

# Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos

Miguel Liern<sup>a</sup> , Florencia Clement<sup>b</sup>, Carolina Niell<sup>b</sup>, Sebastián Castro<sup>b</sup> ,  
Sofía Sánchez Cestona<sup>a</sup> , Daniela Lis<sup>a</sup> , Ignacio Bergadá<sup>b</sup> 

## RESUMEN

Los niños con lesiones selares y/o supraselares pueden presentar diabetes insípida central con posterior secreción inadecuada de hormona antidiurética. Nosotros observamos, en algunos casos, aumento de la incidencia de poliuria, natriuresis e hiponatremia, tríada diagnóstica del síndrome cerebral perdedor de sal.

Aquí comunicamos la evolución de 7 pacientes con antecedentes de daño agudo del sistema nervioso central y diabetes insípida central seguida por síndrome cerebral perdedor de sal.

Como tratamiento aportamos secuencialmente fluidos salinos parenterales, cloruro de sodio oral, desmopresina, mineralocorticoides e incluso tiazidas. Ante la persistencia de poliuria con hiponatremia, agregamos ibuprofeno.

Como resultado de este esquema terapéutico secuencial, este grupo redujo significativamente los valores de diuresis diaria de 10 ml/kg/h a 2 ml/kg/h en un tiempo promedio de 5 días, normalizando también las natremias (de 161 mEq/L a 143 mEq/L) en un tiempo promedio de 9 días. En ningún caso observamos efectos adversos asociados al tratamiento.

**Palabras clave:** *ibuprofeno; poliuria; desequilibrio hidroelectrolítico; síndrome cerebral perdedor de sal; diabetes insípida.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10035>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10035.eng>

**Cómo citar:** Liern M, Clement F, Niell C, Castro S, et al. Uso de ibuprofeno en el tratamiento de pacientes pediátricos con poliuria y disnatremia. Reporte de una serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2023;121(6):e202310035.

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología; <sup>b</sup> Servicio de Endocrinología. Hospital General de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Miguel Liern:** [jliern@yahoo.com](mailto:jliern@yahoo.com)

**Financiamiento:** ninguno.

**Conflicto de intereses:** ninguno que declarar.

**Recibido:** 14-3-2023

**Aceptado:** 11-5-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

La disnatremia representa entre un 25 % y un 30 % de los desórdenes hidroelectrolíticos en pacientes pediátricos internados.<sup>1</sup> Además de la asociación establecida entre la lesión encefálica y la diabetes insípida central (DIC)<sup>2</sup> o la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD),<sup>3</sup> la presencia de patología neuroquirúrgica acompañada de disnatremia con poliuria y pérdida aumentada de sodio urinario puede corresponder a una entidad clínica poco frecuente y no fácilmente diferenciable de la DIC y del SIHAD, llamada síndrome cerebral perdedor de sal (SPS),<sup>4</sup> cuya fisiopatología aún no fue esclarecida en su totalidad.

Sabemos que la natriuresis aumentada en el SPS por arrastre osmótico genera poliuria e hipovolemia, y conduce a la depleción del sodio corporal con signos clínicos de hipovolemia (descenso agudo del peso corporal, hipotensión arterial, taquicardia, sequedad de mucosas) y evidencias bioquímicas de deshidratación, como el aumento del hematocrito y de la uremia. En este contexto, el ibuprofeno, un inhibidor de la ciclooxigenasa (COX)<sup>5</sup> y de la prostaglandina E2 (PGE2),<sup>6,7</sup> ya ha sido empleado anteriormente para reducir la poliuria<sup>8</sup> y, si bien no es una práctica estandarizada por nosotros, lo hemos usado en situaciones puntuales de poliuria y disnatremia (DIC + SPS) de muy complejo manejo. Por lo tanto, el uso de ibuprofeno para el tratamiento de la poliuria en pacientes con hiponatremia se perfila como una opción terapéutica prometedora.

Reportamos al respecto nuestra experiencia en una serie de 7 casos.

## OBJETIVOS

1. Describir en una serie de casos las variaciones del medio interno y de la función renal con el uso del ibuprofeno, en niños poliúricos con enfermedad previa del sistema nervioso central (SNC) asociada a DIC y SPS.
2. Evaluar la aparición de eventos adversos clínicos asociados al uso del ibuprofeno.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Describimos una serie de casos de pacientes con enfermedad del SNC, tratados en el Hospital de General de Niños Ricardo Gutiérrez (Buenos Aires, Argentina), durante el periodo comprendido entre enero y diciembre de 2021.

