

ARTICULO DE REVISIÓN

SINDROME CEREBRAL DE PERDDIDA DE SAL

Urbina, H. (*)

RESUMEN: La hiponatremia con natriuresis asociada a una enfermedad fue descrita inicialmente 1950 por Peters y colaboradores, quienes informaron de este problema en pacientes con enfermedad cerebral difusa, con incremento en las concentraciones del sodio urinario y un excesivo volumen urinario, ocasionando hiponatremia y deshidratación. Las características fundamentales del Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS) son: hiponatremia, hiposmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria mayor que la plasmática, natriuresis excesiva y depleción de volumen. El diagnóstico diferencial debe hacerse claramente con el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SSIHAD) por lo diferente de sus tratamientos; en el SCPS debe corregirse la volemia y normalizar la natremia. El tratamiento incorrecto puede empeorar la condición de base con pobres resultados neurológicos.

Palabras Clave: osmolaridad, péptido natriurético, hiponatremia.

SUMMARY: Hiponatremia and natriuresis associated with a pathology were first described by Peters and cols. in 1950, in patients with diffused cerebral pathology, with increased urinary sodium and urinary volume, producing hiponatremia and dehydration. The hallmark of Cerebral Salt Wasting Syndrome are: hiponatremia, serum hiposmolality, urine osmolality greater than serum osmolality, excessive natriuresis and fluid depletion. Differential diagnosis must be done with Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Syndrome. In Cerebral Salt Wasting Syndrome, volemia and natremia must be corrected to avoid worsening and poor neurological results.

Key words: osmolality, natriuretic peptide, hiponatremia.

INTRODUCCIÓN

La osmolaridad plasmática es el factor principal que determina la secreción de hormona antidiurética (HAD). En condiciones fisiológicas normales, ésta se libera de la neurohipófisis cuando aumenta la osmolaridad plasmática; detectado esto por las células osmorreceptoras que se encuentran en la región anterior del hipotálamo, cerca del núcleo supraóptico. Cambios osmóticos hasta de 1% en la concentración plasmática de sodio y otros solutos, estimulan la liberación de HAD para producir modificación en la concentración y el flujo de la orina. Con osmolaridades plasmáticas por debajo de 280 mOsm/L, los niveles de HAD se mantienen bajos, por arriba de esta cifra los niveles de la hormona aumentan en proporción directa a esa osmolaridad, produciendo

sed y antidiuresis, impidiendo así la deshidratación y la hiperosmolaridad.(1,2)

Los cambios hemodinámicos medidos en la aurícula izquierda, el cayado aórtico y el seno carotídeo, a través del centro vasomotor, llevan impulsos al núcleo supraóptico, requiriendo una reducción cercana al 10% del volumen sanguíneo para que esto suceda, liberándose HAD. En hipovolemias severas se aumenta la concentración de la hormona 10 a 20 veces de sus niveles máximos, produciendo vasoconstricción (2,3).

Hay dos condiciones patológicas que se relacionan con la pérdida o el aumento en su producción. En el primer caso está la Diabetes Insípida y en el segundo la Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética (SSIHAD) donde hay liberación continua de HAD debido a una osmolaridad plasmática baja, pero sin ningún estímulo fisiológico para que se libere HAD como sería la deshidratación, hipovolemia o hipotensión. El trastorno en la

(*) Pediatra Intensivista servicio de Terapia Intensiva.
"Dr. Xavier Mugará T." "Hospital de niños J.M. de los Ríos"

excreción de agua libre conduce a la expansión de volumen e hiponatremia por dilución. Las causas del SSIHAD incluyen la estimulación por defecto del hipotálamo o la producción ectópica pulmonar. El diagnóstico del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD) se basa en: hiponatremia, hiposmolaridad, pérdida continua de sodio en la orina, osmolaridad urinaria elevada, falta de disminución del volumen sanguíneo, además de tener una función renal y suprarrenal normal (1,3,4).

