



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO  
FACULTAD DE POSTGRADO**

**ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA**

**TEMA:**

**“DISNATREMIAS EN PACIENTES CON LESION CEREBRAL AGUDA SEVERA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DURANTE EL PERIODO MAYO 2017 – MAYO 2018”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO A OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA.**

**AUTOR: TATIANA MARIBEL MERINO MIJAS**

**TUTOR: DR. TELMO FERNÁNDEZ CADENA**

**SAMBORONDÓN, ENERO 2019**



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO**  
**FACULTAD DE POSTGRADO**  
**ESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA**

**CERTIFICACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del trabajo de investigación de tesis para obtener el título de especialista en Medicina Crítica de la facultad de postgrados de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

Certifico que he dirigido el trabajo de titulación presentada por la Médico Tatiana Maribel Merino Mijas con C.C. No. 110409640-7 cuyo tema es **“DISNATREMIAS EN PACIENTES CON LESION CEREBRAL AGUDA SEVERA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DURANTE EL PERIODO MAYO 2017 – MAYO 2018 “**

Revisado y corregido se aprobó en su totalidad, lo certifico:

.....  
**Dr. Telmo Fernández Cadena**  
**TUTOR**

Guayaquil, enero del 2019

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios por permitirme haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional. A mi Padre por ser el que siempre creyó en mí porque sin importar nada tú siempre estuviste más seguro que nadie de lo que yo podía llegar a lograr. A mi madre por ser el mejor apoyo, el mejor consejo y la mejor amiga por enseñarme lo verdaderamente importante y valioso. A mis hermanos por siempre estar junto a mí brindándome su apoyo. A mis sobrinos Josué Nicolás, Luciana Rafaela y Joaquín por ser mi inspiración día a día. A José Luis y Christian por demostrarme que podemos ser grandes amigos y compañeros de trabajo a la vez.

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a mi familia por su apoyo incondicional en todo momento. De manera especial a mi tutor de tesis Dr. Telmo Fernández, por haberme guiado no solo en este trabajo de titulación, sino a lo largo de mi formación como especialista y haberme brindado el apoyo para desarrollarme profesionalmente, por compartir lo más preciado que un profesional puede dejar de legado, su conocimiento.

**DECLARACIÓN EXPRESA**

“La responsabilidad del contenido de este trabajo de titulación especial, me corresponden exclusivamente; y el patrimonio intelectual de la misma a la UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO”

---

**FIRMA**  
**TATIANA MARIBEL MERINO MIJAS**

## INDICE GENERAL

Caratula.....	I
CERTIFICACIÓN DEL TUTOR.....	II
DEDICATORIA .....	III
AGRADECIMIENTO .....	IV
DECLARACIÓN EXPRESA.....	V
INDICE GENERAL .....	VI
INDICE DE TABLAS.....	IX
INDICE DE GRÁFICOS.....	X
INDICE DE ANEXOS.....	XI
RESUMEN.....	XII
ASBTRACT .....	XIII
CAPÍTULO I.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS .....	2
OBJETIVO GENERAL.....	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	2
CAPÍTULO II.....	3
MARCO TEÓRICO .....	3
SODIO.....	3
FISIOLOGÍA NORMAL DE LA REGULACIÓN DE AGUA Y SAL.....	4
DISTRIBUCIÓN HÍDRICA .....	5
OSMOLALIDAD PLASMÁTICA Y OSMOLALIDAD PLASMÁTICA EFECTIVA ....	6
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO .....	7
SODIO URINARIO Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO .....	8
REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO .....	8
REGULACIÓN DE LA TONICIDAD PLASMÁTICA .....	9
REGULACIÓN DE LA OSMOLALIDAD Y VOLUMEN PLASMÁTICO.....	10
BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: LA UNIDAD NEUROVASCULAR .....	12
LESIÓN CEREBRAL AGUDA: LESIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA. ....	13
TRANSPORTE DE AGUA Y ELECTROLITOS EN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	14
SECRECIÓN DE SODIO, CLORO Y AGUA EN LA BARRERA HEMATOENCEFÁLICA.....	14

HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA.....	15
CONTENIDO INTRACRANEAL.....	16
EDEMA CEREBRAL.....	16
CLASIFICACION DEL EDEMA CEREBRAL.....	18
EDEMA CEREBRAL OSMÓTICO / INTERSTICIAL.....	20
ISQUEMIA CEREBRAL.....	20
EDEMA CEREBRAL TRAUMÁTICO.....	21
MIELINOLISIS PONTINA CENTRAL.....	22
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA.....	23
TRANSTORNOS DE LÍQUIDOS Y ELECTROLÍTICOS DE MIELINOLISIS CENTRAL PONTINA.....	24
ALTERACIONES DEL SODIO.....	25
HIPONATREMIA.....	25
EVALUACIÓN DE LA HIPONATREMIA.....	26
SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA .....	30
SÍNDROME CEREBRO PERDEDOR DE SAL.....	32
DIFERENCIAS ENTRE SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA Y CEREBRO PERDEDOR DE SAL.....	39
HIPERNATREMIA.....	42
DIABETES INSÍPIDA.....	43
DIABETES INSÍPIDA CENTRAL.....	46
DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA.....	47
DIAGNÓSTICO DE DIABETES INSÍPIDA.....	47
TRATAMIENTO DE LAS DISNATREMIAS.....	51
TRATAMIENTO HIPONATREMIA.....	52
TRATAMIENTO HIPERNATREMIA.....	59
CAPÍTULO III.....	62
MARCO METODOLÓGICO.....	62
POBLACIÓN Y MUESTRA.....	62
ÁREA DE ESTUDIO.....	62
TIPO DE ESTUDIO.....	63
MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	63
PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS.....	64
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	64

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	64
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	64
CAPÍTULO IV .....	66
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	66
4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	66
4.2 Objetivo general.....	67
4.3 Objetivos específicos .....	67
4.3.1 Primer objetivo específico .....	67
4.3.2 Segundo objetivo específico .....	69
4.3.3 Tercer objetivo específico .....	70
CAPÍTULO V .....	75
CONCLUSIONES, DISCUSIÓN, LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES .....	75
5.1 CONCLUSIONES .....	75
5.2 DISCUSIÓN.....	76
5.3 LIMITACIONES .....	81
5.4 RECOMENDACIONES.....	81
BIBLIOGRAFÍA.....	82
ANEXOS .....	89

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla N° 1: Operacionalización de variables.	65
Tabla N° 2: Características de la población de estudio.	66
Tabla N° 3: Resultados de las disnatremias en pacientes con lesión cerebral aguda severa.	67
Tabla N° 4: Resultados de la relación del tipo de lesión cerebral aguda con los trastornos de sodio.	68
Tabla N° 5: Resultados de la relación del tipo de trastorno de sodio con el volumen extracelular.	69
Tabla N° 6: Resultados de la relación entre trastornos de sodio y mortalidad.	69
Tabla N° 7: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.	70

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Resultados de la relación del tipo de lesión cerebral aguda con los trastornos de sodio.	68
Gráfico 2: Resultados de la relación entre trastornos de sodio y mortalidad.	70
Gráfico 3: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.	71
Gráfico 4: Resultados de la relación de mortalidad entre scores y disnatremias.	71
Gráfico 5: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.	72
Gráfico 6: Resultados de la relación de mortalidad entre scores y disnatremias.	72

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1:</b> Interrelación entre lesión primaria y secundaria en lesión cerebral.	87
<b>Anexo 2:</b> Esquema de edema cerebral citotóxico y vasogénico.	88
<b>Anexo 3:</b> Enfoque del paciente con hiponatremia: volumen de sangre arterial efectivo y volumen de líquido extracelular.	89
<b>Anexo 4:</b> Mecanismos propuestos relacionados con la producción del síndrome cerebro perdedor de sal, Hormona antidiurética, tasa de filtración glomerular, potasio, sodio, renina- angiotensina II.	89
<b>ANEXO 5:</b> lista de características y diferencias entre síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome cerebro perdedor de sal.	90
<b>ANEXO 6:</b> Causas de Diabetes Insípida	91
<b>ANEXO 7:</b> Opciones de tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y síndrome cerebro perdedor de sal junto con las consideraciones de dosificación y monitoreo.	92
<b>ANEXO 8:</b> Cálculo del reemplazo de cloruro de sodio en el cerebro perdedor de sal.	93
	94

**TÍTULO: “DISNATREMIAS EN PACIENTES CON LESION CEREBRAL AGUDA SEVERA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL LUIS VERNAZA DURANTE EL PERIODO MAYO 2017 – MAYO 2018”**

**RESUMEN**

Los trastornos del sodio son los trastornos electrolíticos más comunes y menos entendidos en pacientes con lesión cerebral aguda debido al papel principal que desempeña el sistema nervioso central en la regulación de la homeostasis del sodio y agua lo que puede llevar a complicaciones graves y resultados adversos incluyendo la muerte. Las complicaciones pueden minimizarse mediante un enfoque sistemático para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sodio. *Objetivo:* Evaluar las disnatremias en pacientes adultos con lesión cerebral aguda severa internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza. *Metodología:* Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo con todos los pacientes que ingresaron al área de medicina crítica del Hospital “Luis Vernaza” durante el periodo de mayo 2017 a mayo 2018. La muestra estuvo constituida por 82 pacientes entre las edades de 20 a 79 años entre mujeres y hombres, el análisis estadístico se lo realizó con odds ratio (OR) y coeficiente de relación de Pearson para responder los objetivos del estudio. *Resultados:* El riesgo de presentar cualquier tipo de disnatremia estudiadas en la presente serie, no fue significativamente superior por tipo de lesión cerebral aguda, cerebro perdedor de sal y hemorragia subaracnoidea: OR 1.4, IC 95% 0.5- 3.9. El síndrome cerebro perdedor de sal y el traumatismo cráneo encefálico OR 0.6 IC 95% 0.2 – 1.5. Tanto el cerebro perdedor de sal como la diabetes insípida aumentan el riesgo de presentar disminución del volumen extracelular con OR 5.1 con un IC 1.9- 14 en el caso del cerebro perdedor de sal y OR 4 con un IC 1.4- 10 en la diabetes insípida. El cerebro perdedor de sal aumenta el riesgo de mortalidad con un OR 5.6 e IC 2 - 15 lo que es estadísticamente significativo, la diabetes insípida no aumenta la mortalidad sin embargo es predictor de muerte encefálica. El promedio de apache la media de los que sobrevivieron fue 14 y los que murieron 15, en el sofa la media tanto para vivos y muertos es de 6, por lo tanto la gravedad medida por estos predictores fue la misma entre los dos grupos. Cuando se tomó sodio como límite de hipernatremia 150 meq/L la mortalidad pasó a ser de un 33%, mientras que cuando se tomó con rango de normalidad sodio de 135 -145 meq/L, la mortalidad baja a cero. *Conclusiones:* El mayor riesgo de encontrar hipernatremia es el paciente con traumatismo cráneo encefálico y la hemorragia intraparenquimatosa se relacionó con mayor riesgo de hiponatremia. El síndrome cerebro perdedor de sal es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con lesión cerebral aguda severa, mientras que en la diabetes insípida y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética no se encontraron valores estadísticamente significativos.

**Palabras claves:** Disnatremias, TEC, HSA, DI, CPS, Mortalidad,

**TITLE: "DISNATREMIAS IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE CEREBRAL INJURY IN THE INTENSIVE CARE UNIT OF LUIS VERNAZA HOSPITAL DURING THE PERIOD MAY 2017 - MAY 2018"**

**ASBTRACT**

Sodium disorders are the most common and least understood electrolyte disorders in patients with acute brain injury due to the central role played by the central nervous system in the regulation of sodium and water homeostasis which can lead to serious complications and adverse outcomes including death. Complications can be minimized by a systematic approach to the recognition, diagnosis and treatment of sodium alterations. Objective: To evaluate the disnatremias in adult patients with severe acute brain injury interned in the intensive care unit of the Luis Vernaza Hospital. Methodology: An observational, retrospective and descriptive study was conducted with all the patients who entered the critical medicine area of the "Luis Vernaza" Hospital during the period from May 2107 to May 2018. The sample consisted of 82 patients between the ages of 20 At 79 years between women and men, the statistical analysis was performed with odds ratio (OR) and Pearson's relationship coefficient to respond to the objectives of the study. Results: The risk of presenting any type of dysnatremia studied in the present series was not significantly higher by type of acute brain injury, CPS and HSA: OR 1.4, 95% CI 0.5-3.9. CPS and TEC OR 0.6 IC 95% 0.2 - 1.5. Both the CPS and the insipid diabetes increase the risk of presenting a decrease in extracellular volume with OR 5.1 with an IC 1.9-14 in the case of the CPS and OR 4 with an IC 1.4-10 in the DI. CPS increases the risk of mortality with an OR 5.6 and CI 2 - 15, which is statistically significant, DI does not increase mortality, and however, it is a predictor of brain death. The average of Apache the average of those who survived was 14 and those who died 15, in the sofa the average both for living and dead is 6, therefore the severity measured by these predictors was the same between the two groups. When sodium was taken as limit of hypernatremia 150 meq/L the mortality happened to be of 33%, whereas when it was taken with range of sodium normality of 135 -145 meq/L, mortality decreases to zero. *Conclusions:* The greatest risk of finding hypernatremia is in a patient with cranial encephalic trauma and intraparenchymal hemorrhage was associated with an increased risk of hyponatremia. CPS is a risk factor for mortality in patients with severe acute brain injury, while in the DI and SIADH no statistically significant values were found.

Keywords: disnatremias, TEC, HSA, DI, CPS, mortality,

## **CAPITULO I**

### **INTRODUCCIÓN**

Los trastornos del sodio son los trastornos electrolíticos más comunes y menos entendidos en pacientes con lesión cerebral aguda debido al papel principal que desempeña el sistema nervioso central en la regulación de la homeostasis del sodio y agua lo que puede llevar a complicaciones graves y resultados adversos incluyendo la muerte.

Las complicaciones pueden minimizarse mediante un enfoque sistemático para el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento de las alteraciones del sodio. (1)

El sodio y el manejo de líquidos en el cerebro lesionado impactan directamente en el edema cerebral y la presión de perfusión cerebral. Los pacientes con lesiones cerebrales están en riesgo de trastornos de sodio y el equilibrio de líquidos (por ejemplo, síndrome inadecuado de hormona antidiurética, cerebro perdedor de sal y diabetes insípida).

El conocimiento de los mecanismos normales de volumen homeostático y de regulación cerebral es necesario para evitar la inducción de una lesión neuronal mayor o sistémica al intentar corregir sodio y trastornos de fluidos en pacientes con lesiones cerebrales. (2)

Se destaca la importancia del diagnóstico en una etapa temprana de estas enfermedades, con una recomendación para el manejo conservador de los casos más leves.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las disnatremias en pacientes adultos con lesión cerebral aguda severa internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar las principales causas de disnatremias en pacientes con lesión cerebral aguda severa.
- Reconocer las manifestaciones clínicas del síndrome cerebro perdedor de sal, SIADH y diabetes insípida y proponer un algoritmo diagnóstico para los trastornos del sodio en la lesión cerebral aguda y severa.
- Establecer la relación entre los trastornos del sodio con la mortalidad en pacientes con lesión cerebral aguda severa.

## **CAPITULO II**

### **MARCO TEÓRICO**

#### **SODIO**

El sodio [Na<sup>+</sup>] es el catión más abundante del líquido extracelular (LEC) y representa la parte más importante de los solutos osmóticamente activos en el plasma y los líquidos intersticiales, la cantidad de sodio en el cuerpo es un determinante del volumen del LEC. Por lo tanto por medio de mecanismos reguladores la cantidad de sodio excretado se ajusta para igualar la cantidad ingerida, lo que permite a las personas mantenerse en equilibrio de sodio y volumen.

Al controlar la ingesta y la excreción de agua, el sistema osmorregulador normalmente evita que la concentración plasmática de sodio se desvíe fuera de su rango normal (135 a 145 meq/L). La falla del sistema para regular dentro de este rango expone a las células al estrés hipotónico o hipertónico. El movimiento transcapilar de agua y soluto entre las células y los compartimentos extracelulares interactúa con poderosas fuerzas físicas que residen en la matriz intersticial. (1)

El gradiente de concentración de sodio extracelular a intracelular se mantiene mediante la bomba de Na-K ATPasa de membrana celular y el sodio corporal total se controla a través de la excreción renal. La reabsorción Na<sup>+</sup> se produce predominantemente en el túbulo contorneado proximal y es afectada por la inervación simpática, péptido natriurético atrial (ANP) y el péptido natriurético cerebral (BNP). El ANP se libera de la aurícula cardíaca, mientras que BNP se encuentra en el cerebro y el ventrículo cardíaco. El ANP y BNP causan natriuresis a través de un

efecto directo sobre el conducto colector medular interno, así como la inhibición de la liberación de renina y aldosterona. (3)

## **FISIOLOGÍA NORMAL DE LA REGULACIÓN DE AGUA Y SAL**

El balance hídrico es monitoreado por osmorreceptores en el hipotálamo, barorreceptores de baja presión localizados en la aurícula derecha y venas grandes y barorreceptores de alta presión en el seno carotídeo. Los dos mecanismos principales para controlar el equilibrio hídrico son la secreción de la hormona antidiurética (ADH) y la sed. Los aumentos en la tonicidad del LEC provocan la secreción de ADH desde la pituitaria posterior, promoviendo la reabsorción de agua libre en el riñón que conduce a la orina concentrada. La hipovolemia es también un potente estímulo para la liberación de ADH a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Así por ejemplo, el estado hipoosmolar de depleción de sodio dará como resultado un volumen plasmático bajo como respuesta homeostática para mantener la osmolalidad y el estado de baja osmolaridad de retención de agua promoverá la pérdida de sodio para la descarga de agua. La pérdida de sodio a través de los riñones o del tracto gastrointestinal puede por lo tanto promover diuresis, pero el bajo volumen plasmático resultante causa la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona promoviendo la reabsorción neta de sodio y retención de agua.

Los cambios en el equilibrio de sodio y agua tienen un profundo efecto sobre el cerebro y el sistema nervioso central (SNC) y el comportamiento de las células cerebrales en respuesta a la osmolalidad plasmática. En los estados hiperosmolares agudos hay pérdida de agua intracelular con contracción celular seguida de una restauración gradual del volumen cerebral a través de la generación de soluto intracelular osmóticamente activo no electrolítico. En el estado hipoosmolar hay

expansión celular que se corrige a lo largo del tiempo por la pérdida de soluto intracelular. Por lo tanto, el volumen cerebral total se conserva mediante alteraciones en el medio intracelular. (3)

## **DISTRIBUCIÓN HÍDRICA**

El contenido de agua corporal total (ACT) es una función fisiológica de la composición del tejido que conduce a alteraciones cualitativamente predecibles con la edad, el sexo y el peso corporal. La mayoría de los tejidos como la piel, músculos, órganos viscerales y el cerebro contienen de un 70% a 80% de ACT, mientras que los tejidos adiposos y los huesos son del 10% al 20% de agua. El ACT refleja un promedio ponderado de contenido de agua tisular con valores relativamente bajos en sujetos con mayor adiposidad o menor masa muscular.

En relación con el peso, las mujeres y los ancianos generalmente tienen menos agua corporal debido a un mayor contenido de grasa corporal o una pérdida preferencial de masa muscular con la edad, respectivamente. (1) (4)

El ACT constituye aproximadamente el 60% del peso corporal en varones y el 50% en mujeres y se reparte entre los compartimentos intracelular (60% del ACT) y extracelular (40% del ACT). El líquido extracelular (LEC) comprende el espacio vascular (una quinta parte, correspondiente a 5 litros) y el espacio intersticial. Por lo tanto, un adulto de 70 kg tendrá un ACT de unos 45 litros, de los que 25% se encontrarán en el compartimento intracelular y 15% en el compartimento extracelular y 5% de estos en el espacio vascular.

La distribución de agua entre estos compartimentos dependerá del predominio de las fuerzas osmóticas, dominando en cada uno un soluto el Na<sup>+</sup> en el extracelular, proteínas plasmáticas en el intravascular y catión potasio K<sup>+</sup> en el intracelular que se encargaran de retener agua en cada compartimento. (5)

El volumen de LEC está regulado por alteraciones en la excreción urinaria de sodio que están principalmente mediadas por variaciones en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático, que promueven la retención de sodio y la secreción de péptidos natriurético que promueven la excreción de sodio. Los cambios en el volumen de líquido intracelular (LIC) se producen principalmente cuando hay cambios en la tonicidad del plasma, lo que provoca el movimiento del agua dentro o fuera de las células.

El movimiento del agua dentro o fuera de las células y los posibles síntomas neurológicos son más pronunciados con cambios agudos en el sodio plasmático y con frecuencia se atenúan con el tiempo. (6)

### **OSMOLARIDAD PLASMÁTICA Y OSMOLARIDAD PLASMÁTICA EFECTIVA**

La osmolalidad plasmática (Posm) se determina por la proporción de solutos plasmáticos y agua plasmática. La mayoría de los solutos del plasma son sales de sodio, glucosa y urea y otros con menores distribuciones por ejemplo potasio, calcio. La Posm normal es de 275 a 290 mosmol/kg y se puede estimar a partir de la siguiente ecuación: (6)

$$\text{Posm} = 2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucosa}] / 18 + \text{nitrógeno ureico en sangre} / 2.8.$$

La tonicidad del plasma o también llamada osmolaridad plasmática efectiva, es el parámetro detectado por los osmorreceptores y determina la distribución transcelular del agua. El agua puede atravesar libremente casi todas las membranas celulares y se mueve desde un área de tonicidad más baja (mayor contenido de agua) a un área de mayor tonicidad (menor contenido de agua). (6)

Las fórmulas utilizadas para estimar la tonicidad del plasma son similares a las de la osmolaridad plasmática, con la única excepción de que la contribución de la urea no está incluida:

- Tonicidad del plasma =  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucosa}] / 18$  (si la glucosa se mide en mg/dl)
- Tonicidad del plasma =  $2 \times [\text{Na}^+] + [\text{glucosa}]$  (si la glucosa se mide en mmol/l)

El término "tonicidad" describe el efecto del plasma en las células: la hipotonía hace que las células se hinchen y la hipertonia hace que se encojan. La hipernatremia siempre indica hipertonia, mientras que la hiponatremia suele indicar hipotonicidad, pero existen excepciones como la hiponatremia hiperglucémica y pseudohiponatremia. (7)

La principal diferencia entre la tonicidad del plasma y la osmolaridad plasmática es que la tonicidad del plasma refleja la concentración de solutos que no cruzan fácilmente las membranas celulares (principalmente sales de sodio) y por lo tanto, afectan la distribución del agua entre las células y el volumen de sangre arterial efectivo.