Todos tenían antecedentes conocidos de patología neuroquirúrgica y presentaron

secuencialmente DIC (definida por poliuria, hipostenuria con densidades urinarias <1,005 e hipernatremia >150 mEq/L,<sup>2</sup> con respuesta positiva a la administración de desmopresina) y SPS (diagnosticado ante la presencia de poliuria osmótica > a 3 ml/kg/h o 90 ml/m<sup>2</sup>/h o 2 L/día, sodio sérico <130 mmol/L, sodio urinario >20 mmol/L, osmolaridad plasmática <280 mOsm/L e inferior a la osmolaridad urinaria).<sup>1</sup>

El total de los pacientes incluidos mostraban filtrado glomerular superior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, tensión arterial media sistodiastólica menor al Pc 95 y concentraciones séricas normales de magnesio, calcio, fósforo y ácido úrico.

Fueron excluidos los pacientes con antecedentes de enfermedad renal tubulointersticial, acidosis tubular renal, tubulopatías complejas (síndrome de Bartter, síndrome de Gittelman, etc.), SIHAD,<sup>3</sup> discrasias sanguíneas (plaquetopenia, tromboastenia, déficit absoluto o funcional de factores de coagulación), gastritis crónica, enfermedad gástrica sangrante e insuficiencia cardíaca.

Los 7 pacientes recibieron un esquema terapéutico secuencial con aportes hídricos correspondientes a la suma del 75 % de sus pérdidas concurrentes por poliuria (diuresis mayor a 2 ml/kg/h) más las pérdidas insensibles; aportes de cloruro de sodio por vía enteral, comenzando con 6 mEq/kg/día fraccionado e incrementando la dosis según requerimientos hasta normalizar la natremia (se evitaron incrementos diarios mayores a 12 mEq/L/día); desmopresina según requerimientos previos al comienzo del SPS (entre 0,05-0,2 mg/día); hidrocortisona (10-40 mg/m<sup>2</sup>/día) o fludrocortisona (0,2 mg/día); tiazidas (1 a 2 mg/kg/día) e ibuprofeno (10 a 30 mg/kg/día) (*Figura 1*).

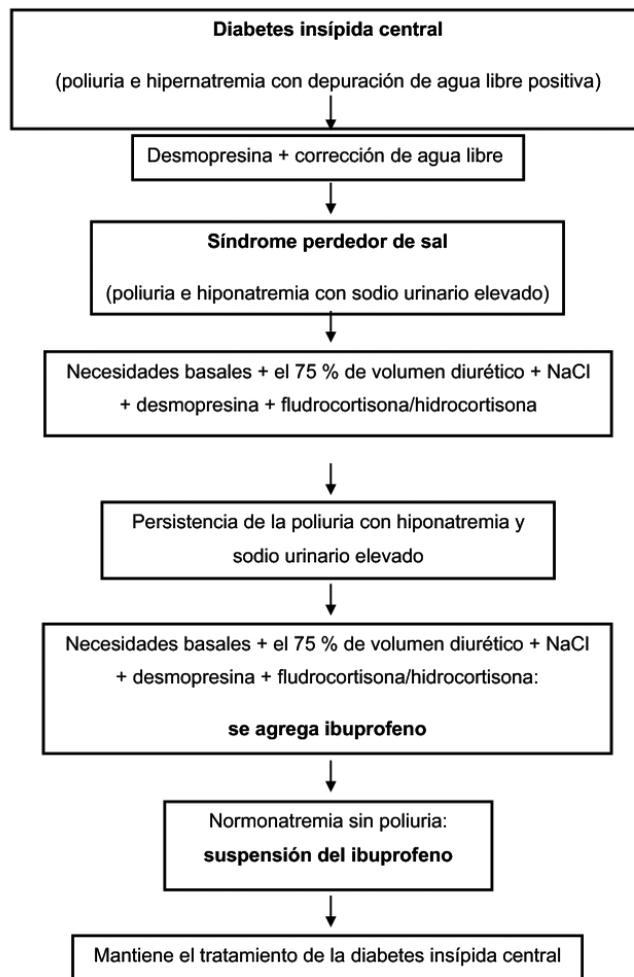
## Monitoreos clínico, bioquímico y por imágenes realizados

**Controles clínicos.** Peso (kg), tensión arterial (mmHg), balance hídrico de ingresos y egresos con ritmo diurético (ml/kg/hora).

