 mmol/l** o persiste la clínica grave, repetir el bolo de 250 ml de SSH 3% y reevaluar.
- Si el ascenso de la natremia ha sido **4-5 mmol/l** con mejoría de la clínica, administrar un bolo adicional de 100 ml de SSH 3% en 10 minutos e interrumpir el tratamiento. Puede fabricarse añadiendo 13 ml de cloruro sódico 20% a un vial de 100 ml de suero salino isotónico 0,9%.

- Si el ascenso de la natremia ha sido **≥6 mmol/l** interrumpir el tratamiento con SSH 3% y valorar medidas correctoras en caso necesario (Apartado 2.6).

Una vez se interrumpe el tratamiento con SSH 3% no se deben tomar otras medidas encaminadas a subir la natremia hasta pasadas **al menos 24 horas** desde el inicio, por lo que solo se deben mantener las medidas generales.

- Los pacientes con **alto riesgo** de hipercorrección deben ser reevaluados cada 6-8 horas y aplicar medidas correctoras en caso necesario (Apartado 2.6).
- Los pacientes con **bajo riesgo** de hipercorrección pueden ser reevaluados a las 24 horas.

## 2.5 Hiponatremia hipervolémica

Los pacientes con hiponatremia secundaria a insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática o insuficiencia renal crónica avanzada se tratarán según los protocolos correspondientes. En líneas generales para el momento agudo puede seguirse el esquema de tratamiento del Apartado 2.4 añadiendo **diuréticos de asa**.

## 2.6 Medidas correctoras

Las medidas correctoras deben aplicarse cuando se prevee que un paciente va a superar los objetivos en 24 horas con el fin de frenar la subida, o bien cuando ya los ha superado con el fin de bajar la natremia a un nivel seguro. La agresividad del tratamiento dependerá del **riesgo de SDO** (Tabla 6) y de cuánto se haya superado el **objetivo de corrección** (Tabla 5). Los pacientes deben ser reevaluados cada **6-8 horas**. Si se ha utilizado desmopresina se puede administrar **furosemida** 20 mg vía i.v. para frenar el descenso de la natremia una vez alcanzado el objetivo deseado.

**Tabla 8. Medidas en caso de hipercorrección según riesgo de SDO y  $\uparrow$   $\text{Na}_P$  en <24 h**

<p><u>Bajo riesgo</u>: 10-12 mmol/l <u>Alto riesgo</u>: 6-8 mmol/l</p>	<p>Si <math>\text{Osm}_U &lt; 500</math> o diuresis <math>&gt; 2</math> ml/kg/h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG 5% 500 ml en 2 h</li> <li>• Desmopresina 1 <math>\mu</math>g sc</li> </ul>
<p><u>Bajo riesgo</u>: <math>&gt; 12</math> mmol/l <u>Alto riesgo</u>: <math>&gt; 8</math> mmol/l</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SG 5% 1000 ml en 4 h</li> <li>• Si <math>\text{Osm}_U &lt; 500</math> o diuresis <math>&gt; 2</math> ml/kg/h: Desmopresina 1 <math>\mu</math>g sc</li> </ul>

### 3. Abordaje de la hiponatremia leve-moderada

Estos pacientes habitualmente no requieren actuación terapéutica urgente en relación con la hiponatremia, aún así debe hacerse una primera aproximación para orientar la data y la etiología en caso de que no estuviese filiada. Los pacientes con hiponatremia crónica sin causa identificable deben ser estudiados activamente.

- Paciente subsidiario de ingreso: El estudio y el tratamiento específico podrán demorarse hasta su llegada a la planta de hospitalización, salvo que se tomen otras medidas terapéuticas que puedan empeorar la hiponatremia o se prevea una estancia prolongada en el Área de Observación.
- Paciente derivado al alta: Se debe reajustar el tratamiento (ver Tabla 9). Si es necesario se solicitará valoración por el especialista correspondiente. El paciente debe ser derivado para seguimiento a su Médico de Atención Primaria, o bien a las Consultas Externas.

La especialidad de referencia para la valoración de los pacientes con hiponatremia no filiada será **Medicina Interna**.