Por el contrario, la osmolaridad plasmática también incluye la contribución osmótica de la urea, que se considera un osmol "ineficaz", ya que puede equilibrarse a través de la membrana celular y por lo tanto, tiene poco efecto sobre el movimiento del agua a través de la membrana celular. (6)

## **CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO**

Los cambios en el sodio plasmático  $[\text{Na}^+]$  reflejan alteraciones del balance hídrico. La osmolaridad plasmática viene determinada principalmente por el  $[\text{Na}^+]$  con la excepción de la hiperglucemia, en la que la elevada concentración plasmática de glucosa aumenta la osmolaridad efectiva, sustrae agua celular y concentraciones de  $[\text{Na}^+]_p$  por dilución. Este concepto tiene importancia clínica, puesto que es preciso corregir la hiperosmolaridad y no rectificar la hipoosmolaridad que parece mostrar la hiponatremia. (4)

## **SODIO URINARIO Y CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO**

La excreción urinaria de sodio es relativamente independiente de los niveles plasmáticos de sodio, la medición de los niveles urinarios de sodio puede ayudar a distinguir entre el SIADH y la hiponatremia hipovolémica. La excreción de sodio responde al volumen intravascular, aumentando la expansión del volumen y disminuyendo con la depleción del volumen. La retención de agua debida al SIADH expande el volumen de líquido extracelular, lo que aumenta la excreción urinaria de sodio a pesar de la hiponatremia. La excreción de sodio en el SIADH restablece el volumen extracelular normal, pero las pérdidas urinarias hipertónicas también exacerban la hiponatremia. Por esta razón, el SIADH no debe tratarse con soluciones isotónicas tales como solución salina al 0,9% o lactato de Ringer porque el sodio infundido se excretará en volúmenes más pequeños de orina, lo que lleva a la retención neta de agua sin electrolitos. Tal secuencia es común en pacientes con hemorragia subaracnoidea se prescribe solución salina para mantener la perfusión cerebral, pero la vasopresina liberada por lesión neurológica concentra la orina. (7)

## **REGULACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SODIO**

Dado que la concentración plasmática de sodio afecta el volumen cerebral los receptores celulares que son responsables de ajustar la sed y la secreción de vasopresina se encuentran en el cerebro. Los osmorreceptores, que se llaman receptores de tonicidad con mayor precisión, son neuronas hipotalámicas que expresan los miembros transitorios de los canales de catión de la subfamilia de los miembros del grupo vaniloide 1 y miembros 4 en sus membranas celulares.

En la osmorregulación normal tanto la sed como la secreción de vasopresina son inhibidas cuando la concentración de sodio en plasma se disminuye por debajo de 135 meq/L sin una anomalía hemodinámica para

tener en cuenta que se denomina “inapropiado”. Una vez segregada, la vasopresina se une a su receptor V2 en la membrana basolateral de las células principales que recubren el conducto colector renal. En presencia de vasopresina, las aquaporinas se insertan en la membrana luminal, permitiendo que el agua fluya, atraída por la alta concentración de soluto del intersticio medular circundante. Cuando el nivel plasmático de sodio aumenta a aproximadamente 145 meq/L, los niveles de vasopresina son lo suficientemente altos como para dar como resultado una orina concentrada al máximo (aproximadamente 1200 mOsm por kilogramo). La presencia de una orina diluida cuando la concentración plasmática de sodio es superior a 145 meq/L implica una secreción de vasopresina deficiente (como en la diabetes insípida neurogénica) o insuficiencia de los riñones para responder a la vasopresina (como en la diabetes insípida nefrogénica). (7)

## **REGULACIÓN DE LA TONICIDAD PLASMÁTICA**

Los osmorreceptores en el hipotálamo detectan cambios en la tonicidad del plasma. Estos receptores afectan tanto la ingesta de agua como la excreción de agua al influir en la sed y la liberación de ADH respectivamente. La ADH es el principal determinante fisiológico de la tasa de excreción de agua libre, su mayor efecto renal es aumentar la permeabilidad al agua de las células principales en los túbulos colectores corticales y medulares, lo que promueve la reabsorción de agua a través del equilibrio osmótico con el intersticio hipertónico.

La señalización mediante ADH a través del receptor de vasopresina 2 (V2) inicia una secuencia de eventos intracelulares que culmina en una mayor permeabilidad al agua, bajo la influencia de ADH, las vesículas citoplásmicas preformadas que contienen canales de agua únicos (aquaporin-2) se mueven y se fusionan con la membrana luminal, lo que permite que el agua se reabsorba por el gradiente osmótico favorable. Una vez que los canales de agua abarcan la membrana luminal y

permiten el movimiento del agua osmótica hacia las células, el agua vuelve rápidamente a la circulación sistémica a través de la membrana basolateral, que es tanto permeable al agua como a una superficie mucho mayor que la membrana luminal. (6)

Por lo tanto, la regulación de la tonicidad del plasma se logra mediante alteraciones en el equilibrio hídrico. La supresión de la liberación de ADH es el principal mecanismo de protección contra la retención de agua y el desarrollo de hiponatremia, mientras que la sed es el principal mecanismo de protección contra la pérdida de agua y el desarrollo de hipernatremia. Los osmorreceptores son extremadamente sensibles y responden a alteraciones en la tonicidad del plasma. El umbral osmótico para la liberación de ADH es de aproximadamente 280 a 290 mosmol/kg, debajo de este nivel, hay poca o ninguna ADH circulante y la orina debe diluirse al máximo con una osmolalidad inferior a 100 mosmol/kg. Por encima del umbral osmótico, hay un aumento progresivo y relativamente lineal en la secreción de ADH. (6)

## **REGULACIÓN DE LA OSMOLARIDAD Y VOLUMEN PLASMÁTICO**

La relación entre las concentraciones de  $[Na^+]$  plasmática y el balance hídrico está determinada por los cambios en el aporte y la excreción de agua. En condiciones normales el equilibrio entre la ingesta y la excreción netas de agua se mantiene dentro de límites estrechos a causa de la regulación de los osmorreceptores hipotalámicos, que repercuten mediante la aparición del estímulo de la sed y en la excreción hídrica mediante la excreción de ADH de la hipófisis posterior que a su vez incrementa la permeabilidad hídrica del túbulo colector renal y produce un aumento de la reabsorción renal de agua y una orina hiperosmótica. (8) En ausencia de esta hormona, la reabsorción hídrica desciende y se produce una orina más diluida, ya que los túbulos colectores se vuelven impermeables al agua. Determinados trastornos neurológicos que afectan al hipotálamo o a la hipófisis posterior pueden

alterar este mecanismo y ciertos trastornos renales pueden perjudicar la capacidad de concentración o la dilución urinaria. Por otra parte, la sed y la secreción de ADH producidas por depleción de volumen son estímulos muy potentes que predominan sobre los estímulos generados por las variaciones de la presión osmótica. (9) La osmorregulación percibe los cambios en la presión osmótica por medio de los osmorreceptores hipotalámicos, se activa la ADH y se ve afectada la excreción hídrica.

En cuanto a la regulación por volumen, los sensores a la altura del seno carotídeo, la arteriola aferente y las aurículas detectan los cambios en el volumen circulatorio efectivo, lo que influye en la excreción urinaria de  $\text{Na}^+$  por el papel que desempeñan el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el simpático, los péptidos natriurético, la ADH y la sed. De ahí, el importante papel diagnóstico que desempeña la concentración urinaria de  $\text{Na}^+$  en la hiponatremia, ya que en la hiponatremia por pérdida neta de  $\text{Na}^+$  o por depleción de volumen, la concentración urinaria de sodio  $[\text{Na}^+]_u$  debería ser inferior a  $25\text{mEq/l}$ , mientras que en la hiponatremia por expansión o retención de volumen debería ser superior a  $40\text{mEq/l}$ .

Con frecuencia se supone de forma errónea que los términos hipovolemia y deshidratación son sinónimos. (9) La hipovolemia es la depleción de volumen extracelular, generalmente por pérdidas hidroelectrolíticas. La deshidratación se refiere a la hipernatremia secundaria a pérdidas hídricas, estos pacientes además presentan hipovolemia.

Para evaluar la capacidad de concentración o de dilución urinaria, puede determinarse la osmolalidad urinaria ( $U_{osm}$ ) o bien la densidad urinaria. Otra manera sencilla de valorar si una orina está concentrada o diluida es la siguiente: si la suma del  $[\text{Na}^+]$  y el  $[\text{K}^+]$  urinarios son superiores al  $[\text{Na}^+]$  sérico, se tiene una orina concentrada y si son menores, la orina se encontrara diluida. (10)

## **BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: LA UNIDAD NEUROVASCULAR**

La unidad neurovascular (UNV) es "una entidad fisiológica que se define estructuralmente por interacciones que ocurren entre células endoteliales, pericitos, células de músculo liso, astrocitos y neuronas". Su base está compuesta por la lámina basal profunda a la monocapa de células endoteliales, las últimas células están intercaladas con complejos de proteína de unión estrecha que regulan el transporte paracelular. La función principal de la barrera hematoencefálica (BHE), es crear una barrera restrictiva entre el sistema nervioso central y el resto del cuerpo, se ha dividido la BHE, en tres barreras funcionales basadas en sus principales funciones: física, de transporte y metabólica. (11)

Los complejos proteicos entre las células llamadas uniones adherentes y las uniones estrechas componen la barrera "física" que impide la difusión paracelular. Esto asegura que las sustancias permanezcan en el torrente sanguíneo para salir del SNC o se difundan transcelularmente hacia el SNC.

La barrera de "transporte" se compone de proteínas de transporte, receptores para endocitosis y proteínas de unión a ATP en las células endoteliales que promueven la afluencia de nutrientes, iones y la salida de toxinas. Finalmente, la barrera "metabólica" abarca enzimas tales como P450 y monoaminoxidasa con el fin de metabolizar moléculas que ingresan a las células endoteliales. Estas tres funciones principales de la barrera hematoencefálica demuestran que la UNV es estructural y fisiológicamente dinámica. (11)

Las sustancias necesarias para entrar o salir del cerebro a través de la BHE deben necesariamente transferirse a través de las células endoteliales y murales, pasar a través de las porciones de lípidos de las membranas plasmáticas, si no son demasiado hidrofílicas o transferirse a

través de transportadores específicos ubicados a cada lado de las células (12). El control preciso de la homeostasis del SNC permite una función neuronal adecuada y también protege el tejido neural de toxinas y patógenos, las alteraciones de estas propiedades de barrera son un componente importante de la patología y la progresión de diferentes enfermedades neurológicas. (13)

La pérdida de algunas o la mayoría de estas propiedades de la BHE durante enfermedades neurológicas, incluyendo apoplejía, esclerosis múltiple, traumas cerebrales y trastornos neurodegenerativos, es un componente principal de la patología y la progresión de estas enfermedades. (13)

### **LESIÓN CEREBRAL AGUDA: LESIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA.**

La lesión cerebral aguda (LCA) es la causa más frecuente de muerte en adultos jóvenes y niños en el mundo desarrollado. En los EE. UU., 1,4 millones de estas lesiones ocurren anualmente y representan más de 50,000 muertes. (14) Por lo tanto, el LCA es una cuestión de gran preocupación para los médicos, investigadores, trabajadores sociales y otros proveedores de atención médica. Muchas personas que sobreviven a LCA experimentan discapacidades a largo plazo o de por vida, que requieren atención médica o social diaria. De hecho, se cree que más del 2% de la población de EE. UU, experimenta discapacidades asociadas a LCA. Esta cifra equivale a un gasto anual de \$ 60 mil millones de dólares directos (servicios médicos) e indirectos (pérdida de productividad) relacionados con esta afección. (15)

La lesión cerebral aguda es un resultado directo de las fuerzas mecánicas directas o indirectas en el cerebro que producen cambios agudos como lesiones por corte, contusiones y hematomas. Estas fuerzas en el cerebro abarcan la lesión primaria. El daño vascular y parenquimatoso en el cerebro contribuye a lo que se conoce como la falla

de BHE. Una vez que esta barrera se interrumpe, a menudo ocurren cambios secundarios como edema, inflamación e hiperexcitabilidad.

Se producen varios efectos negativos, desencadenando una cascada de complicaciones adicionales que comienzan horas o días después de la lesión. Algunas de las respuestas tardías que incluyen neovascularización, deterioro del flujo sanguíneo cerebral, disfunción de células gliales y degeneración celular, todos estos eventos fisiopatológicos son vulnerables a una lesión secundaria (es decir, hipoxia, hipotensión). (15)

### **TRANSPORTE DE AGUA Y ELECTROLITOS EN LA BHE**

Los transportadores de iones en la BHE que regulan el cerebro, volumen y la composición del líquido intersticial aún no se han dilucidado por completo. En el nivel más simple, sabemos que las células endoteliales de BHE poseen la capacidad de transportar  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$  y agua entre sangre y cerebro. (2) Así como para regular intracelularmente pH y volumen de las células con respecto al transporte transendotelial, la BHE constantemente secreta  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  de la sangre al cerebro de tal manera que en el cerebro sano y normóxico la BHE produce hasta 30% del líquido intersticial cerebral. (16)

### **SECRECIÓN DE SODIO, CLORO Y AGUA EN LA BHE**

Se ha reconocido durante varios años que debido a que la BHE secreta  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  de la sangre al cerebro, la BHE debe tener vías para la entrada de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Cl}^-$  en la membrana luminal. En estudios que examinaron la captación de  $\text{Na}^+$  en el cerebro de ratas intactas, demostraron que el inhibidor del transporte de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{K}^+$ , "la furosemida" inhibe la captación de  $\text{Na}^+$  dependiente de  $\text{Cl}^-$  en el cerebro de ratas, lo que los llevó a la hipótesis de que un transportador  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  luminal participa en la secreción de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y agua a través de la BHE. (17)

En un estudio en ratas anestesiadas con pentobarbital se examinó el mecanismo del transporte unidireccional de sodio desde la sangre al cerebro utilizando perfusión in situ. El transporte de sodio siguió la cinética de saturación con una velocidad máxima de 50.1nmol/g/min en la corteza frontal izquierda. El análisis cinético indicó que a una concentración fisiológica de sodio el 26% del transporte de sodio en la BHE fue mediado por un portador. Dimetilamolida un inhibidor del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , el sodio reducido en un 28%, mientras que el fenamilo, un inhibidor del canal de sodio, redujo el sodio en un 22%. Bumetanida e hidroclorotiazida inhibidores de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $2\text{Cl}^+$ , fueron ineficaces en la reducción del transporte de sodio cerebral. La acetazolamida un inhibidor de la anhidrasa carbónica, no modificó el transporte de sodio en la BHE. (18)

Finalmente, un pH de perfusión de 7,0 o 7,8 o un  $\text{PCO}_2$  de 86 mm Hg no pudo cambiar el transporte de sodio. Estos resultados indican que el 50% del transporte transcelular de sodio desde la sangre al cerebro se produce a través del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  y un canal de sodio en la membrana luminal de la BHE. Se propone que los sistemas de transporte de sodio en la membrana luminal de la BHE, en conjunto con el intercambio  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ , conducen a la secreción neta de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^+$  y obligan transporte de agua en el cerebro. (18)

## **HIPERTENSIÓN INTRACRANEANA**

Un aumento en la presión intracraneal (PIC) o hipertensión intracraneal (HIC), es un insulto secundario que puede ser el resultado de la lesión primaria, la congestión vascular, la obstrucción del flujo del LCR o el edema cerebral. Se sabe que está asociado con peores resultados, lo que ha despertado un gran interés en su control y manipulación en pacientes que han sufrido una lesión cerebral. (19) Un esquema detallado de la interrelación entre lesión primaria y secundaria en lesión cerebral se encuentra en el anexo 1.

La PIC normal en adultos sanos generalmente se considera de 5-15 mmHg (20) y en LCA una PIC de > 20 mmHg es ampliamente aceptada como HIC. Los objetivos principales de la monitorización de la PIC en la lesión cerebral son permitir la detección temprana de la hemorragia secundaria y guiar las terapias que limitan la HIC. Además, la medición de la PIC y la presión arterial media (MAP) permiten el cálculo de la presión de perfusión cerebral (PPC). (19)

$$\text{PPC: MAP} - \text{PIC}$$

Se pueden hacer intentos para optimizar PPC con el objetivo de prevenir la isquemia cerebral. (19)

## **CONTENIDO INTRACRANEAL**

Hace más de dos siglos, Alexander Monro aplicó algunos de los principios de la física a los contenidos intracraneales y por primera vez, formuló la hipótesis de que la sangre que circulaba en el cráneo era de volumen constante en todo momento. Esta hipótesis fue respaldada por los experimentos de Kellie. En su forma original, la hipótesis tenía deficiencias que provocaban modificaciones por parte de otros. Lo que finalmente llegó a conocerse como la doctrina o hipótesis de Monro-Kellie es que la suma de los volúmenes del cerebro, LCR y sangre intracraneal es constante. Un aumento en uno debería causar una disminución en uno o ambos de los dos restantes. Esta hipótesis tiene implicaciones teóricas sustanciales en el aumento de la presión intracraneal y en el volumen de LCR disminuido. (21)

## **EDEMA CEREBRAL**

El edema cerebral es un estado patológico fatal en el cual el volumen del cerebro aumenta como resultado de la acumulación anormal de líquido provocando elevación de la presión intracraneal (PIC) debido a

un cráneo rígido cerrado. El aumento en el volumen cerebral es el resultado de un aumento en los componentes cerebrales que incluyen tejido cerebral, sangre y compartimentos del líquido cefalorraquídeo (LCR). (22)

La elevación de la PIC en el cerebro induce a condiciones adversas que incluyen reducción de la perfusión y aumento de la presión. Estos, a su vez, causan un deterioro irreversible de la función nerviosa, y la muerte. Por lo tanto, la gravedad del edema cerebral se correlaciona con el aumento de PIC. (22)

Los mecanismos asociados con el desarrollo de daño tisular después de una lesión cerebral aguda se han estudiado ampliamente en las últimas décadas y cada vez es más evidente que la formación de edema cerebral es uno de los principales factores que conducen a una alta mortalidad y morbilidad en individuos afectados. El edema cerebral causa inflamación celular que altera la concentración del metabolito celular y por lo tanto, la fisiología celular, la bioquímica y la función. (23)

Se ha observado edema cerebral en el traumatismo craneoencefálico, isquemia cerebral, hemorragia intracraneal. A pesar de la patogenia grave del edema cerebral, las estrategias médicas son limitadas y aunque se han realizado tratamientos sintomáticos con corticosteroides y soluciones hipertónicas, los efectos terapéuticos son insuficientes porque estos medicamentos no pueden eliminar los factores causales fundamentales ni utilizarse durante un período prolongado debido a sus efectos secundarios. (22)

La LCA es una lesión compleja y multifacética que conduce a la disfunción o alteración de múltiples tipos de células. Aunque inicialmente se pensó que el edema cerebral asociado a LCA surgía predominantemente de mecanismos vasogénicos, estudios clínicos y

preclínicos más recientes han demostrado que el edema citotóxico juega un papel importante. (24) Por ejemplo, los estudios de resonancia magnética en pacientes con lesión cerebral revelaron una imagen mixta de edema citogénico y vasogénico por criterios de imagen. (25) Sin embargo, en ausencia de edema vasogénico un proceso que depende exclusivamente del edema citotóxico sería autolimitado. De manera similar, es probable que las contribuciones de los procesos vasogénicos y citotóxicos tengan diferencias a través de diferentes fases de evolución del edema luego de la lesión cerebral. (24)

## **CLASIFICACION DEL EDEMA CEREBRAL**

Desde hace tiempo se ha establecido que el edema cerebral puede clasificarse en dos categorías: edema citotóxico (también conocido como celular) o el edema vasogénico. El **edema citotóxico** se caracteriza por un aumento en el contenido de agua dentro del compartimiento intracelular en respuesta a un gradiente osmótico. (Fig. 2) Suele asociarse a un fallo de las bombas de  $\text{Na}^+$  -  $\text{K}^+$  dependientes de ATP en condiciones de fallo energético típicamente observadas en la isquemia cerebral, la encefalopatía anóxica-isquémica y la lesión cerebral traumática grave. (23)

En condiciones fisiológicas, este sistema de transporte activo normalmente 3 moléculas de  $\text{Na}^+$  fuera de la célula y 2 moléculas de  $\text{K}^+$  a la célula. En ausencia de un transportador funcional, los cationes  $\text{Na}^+$  comienzan a descender su gradiente electroquímico y se acumulan dentro de las células. Varios mecanismos compensatorios pueden resistir la generación de un gradiente osmótico, incluida la difusión pasiva de potasio fuera de la célula. Sin embargo, esto es superado por una mayor afluencia de iones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) cargados negativamente. (24)

La incapacidad del edema citotóxico para causar inflamación cerebral no siempre es evidente y quizás se ilustra mejor usando un ejemplo como el descrito originalmente por Simard et al. (26). Si se extirpa

un fragmento de tejido de un cerebro vivo, mostrará todos los signos típicos de edema citotóxico, como los cambios en el contenido iónico y de agua entre los compartimentos extracelular e intracelular. Sin embargo, con el tiempo, esa porción de tejido extirpado no obtendrá contenido iónico, ni contenido de agua y no se hinchará. (23)

Es importante notar que el edema celular por sí mismo no aumenta el volumen cerebral; el edema citotóxico sería un proceso autolimitado en ausencia de flujos iónicos y osmóticos a través de la BHE. Las concentraciones extracelulares de sodio y cloruro en el líquido intersticial cerebral disminuyen drásticamente a medida que estos iones se mueven hacia las células. El resultado es la generación de un gradiente osmótico entre el compartimento vascular y el líquido intersticial cerebral. Esta generación normalmente es mitigada por una BHE intacta. Sin embargo, en el trauma cerebral, la alteración de la BHE y / o la permeabilidad endotelial aumentada contribuye a una mayor afluencia de moléculas circulantes, que incluyen tanto iones como agua. (24)

El edema vasogénico resulta de la interrupción de la BHE con extravasación de factores derivados del plasma y eritrocitos circulantes y células inmunes que normalmente se excluyen del parénquima cerebral. La acumulación de fluidos ricos en proteínas aumenta la presión oncótica del espacio extracelular y aumenta el volumen cerebral. El mecanismo del edema vasogénico implica: la disrupción mecánica de los vasos sanguíneos y la secreción de factores con capacidad de acumulación de las células adyacentes. (24) Un esquema detallado del edema cerebral citotóxico y vasogénico se lo puede observar en el anexo 2

El aumento en la permeabilidad de la BHE visto en el edema vasogénico sigue un curso bimodal con picos de 1 a 3 horas después de la lesión como lo demuestra la inmunoreactividad de inmunoglobulina G en el cerebro seguida de un aumento en la activación de microglia después de 5 días después de la lesión. (24) La alteración de la BHE en

el edema vasogénico, provoca la extravasación de proteínas intravasculares y así como la albúmina en el parénquima cerebral. El fluido extravasado se acumula fuera de las células y la acumulación extracelular excesiva de líquido provoca un aumento del volumen cerebral y de la PIC. (22)

### **EDEMA CEREBRAL OSMÓTICO / INTERSTICIAL**

El edema osmótico cerebral no es vasogénico ni citotóxico por naturaleza. La velocidad a la que se desarrollan los desequilibrios osmóticos es de importancia decisiva ya que la concentración o dilución de la osmolaridad en el cerebro solo se puede compensar si los gradientes osmolares se desarrollan lentamente. De la mayor relevancia clínica es el SIADH que genera un desequilibrio osmótico (hiposmolaridad sérica) y que causa edema cerebral osmótico. Por otro lado, el edema cerebral osmótico también puede surgir si el tejido cerebral está en un estado hiperosmolar como se observa después de la isquemia cerebral. En tales condiciones, la reperfusión con fluidos isotónicos puede causar un flujo de agua adicional en el tejido reperfundido. Esta vía fisiopatológica se observó después de una lesión cerebral traumática ya que el tejido cerebral necrótico muestreado en el área central de la contusión durante la cirugía mostró una osmolalidad muy alta. (27)

### **ISQUEMIA CEREBRAL**

Después de una lesión cerebral traumática, con frecuencia observamos lesiones isquémicas. Tanto el edema cerebral isquémico como el traumático implican edema cerebral tanto citotóxico como vasogénico. Mientras el flujo sanguíneo cerebral (FSC) no caiga por debajo de un umbral crítico, el agua cerebral y los electrolitos permanecen normales incluso si las alteraciones electrofisiológicas ya están presentes "isquemia no crítica". (28) Por debajo de este umbral, se altera la homeostasis del agua y electrolitos.