**Controles de laboratorio.** En sangre: hemograma, creatinina, uremia, ionograma, gasometría, osmolaridad sérica calculada, uricemia, calcio, magnesio, fósforo. En orina (muestra única o recolección de 24 horas): ionograma, osmolaridad calculada, densitometría, ácido úrico, creatinina, urea.

**Controles radiológicos y ecográficos.** Telerradiografía de tórax (índice cardiotorácico

FIGURA 1. Flujograma de tratamiento de acuerdo al diagnóstico y a la evolución clínica



normal: 0,4), ecografía renal y eco-doppler de vena cava (índice de colapso normal: 8-11,5 mm/m<sup>2</sup>).

### Variables del estudio

Consideramos para su análisis, como variables independientes, el aporte hidroelectrolítico regulado y la dosis de ibuprofenos; y como variables dependientes, el ritmo diurético, la diselectrolitemia, las osmolaridades plasmáticas y urinarias, y la variación del filtrado glomerular.

### Análisis estadístico

Utilizamos como fórmula estadística el análisis de varianza de una vía (ANOVA de un factor entre-grupos) para comparar las varianzas e inferir entre tres grupos de nuestro estudio la potencial existencia de diferencias estadísticamente significativas entre las medias de cada variable continua dependiente analizada

(sodio urinario y plasmático, osmolaridad plasmática y ritmo diurético) en sus diferentes niveles con la variable cualitativa o factor independiente (ibuprofeno). Se empleó el programa estadístico GRAPHPAD PRISM 8.0.

Los resultados se presentaron como medias +/- DE.

### Consideraciones éticas

Todos los pacientes y sus progenitores aprobaron el consentimiento informado y el asentimiento (cuando correspondió) para la implementación de los tratamientos expuestos, así como también para informar sobre los datos clínicos relacionados con lo expuesto en el estudio.

El trabajo cumplió con los lineamientos éticos y regulatorios establecidos en la Declaración de Helsinki, y fue aprobado por el Comité de Ética

institucional para ser publicado como estudio observacional de serie de casos. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

El tiempo medio que abarcó el estudio desde su inicio hasta el último control clínico fue de 6 meses.

### RESULTADOS

Estudiamos una serie de casos de 7 pacientes, 5 de sexo femenino, mediana de edad de 6,2 años (r: 5 años a 19 años), todos con poliuria, disnatremia y antecedentes de patología neuroquirúrgica (Tabla 1).

El tiempo medio entre la DIC y el diagnóstico de SPS fue de 7 días (DE 2). El tiempo medio que

permanecieron internados fue de 20 días (DE 5), luego continuaron con controles ambulatorios hasta completar los 6 meses.

Los valores medios del ritmo diurético fueron en la DIC de 7,2 ml/kg/h (DE 4,2), en la DIC + SPS de 10 ml/kg/h (DE 3,3) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 2 ml/kg/h (DE 0,3) (Figura 2).

Los valores medios del sodio plasmático fueron en la DIC de 161 mEq/L (DE 18), en la DIC + SPS de 119 mEq/L (DE 6,5) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 143 mEq/L (DE 2,9) (Figura 3a).

Los valores medios del sodio urinario fueron en la DIC de 25 mEq/L (DE 2,7), en la DIC + SPS de 308 mEq/L (DE 3,3) y en la DIC + SPS