Se han descrito niños con cuadros sintomatológicos parecidos a SSIHAD, lo que ha motivado la identificación de esta entidad denominada Síndrome Cerebral Perdedor de Sal (SCPS); si bien es cierto que comparten algunos datos clínicos con el SSIHAD, como son hiponatremia e historia de lesión cerebral, hay algunos otros que hacen clara la diferencia como la hipovolemia, diuresis excesiva y la natriuresis importante, comparadas con la HAD normal.(3,5,6)

La hiponatremia con natriuresis asociada a una enfermedad cerebral fue descrita inicialmente en 1950 por Peters y colaboradores (7), quienes informaron de este problema en pacientes adultos con enfermedad cerebral difusa, en los cuales encontraron incremento en las concentraciones de sodio urinario y un excesivo volumen de orina, ocasionando hiponatremia y deshidratación. Los pacientes respondieron al manejo con cloruro de sodio, lo cual obligó a pensar que el sistema nervioso central (SNC) jugaba un papel importante en la excreción renal de sodio. Actualmente se considera que este problema se puede presentar después de un trauma cerebral, de cirugía del SNC, de infecciones o tumores (2,7,8).

Varios son los péptidos natriuréticos que se conocen, los más estudiados son el Péptido Natriurético Atrial (PNA) que se produce en el atrio cardíaco y su secreción se estimula por la endotelina, la vasopresina y las catecolaminas, el Péptido Natriurético Cerebral (PNB) aislado en cerebro porcino, elevándose en insuficiencia cardíaca e hipertrofia ventricular, y el Péptido Natriurético C en el sistema nervioso central a nivel de la pituitaria anterior, riñón y endotelio vascular. Otros péptidos relacionados incluyen la guanilina y uroguanilina con 15 y 16 aminoácidos, que regulan el transporte de agua y sal en la mucosa intestinal., mientras que sólo el PNA ha sido estudiado con detalle en el SCPS. El PNA produce natriuresis por diferentes mecanismos, que incluyen aumento de la filtración glomerular, inhibición de la reabsorción en el túbulo contorneado distal y colector por bloqueo de los canales de sodio

sensibles a Amilorida, disminución de la secreción de renina y aldosterona, e igualmente contrarresta los efectos de la HAD; a nivel intracelular el PNA actúa a través del segundo mensajero del GMP cíclico (9, 10,11).

El Péptido Atrial Natriurético (PAN) se encuentra asociado al cuadro, el mismo fue descubierto al inicio de los años 80 y contiene propiedades natriuréticas y vasorrelajantes, asociándose normalmente a la función renal; se produce en el corazón pero también se ha encontrado en el cerebro, la médula espinal, la pituitaria y las suprarrenales. Su estímulo está dado por la distensión de las aurículas, actuando de esta manera sobre el músculo liso. Al producir vasodilatación, bloquea además la producción de HAD, causando aumento en la excreción de sodio y orina por hipoaldosteronismo, con disminución de la actividad renina-angiotensina II, originando así hipovolemia y natriuresis. El riñón contribuye a la pérdida de sodio y el agua por el estímulo simpático, produciéndose el doble mecanismo de pérdida de agua y solutos (7,9,10,12).

En contra del rol del PNA en el SCPS están las evidencias de que: 1.- no en todos los pacientes se encuentra elevado el PNA, 2.- las concentraciones del PNA son 10 mil veces menores en el SNC que en el corazón, lo que hace improbable que el aumento provenga del SNC y 3.- sólo algunos autores han encontrado relación significativa entre niveles de PNA y la natremia. En modelos experimentales se ha planteado que el aumento de la natriuresis pudiese provenir del aumento de la secreción del PNA cardíaco, ya que el sistema nervioso central modula su secreción, y así en ciertas condiciones se produciría una excesiva secreción de éste. En resumen, el PNA circulante puede tener un rol importante en la génesis del síndrome cerebral perdedor de sal, pero en presencia de otros factores asociados, no han sido estudiados con detalle los otros factores natriuréticos en el SCPS y existen sólo informes aislados de su elevación en este síndrome (11,12,13).