El edema cerebral puede desarrollarse cuando el FSC disminuye por debajo de un umbral de aproximadamente 10 ml / 100 g / min. En este "estado de flujo bajo", las bombas de intercambio iónico se descomponen. A partir de entonces, y en el caso de daño tisular irreversible, se produce una degradación de la BHE que permite la extravasación de proteínas séricas y el desarrollo de edema vascular vasogénico. (27)

Si la isquemia es absoluta y el FSC se aproxima a cero, por ejemplo durante un paro cardíaco, la acumulación de agua intracelular se desarrolla en pocos minutos. Se encontró que después de 1 h de isquemia total en gatos, el espacio extracelular se reduce significativamente, mientras que el contenido de agua total y la presión intracraneal permanecen sin cambios. (28) Esto indica un cambio de agua desde el espacio extracelular al intracelular. El intervalo por el cual sobreviene el edema vasogénico no está claramente definido. Durante las 3 a 6 h iniciales de la isquemia, la BHE permanece impermeable. (27)

En la isquemia completa seguida de reperfusión, predomina el edema citotóxico y la BHE permanece intacta, como lo demuestra la ausencia de extravasación. Varias horas después de la isquemia, la BHE se hace permeable a las proteínas séricas y el suero sanguíneo se extravasa en el cerebro, lo que conduce a la formación de edema vasogénico. Los factores que contribuyen principalmente a la sincronización de estas fases, la gravedad, reducción del FSC y el momento de la restauración del FSC. (27)

## **EDEMA CEREBRAL TRAUMÁTICO**

Lesión cerebral traumática comprende una variedad de lesiones cerebrales, que incluyen hematoma, hemorragia subaracnoidea, contusiones y lesión axonal difusa. El desarrollo de edema cerebral traumático depende del tipo de lesiones primarias y las afecciones asociadas, como hipotensión arterial, hipoxia o incluso isquemia. El

edema cerebral traumático se puede caracterizar además por su extensión y distribución que van desde la perifocal (regional) a la difusa (generalizada). (27)

La visión tradicional de las últimas décadas fue que el edema cerebral posterior al trauma es predominantemente vasogénico debido a la apertura de la BHE, particularmente en las contusiones. Durante muchos años, la investigación del edema cerebral traumático se centró en modelos de lesiones criogénicas con un foco necrótico rodeado de vasos con fugas. Esta visión fue apoyada por la aparición de TC de las contusiones que se presentan como lesiones hemorrágicas hiperdensas en el período inicial después del trauma seguido por el desarrollo de un halo hipodenso alrededor del foco hemorrágico. (27)

### **MIELINOLISIS PONTINA CENTRAL**

La primera descripción postmortem de lesiones desmielinizadas de la base pontina en pacientes con enfermedad de Wilson se remonta a 1932. (29) En 1950, se describió por primera vez un cuadro clínico en un joven alcohólico que resultó muy rápidamente en tetraplejía y parálisis pseudobulbar. El diagnóstico postmortem reveló una lesión de gran tamaño caracterizada esencialmente por desmielinización que ocupaba la mayor parte de la base pontina. En 1959, Adams et al. (30) introdujo el concepto de mielínolisis central pontina (MCP) para este tipo de lesiones. En este contexto, describieron 3 pacientes más que mostraron un parche de desmielinización simétrico en forma de mariposa dentro de la base pontina. (31)

La imagen histológica muestra desmielinización simétrica con proliferación gliacítica y descomposición de la grasa dentro de la base pontina con neuronas intactas. El diagnóstico clínico de MCP se estableció por primera vez en 1969. (32) La incidencia exacta de la enfermedad es desconocida. Una serie de 3.548 autopsias realizadas en

adultos revelaron las lesiones típicas en 0.25%. Aunque la incidencia máxima se encuentra entre la edad de 30 y 50 años con una ligera preponderancia masculina, también se ha observado MCP en niños. (31)

## **ETIOLOGÍA Y PATOGENIA**

Aunque se han discutido toda una serie de posibles causas con respecto a la MCP, hasta ahora no se ha identificado ningún principio generalmente aplicable. Como regla general, MCP ocurre como resultado de trastornos subyacentes graves. Hasta 1985, se describieron 315 casos de MCP en función de las enfermedades orgánicas subyacentes o concomitantes asociadas. Un extenso estudio de la literatura publicada desde 1986 reveló otros 442 casos en los que se indicó la condición concomitante y subyacente como infecciones pulmonares, tumores y enfermedades del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, una enfermedad subyacente frecuente es el abuso crónico de alcohol. (31)

La correlación entre MCP y la hiponatremia se describió por primera vez en 1962. (33) En la literatura, la asociación entre MCP e hiponatremia oscila entre 30 y 61%, además de las causas iatrogénicas y hepatogénicas, en el 12-35% de los casos, la hiponatremia crónica se atribuye al SIADH, así como la insuficiencia adrenocortical. (31)

Sin embargo, un cambio en los niveles de sodio puede jugar un papel muy importante en el desarrollo de MCP. En experimentos con animales realizados en ratas, se produjeron parches de desmielinización principalmente por cambios repentinos en los niveles de sodio. (34) Fisiológicamente, el organismo normaliza cualquier desequilibrio de los fluidos cerebrales al transportar potasio u otras sustancias orgánicas de las células, por un lado, y al aumentar el flujo de líquido cefalorraquídeo, por otro lado evitando así el edema cerebral. En pacientes con hiponatremia aguda, el mecanismo de equilibrio descrito anteriormente no

puede tener efecto lo suficientemente rápido, lo que finalmente induce al edema cerebral. (31)

La corrección rápida de los niveles de sodio en la hiponatremia crónica conduce a una deshidratación significativa del cerebro debido al hecho de que el potasio y las sustancias orgánicas no se pueden introducir en las células tan rápido como sea necesario y como resultado la vaina de mielina se elimina del axón y los oligodendrocitos se dañan. (31)

## **TRANSTORNOS DE LÍQUIDOS Y ELECTROLÍTICOS EN LA MIELINOLISIS PONTINA CENTRAL**

Entre los diversos factores asociados con MCP, los trastornos de líquidos y electrolitos tomaron una posición dominante. El primer informe fue dado por Hugh H. Adams. (33) En 1976 encontramos un caso de MCP en una mujer de 50 años con antecedentes de alcoholismo, hipertensión y diuréticos. Seis días antes de la internación se enfermó con náuseas, vómitos, diarrea, malestar general y debilidad generalizada. El examen neurológico fue normal, excepto por ausencia de reflejos tendinosos profundos. Los datos iniciales de laboratorio revelaron un sodio sérico de 96 mEq/l. La hiponatremia se corrigió dentro de las 24 horas con restricción de agua y solución salina hipertónica. La paciente mejoró gradualmente pero en el cuarto día de hospitalización no respondía a las órdenes verbales, y posteriormente desarrolló cuadriparesia. Su condición permaneció sin cambios y murió dos meses más tarde a causa de infecciones pulmonares y del tracto urinario. En la autopsia, se identificó MCP. (35)

Un estudio mostró que 69 de los 80 pacientes (86%) tenían hiponatremia documentada, Tomlinson y colegas (36) informaron sobre dos pacientes adicionales con antecedentes de vómitos y somnolencia prolongados que desarrollaron hiponatremia severa (sodio sérico 96-100

mEq/l). Observaron que la corrección de las anomalías electrolíticas se acompañaba de un deterioro en el nivel de conciencia, cuadriparesia, disfasia, el examen postmortem mostró que los pacientes tenían MCP. (35)

## **ALTERACIONES DEL SODIO**

Los disnatremias son los trastornos electrolíticos más comunes y probablemente los menos entendidos en la enfermedad neurológica. La alteración puede manifestarse como hipernatremia o hiponatremia. La hipernatremia generalmente ocurre en el síndrome de diabetes insípida, mientras que la hiponatremia se desarrolla como un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética o síndrome cerebro perdedor de sal. Está bien establecido que los resultados de una lesión cerebral traumática dependen sustancialmente de los trastornos de la homeostasis posteriores al trauma. La hiponatremia es un trastorno electrolítico común en la unidad de cuidados intensivos de neurocirugía. (37)

## **HIPONATREMIA**

La hiponatremia es común en pacientes neurocríticos y se asocia con morbilidad y mortalidad significativas. A pesar de décadas de investigación sobre el síndrome de la hormona antidiurética inapropiada (SIADH) y el síndrome cerebro perdedor de sal (CPS), sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún no se conocen por completo. (38)

La hiponatremia afecta hasta el 38% de los pacientes de cuidados intensivos y hasta el 50% de los pacientes neuroquirúrgicos. Las patologías comunes que resultan en hiponatremia en el entorno del cuidado neurointensivo incluyen lesiones cerebrales agudas, especialmente la hemorragia subaracnoidea y la lesión cerebral traumática. (38)

Se realizó un estudio que tuvo como objetivo determinar la incidencia de hiponatremia en lesión cerebral traumática con su diagnóstico etiológico, confirmación bioquímica y correlación de gravedad con la puntuación inicial de Escala de coma de Glasgow (GCS) y la anormalidad de la tomografía computarizada (TC). Se incluyeron todos los pacientes de más de 20 años de edad con lesión cerebral traumática moderada y grave, y con anormalidad de TC. El nivel diario de sodio se controló durante 14 días. La presión venosa central (PVC) se midió para evaluar el estado del volumen. Se midió la excreción fraccional de ácido úrico (FEUA) en todos los pacientes con hiponatremia, tanto antes como después de su corrección. (39) De 40 pacientes consecutivos, 33 permanecieron para el análisis. Se observó hiponatremia en 9 (27,2%) pacientes, de los cuales 6 la desarrollaron en la primera semana. La duración promedio de la hiponatremia fue de 1.78 días, se encontró que 5 pacientes tenían una PVC elevada compatible con SIADH, mientras que 3 tenían una PVC baja compatible CPS. La medición de FEUA no mostró un patrón consistente para sugerir una distinción bioquímica. (39)

Entre los pacientes que presentaron hiponatremia el 33.3% tenían traumatismo craneo encefálico (TCE) leve y moderado y un 16.6% TCE severo. La hiponatremia se observó en los puntajes de TC de Rotterdam I a IV en una incidencia creciente ( $r = 0.983$ ,  $P = 0.017$ ), mientras que no tuvo una correlación significativa con la GCS inicial ( $r = 0.756$ ,  $P = 0.455$ ). En conclusión la hiponatremia debida a SIADH es más común en pacientes con lesión cerebral aguda. La medición FEUA no es lo suficientemente consistente como para hacer una distinción entre SIADH y CPS. La puntuación de gravedad de la TC es más predictiva de hiponatremia que la GCS inicial. (39)

## **EVALUACIÓN DE LA HIPONATREMIA**

El enfoque inicial para un paciente con hiponatremia es medir la osmolaridad sérica, osmolaridad urinaria y evaluar el estado de volumen

efectivo. En el contexto de la hiponatremia, la respuesta normal del riñón es elaborar una cantidad máxima de orina diluida (<100 mosm/l). En general debido a que el riñón normal es capaz de excretar 20- 30 litros de agua por día, es difícil convertirse en hiponatremia con un mecanismo de dilución intacto. (40) Un esquema detallado del enfoque del paciente con hiponatremia se encuentra en el anexo 3.

### **PRIMER PASO: MEDIR LA OSMOLARIDAD SÉRICA**

El exceso de solutos confinados al compartimiento extracelular (como la glucosa) que promueven la translocación del agua de las células al espacio extracelular (hiponatremia hipertónica) puede producir una osmolaridad sérica alta. Por lo tanto, un aumento en el nivel de glucosa en suero de 100 mg/dl (5,6 mmol/L) provocará una caída de aproximadamente 1,6 mmol/L en la concentración sérica de sodio y un aumento en la osmolalidad sérica de aproximadamente 2 mOsm/Kg.

La hiponatremia hipotónica con osmolaridad sérica normal ocurre en pacientes con azoemia porque la urea se equilibra rápidamente a través de la membrana celular y no es osmóticamente activa.

La hipertrigliceridemia grave o la hiperglobulinemia pueden provocar un artefacto de laboratorio por el cual los valores séricos de sodio medidos son falsamente bajos.

Mientras que la osmolaridad sérica permanece normal, un fenómeno conocido como pseudohiponatremia gracias a la introducción de electrodos específicos de iones para medir la concentración sérica de sodio, la pseudohiponatremia rara vez se encuentra en la actualidad.

En la mayoría de los otros casos, la hiponatremia se asociará con una osmolaridad sérica baja. (41)

## **SEGUNDO PASO: MEDIR LA OSMOLARIDAD URINARIA**

En pacientes con hiponatremia hay un exceso de agua libre y una disminución de la osmolalidad sérica que normalmente induce una supresión compensatoria de la secreción de ADH. El exceso de agua libre se excreta luego en orina muy diluida (osmolalidad urinaria tan baja como 50 mOsm/Kg), por lo tanto, los pacientes con hiponatremia deben tener una osmolalidad urinaria baja (a menudo menos de 100 mOsm/Kg). Una osmolalidad urinaria superior a 200 mOsm/Kg se debe considerar como inapropiadamente alta y refleja mecanismos alterados de excreción de agua. (41)

## **TERCER PASO: ESTADO DE VOLUMEN EFECTIVO**

La evaluación correcta del estado del volumen del paciente es desafiante, pero posible. Los signos clínicos útiles incluyen cambios de peso, variaciones ortostáticas en la presión arterial y frecuencia cardíaca, turgencia de la piel (poco fiable en pacientes de edad avanzada) y presencia de distensión venosa yugular. Las pruebas de laboratorio también pueden proporcionar pistas útiles. Por ejemplo, el hematocrito, el nitrógeno ureico en sangre (BUN), el bicarbonato, la albúmina y el ácido úrico aumentarán en los casos de depleción de volumen. Sin embargo, los estudios formales demostraron que la predicción del estado del volumen en función de los signos clínicos y la evaluación de laboratorio de rutina en pacientes con hiponatremia tiene una sensibilidad limitada (47%) y especificidad (41%). Aunque una baja concentración urinaria de sodio (por debajo de 20 mmol/L) en una muestra aleatoria generalmente sugiere hipovolemia, se pueden encontrar altos niveles urinarios de sodio en pacientes hipovolémicos con CPS. (41)

La medición invasiva de la presión venosa central puede ser aconsejable en aquellos pacientes en los que el estado del volumen

permanece incierto después de la evaluación inicial. (42) Sin embargo, la función cardíaca deprimida puede llevar a interpretaciones erróneas. La ecocardiografía o el cateterismo de la arteria pulmonar con monitorización de las presiones capilares pulmonares pueden ser necesarios en los casos más graves o cuando existe sospecha de insuficiencia cardíaca coexistente. (41)

Sin embargo, los pacientes con hiponatremia euvolémica se encontrarán en equilibrio y excretarán sodio y cloro a un ritmo que refleje la ingesta dietética de sodio y cloruro. Por lo tanto, en general tienen sodio y cloro urinario  $> 20$  mmol/L y excreciones fraccionales de estos electrolitos  $> 1\%$ . (40)

El nitrógeno ureico en sangre es particularmente sensible al volumen de sangre arterial efectivo, en pacientes con creatinina sérica normal un BUN alto sugiere un volumen de sangre arterial efectivo bajo y un BUN bajo sugiere un volumen de sangre arterial efectivo alto. El ácido úrico plasmático también se puede usar como un índice sensible de volumen de sangre arterial efectivo. (40)

La incidencia reportada de hiponatremia varía ampliamente en los informes de la literatura y existe una dificultad continua para diferenciar claramente entre las 2 causas comunes de hiponatremia con natriuresis: SIADH y CPS. Se realizó un análisis retrospectivo de 1500 pacientes ingresados consecutivamente con lesión cerebral traumática mediante el uso de registros electrónicos y revisión radiográfica. La hiponatremia se definió como el sodio sérico  $< 135$  mEq/L y la natriuresis como un punto urinario de sodio de más de  $> 40$  mEq/L. Se evaluó la incidencia de lesión cerebral traumática, su tratamiento y el efecto de la fludrocortisona. Los resultados fueron que la incidencia de hiponatremia fue del 13.2%. La terapia temprana con fludrocortisona redujo significativamente la duración de la estadía en el hospital ( $P < 0.05$ ). La hemorragia subaracnoidea

traumática fue la anomalía más común en la TC de admisión en pacientes que experimentaron hiponatremia. (43)

## **SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA**

Este síndrome se caracteriza por hiponatremia con orina inadecuadamente concentrada, aumento de la concentración de sodio en la orina y evidencia de volumen intravascular normal o ligeramente aumentado. (40)

El principal mecanismo patogénico subyacente al SIADH es la liberación excesiva de ADH que causa la reabsorción renal de agua y que resulta en la expansión del volumen de líquido extracelular. La evidencia de un estado de volumen expandido en el SIADH inicialmente resultó de estudios de individuos normales a los que se les administró pitresina exógena. En estos experimentos, la administración de pitresina dio como resultado una disminución abrupta en el volumen de orina y un aumento en la osmolalidad de la orina. La retención de agua producida por este efecto antidiurético dio como resultado un aumento en el peso corporal y la dilución de la concentración de sodio en suero. Después de varios días de administración de pitresina, se observó un gran aumento en la excreción de sodio y cloruro en la orina. Este aumento posterior en la excreción de electrolitos en la orina se desencadenó por la expansión progresiva del volumen de líquido extracelular reflejado por el aumento en el peso corporal. (40)

En el SIADH, la expansión del volumen del líquido extracelular generalmente no se acompaña de signos de hipervolemia como edema o venas del cuello distendidas, ya que solo un tercio del agua retenida se distribuye en el espacio extracelular. Sin embargo, la expansión del volumen intravascular da como resultado un aumento de la tasa de filtración glomerular y un aumento del flujo plasmático renal. Además, la

expansión de volumen conduce a una disminución de la reabsorción de sodio proximal y aumenta la excreción urinaria de sodio. Las sustancias como el ácido úrico y el BUN, que se reabsorben junto con el sodio proximal, también tienden a reducirse debido a la disminución de la reabsorción proximal. (40)

En el SIADH, la secreción excesiva de ADH es causada por la estimulación del hipotálamo con diversos factores traumáticos o isquémicos, lo que aumenta la reabsorción de agua en el túbulo contorneado distal del riñón, causando retención de líquidos e hiponatremia dilucional. En base a protocolos de evaluación clínica, las etiologías es la HSA aneurismática incluye SIADH en más del 70% de los pacientes, seguido de uso incorrecto o imprudente de líquidos intravenosos en el 10%, depleción de volumen un 10% y deficiencia aguda de cortisol en el 8%. (44)

La HSA presenta desafíos únicos en el tratamiento de la hiponatremia y entre el 30 - 40% de los pacientes con HSA experimentan hiponatremia, lo que aumenta el riesgo de edema cerebral, vasoespasmo e infarto cerebral. Estudios han informado un aumento de los péptidos natriuréticos auriculares y cerebrales (ANP y BNP, respectivamente) que se asocian con hiponatremia en la HSA y predicen el desarrollo de vasoespasmo cerebral. Sin embargo, la disfunción cardíaca, la hipervolemia, la hipertensión y la terapia con hemodilución pueden estimular la liberación de BNP después de una HSA aneurismática. Por lo tanto, no está claro si la asociación entre BNP, vasoespasmo e hiponatremia es asociativa o causal. (38)

El primer estudio se evaluaron los niveles de vasopresina en pacientes con HSA e hiponatremia, Hannon *et al* (45) encontraron que en el grupo de pacientes con HSA el SIADH, la ADH fue significativamente mayor antes y durante el período hiponatémico en comparación con los niveles de ADH medidos una vez que se había resuelto la hiponatremia.

Además, los volúmenes de orina disminuyeron a medida que aumentaba la concentración plasmática de ADH; un patrón que sugiere un papel causal de la ADH en el desarrollo de hiponatremia y que apoya el diagnóstico de SIADH. Los niveles de ADH se suprimieron en pacientes con hiponatremia dilucional y las concentraciones de ADH también fueron más bajas en el grupo de pacientes con deficiencia de ACTH en comparación con el grupo SIADH. (45) Otros péptidos liberados después de la HSA, como la adrenomedulina y la endotelina poseen propiedades vasoconstrictoras o vasodilatadoras; la asociación con otros péptidos natriurético pueden explicar el vínculo sugerido entre la hiponatremia y el aumento del riesgo de vasoespasmo cerebral (44)

En general, la causa más común de hiponatremia por HSA aneurismática es claramente el SIADH, aunque la deficiencia aguda de cortisol explica una pequeña fracción de casos de hiponatremia. (44)

### **SÍNDROME CEREBRO PERDEDOR DE SAL (CPS)**

La CPS es un trastorno de la homeostasis de sodio y agua que ocurre como resultado de una enfermedad cerebral en el contexto de la función renal normal. Fue descrito por primera vez hace más de 65 años por Peters et al. (46) varios años antes de que se describiera por primera vez el SIADH. A diferencia de SIADH, el CPS produce pérdidas de sodio primarias inapropiadas que no están relacionadas con la expansión de volumen (47)

A pesar de la clara asociación entre la presencia de CPS y la enfermedad neurológica grave, el mecanismo subyacente a esta asociación aún no se ha identificado claramente. El mantenimiento de la homeostasis corporal de sodio y agua es un proceso fisiológico vital, en gran parte se rige por interacciones entre el sistema nervioso autónomo y los factores humorales que influyen en el manejo del sodio y el agua en los riñones.

La interrupción de las interacciones normales entre estos sistemas puede generar desregulación de sodio y agua a nivel de la nefrona, lo que lleva a alteraciones más globales en la homeostasis de sodio y agua. Se ha postulado que el sistema nervioso simpático y la presencia de factores natriuréticos circulantes anormalmente elevados después de una lesión cerebral pueden conducir a un CPS. (48) Un resumen esquemático de los mecanismos propuestos relacionados con la producción del síndrome CPS puede observar en el anexo 4.