TABLA 1. Descripción de la población estudiada

Sexo	Edad (años)	FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		Valores medios durante el estudio			Lesión encefálica	Ca/P/Mg		Albuminuria (ucg/min)		Excreción fraccional de ácido úrico (%) (1)
		Ibuprofeno pre	Ibuprofeno pos	GB (cel/mm <sup>3</sup> )	Hcto (%)	Plaquetas (mil/mm <sup>3</sup> )		Ibuprofeno		Ibuprofeno		
								pre	pos	pre	pos	
F	7	101	99	9900	38	170	Cráneo-fingioma	8/4,1/1,7	8/3,9/1,8	18	14	14
F	6	99	101	11 100	35	220	Astrocitoma	9/5,5/1,9	8,1/4/1,7	11	8	13
M	19	112	110	10 830	40	312	Quiste bolsa ratcke	8,8/4/1,8	8,6/3,9/2,1	5,5	6,3	15
F	4	104	105	7560	29	360	Cráneo-faringioma	10/4/1,8	9,3/4,9/1,7	14	12,5	13
F	8	107	102	5690	33	228	Glioma	8,7/6/1,8	10/5,5/2,1	3,5	7,4	16
M	6	112	107	6280	28	190	Adenoma hipófisis	10,2/5,5/2	9,6/5,3/1,8	11	9	14
F	5	106	105	7792	37	322	Glioma	9/6,1/1,9	8,5/4,6/1,7	9,2	11,5	13

F: femenino; M: masculino.

Ca: calcio; P: fósforo, Mg: magnesio.

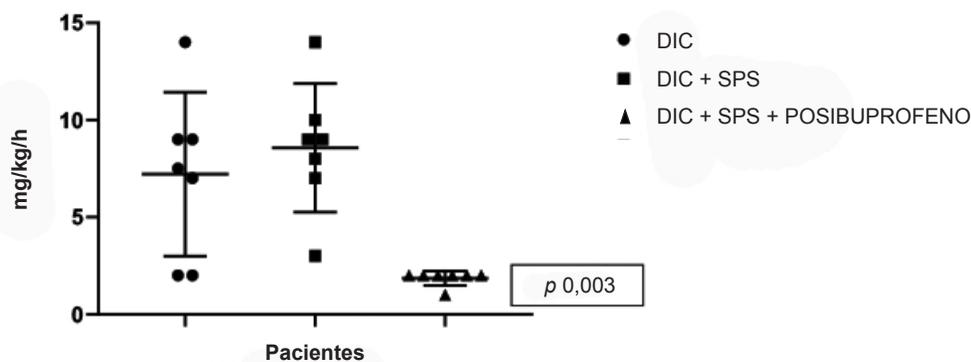
FG: filtración glomerular.

GB: glóbulos blancos.

Hcto: hematocrito.

(1): la extracción fraccional de ácido úrico en los 7 pacientes fue superior al 11 % durante todo el estudio, antes y después de la intervención terapéutica.

FIGURA 2. Variaciones del ritmo diurético durante el estudio en los tres estadios clínicos



DIC: diabetes insípida central.

SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

FIGURA 3a. Variación del sodio plasmático

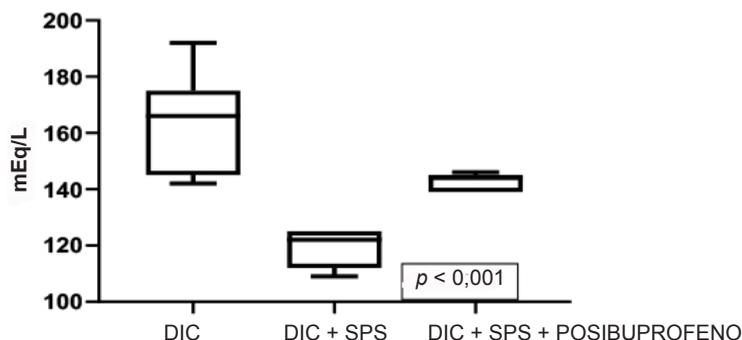
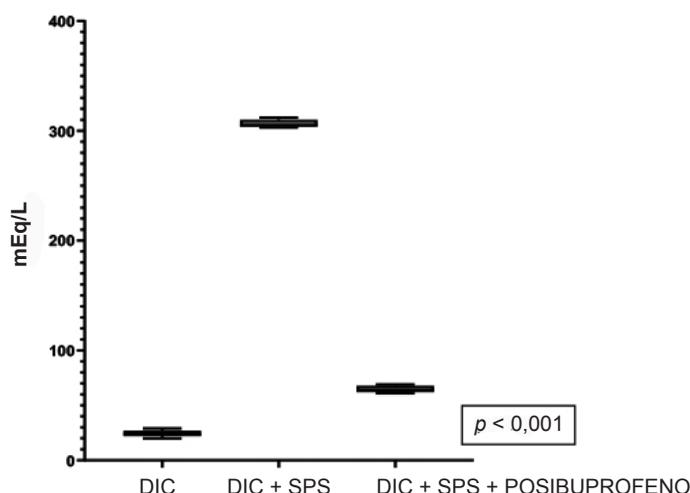


FIGURA 3b. Variación del sodio urinario



Por la mínima variación en los valores se observa un conjunto apiñado de pacientes en cada grupo.