Sistema nervioso simpático: la disminución de la actividad de los nervios renales simpáticos produce un aumento de la natriuresis y la diuresis, a través de un aumento del flujo sanguíneo renal, disminución de la liberación de renina y disminución de la reabsorción tubular de sodio. Debido a que el sistema nervioso simpático participa fundamentalmente en la reabsorción a nivel tubular proximal, no sólo la reabsorción de sodio se afecta; también la de otras moléculas tales como el ácido úrico, y es por esto que la hipouricemia es una característica importante del

superponen. La distinción primaria debe hacerse en relación al volumen intravascular del paciente. El SSIHAD se caracteriza por un estado de hipervolemia, mientras que el SCPS se caracteriza por contracción del volumen; el diagnóstico es importante establecerlo ya que el tratamiento difiere, en el SSIHAD la restricción hídrica es la elección, mientras que en el SCPS el tratamiento es la administración de sal y agua (16,17,18,20) (Cuadro 2).

Tratamiento: los pacientes con síndrome cerebral perdedor de sal deben recibir solución salina normal intravenosa; dependiendo del sodio, el balance hídrico y los síntomas del paciente, ocasionalmente recibirá solución salina hipertónica al 3% a 25-50 cc/hora, tabletas de sal de 325 mg y/o 1-2 mgs diarios de fludocortisona oral, para los casos de difícil control; el cual es difícil de usar debido a lo lento y larga duración de su acción. Si este tratamiento es usado debe mantenerse un monitoreo continuo, debido a la disminución de los niveles séricos de potasio, hipertensión arterial y edema pulmonar (22,23).

Los niveles de sodio deben ser corregidos lentamente, si esto sucede muy rápido el paciente puede presentar Mielonásis pontina central, que se presenta como confusión, disartria, cuadriplejia y parálisis pseudobulbar, como resultado de la desmielinización en la base del puente. Para prevenir esta complicación, la corrección del nivel sérico de sodio no debe ser mayor a 0,7 - 1,3 mEq/l/hora con una corrección total no mayor de 10 mEq/l en 24 horas, con monitoreo frecuente de la natremia; se recomienda cada 6 horas durante las primeras 24 horas y luego cada 12 horas, hasta que se normalice la natremia (24 - 28).

En resumen, los objetivos de la terapia del SCPS son la corrección de la volemia y la normalización gradual de la natremia. La corrección de la volemia puede efectuarse con suero fisiológico y/o coloides, no se recomienda de rutina el uso de suero hipertónico por la excesiva pérdida que se produce por vía urinaria, lo que puede complicar el cuadro. El aporte de sangre se recomienda en los pacientes con hematocrito menor de 33% y patología cardíaca asociada. La terapia debe monitorizarse a través del peso corporal, balance hídrico y la natremia, en los casos que lo amerite deberá registrarse la presión venosa central (PVC) (29,30).

Todos los cambios electrolíticos observados en el SSIHAD han sido descritos en el SCPS, sin embargo la presencia de signos de depleción de volumen (ej: hipotensión, disminución del turgor cutáneo, baja presión venosa central) con pérdida de sal, distingue al

SCPS del SSIHAD. Exámenes de laboratorio adicionales ayudan a distinguir estos dos síndromes, en el SCPS hay hemoconcentración, renina plasmática, niveles de aldosterona, Factor Natriurético Atrial (FNA) y PVC disminuida. El mecanismo por el cual las patologías intracraneales llevan al SCPS no está bien entendido, se ha postulado que el proceso más probablemente involucrado sea la disrupción del influjo neural simpático al riñón y/o la elaboración central del factor natriurético circulante. Específicamente, efectos renales directos y péptidos natriuréticos han sido implicados en la patogénesis del SCPS (31-36).