Se informó que la hiponatremia secundaria a CPS era una entidad distinta de SIADH, con la característica distintiva de la disminución del volumen de líquido extracelular. El péptido natriurético cerebral estuvo implicado recientemente en pacientes con HSA aneurismática que desarrollaron CPS. Se describieron 2 casos de CPS en pacientes con LCA con niveles elevados de BNP. Los dos pacientes con LCA e hiponatremia fueron sujetos a análisis, se colocaron líneas centrales para evaluar el estado del volumen. Los niveles de BNP se midieron al comienzo de la infusión de solución salina hipertónica, electrocardiograma y estudios de enzimas cardíacas se realizaron para evaluar la función cardíaca y estudios de imagen en serie para evaluar la extensión de la lesión cerebral. (49)

En conclusión estos pacientes con LCA tuvieron hallazgos consistentes de CPS con niveles elevados de BNP en el contexto de la función cardíaca normal. En ambos casos, se observó un nivel alto de BNP después de la disminución de los niveles plasmáticos de sodio a pesar de la infusión de solución salina hipertónica agresiva. Se necesitan más estudios para establecer un papel causal del BNP en CPS inducida por LCA. (49)

Por lo tanto la hipótesis del CPS se desarrolla debido a un aumento de los niveles de péptidos natriuréticos y a los cambios en el sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina-aldosterona. La

liberación de estos péptidos puede deberse a un aumento del estiramiento auricular y al aumento de la carga ventricular a causa de las oleadas de flujo simpático, mientras que en el TCE el cerebro libera directamente BNP. Además, el hipotálamo puede liberar ANP y BNP como mecanismo de protección contra el aumento de la presión intracraneal, de hecho, el BNP parece ser el factor impulsor del CPS después de la hemorragia subaracnoidea. (47)

La Fisiología del Sistema Renina – Angiotensina Aldosterona (SRAA) es una vía hormonal que implica varios pasos enzimáticos y factores humorales que desempeñan un papel central en el mantenimiento de la homeostasis de sodio y agua en todo el cuerpo. La renina es una enzima circulante producida y almacenada dentro del riñón que se libera en respuesta a una baja perfusión arterial sistémica y renal. Una vez liberado, inicia una serie de pasos enzimáticos secuenciales que implican la bien conocida enzima convertidora de angiotensina, cuyo producto final es la formación de angiotensina II (AT II). Este potente agente vasopresor tiene efectos inmediatos sobre la presión arterial al influir en las propiedades constrictivas de la vasculatura periférica, aumentar el tono simpático y estimular la liberación de ADH. (48)

La AT II aumenta el flujo sanguíneo renal para mantener una tasa apropiada de filtración glomerular y el porcentaje de sodio adecuado. La actividad de AT II no solo es crítica en las fases inmediatas del control hemodinámico, sino que también es útil para mantener la homeostasis sérica estimulando la liberación de aldosterona, un mineralocorticoide clave liberado de la glándula suprarrenal que regula el volumen de líquido extracelular y la concentración sérica de potasio. La aldosterona causa finalmente retención de sodio y un aumento posterior de la concentración sérica de sodio uniéndose a receptores intracelulares específicos en el túbulo distal y conductos colectores. (48)

En gran parte, el volumen de fluido extracelular efectivo y la concentración de sodio se mantienen por el grado de actividad de SRAA y la biodisponibilidad de aldosterona. Estos aumentan durante períodos de bajo volumen de fluido circulante y disminuyen cuando el volumen circulante total es suficiente o elevado.

Puede existir un mecanismo mediado por la influencia cerebral para intervenir en el sistema SRAA tal como se detalla en una revisión de Dibona (50) la producción cerebral intrínseca de AT II y su presencia dentro del SNC posiblemente pueda influir en la actividad nerviosa simpática renal y el control barorreflejo. Más específicamente, la síntesis neuronal de esta hormona dentro del núcleo paraventricular; una estructura crítica en el control neuronal autónomo de la circulación. (48)

La Hipótesis del Sistema Nervioso Simpático desempeña un papel importante en la regulación del manejo del sodio y agua en el riñón. (50) Ante la contracción del volumen intravascular el sistema nervioso autónomo responde aumentando el tono del sistema nervioso simpático. Esto a su vez induce la secreción de renina desde los riñones, lo que posteriormente conduce a elevaciones en la biodisponibilidad de AT II y aldosterona, estimulando la retención de sodio y agua. A través de un mecanismo de retroalimentación positiva, la AT II puede tener un papel en la regulación de la actividad del sistema nervioso simpático. (48)

La activación de los centros reguladores conduce a un aumento en la actividad del sistema nervioso simpático por sus proyecciones a las neuronas simpáticas preganglionares; el efecto final es un aumento en la presión arterial media y la retención de sodio y agua por el riñón. Peters y colaboradores (46) originalmente plantearon la hipótesis de que la alteración en los mecanismos de equilibrio renal de sal y agua podría alterar la capacidad del riñón para mantener una homeostasis de sodio adecuada. (48)

Posteriormente, la teoría de Peters (46) se amplió para explicar más específicamente el mecanismo que subyace al síndrome CPS. Según esta teoría, la pérdida del tono adrenérgico en la nefrona tiene dos consecuencias importantes. En primer lugar, conduce a una disminución de la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares, lo que provoca una disminución de los niveles de aldosterona y una disminución de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado proximal. (48)

En segundo lugar causa la dilatación de la arteriola aferente, lo que lleva a un aumento del filtrado glomerular y sodio. El fracaso de los niveles de renina y aldosterona para aumentar en el contexto de la contracción del volumen asociada al síndrome CPS se ha considerado una evidencia a favor de esta hipótesis. Esta hipótesis tiene un defecto crucial: la lesión aguda del sistema nervioso central generalmente conduce a un aumento repentino y no a una disminución del tono simpático durante las fases inmediatas de la lesión, esto se demuestra por fenómenos tales como el edema pulmonar neurogénico y la disfunción miocárdica. (48)

La Teoría de los Péptidos Natriuréticos se descubrió inicialmente a principios de la década de 1980 después de demostrarse que los extractos auriculares de miocardio inducían una potente respuesta natriurética cuando se infundían en ratas. (51) Casi al mismo tiempo, los primeros estudios que investigaban la patogénesis del sodio y las alteraciones del volumen extracelular en pacientes con HSA mostraron que puede estar involucrado un factor natriurético. (48)

Los péptidos natriuréticos son moléculas que normalmente defienden los períodos de exceso de agua y retención de sal al antagonizar los sistemas SRAA, promover la relajación vascular e inhibir el exceso de flujo simpático y la generación de péptidos vasoconstrictores. Se han identificado cuatro péptidos natriuréticos principales con

supuestas asociaciones con el síndrome CPS: 1: péptido natriurético atrial (ANP); 2: péptido natriurético cerebral (BNP); 3: péptido natriurético de tipo C (CNP); y 4: el péptido natriurético dendroaspis (DNP). (52) Aunque los tres péptidos natriuréticos anteriores han mostrado algo de expresividad dentro del SNC, cada péptido tiene un único sitio de producción específico de tejido predominante: ANP y DNP del aurícula del miocardio; BNP desde dentro de los ventrículos del corazón; y CNP del telencéfalo, el hipotálamo y el endotelio. (48)

Todos los péptidos natriuréticos tienen efectos similares y potentes en la regulación de la homeostasis cardiovascular al influir en el tono vascular y en la homeostasis de sodio y agua. Causan relajación del músculo liso vascular, lo que conduce a la dilatación de las arterias y venas, muy probablemente amortiguando el tono simpático vascular. Un efecto similar en el túbulo aferente de la nefrona conduce a un aumento de la filtración de agua y sodio a través del glomérulo. Estas moléculas también tienen efectos directos diuréticos y natriuréticos en los túbulos renales al inhibir la reabsorción de sodio inducida por angiotensina en el túbulo contorneado proximal y antagonizar la acción de la vasopresina en los conductos colectores, respectivamente. Este mecanismo paracrino podría explicar por qué en pacientes con síndrome CPS la aldosterona y los niveles de renina no aumentan a pesar de la presencia de hipovolemia. La eliminación e inactivación de los péptidos natriuréticos circulantes ocurre por dos mecanismos principales: endocitosis, una vez unido a un receptor natriurético de tipo C y degradación y escisión por endopeptidasas dentro de la vasculatura y el sistema tubular renal. (48)

Estas características de los péptidos natriuréticos los convierten en mediadores ideales entre la lesión del SNC y el desarrollo del síndrome CPS. Varios estudios han demostrado que un aumento en la concentración de BNP sérico es evidente después de la HSA. McGirt et al. (53) Demostraron la existencia de una relación temporal entre los

niveles elevados de BNP y la presencia de hiponatremia en pacientes con HSA. Curiosamente, en este mismo estudio los niveles anormalmente altos de BNP se correlacionaron bien con la presencia de vasoespasmo cerebral, lo que sugiere que el BNP puede tener un vínculo causal directo con las complicaciones secundarias a menudo observadas en la HSA. (53)

Además del BNP, también se ha sospechado que otros miembros dentro de esta familia de péptidos en particular ANP, contribuyen al desarrollo del síndrome CPS. La advertencia a esto, es que el BNP no se midió en estudios anteriores que se han realizado, dejando abierta la posibilidad de que ANP, fue responsable de la CPS. (54)

Se han ofrecido varias hipótesis para explicar cómo una lesión intracraneal podría conducir a elevaciones de las concentraciones séricas de estos péptidos. Algunos investigadores han propuesto que la generación y liberación de péptidos natriuréticos del hipotálamo en estados patológicos, como la HSA, puede desempeñar un papel protector contra la presión intracraneal elevada. La inducción cerebral de natriuresis podría limitar el aumento inminente de la presión intracraneal y sus posibles resultados desfavorables posteriores. (48)

Los hallazgos neurohumorales relacionados también se han demostrado en otras formas de lesión cerebral aguda, como el accidente cerebrovascular isquémico, lo que implica que mecanismos similares están en juego. Algunos autores han especulado que la terapia hipervolémica que se administra frecuentemente después de la HSA, puede producir estiramiento miocárdico con liberación peptídica resultante. Independientemente de qué individuo o combinación de moléculas sea responsable, aún no se ha identificado el mecanismo de causa y efecto entre el daño cerebral y la liberación del péptido natriurético con la consiguiente pérdida renal de sodio. (48)

El síndrome CPS severo probablemente resultará en una muy alta concentración de sodio en la orina, una alta producción de orina que conduzca a una elevación de la urea en suero, hipotensión postural y una baja PVC. La alta excreción fraccional de ácido úrico ocurre tanto en SIADH como en CPS; sin embargo esto puede persistir en CPS a pesar de la corrección de la hiponatremia a diferencia del SIADH. (47)

## **DIFERENCIAS ENTRE SIADH Y CPS**

En un estudio observacional reciente de 316 pacientes con HSA, 179 (56.6%) desarrollaron hiponatremia (sodio plasmático < 135 mmol/l), incluyendo 62 pacientes (19.6%) que desarrollaron hiponatremia severa (sodio plasmático < 130 mmol/l) [9]. La etiología de la hiponatremia por debajo de 130 mmol/l fue SIADH en 39 casos (62,9%), CPS en 4 (6,5%), hiponatremia hipovolémica en 13 (21%) y CPS/SIADH mixtos en 3 pacientes (21%). En un seguimiento de 102 pacientes consecutivos, sobrevivientes de lesión cerebral traumática grave o moderada, 13 pacientes (12.9%) desarrollaron SIADH y 1 (0.98%) tuvieron CPS en el período postraumático inmediato. (55)

La diferencia entre SIADH y el CPS ha sido extremadamente difícil en parte porque los hallazgos clínicos coincidentes entre ambos síndromes. Ambos síndromes se asocian con enfermedades intracraneales, tienen función renal, tiroidea y suprarrenal normal, son hiponatrémicos e hipouricémicos y tienen orina concentrada,  $[Na^+]_u$  mayor a 40 mEq/L y alta excreción de ácido úrico. La única diferencia clínica es el estado de volumen efectivo (ECV), que es euvolémica o hipervolémica en el SIADH e hipovolémica en el CPS. (56) Se muestra una lista de características y diferencias entre SIADH y CPS en el anexo 5. La historia clínica y los hallazgos de la evaluación pueden ser útiles si hay cambios en la presión arterial postural, taquicardia o mala turgencia de la piel. Lamentablemente, esta diferencia no siempre es clínicamente evidente. En un estudio realizado por Chung et al (57) para evaluar

clínicamente el estado de volumen efectivo en 58 pacientes sin edema e hiponatremia, solo el 47% presentaron hipovolemia y el 48% euvolemia. (58)

La excreción de ácido úrico puede ser una medida para diferenciar entre CPS y SIADH. Inicialmente, ambas condiciones se asocian con un bajo nivel sérico de ácido úrico y una alta excreción fraccional de ácido úrico. El ácido úrico normalmente se reabsorbe en el túbulo proximal junto con el sodio. En el SIADH, la reabsorción de sodio en el túbulo proximal puede disminuir debido a un ECV expandido, lo que puede conducir a una menor absorción de ácido úrico y a una mayor pérdida de ácido úrico en la orina. Otro mecanismo contribuyente en el SIADH, propuesto por Decaux et al (59) implica la estimulación del receptor V1 por la hormona antidiurética, que aumenta la excreción de ácido úrico en los túbulos renales. (58)

El mecanismo exacto de pérdida de ácido úrico en el síndrome CPS no ha sido bien definido. En general, se cree que es parte de la diuresis de soluto que se produce en el síndrome CPS con transporte deteriorado de urato en los túbulos proximales. La diferenciación clave es que los pacientes con SIADH tienen un nivel de ácido úrico en suero y excreción fraccional de ácido úrico que se normalizan después de la corrección del nivel sérico de sodio, mientras que el nivel de ácido úrico permanece bajo y la excreción de ácido úrico permanece elevada en pacientes con CPS, a pesar de la corrección de la hiponatremia. (58)

La respuesta a la terapia de fluidos también es una distinción clave entre SIADH y CPS. El tratamiento de elección para SIADH es la restricción de agua libre. Por el contrario CPS es un estado de pérdida de sodio y de volumen reducido que requiere la reposición de fluidos con soluciones isotónicas. (58)

Se realizó un estudio que tuvo como objetivo desarrollar una estrategia de diagnóstico alternativa para definir el tipo de hiponatremia post lesión cerebral aguda. Este fue un estudio retrospectivo de un solo centro llevado a cabo en pacientes diagnosticados de LCA enviados a la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Taleghani (Kermanshah, Irán). La condición de hiponatremia se diagnostica cuando el nivel de sodio alcanza los valores de menos de 135 meq/l.

El criterio básico para diagnosticar el tipo de hiponatremia fue solo el volumen de orina. El volumen de orina se comparó con los días previos, si el volumen mostró una reducción, entonces el paciente se clasificó en el grupo SIADH, y el tratamiento prescrito fue solo la restricción de la ingesta de líquidos. En los casos del síndrome CPS que tienen estado poliúrico e hiponatremia, el tratamiento es reemplazo de sodio y líquido. Los niveles séricos de Na, K, BUN, Cr y volumen de orina en 24 horas se midieron diariamente, mientras que durante el tratamiento se realizó dos veces o más. (60)

Un total de 881 pacientes fueron remitidos a la UCI durante enero de 2011 a marzo de 2012, de ellos 678 pacientes sufrieron TCE con y / o sin otra lesión corporal. De todos los pacientes, 216 (32%) mostraron hiponatremia. Con base al diagnóstico y estrategias de tratamiento, todos los pacientes tuvieron una producción urinaria inferior a la del día anterior y se clasificaron en el grupo SIADH y se trataron sólo con restricción de líquidos. Ninguno de los pacientes se clasificó en el grupo de síndrome CPS. Todos los pacientes se recuperaron bien de la hiponatremia con restricción de líquidos simple. En un examen clínico después de un período de seguimiento, los resultados de todos los pacientes fueron aceptables sin efectos adversos (60)

En conclusión aunque el síndrome CPS se informó en muchos estudios previos, los hallazgos del presente estudio demuestran que este

trastorno puede ser cuestionado y la presencia del síndrome CPS después de una LCA es una condición rara, ya que es probablemente una respuesta impredecible del riñón a las hormonas estresantes. (60)

## **HIPERNATREMIA**

La hipernatremia es un trastorno del equilibrio hídrico encontrado en aproximadamente 6 a 9% de los pacientes críticamente enfermos. Se ha asociado con un mayor riesgo de muerte y complicaciones en algunos estudios retrospectivos recientes en unidades de cuidados intensivos generales. Los pacientes con lesión cerebral traumática tienen un alto riesgo de desarrollar hipernatremia en el transcurso de su estadía en la UCI, debido a la coexistencia de condiciones predisponentes tales como alteración del sensorio, sed alterada, diabetes insípida central (DIC) con poliuria y aumento pérdidas insensibles. Además, estos pacientes a menudo reciben manitol o soluciones salinas hipertónicas, con el objetivo de reducir el edema cerebral y controlar la presión intracraneal. En este contexto clínico no se sabe si el aumento del sodio sérico es un factor de riesgo independiente para la muerte o simplemente es un marcador sustituto de la gravedad de la enfermedad. (61)

Se ha demostrado que casi el 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea desarrollan hipernatremia, una complicación que conlleva un mayor riesgo de muerte. Por otro lado, en una serie de pacientes de una neuro-UCI, se documentó hipernatremia en solo el 8% de ellos; además solo las formas más avanzadas de este trastorno (sodio sérico superior a 160 mEq/L) se asociaron con una mayor mortalidad. (61)

La hipernatremia se asocia con una mayor mortalidad en pacientes hospitalizados y en unidades de cuidados intensivos médicos / quirúrgicos. En unidades de cuidados intensivos neurológicos / neuroquirúrgicos (NNICU), se realizó un análisis retrospectivo de datos recogidos prospectivamente en pacientes ingresados durante un período

de 6,5 años. Se observó hipernatremia (sodio sérico > 150 mEq/L) en 339 pacientes (7,90%) y fue más frecuente (24,30%) en los pacientes tratados con manitol. Pacientes hipernatrémicos tuvieron una mediana de admisión más baja en puntuación de GCS (8 vs 14, P <.001), APACHE II mayor (34.90% vs 19.10%, P <.001), mayor incidencia de ventilación mecánica (80.50% vs 41.1.5%, P <. 001), mayor mortalidad (30.10% vs 10.20%, P <.001), y mayor incidencia de insuficiencia renal (10.30% vs 0.90%, P <.001). (62)

La mortalidad aumentó con el aumento de la hipernatremia; sin embargo, sólo la hipernatremia severa (sodio sérico > 160 mEq/L) se asoció de forma independiente con un aumento de la mortalidad. En conclusión, la hipernatremia es común en la NNICU, más aún en pacientes tratados con manitol. En esta población, la hipernatremia grave se asocia independientemente con un aumento de la mortalidad 3% vs 0.90%, P <.001). (62)

## **DIABETES INSÍPIDA**

La diabetes insípida (DI) es causada por la disminución de la secreción (DI central / neurogénica) o la acción (DI nefrogénica) de la hormona antidiurética (ADH, vasopresina). La ADH es producida por las neuronas hipotalámicas en los núcleos supraóptico y paraventricular, migra a lo largo de sus axones hacia la glándula pituitaria posterior donde se almacena en gránulos secretores y se secreta en la circulación cuando se estimula. La ADH actúa sobre receptores específicos (receptores de vasopresina, tres subtipos V1a, V1b y V2 han sido identificados). Su principal efecto fisiológico (aumento de la absorción de agua en la nefrona distal) requiere la estimulación de los receptores V2 locales que promueven la expresión de proteínas específicas del canal de agua (aquaporinas) en la superficie luminal del conducto colector. (63)

DI se manifiesta con pérdida de grandes volúmenes de orina diluida en presencia de osmolaridad plasmática normal o alta. La DI central es el resultado de una serie de afecciones en la unidad hipotalámica-hipófisis posterior. (63) Un cuadro de las causas de DI se puede observar en el anexo 6.

El daño de las neuronas productoras de ADH hipotalámicas, sus axones o la pituitaria posterior conduce a DI central postraumática (DIPT), generalmente se diagnostica después de un intervalo latente y con frecuencia es transitoria. En los casos de DI transitoria un mecanismo patogénico indirecto (daño de vasos pequeños y edema inflamatorio) parece ser más probable que el daño neuronal directo. Además, el daño concomitante de los osmorreceptores de la sed en el hipotálamo puede causar anomalías en la regulación de la sed manifestadas como DIPT atípica caracterizada por osmolaridad plasmática alta para estimular la secreción de ADH y la sed, asociada con hipernatremia severa y aumento de la mortalidad o raramente, la DIPT asociada con polidipsia primaria. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la lesión concomitante del centro de la sed es muy rara en este contexto, a diferencia de otras patologías donde la DI atípica se presenta después de una cirugía de craneofaringioma. (63)

El daño a la hipófisis posterior no suele conducir a una DI permanente, ya que la ADH producida en los núcleos hipotalámicos todavía se puede encontrar en la circulación periférica a través de los capilares de la eminencia media. Después de la transección del tallo hipofisario, se ha descrito una respuesta trifásica (inicialmente DI, seguida unos pocos días después por SIADH transitorio y posterior recidiva de DI, ya sea transitoria o permanente). Esto se atribuye al shock de la lesión inicial, seguido por la liberación de ADH presintetizada y luego una recurrencia de la deficiencia de ADH debido a la alteración de la síntesis de la hormona por las estructuras neuronales dañadas. (63)

La verdadera prevalencia de DIPT es difícil de estimar, oscilando entre 2.90% -51%. (64) En dos series de Agha *et al.* , los pacientes que desarrollaron DIPT en el contexto agudo fue entre el 21.60% -26%. (65) Hadjizacharia *et al.* , informaron que el 15% de los casos de TCE fueron diagnosticados con DIPT, principalmente en los primeros días después de la lesión (medios 1,2 días). (66) Además, en una serie de Benvenga *et al.*, el 20% de los pacientes con hipoplasia post-TCE también desarrollaron DI transitoria. (67) El mismo grupo revisó la literatura e informó que 30.60% de los casos con hipopituitarismo postraumático también tenían DIPT. Finalmente, en otros estudios, la prevalencia de la DIPT aguda es notablemente más alta (50% -51%). (64)

Se llevó a cabo un estudio prospectivo de todos los pacientes ingresados en la UCI quirúrgica de un centro de trauma de Nivel I con lesión grave en la cabeza (puntaje de escala abreviada de lesiones (AIS)  $\geq 3$ ). Los siguientes factores de riesgo potenciales con  $p < 0.2$  en el análisis bivariado se incluyeron en una regresión logística por pasos para identificar factores de riesgo independientes para diabetes insípida y su asociación con la mortalidad: edad, mecanismo de lesión (contundente o penetrante), presión arterial, escala de Coma Glasgow, puntuación de gravedad de lesiones, cabeza y otras áreas del cuerpo (AIS), fractura de cráneo, edema cerebral y desplazamiento, hemorragia intracraneal. (66)

Se obtuvieron 436 pacientes ingresados en la UCI quirúrgica (lesiones contusas, 392, lesiones penetrantes, 44); 387 pacientes tenían una lesión en la cabeza aislada. La diabetes insípida se presentó en 15.40% de todos los pacientes (contundente, 12.50%; penetrante, 40.90%;  $p < 0.0001$ ) y en 14.70% de los pacientes con lesión craneal aislada (contundente, 11.80%; penetrante, 39.50%;  $p < 0.0001$ ). La presencia de lesiones extracraneales importantes no influyó en la incidencia de diabetes insípida, los factores de riesgo independientes para diabetes insípida en la lesión craneal aislada fueron GCS  $\leq 8$ , edema

cerebral y AIS de cabeza > 3. La diabetes insípida fue un factor de riesgo independiente para la muerte (odds ratio ajustado, 3,96; IC del 95% [1,65; 9,72]; valor p ajustado = 0,002). (66)

En conclusión la incidencia de diabetes insípida aguda en la lesión craneal severa es alta, especialmente en lesiones penetrantes. Los factores de riesgo independientes para la diabetes insípida incluyen una GCS < o = 8, edema cerebral y un AIS craneal > 3 y la diabetes insípida aguda se asoció con un aumento significativo de la mortalidad (66)

### **DIABETES INSÍPIDA CENTRAL**

La DI central (DIC) o DI neurogénica es la forma más común de DI, que ocurre en ambos sexos por igual y a cualquier edad. Es causada por la síntesis / liberación inadecuada de arginina - vasopresina, a menudo secundaria a cirugía o lesión cerebral que causa lesión traumática del hipotálamo o glándula pituitaria posterior y destrucción o degeneración de neuronas que se originan en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los síntomas de DI se manifiestan después de que el 80-90% de las neuronas magnocelulares en el hipotálamo están dañadas, el daño en la parte proximal de la región del hipotálamo-neurohipófisis mata más neuronas que las lesiones en la región distal. Sin embargo, las lesiones proximales representan el 30-40% de la DIC postraumática y postoperatoria, mientras que las lesiones distales representan el 50-60% de los casos. El daño vascular al SNC se ha relacionado con el DIC aunque la fisiopatología no se entiende completamente. Los estudios de imagen por resonancia magnética (RMN) indicaron que el suministro anormal de sangre a la pituitaria posterior está asociado con lo que a menudo se denomina DIC idiopática. La DIC adquirida es más común que la DIC congénita, y aproximadamente el 25% de los casos de DIC en adultos son idiopáticos. (68)