DIC: diabetes insípida central.

SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

posibuprofeno de 64 mEq/L (DE 2,8) (Figura 3b).

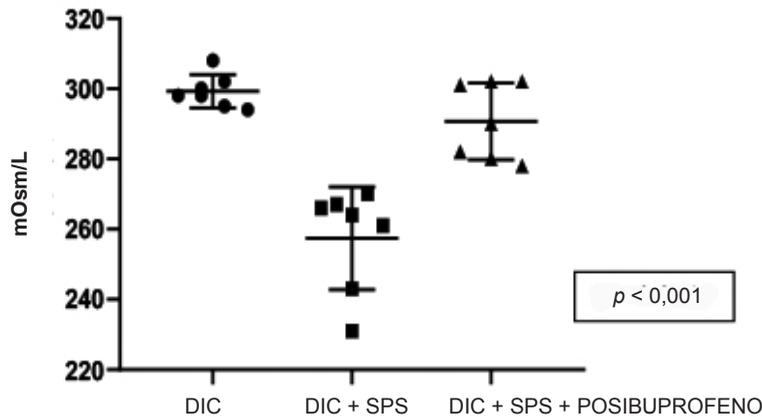
Finalmente, los valores medios de la osmolaridad plasmática fueron en la DIC de 300 mOsm/L (DE 4,7), en la DIC + SPS de 257 mOsm/L (DE 14) y en la DIC + SPS posibuprofeno de 290 mOsm/L (DE 10) (Figura 4).

Observamos en el ritmo diurético un incremento porcentual entre la DIC y la DIC + SPS del 42 % y un descenso porcentual entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno del 80 %; (ANOVA, F: 9,153,  $p$ : 0018, R2: 0,504). El sodio plasmático tuvo una reducción porcentual entre la DIC y la DIC + SPS del 26 % y un incremento entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno del 20 % (ANOVA, F: 23,7,  $p$ : <0,0001, R2: 0,72). Por su parte, para el sodio urinario el aumento promedio entre la DIC y la DIC + SPS fue del 52 %, en tanto que entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno su

descenso promedio fue del 77 % (ANOVA, F: 161,  $p$ : <0,0001, R2: 0,99). La reducción promedio observada en la osmolaridad plasmática entre la DIC y la DIC + SPS fue del 14 %, mientras que entre la DIC + SPS pre- y posibuprofeno tuvo un aumento del 13 % (ANOVA, F: 28,8,  $p$ : <0,0001, R2: 0,76). En los 3 estadios clínicos (DIC, DIC + SPS y DIC + SPS posibuprofeno), las diferencias entre los valores promedios enumerados con sus variaciones porcentuales resultaron estadísticamente significativas.

La dosis media de desmopresina fue de 0,2 mg/día (DE 0,1) y la de cloruro de sodio fue de 4,5 mEq/kg/día (DE 0,7). La dosis de hidrocortisona promedio fue de 1,5 mg/kg (DE 0,5) y, en los 4 pacientes que recibieron fludrocortisona, la dosis media fue de 0,2 mg/día (DE 0,1).

FIGURA 4. Variaciones de la osmolaridad plasmática durante el estudio en los tres estadios clínicos



DIC: diabetes insípida central.  
SPS: síndrome cerebral perdedor de sal.

Finalmente, la dosis media de ibuprofeno fue 10,7 mg/kg/dosis (DE 1,8) y el tiempo medio de administración de ibuprofeno fue de 55 días (r: 15-60 días). En las fases de poliuria, la media del aporte de líquidos correspondió al 80 % (r: 77-85 %) de las necesidades basales + el ritmo diurético.