El SCPS usualmente se desarrolla en la primera semana posterior a una lesión cerebral, resolviéndose espontáneamente en 2-4 semanas, aunque puede durar por varios meses.

La hiponatremia causada tanto por el SSIHAD y el SCPS es comúnmente observada en muchos pacientes con enfermedades intracraneales que van a neurocirugía, siendo de capital importancia que el médico diferencie entre estos dos síndromes por lo disímil de sus tratamientos; por ejemplo, la restricción de volumen en el SCPS aumenta la posibilidad de desarrollar isquemia e infarto cerebral, más interesante aún es el hecho de que algunos autores sugieren que este síndrome parece ser más frecuente que el SSIHAD en los pacientes neuroquirúrgicos. El tratamiento incorrecto puede empeorar la condición de base, traduciéndose en pobres resultados neurológicos.

Referencias

1. Kroll M, Juhler M, Lindholm J. Hyponatremia in Acute Brain Disease. *J Intern Med* 1992;232:291-297.
2. Pardo R, Torres G, Azpurua L. Trastornos electrolíticos: Sodio y Potasio. *Boletín del Hospital de Niños J. M. de los Ríos* 1998;34:13-23.
3. Urbina H, Pedra Y, Frontado L. Estados Hiperosmolares. *Boletín del Hospital de Niños J. M. de los Ríos* 1998;34:31-36.
4. Oster SR, Singer I. Hyponatremia, Hyposmolality and Hypotonicity: tables. *Arch Intern Med* 1999; 159:333-336.
5. Márquez E, Ferrer RT, Saldivar M, Barron V. Síndrome Cerebral Perdedor de Sal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;55:148-151.
6. Maesaka JK, Guptas S, Fishbane S. Salt Wasting Syndrome. Does it exist? *Nephron*

superponen. La distinción primaria debe hacerse en relación al volumen intravascular del paciente. El SSIHAD se caracteriza por un estado de hipervolemia, mientras que el SCPS se caracteriza por contracción del volumen; el diagnóstico es importante establecerlo ya que el tratamiento difiere, en el SSIHAD la restricción hídrica es la elección, mientras que en el SCPS el tratamiento es la administración de sal y agua (16,17,18,20) (Cuadro 2).

Tratamiento: los pacientes con síndrome cerebral perdedor de sal deben recibir solución salina normal intravenosa; dependiendo del sodio, el balance hídrico y los síntomas del paciente, ocasionalmente recibirá solución salina hipertónica al 3% a 25-50 cc/hora, tabletas de sal de 325 mg y/o 1-2 mgs diarios de fludocortisona oral, para los casos de difícil control; el cual es difícil de usar debido a lo lento y larga duración de su acción. Si este tratamiento es usado debe mantenerse un monitoreo continuo, debido a la disminución de los niveles séricos de potasio, hipertensión arterial y edema pulmonar (22,23).

Los niveles de sodio deben ser corregidos lentamente, si esto sucede muy rápido el paciente puede presentar Mielonísis pontina central, que se presenta como confusión, disartria, cuadriplejia y parálisis pseudobulbar, como resultado de la desmielinización en la base del puente. Para prevenir esta complicación, la corrección del nivel sérico de sodio no debe ser mayor a 0,7 - 1,3 mEq/l/hora con una corrección total no mayor de 10 mEq/l en 24 horas, con monitoreo frecuente de la natremia; se recomienda cada 6 horas durante las primeras 24 horas y luego cada 12 horas, hasta que se normalice la natremia (24 - 28)..

En resumen, los objetivos de la terapia del SCPS son la corrección de la volemia y la normalización gradual de la natremia. La corrección de la volemia puede efectuarse con suero fisiológico y/o coloides, no se recomienda de rutina el uso de suero hipertónico por la excesiva pérdida que se produce por vía urinaria, lo que puede complicar el cuadro. El aporte de sangre se recomienda en los pacientes con hematocrito menor de 33% y patología cardíaca asociada. La terapia debe monitorizarse a través del peso corporal, balance hídrico y la natremia, en los casos que lo amerite deberá registrarse la presión venosa central (PVC) (29,30).