## **DIABETES INSÍPIDA NEFROGÉNICA**

El diabetes insípida nefrogénica (DIN) es el resultado de la falla del riñón para responder a AVP. La producción de orina en pacientes con DIN es típicamente de 12 L/ día. En niños generalmente se presentan con la forma heredada, mientras que los adultos se presentan con la forma adquirida de DIN. En la mayoría de los casos (90%), el DIN heredada es una afección ligada al cromosoma X causada por una mutación con pérdida de función en el gen *V2R*. Raramente se debe a mutaciones en el gen acuaporina 2 (*AQP2*) en un 10%. *V2R* se expresa predominantemente en el túbulo contorneado distal y en los tubos colectores renales, y responde a AVP, concentrando así la orina. (68)

DIN inducido por fármacos suele deberse al litio, seguido de foscarnet y clozapina. El litio se usa para tratar los trastornos del estado de ánimo y se asocia con lesiones renales, incluida la capacidad para concentrar la orina. Este ingresa a las células principales del conducto colector predominantemente a través de canales de sodio epiteliales. El exceso de litio reduce la reabsorción de sodio. El litio inhibe la translocación estimulada por AVP de *AQP2* citoplásmico a la membrana apical, proporcionando así un fluido hipoosmótico. La exposición a largo plazo al litio puede disminuir la expresión del gen *AQP2*. DIN inducido por litio se ha informado en adultos y pacientes geriátricos. (68)

## **DIAGNOSTICO DE DIABETES INSÍPIDA**

El diagnóstico de DIPT no siempre es sencillo, particularmente en el entorno de cuidados intensivos donde las pacientes pueden requerir tratamiento con sustancias hiperosmolares o el uso de barbitúricos (que se administran con sodio) y una regulación de volumen cuidadosa para evitar un mayor aumento del edema cerebral. Además, los pacientes politraumatizados a menudo tienen una alta pérdida de sangre y

necesitan un reemplazo de volumen que puede interferir con el diagnóstico de DI. (63)

Tan pronto como se detecte poliuria, se requiere la exclusión de otras causas de aumento de las pérdidas urinarias. Esto incluye la hiperglucemia (frecuente en los pacientes de trauma como resultado del estado hipercatabólico y medicamentos), la administración de fluidos hiperosmolares (por ejemplo, manitol o solución salina hipertónica), diuréticos, reposición de líquidos excesiva, exceso de urea a partir de hipercatabolismo de tejido. (69) En estos casos, la diuresis del soluto da como resultado un aumento de la osmolalidad urinaria, en oposición a la orina diluida que se encuentra en la diuresis del agua de DI. (63)

La confirmación de DI en casos hipernatrémicos se basa en la demostración de baja osmolalidad urinaria en presencia de hiperosmolaridad plasmática. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los criterios de diagnóstico para DIPT no están claramente establecidos. Por lo tanto, poliuria se ha definido como la producción de orina  $> 30$  ml/kg de peso corporal o  $> 200$  ml/h durante 2 horas consecutivamente o  $> 5$  ml/kg/h. (70) En otras series (70) (71) se aplican los criterios propuestos por Seckl y Dunger, poliuria ( $> 3$  l/24 h) con hipotonía urinaria (osmolalidad urinaria  $< 300$  mosm/kg) y concentración plasmática de sodio  $> 145$  mEq/L diagnostican de manera confiable la DI aguda. En particular Agha *et al.*, DIPT diagnosticada basada en la combinación de poliuria ( $> 3,5$  l/24 h) con orina diluida (osmolalidad urinaria / plasmática  $< 2$ ), hipernatremia ( $> 145$  mEq/L) y aumento de la osmolalidad plasmática ( $> 300$  mosm/kg). (63)

Se realizó un estudio cuyo propósito fue definir la prevalencia y el resultado de la diabetes insípida (DI) en el período de lesión cerebral postraumática temprana en pacientes de la UCI. La secreción inadecuada de hormona antidiurética, que resulta en DI, es una complicación bien

reconocida en pacientes con TCE, debido a la disfunción de la pituitaria posterior postraumática. Este estudio prospectivo se realizó en 73 pacientes con TCE ingresados en una UCI general en un centro terciario entre diciembre de 2005 y noviembre de 2007. Los pacientes habían sufrido una TCE grave de acuerdo con la puntuación GCS inicial ( $\leq 8$ ). DI se diagnosticó si el sodio plasmático excedió 145 mmol/l en presencia de orina diluida con volumen de orina de 24 horas  $> 30$  ml/kg de peso corporal, densidad urinaria  $< 1.005$  u osmolalidad urinaria  $< 300$  mOsm/kg con osmolalidad plasmática simultánea  $\geq 300$  mOsm/kg. Se anotó la edad, el sexo, el GCS, el puntaje de gravedad de la lesión (ISS), el inicio de DI, el pico de sodio registrado en plasma y el resultado. El análisis estadístico se calculó mediante la prueba *t* y la prueba exacta de Fischer.  $P < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. (70)

Los resultados fueron Veintiún pacientes con TCE (28.70%) que desarrollaron DI aguda. Se hizo una comparación entre dos grupos de estos pacientes: Grupo A, 9 sobrevivientes y Grupo B, 12 no sobrevivientes. No hubo significación estadística entre ellos con respecto a la edad, el sexo ( $P > 0.05$ ). El grupo B tuvo un GCS más bajo ( $4.5 \pm 1.5$ ) en comparación con el Grupo A ( $7.8 \pm 3$ ,  $P = 0.003$ ). El ISS fue significativamente mayor en el Grupo B:  $38 \pm 8$  versus  $17 \pm 7$  en el Grupo A,  $P < 0.001$ . El valor máximo de sodio plasmático fue significativamente mayor en el Grupo B:  $167 \pm 4$  mmol/l frente a  $156 \pm 3$  mmol/l en el Grupo A,  $P < 0,05$ . El tiempo medio de inicio de DI en el grupo B ( $1,7 \pm 0,9$  días) fue más corto que en el grupo A ( $7,4 \pm 3,3$  días),  $P = 0.004$ . La mortalidad global fue del 57.1%. La tasa de mortalidad para el desarrollo de DI dentro de los primeros 3 días después del TCE fue del 90% frente al 27,2% si DI se produjo más tarde. Los no sobrevivientes murieron por muerte cerebral y no como resultado de las lesiones asociadas. (70)

En conclusión los resultados demuestran que DI es común, después de una lesión cerebral traumática severa. Los pacientes con TCE que

presentan características de DI tienen una mortalidad general alta. Este estudio muestra que el desarrollo de DI dentro de los primeros 3 días de TCE se asocia con una alta tasa de mortalidad y muerte cerebral inminente. Por el contrario, los pacientes con TCE que desarrollan DI más tarde tienen un mejor pronóstico. (70)

Los datos publicados demuestran que el hipopituitarismo es común después de una lesión cerebral traumática. Las deficiencias de hormonas son transitorias en muchos, pero la historia natural de los cambios agudos después de la lesión cerebral traumática no ha sido documentada. Además, no está claro si hay algún parámetro temprano que prediga con precisión el desarrollo del hipopituitarismo permanente. Hubo 3 objetivos principales de este estudio: 1) describir la historia natural de los cambios plasmáticos de cortisol y el balance de sodio después de un TCE; 2) identificar si la hipocortisolemia aguda o la diabetes insípida central (DIC) predicen mortalidad; y 3) identificar si la disfunción hipofisaria aguda predice el desarrollo de hipopituitarismo anterior crónico. (64)

Cada paciente con lesión cerebral traumática se sometió a una medición secuencial de cambios plasmáticos de cortisol, sodio plasmático, osmolalidad urinaria y equilibrio de líquidos después de lesión cerebral traumática. Todas las demás hormonas de la pituitaria anterior se midieron el día 10 después de TCE. Los resultados de 15 comparaciones quirúrgicas definieron cambios plasmáticos de cortisol inferior a 300 nmol/l como inapropiadamente baja para un paciente gravemente enfermo. DIC fue diagnosticado de acuerdo con los criterios estándar. Los pacientes con TCE que sobrevivieron se sometieron a una prueba dinámica de la pituitaria anterior a los 6 meses después de una TCE. Se reclutaron 100 pacientes con TCE secuencial. Quince pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva después de una cirugía mayor fueron reclutados como pacientes de comparación. (64)

Los cambios plasmáticos de cortisol en pacientes con TCE se compararon con los niveles de cortisol normal en pacientes con TEC. La tasa de mortalidad se comparó entre pacientes con TCE con y sin hipocortisolemia aguda. Los resultados del seguimiento de la prueba pituitaria dinámica se compararon entre aquellos con y sin hipocortisolemia aguda.

La mayoría de los pacientes con TCE (78%) desarrollaron cambios plasmáticos de cortisol inapropiadamente baja después de una TCE. Los bajos niveles plasmáticos de cortisol y el DIC fueron predictivos de mortalidad. El 39% de los pacientes que se sometieron a la prueba de seguimiento tuvo al menos un déficit de hormonas pituitarias, todos los cuales habían tenido previamente hipocortisolemia aguda o DIC. En conclusión la hipocortisolemia aguda y la DIC son predictivas de mortalidad y déficit pituitario a largo plazo en TBI. (64)

## **TRATAMIENTO DE LAS DISNATREMIAS**

El manejo de sodio y líquidos en el paciente con lesión cerebral afecta directamente provocando edema cerebral y alteración de la presión de perfusión cerebral. El sodio es un determinante principal del tamaño neuronal y, por lo tanto, se evita agresivamente la hiponatremia, ya que los estados hipoosmolares producen edema cerebral. Con frecuencia, se evita el balance hídrico negativo porque la caída resultante en la presión de perfusión cerebral puede contribuir a la isquemia cerebral, induciendo aún más el daño neuronal secundario.

El conocimiento de los mecanismos normales de volumen homeostático y regulador cerebral son necesarios para evitar la inducción de nuevas lesiones neuronales o sistémicas al tratar de corregir los trastornos de sodio y fluidos en pacientes con lesiones cerebrales agudas. (72)

## TRATAMIENTO HIPONATREMIA

Existen pocos datos sobre el tratamiento de sodio en pacientes con lesiones neurológicas agudas. Se realizó un estudio que describe las variaciones de sodio, los umbrales de tratamiento y la efectividad del tratamiento en esta población. Este estudio observacional retrospectivo multicéntrico identificó 400 pacientes en la UCI, de 17 centros, admitidos  $\geq$  48 horas con hemorragia subaracnoidea (HSA), traumatismo craneoencefálico (TCE), hemorragia intraparenquimatosas (HIP), o tumores intracraneales entre el 1 de enero del 2011 y el 31 de julio del 2012. La recopilación de datos incluyó datos demográficos, APACHE II, escala de Coma de Glasgow (GCS), sodio sérico ( $\text{Na}^+$ ), velocidad del líquido y tonicidad, uso de terapias que alteran el sodio, duración de hospitalización en unidad de cuidados intensivos y puntaje del Rankin modificado al momento del alta. Los datos se recolectaron durante los primeros 21 días de ingreso a la UCI o alta de la UCI, lo que ocurriera primero. El valor de sodio fue definido antes del tratamiento con una respuesta definida como un aumento de  $\geq 4$  mEq/l a las 24 horas. (73)

Los resultados mostraron alteraciones del sodio en el 34% (137/400) de los pacientes con un 23% (32/137) con  $\text{Na}^+ > 135$  mEq/l al momento del inicio del tratamiento. Las indicaciones más comunes para el tratamiento fueron la disminución del sodio sérico (68/116, 59%) y el edema cerebral con cambios en el estado mental (21/116, 18%). La mediana de sodio para el desencadenante del tratamiento fue de 133 mEq/l sin diferencia entre los diagnósticos. La incidencia y el tratamiento de hiponatremia fue más común en HSA y TCE [HSA (49/106, 46%), TCE (39/97, 40%), HIP (27/102, 26%), tumor (22/95, 23 %);  $p = 0.001$ ]. El tratamiento inicial más común fue solución salina hipertónica (85/137, 62%), seguida de tabletas orales de cloruro de sodio (42/137, 31%) y restricción de líquidos (15/137, 11%). Entre los pacientes tratados, el 60% tuvo una respuesta a las 24 horas. Los pacientes tratados tenían GCS de

admisión más baja (12 vs. 14,  $p = 0.02$ ) y puntajes APACHE II más altos (12 vs. 10,  $p = 0.001$ ). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el resultado al comparar pacientes tratados y no tratados. (73)

En conclusión las infusiones de solución salina hipertónica se usaron como primera línea en más de la mitad de los pacientes tratados y la mayoría tuvo una respuesta positiva a las 24 horas. Se necesitan más estudios para evaluar el impacto de diversos tratamientos en los resultados de los pacientes. (73)

El tratamiento temprano apropiado de la hiponatremia es importante para prevenir complicaciones. El síndrome CPS es un estado de volumen reducido tratado con administración intravenosa de fluidos isotónicos o hipertónicos para obtener un balance de fluidos positivo y una reducción de volumen correcta. Dependiendo de la agudeza y la manifestación clínica de la hiponatremia, estarían indicadas soluciones isotónicas o hipertónicas. Además, las tabletas de sodio se pueden combinar con los líquidos intravenosos. Se pueden usar dosis de sodio de hasta 12 g/d. (69) Una vez que se logra la euvolemia, el objetivo de la terapia es mantener un balance de sal positivo y evitar el agotamiento del volumen. (58)

En general, la tasa máxima de corrección no es más de 10 a 12 mmol/L durante el primer día y 18 mmol/L durante los primeros 2 días. Es posible que se requiera una corrección más rápida al principio de la terapia, pero la tasa total de corrección debe permanecer igual. (65) Se sugiere que los pacientes con convulsiones por hiponatremia solo requieren una corrección de 3 a 7 mmol/L para detener las convulsiones (69)

Se ha propuesto una corrección alternativa de aproximadamente el 5% para finalizar las convulsiones y eliminar el riesgo de herniación

cerebral. Se sabe que un aumento de 6 mmol/L durante las primeras horas de tratamiento es dañino. Por lo tanto, el clínico debe considerar una terapia agresiva si el paciente presenta síntomas que pongan en peligro la vida por edema cerebral. (72)

El primer paso en el tratamiento de SIADH o síndrome CPS es identificar la causa y luego revertirla o tratarla. Las causas reversibles más comunes de SIADH incluyen medicamentos, como carbamazepina, ciclofosfamida e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y enfermedades pulmonares, como neumonía.

El SIADH inducido por medicamentos puede revertirse al suspender el medicamento y el SIADH causado por neumonía puede ser revertido mediante el tratamiento de la neumonía. Desafortunadamente, muchas causas comunes de SIADH y el síndrome CPS, como la hemorragia subaracnoidea son irreversibles al menos en el corto plazo. El siguiente paso es iniciar el tratamiento con hiponatremia. (71) Un esquema de las opciones de tratamiento se describe en anexo 7.

## **RESTRICCIÓN DE LÍQUIDOS**

La restricción de líquidos es una opción para pacientes con SIADH. Esta estrategia no es una opción para los pacientes con síndrome CPS porque están en un estado de hipovolemia, lo que enfatiza aún más la importancia de diferenciar entre las 2 condiciones. La restricción de líquidos es especialmente peligrosa en pacientes con hemorragia subaracnoidea ya que el agotamiento del volumen intravascular puede aumentar el riesgo de vasoespasmos. En el SIADH, la cantidad total de ingesta de líquidos debe ser menor que la producción total del paciente (orina y pérdidas insensibles). La restricción de líquidos de 800 a 1200 ml/d es efectiva en el SIADH agudo y crónico. Sin embargo, los pacientes con SIADH tienen sed normal, por lo que la restricción de líquidos puede

incomodar al paciente y puede ser difícil de mantener. La restricción de líquidos puede ser especialmente difícil de mantener en la UCI debido a infusiones continuas, antibióticos por vía intravenosa y otros medicamentos obligados para el paciente. (71)

## **SOLUCIÓN SALINA ISOTÓNICA**

El tratamiento primario del síndrome CPS es la reposición de líquidos con cloruro sódico isotónico (0,9%) o solución salina normal. El primer paso en el tratamiento del síndrome CPS es reemplazar el volumen intravascular y mantener un equilibrio neutro de líquidos. (11) El requerimiento total de fluidos para el reemplazo de volumen puede calcularse comenzando con el déficit de sodio que se determina restando el nivel de sodio del paciente de un nivel normal de sodio (es decir, 140 mEq/L) y luego dividir por 2 (es decir,  $\frac{140 - \text{sodio}}{2}$ ). El siguiente paso es calcular el déficit total de sodio corporal en función del tamaño del paciente con la siguiente fórmula: (déficit de sodio X  $[0,6 \times \text{Peso en kg}]$ ). La tasa de reemplazo de sodio debe ser de aproximadamente 0.5 mEq/h para evitar una corrección rápida; el déficit de sodio (en mEq)  $\div 0.5$  (tasa objetivo de reemplazo de sodio en mEq/h) es igual al número de horas durante las cuales se debe reemplazar el sodio. Finalmente, la velocidad de infusión de cloruro sódico (en mL/h) se determina usando la siguiente fórmula:  $([\text{déficit total de sodio corporal} \div 0,154 \text{ mEq/mL}] \div \text{horas totales})$ . Un esquema detallado del cálculo del reemplazo de cloruro de sodio en el cerebro perdedor de sal se puede observar en el anexo 8. (71)

## **SOLUCIÓN SALINA HIPERTÓNICA**

La solución salina hipertónica a una concentración del 3% o más debe administrarse a través de un catéter central. Se puede administrar una infusión continua de sodio al 3% a una velocidad de 0.5 mL/kg por

hora para aumentar el nivel de sodio en suero aproximadamente 0.5 mEq/L por hora. (71)

Los niveles séricos de sodio deben controlarse con mucho cuidado durante el tratamiento con solución salina hipertónica ya que la tasa de corrección de sodio a veces es variable y difícil de controlar. La solución salina hipertónica con una concentración de cloruro de sodio al 1.5% puede ser más segura de usar en pacientes con CPS, especialmente cuando la condición es causada por una hemorragia subaracnoidea, para disminuir el riesgo de agotamiento de volumen. (71)

Cualquier paciente que presente compromiso neurológico o convulsiones como resultado de la hiponatremia requiere una corrección urgente del nivel de sodio en el suero, independientemente de la tasa de caída del sodio. La corrección se realiza mediante el uso de cloruro de sodio hipertónico intravenoso, generalmente a una concentración del 3%, a 1–2 ml/kg/h en un entorno monitorizado. La causa de la hiponatremia se debe determinar a partir de la historia clínica y el examen físico del paciente, y se debe manejar de acuerdo con el estado del volumen. (74)

## **FLUDROCORTISONA**

La fludrocortisona es un esteroide que causa una mayor absorción de sodio por los riñones y se ha estudiado en hiponatremia. En un estudio de pacientes con hemorragia subaracnoidea, se utilizó fludrocortisona para prevenir el agotamiento del sodio y mantener un estado euvolémico. Los sujetos se asignaron al azar para recibir fludrocortisona 200 mcg dos veces al día por vía oral o intravenosa o placebo. La fludrocortisona fue significativamente más efectiva que el placebo para mantener un balance negativo de sodio durante los primeros 6 días y los 12 días completos de tratamiento. Los efectos adversos incluyeron edema pulmonar, hipopotasemia e hiperglucemia. La fludrocortisona está disponible sólo en

la formulación oral en los Estados Unidos y puede ser eficaz para el tratamiento del CPS, pero su uso está limitado por los efectos adversos. (71)

En este estudio con controles aleatorios, administramos acetato de fludrocortisona a 46 de 91 pacientes con hemorragia subaracnoidea en un intento por prevenir la natriuresis excesiva y el agotamiento del volumen plasmático. La fludrocortisona redujo significativamente la frecuencia de un balance negativo de sodio durante los primeros 6 días (de 63% a 38%,  $p = 0,041$ ). Un balance negativo de sodio se correlacionó significativamente con la disminución del volumen plasmático durante los primeros 6 días ( $p = 0,014$ ) y durante todo el período de estudio de 12 días ( $p = 0,004$ ). Aunque el tratamiento con fludrocortisona tendió a disminuir del volumen plasmático, la diferencia no fue significativa ( $p = 0.188$ ). Más pacientes en el grupo de control desarrollaron isquemia cerebral (31% frente a 22%) y, en consecuencia, más pacientes del grupo control fueron tratados con expansores de volumen plasmático (24% frente a 15%), que puede haber enmascarado los efectos de la fludrocortisona en el volumen de plasma. Por lo tanto, la fludrocortisona reduce la natriuresis y el posible beneficio terapéutico en la prevención de la isquemia cerebral retardada después de una hemorragia subaracnoidea aneurismática. (75)

## **HIDROCORTISONA**

Se identificó un estudio controlado aleatorizado que comparó la hidrocortisona con el placebo. Setenta y un pacientes con HSA fueron asignados aleatoriamente después de la cirugía al tratamiento con un placebo ( $n = 36$ ) o 1200 mg / d de hidrocortisona ( $n = 35$ ) durante 10 días y luego se redujeron gradualmente. Ambos grupos se sometieron a terapia hipervolémica. El punto final primario fue la prevención de la hiponatremia. La hidrocortisona previno el exceso de excreción de sodio

( $P = 0.04$ ) y el volumen de orina ( $P = 0.04$ ). La hidrocortisona mantuvo el nivel de sodio sérico a lo largo de los 14 días ( $P < 0,001$ ) y logró el protocolo de manejo con una menor suplementación de sodio y líquidos ( $P = 0,007$ ). La hidrocortisona mantuvo la osmolaridad plasmática normal ( $P < 0,001$ ). No se observaron diferencias significativas en el resultado general entre los 2 grupos. En conclusión la hidrocortisona superó el exceso de natriuresis y previno la hiponatremia. Aunque no hubo diferencias en el resultado, la hidrocortisona apoyó la terapia hipervolémica eficaz. (76)

## **ANTAGONISTAS DE LA VASOPRESINA**

Los antagonistas del receptor de vasopresina V2 son medicamentos nuevos que son muy efectivos para el tratamiento de la hiponatremia. Los 2 medicamentos que están actualmente disponibles en los Estados Unidos son conivaptan y tolvaptan. Estos medicamentos funcionan uniéndose al receptor V2 en el riñón y bloqueando la unión de la ADH. Este proceso provoca la excreción de agua libre; por lo tanto, estos medicamentos se conocen como aquaréticos. Ambos agentes se han estudiado en el SIADH, con la diferencia principal de que tolvaptan está disponible para uso oral, y el conivaptan está disponible para uso IV. Otra diferencia es que el conivaptán también bloquea el receptor V1a, ubicado en la vasculatura, y puede causar hipotensión, aunque la importancia clínica de este efecto permanece sin determinar. (71)