Los pacientes presentaron telerradiografías de tórax normales sin signos de hiperflujo, con índices cardiotorácicos medios del 40 % (DE 5 %). Las ecografías renales mostraron el tamaño renal en percentiles adecuados para cada niño, con ubicación y ecoestructuras renales conservadas. Se realizó eco-doppler de vena cava en 4 pacientes con índice de colapso medio de 8 mm/m<sup>2</sup> (DE 1).

El valor medio del filtrado glomerular antes de recibir el ibuprofeno fue de 92 ml/min/1,73m<sup>2</sup> y al finalizar el tratamiento fue de 90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (p: 0,7). La albuminuria media durante todo el estudio fue de 11 ucg/min (DE 5).

En ningún paciente observamos cambios permanentes en las concentraciones séricas ni en las excreciones urinarias de otros electrolitos diferentes al sodio (*Tabla 1*). Tampoco presentaron manifestaciones clínicas compatibles con gastritis, alteraciones cardiovasculares y/o hematológicas en los controles de laboratorio, ni detectamos la aparición de micro- o macrohematuria.

## DISCUSIÓN

Los 7 pacientes con DIC y SPS fueron tratados con el esquema terapéutico secuencial, disminuyeron su ritmo diurético y corrigieron sus disnatremias. Sabemos que existe una asociación

por lesión cerebral entre DIC, SPS<sup>7</sup> (caracterizada por poliuria e hiponatremia por pérdida urinaria secundaria a factores natriuréticos circulantes)<sup>8,9</sup> y SIHAD.<sup>10</sup>

En primer lugar, establecimos el diagnóstico diferencial entre DIC y SPS a partir de la hipernatremia seguida de hiponatremia.<sup>11</sup> Por otra parte, para distinguir entre SIADH y SPS, centramos las comparaciones en el ritmo diurético y en la estimación de la volemia<sup>12</sup> inferidas a partir de las mediciones indirectas del estado de hidratación (evaluación clínica, telerradiografía de tórax, eco-doppler de vena cava, registro de la tensión arterial). Por razones operativas, no utilizamos otros parámetros de registro de la volemia más sensibles y específicos, como la medición de la presión venosa central o la cardioimpedanciometría.

Finalmente, evaluamos las tubulopatías renales adquiridas como diagnóstico diferencial frente a un cuadro de poliuria con deshidratación hiponatémica; sin embargo, la natriuresis exclusiva sin la pérdida de otros electrolitos (fosforo, potasio, calcio, magnesio) o alteraciones gasométricas descartó la lesión tubular como el evento fisiopatogénico principal.<sup>13</sup>

A continuación, y para la elección del tratamiento, fue importante conocer el patrón fisiológico hemodinámico intrarrenal, donde la COX-1 actúa principalmente sobre el control del filtrado glomerular, mientras que la COX-2 juega un papel en la excreción de sodio y agua. Ambas enzimas estimulan la síntesis de PGI<sub>2</sub>; PGE<sub>2</sub>, causan vasodilatación y mejoría de la oxigenación en la médula renal.<sup>5,14</sup>

Además, la PGE<sub>2</sub> aumenta la diuresis y la

excreción de sodio activando los receptores tubulares, bloqueando el transporte de sodio y cloro en el asa ascendente de Henle y en los conductos colectores, donde también antagoniza los efectos sobre el tráfico de AQP2 a través del receptor EP3.<sup>15</sup>

Frente a la coexistencia de DIC y SPS, nosotros implementamos un tratamiento secuencial sintomático destinado a restaurar el equilibrio hidroelectrolítico, considerando que la poliuria prolongada, en la DIC y en el SPS, puede "lavar" el gradiente túbulo intersticial medular<sup>16,17</sup> y promover incluso la aparición de un tipo de diabetes insípida nefrogénica secundaria y no asociada a la producción y/o la expresión de la acuaporina.<sup>18</sup> Para contrarrestar esta secuencia fisiopatogénica, indicamos reducciones progresivas del ingreso de líquidos con la intención de restaurar el gradiente osmótico renal y restablecer la eficacia de la vasopresina.<sup>19</sup> Sin embargo, cuando persistió la poliuria y la disnatremia grave, añadimos el ibuprofeno;<sup>20</sup> este antiinflamatorio no esteroide inhibe de forma no específica la COX-1 y COX-2, e impide la conversión del ácido araquidónico a PGE2, prostaciclina y tromboxanos E2. Además, como parte del efecto antinatriurético, regula positivamente el co-transportador de Na-K-2Cl en la rama ascendente del asa de Henle.<sup>21</sup>