Todos los cambios electrolíticos observados en el SSIHAD han sido descritos en el SCPS, sin embargo la presencia de signos de depleción de volumen (ej: hipotensión, disminución del turgor cutáneo, baja presión venosa central) con pérdida de sal, distingue al

SCPS del SSIHAD. Exámenes de laboratorio adicionales ayudan a distinguir estos dos síndromes, en el SCPS hay hemoconcentración, renina plasmática, niveles de aldosterona, Factor Natriurético Atrial (FNA) y PVC disminuida. El mecanismo por el cual las patologías intracraneales llevan al SCPS no está bien entendido, se ha postulado que el proceso más probablemente involucrado sea la disrupción del influjo neural simpático al riñón y/o la elaboración central del factor natriurético circulante. Específicamente, efectos renales directos y péptidos natriuréticos han sido implicados en la patogénesis del SCPS (31-36).

El SCPS usualmente se desarrolla en la primera semana posterior a una lesión cerebral, resolviéndose espontáneamente en 2-4 semanas, aunque puede durar por varios meses.

La hiponatremia causada tanto por el SSIHAD y el SCPS es comúnmente observada en muchos pacientes con enfermedades intracraneales que van a neurocirugía, siendo de capital importancia que el médico diferencie entre estos dos síndromes por lo disímil de sus tratamientos; por ejemplo, la restricción de volumen en el SCPS aumenta la posibilidad de desarrollar isquemia e infarto cerebral, más interesante aún es el hecho de que algunos autores sugieren que este síndrome parece ser más frecuente que el SSIHAD en los pacientes neuroquirúrgicos. El tratamiento incorrecto puede empeorar la condición de base, traduciéndose en pobres resultados neurológicos.

Referencias

1. Kroll M, Juhler M, Lindholm J. Hyponatremia in Acute Brain Disease. *J Intern Med* 1992;232:291-297.
2. Pardo R, Torres G, Azpurua L. Trastornos electrolíticos: Sodio y Potasio. *Boletín del Hospital de Niños J. M. de los Ríos* 1998;34:13-23.
3. Urbina H, Pedra Y, Frontado L. Estados Hiperosmolares. *Boletín del Hospital de Niños J. M. de los Ríos* 1998;34:31-36.
4. Oster SR, Singer I. Hyponatremia, Hyposmolality and Hypotonicity: tables. *Arch Intern Med* 1999; 159:333-336.
5. Márquez E, Ferrer RT, Saldivar M, Barron V. Síndrome Cerebral Perdedor de Sal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;55:148-151.
6. Maesaka JK, Guptas S, Fishbane S. Salt Wasting Syndrome. Does it exist? *Nephron*