Tanto el tolvaptan como el conivaptan son efectivos para aumentar el nivel de sodio en pacientes con SIADH. Tolvaptan se administra por vía oral a una dosis de 15, 30 ó 60 mg al día, dependiendo de los niveles de sodio. Los efectos adversos del tolvaptán incluyen estreñimiento, sequedad de boca, sed y poliuria. El conivaptán se administra en forma de un bolo intravenoso de 20 mg durante 30 minutos, seguido de una infusión continua de 20 a 40 mg/d durante 96 horas. Los efectos adversos

principales del conivaptán son las reacciones en el lugar de la infusión, el edema, la hipopotasemia, poliuria y polidipsia. No se deben usar antagonistas de la vasopresina en pacientes en los que se sospecha de síndrome de cerebro perdedor de sal. (71)

## **TRATAMIENTO HIPERNATREMIA**

Después del diagnóstico de diabetes insípida, el enfoque inicial apunta a reemplazar los líquidos para evitar la deshidratación que se asocia con un resultado adverso en pacientes con lesiones cerebrales agudas. Si el paciente está consciente, tiene una sensación de sed normal y el estado físico general lo permite, la ingesta oral de líquido generalmente compensa la pérdida de agua renal y el balance del líquido se conserva sin deshidratación ni hipernatremia. En estos pacientes, se ofrece manejo conservador y monitoreo frecuente del balance de líquidos y electrolitos, así como de osmolaridades plasmática y urinaria, con tratamiento de reemplazo hormonal reservado para aquellos con producción de orina > 250 ml/h. En los casos con alteración de la conciencia, deficiencias neurológicas asociadas o disfagia y posibles alteraciones del mecanismo de la sed, la poliuria hipotónica puede conducir rápidamente a hipovolemia e hipernatremia. La hipovolemia debe corregirse inicialmente mediante la administración intravenosa de líquidos y es obligatorio realizar una evaluación precisa del estado del volumen. (63)

El reemplazo de líquidos se debe guiar por la monitorización clínica constante y las mediciones de la PVC para evitar tanto el reemplazo insuficiente así como el reemplazo excesivo. Las medidas de reemplazo de líquidos también disminuirán el sodio plasmático y pueden ser adecuadas para corregir la hipernatremia leve (<150 mmol / L). Sin embargo, en casos graves, el sodio plasmático puede ser alto y esto se relaciona fuertemente con el aumento de la mortalidad. La hipernatremia se debe corregir lentamente, ya que el tejido cerebral es hipersensible a

los cambios osmóticos rápidos que empeoran el edema cerebral. Una tasa de corrección de no más de 0.5 mmol/h o 10–12 mmol/L/24 h se recomienda. Además, también es necesario el reemplazo hormonal con desmopresina. (63)

## **DESMOPRESINA**

La vasopresina se utilizó por primera vez para tratar la diabetes insípida central en 1913, utilizando extractos de la hipófisis posterior que contenían oxitocina y vasopresina. El tanato de pitressina estuvo disponible para uso clínico en la década de 1930 y fue el principal fármaco para el tratamiento de la DI casi hasta la década de 1970 cuando se introdujo la desmopresina. La sustitución de la 8<sup>o</sup> residuo de la vasopresina con el D-isómero de arginina disminuye el efecto presor de la vasopresina. Este análogo sintético de la vasopresina, 1-deamino-8-D-AVP (DDAVP), o desmopresina, ha incrementado y prolongado el efecto antidiurético, disminuyó los efectos vasoconstrictores y redujo los efectos secundarios (hiponatremia y convulsiones) y aumentó la resistencia a la vasopresina. Es conveniente administrarlo, estando disponible como un aerosol intranasal, tableta oral y tableta de desintegración oral. (68)

Las inyecciones de vasopresina nativa tienen un perfil de efectos secundarios menos favorable debido a la estimulación concomitante de los receptores V1, así como al posible desarrollo de anticuerpos anti-vasopresina. Aunque la vasopresina podría tener una ventaja en el contexto agudo debido a la menor duración de la acción y la opción de un ajuste de dosis más frecuente, las consideraciones anteriores y la baja disponibilidad en todo el mundo han limitado su uso. Las formulaciones de desmopresina parenteral se prefieren en el entorno de cuidados intensivos agudos. Inicialmente, se administra una dosis única (0,4-1 microgramos por vía intravenosa o subcutánea). Con la administración parenteral de desmopresina, la duración habitual de la acción es de 12

horas; sin embargo, se produce una variabilidad interindividual significativa en la duración y la amplitud del efecto y el tratamiento con dosis adicionales debe ser dictada por una evaluación cuidadosa del balance de líquidos y electrolitos. Para evitar los riesgos de un tratamiento excesivo, se recomienda la dosis mínima de desmopresina necesaria para normalizar la producción de orina y proporcionar la tasa de reducción de sodio en plasma requerida. Cada dosis adicional de desmopresina debe ofrecerse solo si hay evidencia de anomalías persistentes en el balance de líquidos y el sodio plasmático. (63)

## **CAPITULO III**

### **MARCO METODOLÓGICO**

#### **POBLACIÓN Y MUESTRA**

El universo estuvo constituido por pacientes con lesión cerebral aguda severa que ingresaron al área de medicina crítica del Hospital “Luis Vernaza” durante el periodo del 1 de mayo del 2017 al 31 de mayo del 2018.

El universo total de estudio estuvo conformado con 82 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos.

#### **ÁREA DE ESTUDIO**

La investigación se realizó en el Hospital Luis Vernaza considerado como el primero y más antiguo del Ecuador, inaugurado en noviembre del 1564. Se encuentra regido por la Junta de Beneficencia de Guayaquil. Se trata de un hospital de especialidades, de tercer nivel y referencia para pacientes de todas las provincias y lugares aledaños. Se encuentra ubicado en el puerto principal y es la segunda ciudad más importante del Ecuador.

Considerado centro de referencia con un área especializada en cuidados intensivos y el área crítica más grande del país al contar con 65 camas para el paciente crítico, dividido en 4 salas de 15 camas cada una. Cuenta con un área especializada en quemados y otra de pacientes coronarios. Cada área crítica es coordinada por un médico clínico-intensivista de experiencia, junto con dos médicos tratantes con especialidad en Medicina Crítica.

Al tener una UCI polivalente se manejan gran diversidad de pacientes. Al ser un hospital docente cuenta con médicos especialistas en todas las áreas, médicos postgradistas, médicos residentes, licenciados, auxiliares, terapia respiratoria e internos rotativos.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo con todos los pacientes que ingresaron al área de medicina crítica del Hospital “Luis Vernaza” durante el periodo de mayo 2017 a mayo 2018. Observacional porque el investigador no interviene sobre los sujetos de estudio y sólo se limita a las variables definidas en el estudio. Retrospectivo porque el investigador indaga en datos y hechos ocurridos en el pasado. Descriptivo porque a través de las herramientas estadísticas se medirá el impacto de una exposición y de su posible efecto en una población definida.

## **MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

En el presente estudio el investigador analizará retrospectivamente los datos generales y de laboratorio de los pacientes con lesión cerebral aguda severa en la base de datos del servicio de medicina crítica durante el periodo del 1 de mayo del 2017 al 31 de mayo de 2018. Los datos de laboratorio de los sujetos investigados serán recopilados a través del sistema SERVINTE, completando así toda la información determinada en la Operacionalización de variables del estudio.

Para el presente estudio se utilizó una laptop, con Windows 10, office 2016, hojas papel bond, computadoras de escritorio con sistema Servinte pertenecientes al Hospital “Luis Vernaza”, además de la tabla de datos recogida en programa FileMaker del área de medicina crítica del mismo hospital con previa autorización de las autoridades y del departamento de docencia de la institución.

## PLAN DE TABULACIÓN Y ANÁLISIS

Los datos obtenidos, se ingresaron en una base de datos FileMaker para el presente estudio, con las variables dependientes e independientes ya establecidas.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes atendidos en el servicio de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza con diagnóstico de lesión cerebral aguda severa que incluye: Hemorragia Subaracnoidea World Federation of Neurological Surgeons mayor a IV, Traumatismo Craneoencefálico con GCS menor a 12, Hematoma Intracerebral Espontaneo con volumen de hematoma mayor a 25 cc.
- Pacientes de sexo femenino y masculino mayores de 18 años de edad.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no tienen diagnóstico de lesión cerebral aguda.
- Pacientes con historia de uso de diuréticos.
- Antecedentes de enfermedad renal crónica.
- Historia de cirrosis hepática.
- Más de 24 horas de internación en otro hospital.

### OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

**Variable dependiente:** mortalidad en el paciente con lesión cerebral aguda severa.

**Variable independiente:** sodio plasmático medido de forma seriada.

**TABLA N° 1: OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**

VARIABLE	DEFINICION	DIMENSION	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Cuantitativa Discreta	Mayores de 18 años
Sexo	Características biológicas otorgadas por los cromosomas sexuales	Cualitativa Dicotómica	Hombre Mujer
Estancia hospitalaria	Permanencia durante cierto tiempo en una unidad hospitalaria.	Cuantitativa	Días
Disnatremias	Síndrome inadecuado de hormona antidiurética Cerebro perdedor de sal Diabetes insípida	Cualitativa	Si No
Lesión cerebral aguda	Traumatismo craneoencefálico Hemorragia subaracnoidea Hemorragia intracerebral	Cuantitativa	Escala de Glasgow WFNS Volumen del hematoma
Volumen intravascular	Volumen en vaso sanguíneo	Cualitativa	Adecuado Disminuido
Mortalidad	Evaluación médica de la fisiología aguda y crónica (APACHE) Evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA)	Cuantitativo  Cuantitativo	5-9 8% >34 85% 24 horas de ingreso

**Fuente:** Revisión bibliográfica múltiple Autor: Tatiana Merino M., MD

## CAPITULO III

### ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

#### 4.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Tabla 2. Características de la población de estudio

Características de la población de estudio (N: 82)			
		N	%
Sexo	Hombre	51	60.70%
	Mujer	31	39.30%
Estancia hospitalaria	mediana	13 (1-90)	
Edad	media	40.6	
	desviación estandar	16.9	
Mortalidad	vivos	47	58.30%
	muertos	35	41.70%
Trastornos del sodio	si	52	63.40%
	no	30	36.60%
Disnatremias	SIADH	2	2.40%
	Diabetes Insipida	26	31.70%
	cps	24	29.30%
Dx ingreso	HSA	29	35.40%
	HIC	7	8.50%
	TEC	46	56.10%

**Fuente:** Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

#### Análisis e interpretación

La población del estudio fue en su mayoría conformada por varones, la edad promedio fue 40 años, lo que indica que nuestros

datos tienen una distribución normal, además se evidencia un desviación estándar de 16.9 años.

La lesión cerebral aguda severa más común es el TEC en el 56.10%, los trastornos del sodio se presentaron en el 63.40%, de los cuales los pacientes con DI presentaron 31.70%.

#### **4.2 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar las disnatremias en pacientes adultos con lesión cerebral aguda severa, internados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Luis Vernaza.

**Tabla 3: Resultados de las disnatremias en pacientes con lesión cerebral aguda severa.**

	<b>DISNATRENIAS</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>SI</b>	<b>NO</b>	
<b>TEC</b>	29	17	46
<b>HSA</b>	20	9	29
<b>HIC</b>	3	4	7

**Fuente:** Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

#### **Análisis e interpretación**

De las lesiones cerebrales agudas ninguna alcanzó representación estadísticamente significativa al momento de asociarse con disnatremia.

#### **4.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

##### **4.3.1 PRIMER OBJETIVO ESPECÍFICO**

Determinar las principales causas de disnatremias en pacientes con lesión cerebral aguda severa.

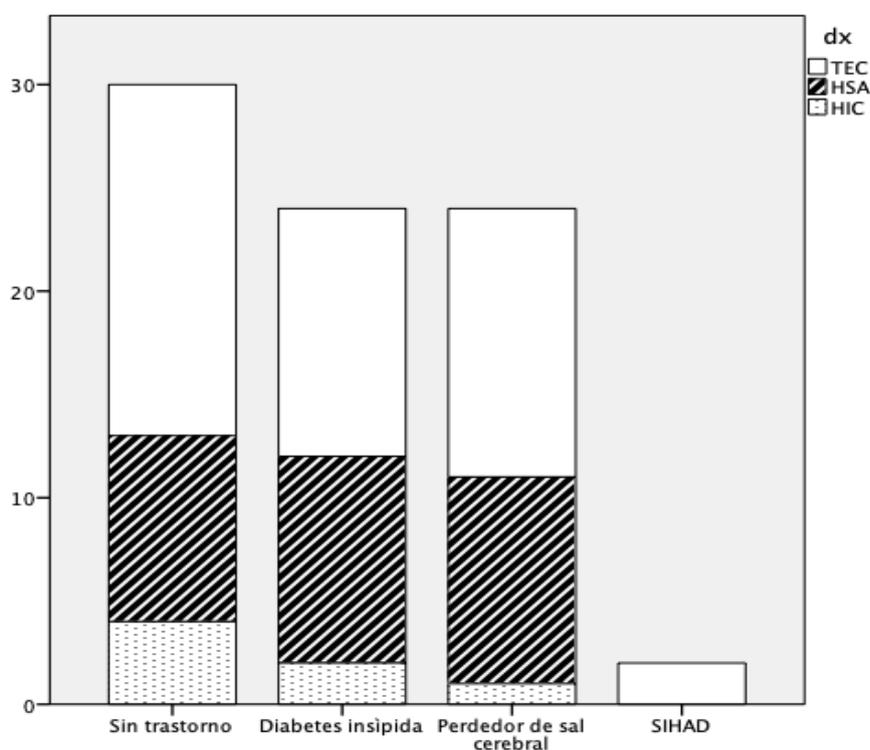
**Tabla 4: Resultados de la relación del tipo de lesión cerebral aguda con los trastornos del sodio.**

	DIABETES INSÍPIDA	SIADH	CPS	NO	TOTAL
TEC	14	2	13	17	46
HSA	10	0	10	9	29
HIC	2	0	1	4	7
<b>TOTAL</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>24</b>	<b>30</b>	<b>82</b>

**Fuente:** Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 1: Resultados de la relación del tipo de lesión cerebral aguda con los trastornos del sodio**



**Fuente:** Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

### **Análisis e interpretación**

El riesgo de presentar cualquier tipo de disnatremia estudiada en la presente serie, no fue estadísticamente significativo por tipo de lesión cerebral aguda, CPS y HSA: OR 1.4, IC 95% 0.5- 3.9. CPS y TEC OR 0.6 IC 95% 0.2 – 1.5.

En los casos de SIADH y HIC no se puede realizar el análisis por el inadecuado tamaño de la muestra.

#### **4.3.2 SEGUNDO OBJETIVO ESPECÍFICO**

Evaluar las manifestaciones clínicas del síndrome cerebro perdedor de sal, SIADH y diabetes insípida y proponer un algoritmo diagnóstico para los trastornos del sodio en la lesión cerebral aguda severa.

**Tabla 5: Resultados de la relación del tipo de trastorno del sodio con el volumen extracelular.**

	<b>VEC ADECUADO</b>	<b>VEC DISMINUIDO</b>	<b>TOTAL</b>
<b>DIABTES INSÍPIDA</b>	9	15	24
<b>CPS</b>	9	17	26

**Fuente:** Base de datos Institucional “Hospital Luis Vernaza” 2017- 2018

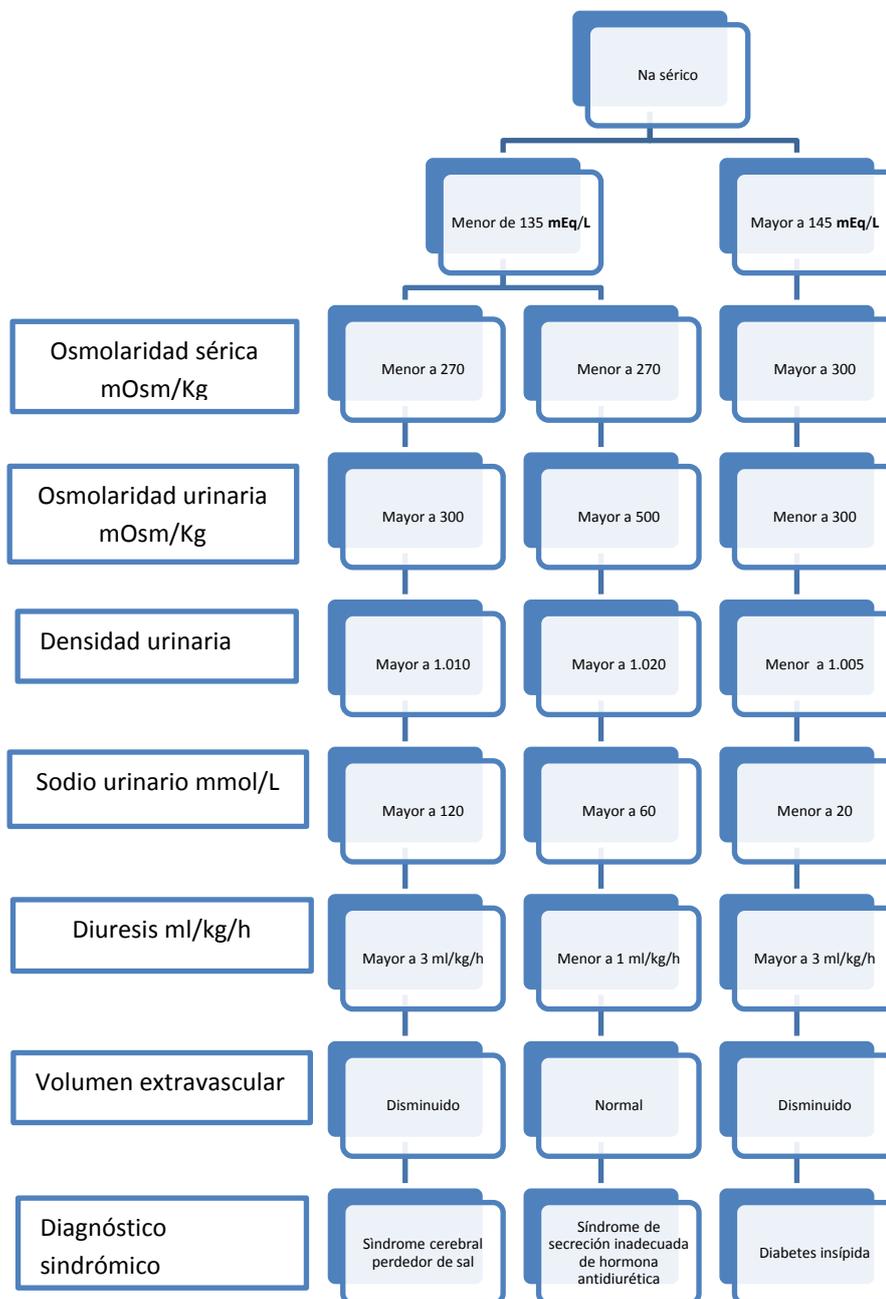
**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

#### **Análisis e interpretación**

Tanto el CPS como la DI aumentan el riesgo de presentar disminución del volumen extracelular con OR 5.1 con un IC 1.9- 14 en el caso del CPS y OR 4 con un IC 1.4- 10 en la DI.

Siendo la manifestación clínica de esta disminución de volumen, la deshidratación y los marcadores tisulares de hipoperfusión como la hiperlactatemia, el aumento de la diferencia arteriovenosa de CO<sub>2</sub> y la disminución de la saturación venosa de oxígeno por debajo de 75%.

**Grafico 2: Algoritmo diagnóstico para los trastornos del sodio en la lesión cerebral aguda severa**



**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

### 4.3.3 TERCER OBJETIVO ESPECÍFICO

Establecer la relación entre los trastornos del sodio con la mortalidad en pacientes con lesión cerebral aguda severa.

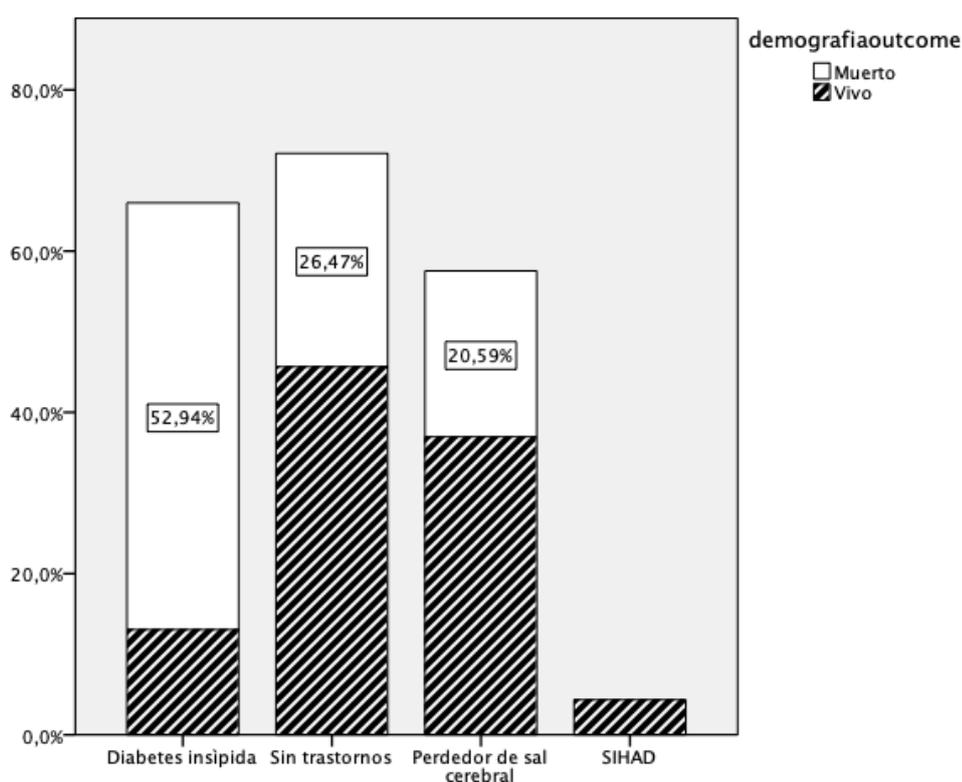
**Tabla 6: Resultados de la relación entre trastornos del sodio y mortalidad.**

	VIVOS	MUERTOS	TOTAL
<b>DIABETES INSIPIDA</b>	17	7	24
<b>CPS</b>	8	18	26

**Fuente:** Base de datos Institucional “Hospital Luis Vernaza” 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 3: Resultados de la relación entre trastornos del sodio y mortalidad.**



**Fuente:** Base de datos Institucional “Hospital Luis Vernaza” 2017- 2018

**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

### Análisis e interpretación

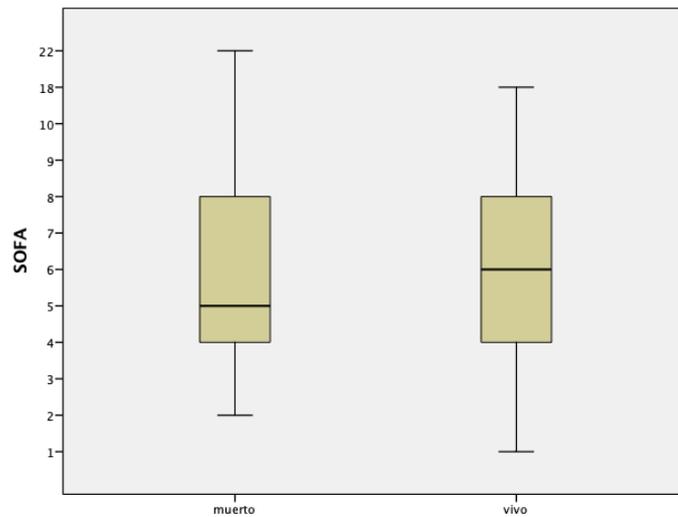
El cerebro perdedor de sal aumenta el riesgo de mortalidad con un OR 5.6 e IC 2 - 15 lo que es estadísticamente significativo. La diabetes insípida no aumenta la mortalidad. Sin embargo es predictor de muerte encefálica. Se utilizó el método Kaplan Meier  $P$  menos 0.05, si el valor máximo de sodio pasa 155 mEq/L el impacto sobre mortalidad aumenta.