La bibliografía cita también la utilización de otros inhibidores selectivos de la COX-2, como el rofecoxib y el celecoxib,<sup>5,22</sup> y no selectivos, como la indometacina, especialmente en el síndrome de Bartter y en el síndrome nefrótico congénito.<sup>23</sup> Nosotros, no obstante, optamos por el ibuprofeno por razones de disponibilidad operativa y porque, si bien ambos fármacos pueden afectar el filtrado glomerular, en general la recuperación de este es más lenta en los casos tratados con indometacina.<sup>24,25</sup>

En nuestros pacientes, el antiinflamatorio no esteroide (AINE) redujo la poliuria y la excreción total de sodio urinario, sin evidencias de afectación sobre la función cardiovascular ni el filtrado glomerular. Este potencial efecto beneficioso sobre el ritmo diurético podría causar retención de sodio, generar edema e hipertensión arterial e incluso SIHAD,<sup>26</sup> no obstante, en nuestra experiencia, ninguno de estos eventos adversos estuvo presente.

Otra forma de lesión renal inducida por AINE es la nefritis intersticial aguda y, si bien su diagnóstico es básicamente histológico,<sup>27</sup> nosotros no justificamos la realización de la

biopsia renal al no observar cambios significativos en el filtrado glomerular y ante la ausencia de hematuria y/o albuminuria patológica persistente posterior al inicio del ibuprofeno. Por otra parte, los efectos a largo plazo del ibuprofeno sobre el desarrollo de la nefropatía crónica ocurren con el uso diario mayor a un año y con dosis superiores a 100 mg/kg/día.<sup>28,29</sup>

A nivel extrarrenal, al inhibir la producción de PGE2, el ibuprofeno bloquea varias acciones, como la protección de la mucosa gastrointestinal (perforación y ulceración gástrica), la activación plaquetaria (eventos trombóticos), la función hepática (cirrosis), etc.<sup>30</sup> Ninguna de estas alteraciones fue detectada en nuestro grupo.

La originalidad del estudio se afirma en el uso efectivo del ibuprofeno, con la posología antitérmica y analgésica habitualmente empleada, para controlar una alteración hidroelectrolítica refractaria a las terapéuticas generalmente utilizadas. Sin embargo, el trabajo presenta algunas debilidades marcadas. Por tratarse de una serie de casos, las observaciones conforman hasta el momento un informe preliminar y queda para el futuro poder realizar un estudio clínico aleatorizado que permita establecer en forma significativa la seguridad y eficacia del tratamiento. Por otra parte, son también limitaciones del estudio su diseño retrospectivo, el bajo número de pacientes incluidos (por ese motivo únicamente nos referimos al estudio como una serie de casos) y el tiempo limitado de seguimiento de 6 meses, el cual, si bien podría considerarse apto para evaluar los efectos agudos del AINE sobre la función renal, en especial el filtrado glomerular y las alteraciones tubulares, no parece suficiente para evaluar lesiones tisulares a nivel renal, especialmente intersticiales. No obstante, para reducir el riesgo de esta eventualidad, contamos a nuestro favor con la reducida dosis utilizada y el tiempo breve de administración.

## CONCLUSIONES

1. El uso de ibuprofeno en dosis terapéuticas y por periodos limitados de tiempo contribuyó a reducir la poliuria y corregir la disnatremia en paciente pediátricos con alteraciones hidroelectrolíticas de origen neurológico sin afectar el filtrado glomerular, de este grupo de niños.
2. No se observaron efectos adversos relevantes asociados al tratamiento.
3. La realización de estudios clínicos

aleatorizados podrán permitir conclusiones significativas sobre el manejo clínico de ambas patologías. ■