- 1999;82(2):100-109.
7. Peters J, Welt L, Sims E, Orloff J. Salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Transactions of the Association of American Physicians* 1950;63: 57-64.
 8. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in Intracranial Disease: perhaps not the Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone (SIADH) *J Neurosurg* 1981;57: 938-941.
 9. Al-Mufti H, Arief AL. Hiponatremia due to Cerebral Salt Wasting Syndrome. *Am J Med* 1984;77: 740-746.
 10. Diringer H, Ladenson PW, Stem BJ, Schleimer J, Hanley F. Plasma Atrial Natriuretic Factor and Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke* 1988; 19: 1119-24.
 11. Debold AJ. Heart Atrial Granularity: effects of changes in water electrolyte balance. *Soc Exp Biol Med* 1979;161:508-11.
 12. Wilkins RM, Redondo J, Brown A. The Natriuretic-peptide family. *Lancet* 1997;349:1307-1310.
 13. Jackowski A: Disordered Sodium and Water in Neurosurgery. *Br J Neurosurg* 1992;6:173-176.
 14. Harrigan MR. Cerebral Salt Wasting Syndrome. *Neurosurgery* 1996; 38(1): 152-160.
 15. Stidham G, Disclafani A, Sanfor R. Cerebral Salt Wasting Syndrome in Pediatric Neurosurgical Patients. *Pediatr Res* 1987;21:307 Abstract.
 16. Carlotti A, Bohn D, Rutka JT. A Method to Stimulate Urinary Electrolyte Excretion in Patient at Risk for Developing Cerebral Salt Wasting. *J Neurosurg* 2001; 95:420-424.
 17. Harrigan MR. Cerebral Salt Wasting Syndrome. *Crit Care Med Clin* 2001;17: 125-138
 18. Diringer M, Landerson PW, Borel C. Sodium and Water Regulation in a Patient with Cerebral Salt Wasting. *Arch Neurol* 1989;46:928-930.
 19. Ganong CA, Kappy MJ. Cerebral Salt Wasting in Children, the need for recognition and treatment. *Am J Dis Child* 1993;147:167-169.
 20. Chad D, Oren N, Gottfred J, Coldwell W. Hyponatremia in the Neurosurgical Patient: Diagnosis and Management. Disponible en URL:<http://www.medscape.com/viewarticle/474906src>. Consultado el 7-01-2005.
 21. Adroque HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;392:1581-1589.
 22. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R: Management of Hyponatraemia in Patients with Acute Cerebral Insults. *Arch Dis Child* 2001;85:246-251.
 23. Carbajal L, Reynes J, Zarco J, Luna F. Síndrome cerebral perdedor de sal como diagnóstico diferencial del Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. Informe de un caso. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67 (3):128-132.
 24. Tagle R. Síndrome perdedor de sal de origen cerebral. *Cuadernos de Neurología* 2000; .Vol XXIV. Disponible en <http://escuela.med.puc.cl/publicaciones/neurologia/cuadernos/2000>. Consultado el 20-02-05.
 25. Lacy CF, Armstrong L, Ingram N. Fludocortisone Acetate. In: *Drug information handbook*. 1998-1999; 6: 529-530.
 26. Oh M, Carroll HJ. Cerebral Salt-wasting Syndrome: we need better proof of its existence. *Nephron* 1999; 82 (2): 110-4.
 27. Zafonte RD, Mann NR. Cerebral Salt Wasting Syndrome in brain injury patients : a potential cause of hiponatremia. *Arch Phys Med Rehabil* 1997;78(5):540-2.
 28. Ellen D, Winkelman C. Hyponatremia in the patient with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosci Nurs* 2004; 36(3): 130-135.
 29. Deringer M. Sodium disturbances frequently encountered in a neurological intensive care unit. *Neurologie* 2001; S19 – S30.
 30. Harrigan M. Endocrine and metabolic syndromes in the critically ill: cerebral salt wasting. *Critical Care Clinics* 2001; 17: 125-138.
 31. Cole Ch, Gottfried O, James K, Coldwell W. Hyponatremia in the Neurosurgical patient: Diagnosis and management. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4). Disponible en http://www.medscape.com/view_article/474906. Consultado el 19-02-05.
 32. Androque H, Madras N. Hiponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342:1581-1589.
 33. Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R. management of Hyponatremia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child* 2001; 85:248-256.
 34. Betjes M. Hyponatremia in acute brain disease: The cerebral salt wasting syndrome 2002;13(1):9-14.
 35. Huang SM, Chen C, Chiu P. Tuberculosis meningitis complicated with hydrocephalus and cerebral salt wasting syndrome in a three-year-old boy. *Ped Infect Dis J* 2004;23(9): 884-886.
 36. López G. Pérdida cerebral de sal: medio siglo de un síndrome no bien definido. *Medicina* 2001;61:890-894.