**Tabla 7: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.**

	N	APACHE	SOFA
VIVO	46	13	6
MUERTO	33	15	6.24

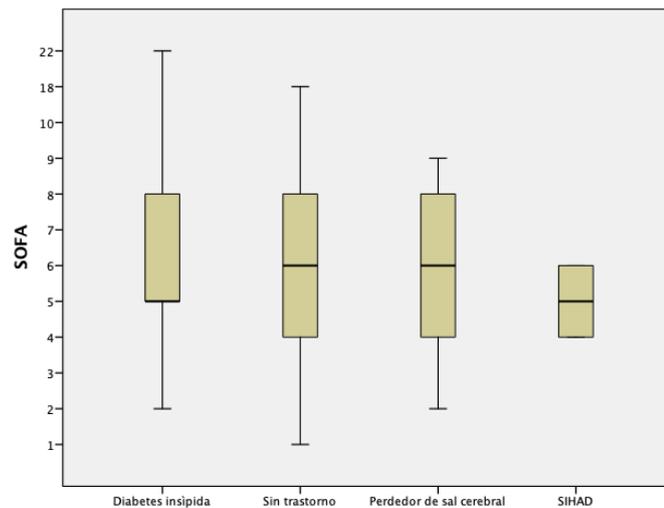
Fuente: Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018  
 Autor: Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 4: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.**



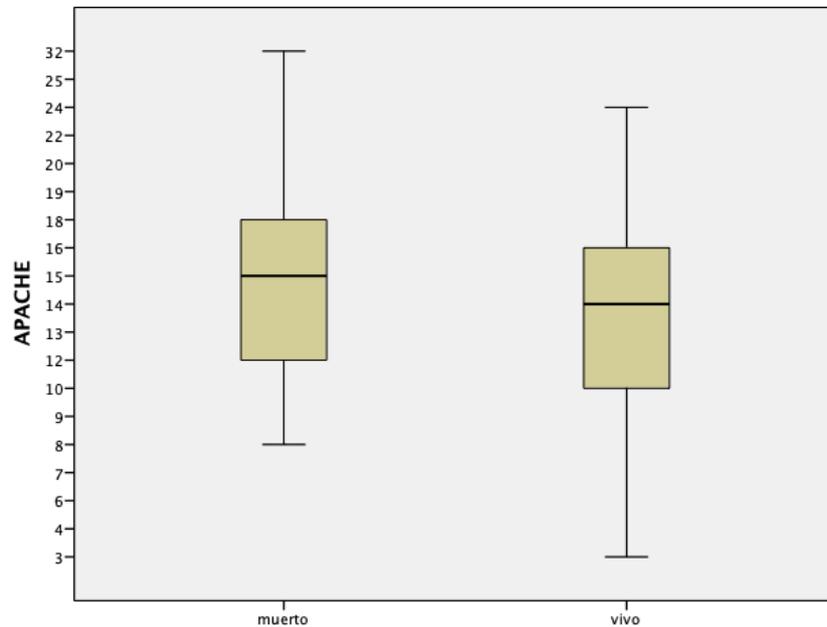
Fuente: Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018  
 Autor: Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 5: Resultados de la relación de mortalidad entre scores y disnatremias.**



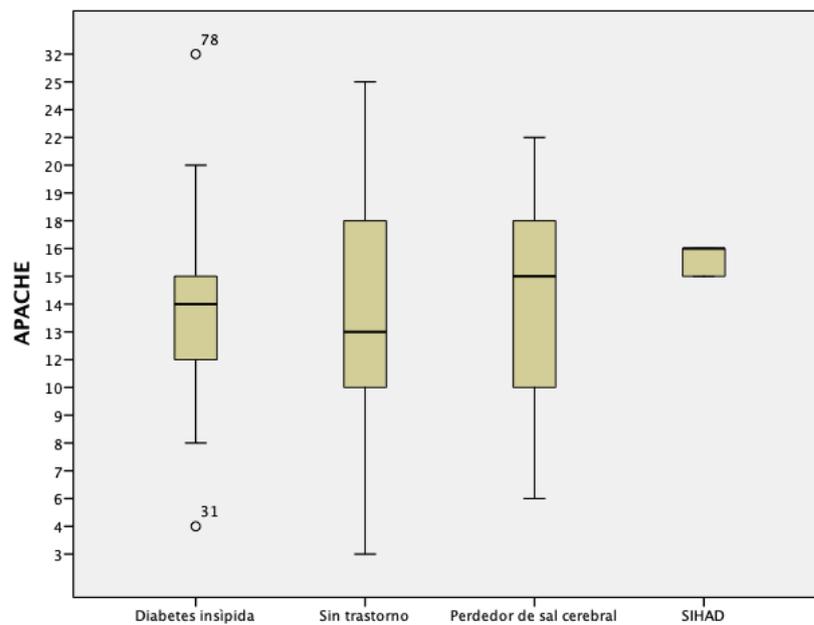
Fuente: Base de datos Institucional "Hospital Luis Vernaza" 2017- 2018  
 Autor: Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 6: Resultados de la relación entre mortalidad y scores de predicción.**



**Fuente:** Base de datos Institucional “Hospital Luis Vernaza” 2017- 2018  
**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

**Gráfico 7: Resultados de la relación de mortalidad entre scores y disnatremias.**



**Fuente:** Base de datos Institucional “Hospital Luis Vernaza” 2017- 2018  
**Autor:** Tatiana Merino M., MD.

## **Análisis e interpretación**

En el APACHE la media de los que sobrevivieron fue 14 y los que murieron 15, en el SOFA la media tanto para vivos y muertos es de 6; por lo tanto la gravedad medida por estos predictores fue la misma entre los dos grupos. Cuando se tomó el sodio como límite de hipernatremia 150 mEq/L la mortalidad pasó a ser de un 33%, mientras que cuando se tomó con rango de normalidad el sodio de 135 -145 mEq/L, la mortalidad bajó a 0.

En el estudio al usar la cohorte se evidenció que pacientes 11 no tuvieron disnatremias, de éstos sobrevivieron el 100%, 69 pacientes presentaron algún tipo de disnatremia con una mortalidad del 50%, con OR 1.9, estadísticamente significativo, IC 95% 1.5 – 2.5. Cualquier lesión cerebral aguda que tenga algún tipo de disnatremia duplica el riesgo de mortalidad.

## **CAPÍTULO V**

### **CONCLUSIONES, DISCUSIÓN, LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES**

#### **5.1 CONCLUSIONES**

El estudio intentó demostrar cuáles son los principales trastornos del sodio en pacientes con lesión cerebral aguda grave y su relación con la mortalidad. Se llevó a cabo en la unidad de cuidados intensivos de uno de los hospitales más grandes del país. Los datos recogidos en el campo concluyeron:

- Hay mayor riesgo de encontrar hipernatremia en un paciente con traumatismo cráneo encefálico con un OR 1.12; IC 1.03 - 1.22.
- El riesgo de hipernatremia en la hemorragia subaracnoidea no fue significativamente estadístico con OR 0.87; IC 0.28 – 2.71, sin embargo en la hemorragia intracerebral el desarrollo de hipernatremia se presentó con mayor frecuencia OR 1.3; IC 1.09 – 1.38.
- La mortalidad tomando como punto de corte de hipernatremia sodio de 160 mEq/L, no alcanzo significancia estadística por el número de muestras.
- En la presente serie ningún paciente con lesión cerebral aguda grave presentó sodio menor a 120 mEq/L.
- La hemorragia intraparenquimatosa se relacionó con mayor riesgo de hiponatremia con un OR 6.7; IC 1.5 – 28.
- Tanto la hemorragia subaracnoidea como el TCE no se relacionaron con hiponatremia en esta muestra de pacientes.

- Tanto el cerebro perdedor de sal como la DI se relaciona con un volumen intravascular disminuido.
- Los pacientes con lesión cerebral aguda severa presentaron trastornos del sodio en un 63%.
- La presencia de cualquier disnatremia representa un riesgo de mortalidad OR 1.3; sin embargo este valor no alcanza significancia estadística IC 0.9- 1.9, pero cuando analizamos por disnatremia el CPS se asoció con mayor mortalidad.
- CPS es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con lesión cerebral aguda severa con OR 2.3; IC 1.2 – 4.2, mientras que en la DI y SIADH no se encontraron valores estadísticamente significativos.

## 5.2 DISCUSIÓN

Los pacientes con lesión cerebral traumática grave tienen un alto riesgo de desarrollar hipernatremia en el transcurso de su estadía en la unidad de cuidados intensivos, debido a la coexistencia de condiciones predisponentes como alteración del sistema sensorial, sed alterada, diabetes insípida central con poliuria y aumento de las pérdidas insensibles. Además estos pacientes a menudo reciben soluciones salinas hipertónicas o manitol, con el objetivo de reducir el edema cerebral y controlar la presión intracraneal. En este contexto clínico, no se sabe si el aumento del sodio sérico es un factor de riesgo independiente de muerte, o simplemente es un marcador sustituto de la gravedad de la enfermedad. (61)

La hiponatremia es común en pacientes con cuidados neurocríticos y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas. El fisiólogo francés Claude Bernard planteó por primera vez la posibilidad de una relación directa entre el sistema nervioso central y la excreción renal de solutos osmóticamente activos en el año de 1858. Encontró que una lesión unilateral en la sustancia reticular en el piso del cuarto ventrículo

producía una diuresis de cloruro, pero no glucosa, y que esto se intensificaba por lesión bilateral. (38)

A pesar de décadas de investigación sobre el SIADH y CPS, sus mecanismos fisiopatológicos subyacentes aún no se conocen completamente, la comprensión de la hiponatremia en pacientes con lesión neurológica, los desafíos actuales y futuros para el diagnóstico y manejo en este contexto. Dichos desafíos incluyen la distinción de CPS y SIADH e hiponatremia hipovolémica debida a natriuresis por la administración de grandes volúmenes de líquido e hiponatremia debida a ciertos medicamentos utilizados en la población de cuidados neurocríticos. (38)

En la HSA se presentan desafíos únicos en el tratamiento de la hiponatremia, el 30 al 40% de los pacientes con HSA experimentan hiponatremia, lo que aumenta el riesgo de edema cerebral, vasoespasmo e infarto cerebral. Estudios informan que el aumento de los péptidos natriuréticos atriales y cerebrales se asoció con hiponatremia en la HSA, además de predecir el desarrollo de vasoespasmo cerebral. (38)

En nuestro estudio se evidenció que los pacientes con lesión cerebral aguda severa presentaron disnatremia en un 63%. Tanto la HSA como el TCE en esta serie de pacientes no se encontró relación con hiponatremia, mientras que la hemorragia intraparenquimatosa el riesgo de hiponatremia fue mayor con un OR 6.7; IC 1.5 – 28. El CPS es un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con lesión cerebral aguda severa, en el SIADH no se encontraron valores estadísticamente significativos. Además el CPS se relacionó con un volumen intravascular disminuido.

En la literatura encontramos mucha incertidumbre en torno al CPS; la incidencia reportada es amplia, entre los estudios de cohorte para

diagnosticar CPS y SIADH incluyeron niveles de natremia entre 130 y 137 mEq/L. Para diagnosticar con seguridad el CPS se deben cumplir los siguientes criterios: 1) patología cerebral, 2) hiponatremia, 3) hipovolemia y 4) pérdida de sal por orina. Los factores clínicamente importantes que se deben tener en cuenta al determinar si un paciente está experimentando un CPS son: 1) sobrecarga de líquidos por reanimación inicial, 2) aumento repentino de catecolaminas inducido por la lesión cerebral aguda severa que puede causar aumento de la presión arterial, natriuresis y vasoconstricción, 3) lesión de la médula espinal cervical ya que la natriuresis se produce cuando están en posición supina, 4) insuficiencia suprarrenal, 5) excluir lesión tubular renal intrínseca y 6) medicamentos que alteran la función tubular renal. (38)

Se ha demostrado que casi el 20% de los pacientes con HSA desarrollan hipernatremia, una complicación que conlleva un mayor riesgo de muerte. Por otro lado en una serie de pacientes de una Neuro-UCI, se documentó hipernatremia en solo el 8% de ellos, además solo las formas más avanzadas de este trastorno es decir Na sérico que excede los 160 meq se asociaron con mayor mortalidad. Estos hallazgos contradictorios dejan sin resolver la verdadera importancia clínica de los aumentos moderados de Na sérico (por ejemplo sodio entre 145 -160 mEq/L). (61)

Se realizó un estudio cuyo objetivo fue verificar si la aparición de hipernatremia durante la unidad de cuidados intensivos aumenta el riesgo de muerte en pacientes con lesión cerebral traumática grave. Se realizó un estudio retrospectivo en una base de datos recopilada prospectivamente que incluyó a todos los pacientes ingresados consecutivamente durante un período de 3 años con un diagnóstico de lesión cerebral traumática grave (puntuación de coma de Glasgow posterior a la reanimación  $\leq 8$ ) a una unidad de cuidados intensivos general/neurotrauma de un hospital universitario, que proporcionó

Servicios de cuidados críticos en una zona de captación de unos 1.200.000 habitantes. (61)

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio de la UCI fueron recolectados prospectivamente; el sodio sérico se evaluó un promedio de tres veces por día. La hipernatremia se definió como dos valores diarios de sodio sérico por encima de 145 mmol/l. El resultado principal fue la muerte en la UCI después de 14 días. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con variables dependientes del tiempo diseñadas para reflejar la exposición a lo largo del tiempo durante la estadía en la UCI: hipernatremia, administración de acetato de desmopresina como un marcador sustituto en la presencia de diabetes insípida central y gasto urinario. (61)

Los resultados incluyeron en el estudio 130 pacientes con lesión cerebral traumática aguda severa (edad promedio 52 años (desviación estándar 23); varones 74%; puntuación de la escala de coma de Glasgow con una media de 3 (rango 3 a 8); APACHE II 50 (desviación estándar 15)); todos fueron ventilados mecánicamente; 35 (26,9%) murieron dentro de los 14 días posteriores al ingreso en la UCI. Se detectó hipernatremia en el 51,5% de los pacientes y en el 15,9% del seguimiento en la UCI de 1,103 pacientes / día. En la mayoría de los casos, la hipernatremia fue leve (media 150 mmol/l, rango intercuartil 148 a 152). La aparición de hipernatremia fue más alta ( $P = 0,003$ ) en pacientes con sospecha de diabetes insípida central (25/130, 19.2%), una condición que se asoció con una mayor gravedad de la lesión cerebral y la mortalidad en la UCI. La incidencia de hipernatremia en el transcurso de la estadía en la UCI se relacionó significativamente con el aumento de la mortalidad (índice de riesgo 3,00 (intervalo de confianza del 95%: 1,34 a 6,51;  $P = 0,003$ )). Sin embargo, el uso de acetato de desmopresina modificó esta relación ( $P = 0.06$ ), la hipernatremia no proporciona información

pronóstica adicional en los casos de sospecha de diabetes insípida central. (61)

En conclusión la hipernatremia leve se asocia con un mayor riesgo de muerte en pacientes con TCE grave, la asociación entre la hipernatremia y la muerte se explica por la presencia de diabetes insípida central. (61)

En nuestro estudio encontramos un mayor riesgo de desarrollar hipernatremia en paciente con TCE, mientras que en la HSA no tuvo significancia estadística. La mortalidad tomando como punto de corte un Na sérico 160 mEq/L no alcanzo significado estadístico por el número de muestras. La presencia de DI se relacionó con un volumen intravascular disminuido.

A pesar de que las disnatremias son hallazgos frecuentes en pacientes con lesión cerebral aguda y grave, que estas alteraciones metabólicas aumentan el riesgo de un mal pronóstico y de los importantes esfuerzos de investigación alrededor de este fenómeno, persisten las incertidumbres en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Se ha encontrado en algunas series que el CPS es predominante en esta población, en otras el SIADH. Sin embargo, los estudios en este campo a menudo han sido criticados por la falta de diferencias significativas entre las poblaciones de estudio, el reclutamiento deficiente y la selección de los grupos de control, si corresponde. Aunque las directrices recientes demuestran la racionalización de un enfoque para el tratamiento de la hiponatremia en esta población, aún existen muchos desafíos y controversias.

El desarrollo de DI principalmente después de un traumatismo craneal grave, predispone a la hipovolemia y la hipernatremia, con importantes consecuencias perjudiciales para el estado ya grave de la

mayoría de los pacientes con TCE. El monitoreo continuo y cuidadoso en el entorno de cuidados intensivos agudos es esencial para el diagnóstico rápido y el manejo óptimo de la DI con el objetivo de mantener el equilibrio de líquidos y electrolitos y disminuir la morbilidad y la mortalidad asociadas. Aunque en estas circunstancias todavía persiste la duda si el aumento de riesgo de mortalidad es a causa de la hipernatremia o esta es parte del complejo llamado diabetes insípida que forma parte del proceso de muerte por criterio neurológico. (61)

### **5.3 LIMITACIONES**

Se deben considerar las limitaciones de este estudio, pues al momento de realizar la estadística inferencial, nuestro valor de p demostró que la muestra fue insuficiente para la mayoría de mediciones. Otra limitación importante fue que al tratarse de un estudio retrospectivo el observador pierde control sobre los datos recogidos y sus acciones terapéuticas.

### **5.4 RECOMENDACIONES**

- Todos los pacientes con lesión cerebral aguda severa necesitan un análisis exhaustivo sobre las disnatremias.
- La determinación del volumen extracelular es clave para diferenciar entre CPS y SIADH en el contexto clínico, sin embargo se debe tener en cuenta que la administración de fluidos que se proporciona en el entorno de atención neurocrítico puede afectar la capacidad de hacer esta distinción.
- El tratamiento exacto de la hiponatremia en el paciente con lesión cerebral depende del tipo y grado de hiponatremia.

## BIBLIOGRAFÍA

Bhave G NE. Body fluid dynamics: black to teh future. Journal of the American Society of Nephrology. 2011 Oct 27.

Betz AL KRBMRX. Blood-Brain Permeability and brain concentration of sodium, potassium and chloride during focal ischemia. Journal of cerebral flow and metabolism. 1994 Jan ; 14(1).

Tisdall M CMWJSM. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. Journal of neurosurgical anesthesiology. 2006 Jan; 18(1).

Edelma IS LJ. Anatomy of body water and electrolytes. The American journal of medicine. 1959 aug; 27.

Ernesto García Vicente VdvSyELGyG. Sodium disorders. Elsevier. 2010.

Sterns R HBDWM. General principles of disorders of water balance and sodium balance. In.; 2012. p. 650-673.

RH. S. Disorders of plasma sodium-causes, consequences and correction. New England Journal of Medicine. 2015 Jan 1.

K. S. Cellular volume hemeostasis. Advances in physiology education. 2004 Dec; 28.

Mange K MDCBSHZFGSNE. Language guiding therapy: the case of dehydration versus volume depletion. Annals of internal medicine. 1997 Nov 1.

Rose BD PT. Introduccion a los trastornos de la osmolalidad. En trastornos de los electrolitos y del equilibrio ácido-base. Madrid: Marba; 2012.

G. LDyG. Investigación traslacional en lesiones cerebrales traumáticas. CRC Press. 2016 Jan.

Hladky SB BM. Mechanisms of fluid movement into, through and of the brain: evaluation of the evidence. Fluids and barriers of the CNS.

. 2014 Dec; 11.

Daneman R PA. The blood-brain barrier. Cold spring Harbor  
. perspectives in biology. 2015 Jan 1.

Langlois JA RBWTK. Traumatic brain injury in the United States:  
. emergency department visits, hospitalizations and deaths. Centers for  
Disease Contrl and Prevention. 2013 May.

Shosberg D BMKDFFA. Blood-brain barrier breakdown as a  
. therapeutic target in traumatic brain injury. Nature Reviews Neurology.  
2010 Jul; 6.

Keep RF UILXJESBA. Blood-brain barrier mechanisms involved  
. in bran calcium and potassium homeostasis. Brain research. 1999 Jan  
9.

AL. B. Sodium transport from blood to brain: inhibition by  
. furosemide and amiloride. Journal of neurochemistry. 1983 Apr,41.

Ennis SR RXBA. Mechanisms of sodium transport at the blood-  
. brain studied with in situ perfusion of rat brain. Journal of  
neurochemistry. 1996 Feb 66.

Hawthorne C PI. Monitoring of intracranial pressure in patients  
. wiyh traumatic brain injury. Frontiers in neurology. 2014 Jul 16.

LT. D. Raised intracranial pressure. Journal of Neurilogy,  
. Neurosurgery and Psychiatry. 2002 Sep 1.

B. M. The Monro- Kellie hypothesis applications in CSF volume  
. depletion. Neurology. 2001 Jun 26.

Michinaga S KY. Pathogenesis of brain edema and investigation  
. into anti-edema drugs. International journal of molecular sciences. 2015  
Apr 30.

Donkin JJ VR. Mechanisms of cerebral edema in traumatic brain  
. injury: therapeutic developments. Current opinion in neurology. 2010  
Jun 1..

Winkler EA MDYJMG. Cerebral edemain traumatic brain injury:  
. pathophysiology and prospective therapeutic targets. Neurosurgery

Clinics. 2016 Oct 1.

Beaumont A FPGTCFMA. Bolus tracer delivery measured by MRI confirms edema without blood-brain barrier permeability in diffuse traumatic brain injury. In brain edema XIII Vienna: Springer; 2016.

Simard JM KTCMTKGV. Brain o edema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. The Lancet Neurology. 2007 Mar 1; 6.

Unterberg AW SJKBKK. Edema and brain trauma. Neuroscience. 2004 Jan 1; 129.

Hossmann KA SF. Experimental brain infarcts in cats. Pathophysiological observations. Stroke. 1980 Nov 1.

Khasraw M PJ. Neurological complications of systemic cancer. The Lancet Neurology. 2010 Dec 1; 9.

BCummings JLBDF. Dementia: a clinical approach. Boston: Ma: Heinemann-butterworths; 1992.

Giglio P GM. Neurologic complications of cancer and its treatment. Current oncology reports. 2010 Jan 1; 12.

Paguirigan A LE. Central pontine myelinolysis. Neurology. 1969 Oct 19.

JH. A. Central pontine myelinolysis; in Jacob H. International Congress of Neuropathology. 1962 Nov 5.; 13.

Norenberg MDPRE. Chronicity of hyponatremia as a factor in experimental myelinolysis. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society. 1984 Jan 15; 6.

MD. N. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations.. Metabolic brain disease. 2010 Mar 1; 25.

Tomlinson BE. Pierides AM BW. Central pontine myelinolysis: two cases with associated electrolyte disturbance. QJM: An International Journal of medicine. 1976. Jul 1; 45.

Paiva WS BDARFETWDAATM. Serum sodium disorders in

. patients with traumatic brain injury. Therapeutics and clinical risk management. 2011.

Kirkman MA AAIADD. Hyponatremia and brain injury: historical and contemporary perspectives. Neurocritical care. 2013 Jun 1; 18.

Lohani S DU. Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity. World neurosurgery. 2011 Sep 1; 76.

Palmer BF. Hyponatremia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. Nephrology Dialysis Transplantation. 2002 Nov 12; 15.

Rabinstein AA WE. Hyponatremia in critically ill neurological patients. The neurologist. 2003 Nov 1; 9.