## REFERENCIAS

- Jiménez R, Casado-Flores J, Nieto M, García-Teresa MA. Cerebral salt wasting syndrome in children with acute central nervous system injury. *Pediatr Neurol*. 2006; 35(4):261-3.
- Garrahy A, Thompson CJ. Management of central diabetes insipidus. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020; 34(5):101385.
- Mentraști G, Scortichini L, Torniai M, Giampieri R, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH): Optimal Management. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16: 663-72.
- Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, et al. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med*. 2002; 30(11):2575-9.
- Gilbert S, Zuo C, Epstein FH. Effect of Specific and Non-Specific Inhibition of COX-2 on Renal Oxygenation before and after water Diuresis. *Nephron Physiol*. 2005; 99(4):101-4.
- Tobin G, Chacko AG, Simon R. Evaluation of NT-ProBNP as a marker of the volume status of neurosurgical patients developing hyponatremia and natriuresis: A pilot study. *Neurol India*. 2018; 66(5):1383-8.
- Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J*. 2009; 85(1002):171-5.
- Hochberg Z, Even L, Danon A. Amelioration of polyuria in nephrogenic diabetes insipidus due to aquaporin-2 deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998; 49(1):39-44.
- Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg*. 1981; 55(6):938-41.
- Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr*. 2016; 63(5):230-8.
- 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*. 2018; 12(1):212.
- Shen B, Li L, Li T. Concurrence of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion and Cerebral Salt Wasting Syndromes after Traumatic Brain Injury. *Front Neurosci*. 2017; 11:499.
- Rodríguez Soriano J. Renal tubular acidosis: the clinical entity. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13(8):2160-70.
- Steinmetz-Späh J, Arefin S, Larsson K, Jahan J, et al. Effects of microsomal prostaglandin E synthase-1 (mPGES-1) inhibition on resistance artery tone in patients with end stage kidney disease. *Br J Pharmacol*. 2022; 179(7):1433-49.
- Olesen ET, Rützler MR, Moeller HB, Praetorius HA, Fenton RA. Vasopressin-independent targeting of aquaporin-2 by selective E-prostanoid receptor agonists alleviates nephrogenic diabetes insipidus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(31):12949-54.
- Chang N, Mariano K, Ganesan L, Cooper H, Kuo K. Gradient washout and secondary nephrogenic diabetes insipidus after brain injury in an infant: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14(1):183.
- Sands JM, Layton HE. Advances in understanding the urine-concentrating mechanism. *Annu Rev Physiol*. 2014; 76:387-409.
- Danziger J, Zeidel ML. Osmotic homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015; 10(5):852-62.
- Gómez de la F CL, Novoa PJM, Caviedes RN. Síndrome de Bartter: una tubulopatía infrecuente de inicio antenatal. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90(4):437-42.
- Lauridsen TG, Vas H, Starklint J, Graffe CC, et al. Increased renal sodium absorption by inhibition of prostaglandin synthesis during fasting in healthy man. A possible role of the epithelial sodium channels. *BMC Nephrol*. 2010; 11:28.
- Soylu A, Kasap B, Ogun N, Ozturk Y, et al. Efficacy of COX-2 inhibitors in a case of congenital nephrogenic diabetes insipidus. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20(12):1814-7.
- Aguirre Meñica M, Luis Yanes MI. Tubulopatías. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2014; 1:135-53.
- Boyer O, Schaefer F, Haffner D, Bockenbauer D, et al. Management of congenital nephrotic syndrome: consensus recommendations of the ERKNet-ESPN Working Group. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17(4):277-89.
- Allegaert K, De Hoon J, Debeer A, Gewillig M. Renal Side Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Neonates. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010; 3(2):393-405.
- Fanos V, Benini D, Verlatto G, Errico G, Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19(2):187-93.
- Martínez López A, Álvarez Blanco O, Luque de Pablos A, Morales San-José MD, Rodríguez Sánchez de la Blanca A. Nefritis intersticial aguda por ibuprofeno en población pediátrica. *Nefrología*. 2016; 36(1):69-71.
- Bender WL, Whelton A, Beschoner WE, Darwish MO, et al. Interstitial nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunologic characterization of the inflammatory infiltrate. *Am J Med*. 1984; 76(6):1006-12.
- Roche C, Ragot C, Moalic J-L, Simon F, Oliver M. Ibuprofen can induce syndrome of inappropriate diuresis in healthy young patients. *Case Rep Med*. 2013; 2013:167267.
- Hall AH, Smolinske SC, Conrad FL, Wruk KM, et al. Ibuprofen Overdose: 126 cases. *Ann Emerg Med*. 1986; 15(11):1308-13.
- Volans G, Monaghan J, Colbridge M. Ibuprofen overdose. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003; (135):54-60.