**Tabla 9. Medidas generales en hiponatremia leve-moderada**

<b>Dieta</b>	Dieta con sal (7-15 g/día) adecuada a las características del paciente. Ingesta de líquidos libre (si hipovolemia) o cuando tenga sed (euvoolemia o hipervolemia).
<b>Dolor</b>	Recomendados: paracetamol, metamizol, oxicodona, morfina, fentanilo. Evitar AINEs y tramadol.
<b>Náuseas, vómitos</b>	Recomendado: metoclopramida (10 mg/8 h).
<b>Hipopotasemia</b>	Cloruro potásico oral (Potasion® 3-4 cápsulas/6-8 h).
<b>Antihipertensivos y diuréticos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>IECA-ARAI</u>: Retirar en caso de hipovolemia o sospecha de SIAD hasta resolución del cuadro. Sustituir por amlodipino (10 mg cada 24 h).</li> <li>• <u>Hidroclorotiazida</u>: Suspender indefinidamente. Sustituir por clortalidona si es necesario un diurético.</li> <li>• <u>Diuréticos de asa</u>: En pacientes con insuficiencia cardíaca recomendar comer con sal (7-10 g/día) al menos 3 horas antes de cada toma. En pacientes con SIAD se pueden asociar furosemida 40 mg o torasemida 10 mg en el almuerzo.</li> <li>• <u>Ahorrradores de potasio</u>: Retirar o reducir dosis en caso de hipopotasemia y/o hipoadosteronismo.</li> </ul>
<b>Otros fármacos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>IBP</u>: Sustituir por ranitidina (300 mg cada 24 h).</li> <li>• <u>Antiepilépticos</u>: Consultar con Neurología.</li> <li>• <u>Antipsicóticos</u>: Consultar con Psiquiatría.</li> <li>• <u>Antidepresivos (ISRS)</u>: Retirar si es posible, sobre todo en pacientes ancianos.</li> <li>• <u>Cotrimoxazol</u>: Valorar retirada si sospecha de hipoadosteronismo. Consultar con especialista.</li> </ul>

## 4. Bibliografía

1. Runkle I, Gomez-Hoyos E, Cuesta-Hernández M, Chafer-Vilaplana J, de Miguel P. Hyponatraemia in older patients: a clinical and practical approach. *Rev Clin Gerontol*. 2015 Feb;25(1):31-52.
2. Verbalis 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 Oct;126(10 Suppl 1):S1-42.
3. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. The treatment of hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Med Clin (Barc)*. 2013 Dec 7;141(11):507.e1,507.e10.
4. Aylwin S, Burst V, Peri A, Runkle I, Thatcher N. 'Dos and don'ts' in the management of hyponatremia. *Curr Med Res Opin*. 2015 Sep;31(9):1755-61.
5. Hew-Butler T, Rosner MH, Fowkes-Godek S, Dugas JP, Hoffman MD, Lewis DP, et al. Statement of the 3rd International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, Carlsbad, California, 2015. *Br J Sports Med*. 2015 Nov;49(22):1432-46.
6. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2014 Feb 25;170(3):G1-47.
7. Ropero Luis G, Abuín Fernández J, Sánchez Torralvo F, et al. Treatment of mild-moderate hyponatraemic encephalopathy with intravenous bolus therapy of 3% hypertonic saline solution: a case series. 18th European Congress of Endocrinology, Munich (Alemania) 28-31 mayo 2016. *Endocrine Abstracts*. 2016; 41: EP758.
8. Ayus JC, Caputo D, Bazerque F, Heguilen R, Gonzalez CD, Moritz ML. Treatment of

hyponatremic encephalopathy with a 3% sodium chloride protocol: a case series. *Am J Kidney Dis.* 2015 Mar;65(3):435-42.

9. Balling L, Gustafsson F, Goetze JP, Dalsgaard M, Nielsen H, Boesgaard S, et al. Hyponatremia at Hospital Admission is a Predictor of Overall Mortality. *Intern Med J.* 2015 Feb;45(2):195-202.

10. Corona G, Giuliani C, Verbalis JG, Forti G, Maggi M, Peri A. Hyponatremia improvement is associated with a reduced risk of mortality: evidence from a meta-analysis. *PLoS One.* 2015 Apr 23;10(4):e0124105.

11. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Colombo GL, Sforza A, Maggi M, Forti G, Peri A. The Economic Burden of Hyponatremia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Med.* 2016 Aug;129(8):823-835.e4.

12. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. *Minerva Endocrinol.* 2014 Mar;39(1):1-12.

13. Mount DB. Clinical manifestations and treatment of hypokalemia in adults. En: *UpToDate*, Forman JP (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Consultado en diciembre 2015).

14. Yu ASL. Evaluation and treatment of hypomagnesemia. En: *UpToDate*, Forman JP (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Consultado en diciembre 2015).

15. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WH, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol.* 2015;65(5):480-92.

16. Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens.* 2014 Sep;27(9):1129-37.

17. Paterna S, Fasullo S, Parrinello G, Cannizzaro S, Basile I, Vitrano G, et al. Short-term effects of hypertonic saline solution in acute heart failure and long-term effects of a moderate sodium restriction in patients with compensated heart failure with New York

Heart Association class III (Class C) (SMAC-HF Study). *Am J Med Sci.* 2011 Jul;342(1):27-37.

18. Gandhi S, Mosleh W, Myers RB. Hypertonic saline with furosemide for the treatment of acute congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014 May 1;173(2):139-45.

19. Ahluwalia V, Heuman DM, Feldman G, Wade JB, Thacker LR, Gavis E, et al. Correction of hyponatraemia improves cognition, quality of life, and brain oedema in cirrhosis. *J Hepatol.* 2015 Jan;62(1):75-82.