Damaraju SC. Rajshekhar V CM. Validation study of a central venous pressure based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. Neurosurgery. 1997 Feb 1; 40.

Rajagopal R SGNSJM. Hyponatremia in Traumatic Brain Injury: A practical management protocol. World neurosurgery. 2017 Dec 1; 108.

Marupudi N MS. Diagnosis and management of hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Journal of clinical medicine. 2015 Apr 21; 4.

Hannon MJ BLOMTWBSJMSMTC. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIADH and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2014 Jan 1; 99.

JP. P. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans Assoc Am Physicians. 1950.

Taylor P DSTASABHSPKPDMMWARAHC. Cerebral salt wasting following traumatic brain injury. Endocrinology, diabetes and metabolism case reports. 2017.

Yee AH BJWE. Cerebral salt wasting: pathophysiology, diagnosis and treatment. Neurosurgery Clinics. 2010 Apr 1; 21.

Lu DC BDCBMAMG. Cerebral salt wasting and elevated brain natriuretic peptide levels after traumatic brain injury: 2 case reports. *Surgical Neurology*. 2008 Mar 1; 69.

GF. D. Nervous Kidney: interaction between renal sympathetic nerves and the renin-angiotensin system in the control of renal function. *Hypertension*. 2000 Dec 1; 36.

De Bold AJ BHVASH. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. Reprinted from *Sci*. 28:89-94, 1981. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2001 Feb 12; 2.

Lisy O LJLHBJJ. Therapeutic actions of a new synthetic vasoactive and natriuretic peptide, dendroaspis natriuretic peptide, in experimental severe congestive heart failure. *Hypertension*. 2001 Apr.; 37.

McGirt MJ BRNSFAAMLJLJ. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004 Jun 1; 54.

Rosenfeld JV BGSCLJBEBG. The effect of subarachnoid hemorrhage on blood and CSF atrial natriuretic factor. *Journal of neurosurgery*. 1989 Jul 7; 1.

1. Cerdà-Esteve M CGECJPSCCGFMGACPJRCARJ. Cerebral salt wasting syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. 2008 Jun 1; 19.

Maesaka JK ILMJGDBNSS. Differentiating SIADH from cerebral/renal salt wasting: failure of the volume approach and need for a new approach to hyponatremia. *Journal of clinical medicine*. 2014 DEC 8; 3.

Chung HM KRSRAR. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. *The American journal of medicine*. 1987 Nov 1; 83.

Momi J TCAAKDSJ. Hyponatremia—what is cerebral salt wasting? *The Permanente Journal*. 2010.

Decaux G NBGBSA. Evidence in hyponatremia related to

. inappropriate secretion of ADH that V1 receptor stimulation contributes to the increase in renal uric acid clearance.. Journal of the American Society of Nephrology. 1996 May 1; 7.

Sepehri P AZMNBSFR. Hyponatremia in traumatic brain injury patients: Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone (SIADH) versus Cerebral Salt Wasting Syndrome (CSWS). Journal of Injury and Violence Research. 2012 Nov; 4.

Maggiore U PEAEPERGMVACAFE. The relation between the incidence of hypernatremia and mortality in patients with severe traumatic brain injury.. Critical Care. 2009 Aug; 13.

Aiyagari V DEDM. Hypernatremia in the neurologic intensive care unit: how high is too high?. Journal of critical care.. 2006 Jun 1; 21.

Capatina C,PA,MR,&K. Diabetes insipidus after traumatic brain injury.. Journal of clinical medicine. 2015 Jul 3; 4.

Hannon M.J. CRK,BLA,OEP,OMM,SM,RD,OR,TW,TCJ. Acute glucocorticoid deficiency and diabetes insipidus are common after acute traumatic brain injury and predict mortality. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013 Aug 4; 98.

Agha A TEOPTWPJTC. Posterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury.. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004 Dec 1; 89.

Hadjizacharia P BEIKCLDD. Acute diabetes insipidus in severe head injury: a prospective study.. Journal of the American College of Surgeons.. 2008 Oct 1; 4.

Benvenga S. CA,RRM,TF. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma.. J. Clin. Endocrinol. Metab.. 2000.

Kalra S ZAJSSBCSSATNUATPMH. Diabetes insipidus: The other diabetes.. Indian journal of endocrinology and metabolism.. 2016 Jan; 20.

Adrogue HJ MNH. Hyponatremia.. New England Journal of Medicine.. 2000 May 25.

Karali V MEVGCIRIBM. Evaluation of development of diabetes insipidus in the early phase following traumatic brain injury in critically ill

. patients. Critical Care. 2008 Apr 12.

Zomp A AE. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone and cerebral salt wasting in critically ill patients.. AACN advanced critical care. 2012 Jul 1; 23.

Wright WL. Sodium and fluid management in acute brain injury. Current neurology and neuroscience reports. 2010 Oct 2; 12.

Human T CAABBKCADDGHLCLNMKMC. Treatment of Hyponatremia in Patients with Acute Neurological Injury.. Neurocritical care. 2017 Oct 1; 27.

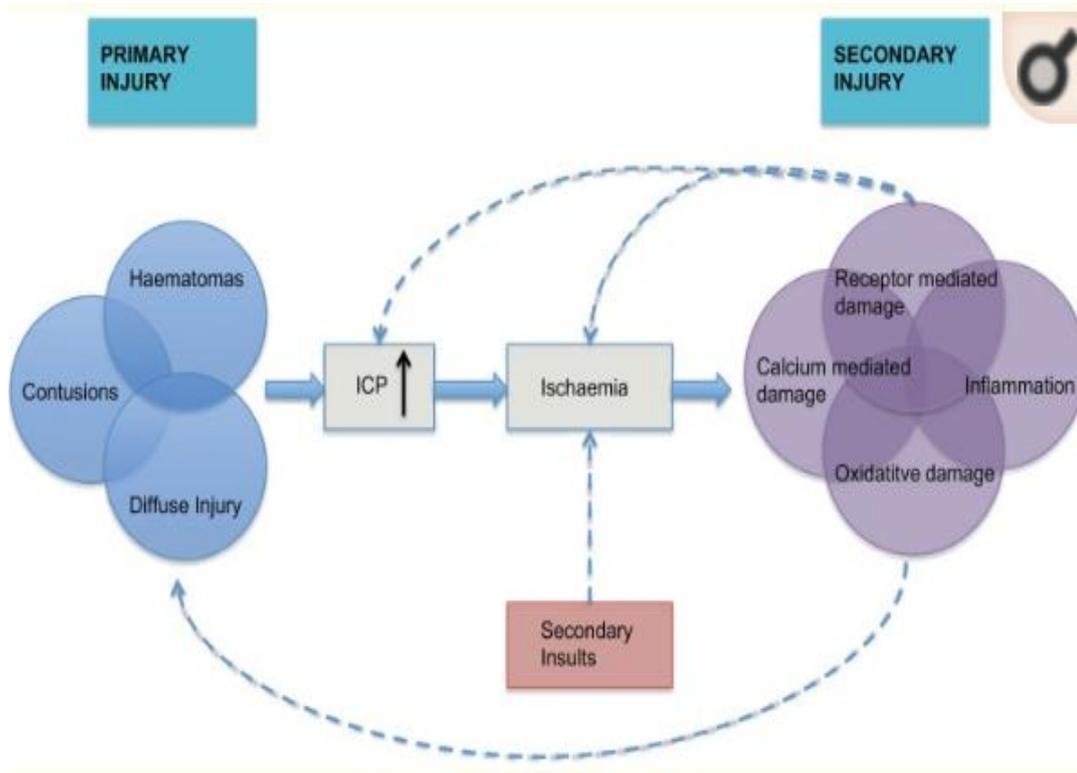
Lee JJ KKNAYK. Management of hyponatremia. CMAJ. 2014 May 13; 8.

Hasan D LKWEMGBPvGJVM. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage.. Stroke. 1989 Sep 1; 20.

Katayama Y HJHHKTKKTKJKTMTMNNI. A randomized controlled trial of hydrocortisone against hyponatremia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage.. Stroke. 2007 Aug 1; 8.

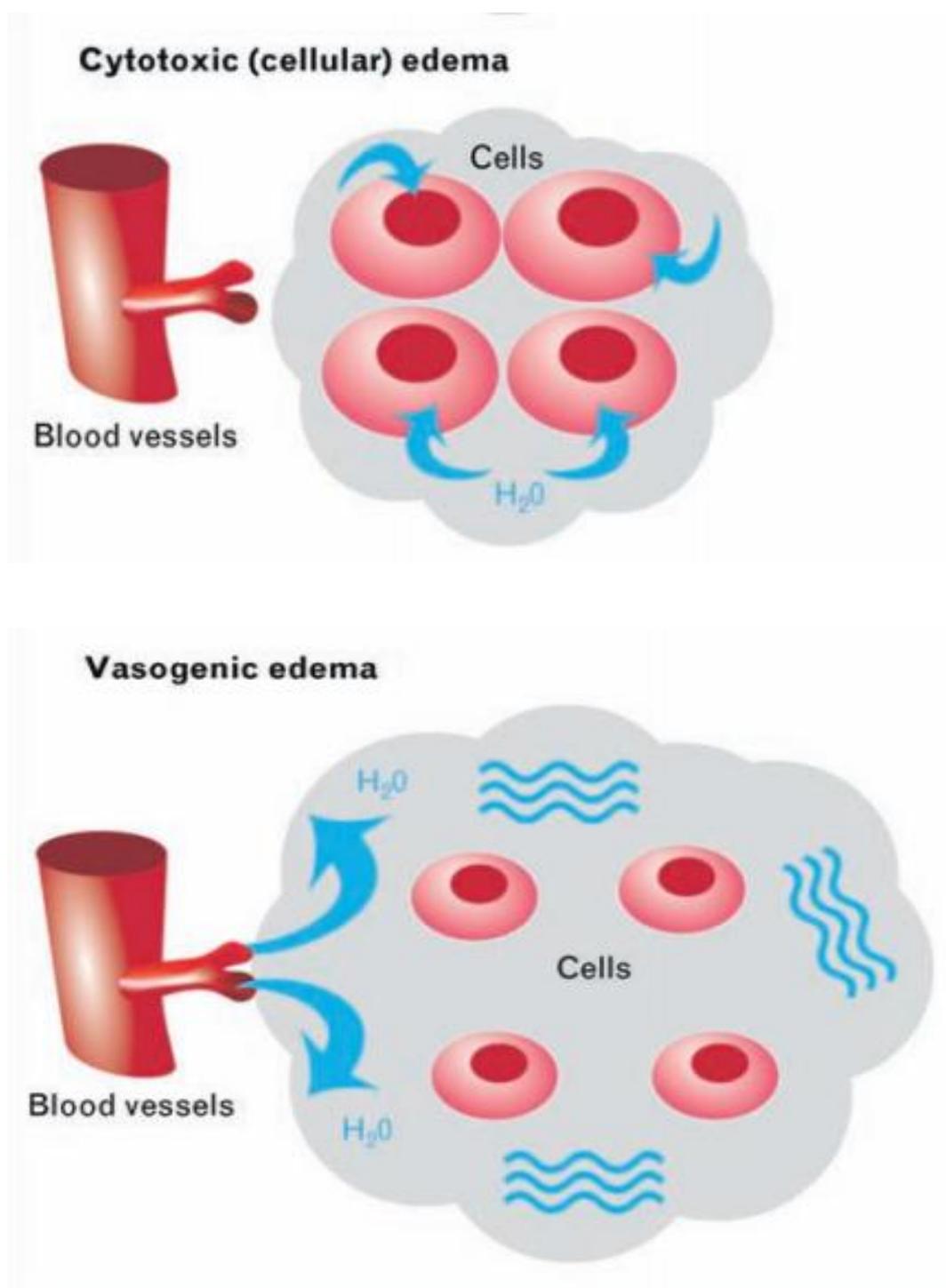
## ANEXOS

**Anexo 1:** Interrelación entre lesión primaria y secundaria en lesión cerebral.



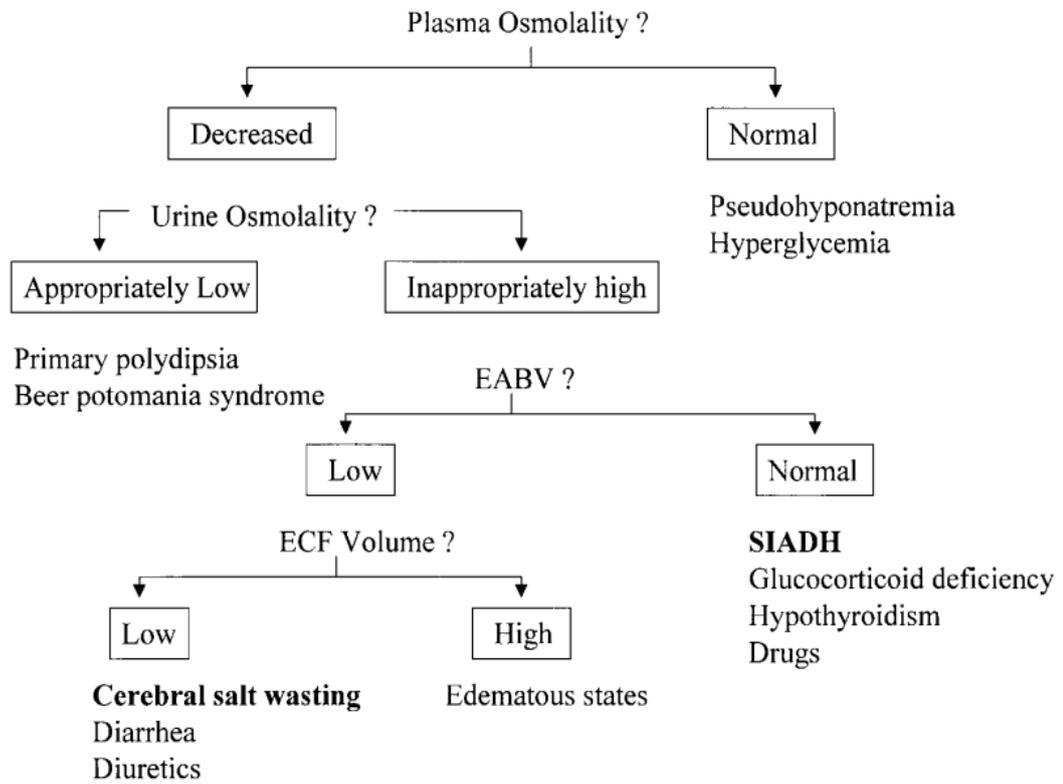
Fuente: (35)

**Anexo 2:** Esquema de edema cerebral citotóxico y vasogénico.



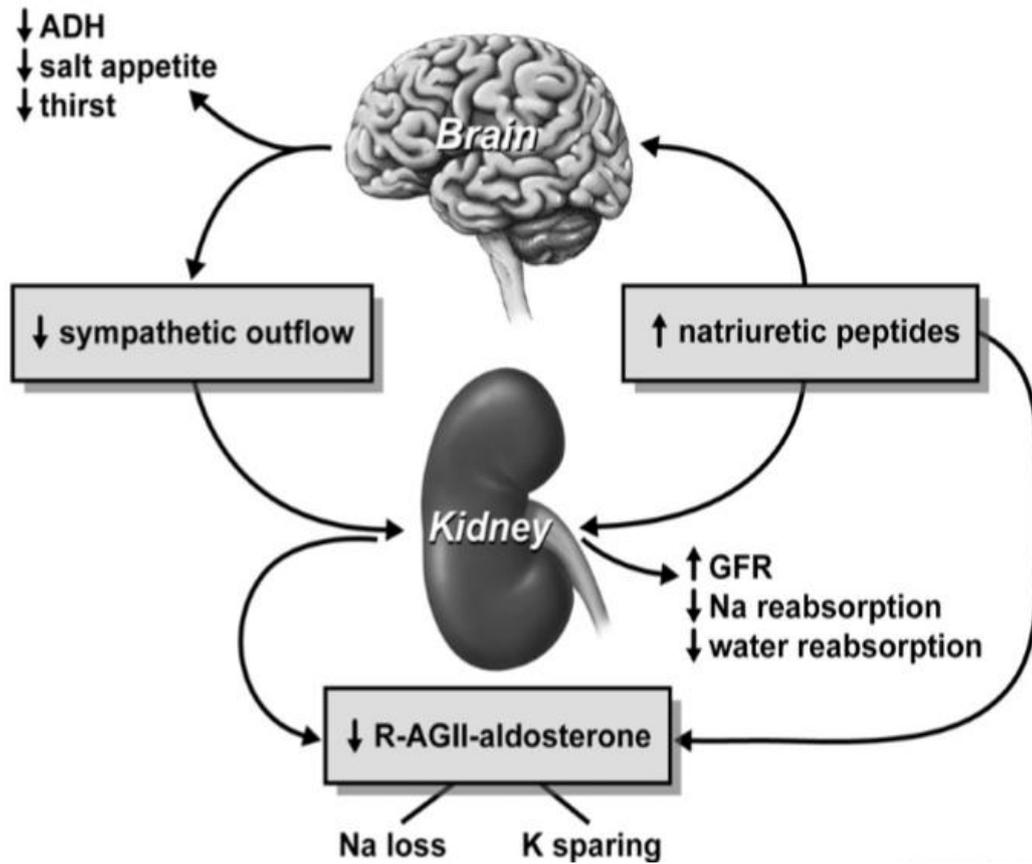
**Fuente:** (21)

**Anexo 3:** Enfoque del paciente con hiponatremia (EABV: volumen de sangre arterial efectivo, EFC: volumen de líquido extracelular)



**Fuente:** (39)

**Anexo 4:** Mecanismos propuestos relacionados con la producción del síndrome CPS. ADH: Hormona antidiurética, GFR: tasa de filtración glomerular, K: potasio, Na: sodio, R-AG II: renina- angiotensina II.



Fuente: (47)

**ANEXO 5:** lista de características y diferencias entre SIADH y CPS

---

**Clinical Findings Common to both SIADH and RSW**

---

Association with intracranial disease

Hyponatremia

Concentrated urine

Urine sodium [Na] usually  $>20$  mEq/L

Non-edematous

Hypouricemia, with increased fractional excretion urate (FEurate)

---

**Only Difference between SIADH and RSW**

---

Volume state: normal/high in SIADH

low in RSW

---

**Fuente** (55)

## **ANEXO 6: Causas de Diabetes Insípida**

- Intervenciones neuroquirúrgicas
- Lesión cerebral traumática (TBI)
- (Para) tumores selares (p. Ej., Craneofaringioma, germinoma, meningioma, tumor de células germinales)
- Metástasis a la glándula pituitaria (especialmente de malignidades de mama / pulmón)
- Infecciones (p. Ej., Meningitis, absceso, encefalitis)
- Enfermedades infiltrativas (p. Ej., Sarcoidosis, histiocitosis, hipofisitis linfocítica)
- Anomalías vasculares (aneurisma)
- Autoinmune
- Genético (AD, AR, ligado a X recesivo, DIDMOAD)
- Congénito (p. Ej., Displasia septoóptica, holoprosencefalia, defectos de la línea media)

**Fuente (68)**

**ANEXO 7:** Opciones de tratamiento del SIADH y síndrome CPS junto con las consideraciones de dosificación y monitoreo.

<b>Treatment</b>	<b>Use</b>	<b>Dose</b>	<b>Monitoring<sup>a</sup></b>
Fluid restriction	SIADH	800-1200 mL/d	Volume status, intake, output, and dehydration (eg, heart rate, blood gas pressure)
Isotonic saline	CSW	100-200 mL/h IV (correction rate of 0.5 mEq/L)	Volume status, intake, and output
Salt tablets	CSW	Up to 12 g/d orally in divided doses	Volume status, intake, and output
Hypertonic saline	SIADH CSW (with caution)	0.5 mL/kg/h IV	Volume status, intake, output, and central catheter status
Furosemide	SIADH	20-120 mg IV/orally	Volume status, urine output, salt intake, and renally excreted electrolytes (ie, potassium, chloride, and magnesium)
Demeclocycline	SIADH	600-1200 mg/d orally in divided doses	BUN, SCr, and urine output
Lithium	SIADH	900 mg/d orally	Mental status, tremor, electrolytes, BUN, SCr, urine output, thyroid function, CBC, weight, vomiting, and diarrhea
Urea	SIADH	30 g/d orally	Nausea, vomiting, mental status, and BUN
Fludrocortisone	CSW	200 mcg twice daily orally	Respiratory function, potassium, and glucose
Conivaptan	SIADH	20 mg IV over 30 min, then 20-40 mg/d continuous infusion over 96 h	Constipation, urine output, and thirst
Tolvaptan	SIADH	15, 30, or 60 mg/d orally	Edema, potassium, urine output, and thirst

**Fuente (75)**

**ANEXO 8:** Cálculo del reemplazo de cloruro de sodio en el cerebro perdedor de sal se puede observar en el anexo 8.

**Table 3: Example Calculation of Sodium Chloride Replacement in Cerebral Salt Wasting**

Patient data for calculation

Serum sodium level = 124 mEq/L

Weight = 68 kg

Sodium deficit

$(140 - 124 \text{ mEq/L})/2 = 8 \text{ mEq/L}$

Total body sodium deficit

$8 \text{ mEq/L} \times (0.6 \text{ L/kg} \times 68 \text{ kg}) = 326.4 \text{ mEq}$

Total hours for correction

$8 \text{ mEq/L} \div 0.5 \text{ mEq/h} = 16 \text{ h}$

Infusion rate of sodium chloride

$(326.4 \text{ mEq} \div 0.154 \text{ mEq/mL}) \div 16 \text{ h} = 132.5 \text{ mL/h}$

**Fuente (75)**

## ABREVIATURAS

[Na<sup>+</sup>]: Sodio

K<sup>+</sup>: Potasio

Cl<sup>-</sup>: Cloro

LEC: Líquido extracelular

LIC: Líquido intracelular

ANP: Péptido natriurético atrial

BNP: Péptido natriurético cerebral

ADH: Hormona antidiurética

SNC: Sistema nervioso central

ACT: Agua corporal total

Posm: Osmolalidad plasmática

SIADH: Síndrome de hormona inadecuada de hormona antidiurética

V2: Receptor de vasopresina 2

[Na<sup>+</sup>]<sub>u</sub>: Sodio urinario

Uosm: Osmolaridad urinaria

BHE: Barrera hematoencefálica

UNV: Unidad neurovascular

LCA: Lesión cerebral aguda

PIC: Presión intracraneal

FSC: Flujo sanguíneo cerebral

MCP: Mielinólisis central pontina

MAP: Presión arterial media

PPC: Presión de perfusión cerebral

HIC: Hipertensión intracraneal

BUN: Nitrógeno ureico en sangre

HSA: Hemorragia subaracnoidea

TC: Tomografía computarizada

PVC: Presión venosa central

FEUA: Excreción fraccional de ácido úrico

TCE: Traumatismo cráneo encefálico  
HIP: Hemorragia intraparenquimatosas  
CPS: Cerebro perdedor de sal  
GCS: Escala de coma de Glasgow  
SRAA: Sistema renina – angiotensina aldosterona  
AT II: Angiotensina II  
DNP: Péptido natriurético endocrino  
CNP: Péptido natriurético de tipo C  
ECV: Estado de volumen efectivo  
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II  
DIC: Diabetes insípida central  
NNICU: Unidades de cuidados intensivos neurológicos/ neuroquirúrgicos  
AIS: Escala abreviada de lesiones  
AQP2: Acuaporina 2  
ISS: Puntaje de gravedad de la lesión