



**UNIVERSIDAD VERACRUZANA**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DELEGACIÓN VERACRUZ NORTE  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMAE-HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 14  
CENTRO MEDICO NACIONAL "ADOLFO RUIZ CORTINES"



"ESTUDIO DE CORRELACIÓN ENTRE LA RESPUESTA  
INFLAMATORIA SISTÉMICA Y EL EDEMA CEREBRAL  
SECUNDARIO A HIPONATREMIA SEVERA"

**TESIS DE POSGRADO**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

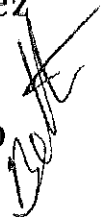
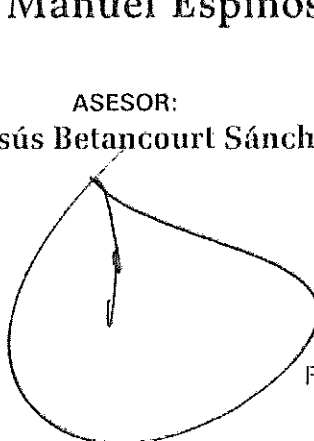
**"ESPECIALISTA EN URGENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS"**

PRESENTA:

**Dr. Oscar Manuel Espinosa Pérez**

ASESOR:

**Dr. Miguel Jesús Betancourt Sánchez, Ph. D**



# INDICE

1. Resumen	1
2. Introducción	2
3. Antecedentes científicos	4
a. Edema cerebral e hiponatremia	4
b. La hiponatremia el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente	5
c. Clasificación de la hiponatremia	6
d. La hiponatremia causa edema cerebral	7
e. Regulación del volumen celular cerebral en el edema hipo-osmótico	9
f. Diagnóstico del edema cerebral	10
g. Definición de falla orgánica múltiple	12
h. Definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	13
i. Disturbio metabólico asociado al SRIS	14
j. Mediadores de la respuesta inflamatoria	16
k. Edema cerebral y SRIS	19
4. Material y métodos	21
5. Resultados	26
6. Discusión	38
7. Conclusiones	39
8. Bibliografía	40
9. Anexos	47
10. Agradecimientos	52

## Resumen

**Título.** Estudio de correlación entre la respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el edema cerebral secundario a Hiponatremia severa.

**Objetivo.** Determinar la correlación entre la respuesta inflamatoria sistémica y el edema cerebral secundario a Hiponatremia severa.

**Material y métodos.** Estudio observacional, transversal y analítico en pacientes mayores de 15 años atendidos en el servicio de urgencias (UMAE 189). Antecedentes: hiponatremia severa, trauma craneano y edema cerebral. Consecuencias: indicadores vitales, cardiorrespiratorios, bioquímicos y de la respuesta inflamatoria sistémica. Se evaluaron correlaciones con la rho de Spearman, relación causa – efecto con el cociente de probabilidad (OR) y diferencias con prueba exacta de Fisher y t de Student.

**Resultados.** Los signos clínicos del edema cerebral fueron 4.5 veces más frecuentes en el grupo con TCE y no hubo correlación entre el sodio plasmático y el SRIS. Las variables clínicas del SRIS fueron similares entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ). Pero, las variables celulares fueron sensiblemente menores en los pacientes hiponatémicos ( $p < 0.02$ ). No fue posible determinar diferencias en las concentraciones de variables humorales de la respuesta inflamatoria ( $p > 0.05$ ) entre los grupos en estudio.

**Conclusiones.** El edema cerebral hiponatémico se encuentra asociado a cambios en las variables celulares que definen al SRIS. No es posible predecir los cambios en el SRIS a partir de las concentraciones plasmáticas de sodio.

**Palabras claves:** Hiponatremia, edema cerebral, respuesta inflamatoria sistémica, electrolitos, escala de coma de Glasgow.

## Introducción

El edema cerebral es una reacción cerebral frecuente y peligrosa a varios estímulos patológicos. Su importancia como un problema neurológico yace primero en su diversidad etiológica y biológica, y segundo lugar en las severas consecuencias y complicaciones para la función y la estructura del sistema nervioso central.<sup>1</sup> El paso de agua y otros constituyentes del plasma a través de una barrera hematoencefálica (BHE) vencida, conforman la génesis del edema cerebral.<sup>2,3</sup> Así, el edema cerebral puede definirse como el incremento de agua en el tejido cerebral, en magnitud suficiente para producir síntomas clínicos. El incremento del líquido puede hallarse en el espacio intracelular (LIC) ó extracelular (LEC), en ambas circunstancias las resultantes finales son el aumento sustancial del volumen intracraneal total y por lo tanto de la presión intracraneana (PIC).<sup>2,4,5</sup>

Establecer la prevalencia del edema cerebral se ve dificultado debido a que condiciones leves de esta entidad suelen asociarse con síntomas inespecíficos y por ende se subestima el diagnóstico.<sup>6</sup> En nuestra experiencia del 2008, en 2 de cada 100 pacientes atendidos en urgencias médicas fue posible demostrar grados variables de hiponatremia.<sup>7</sup> De 86 pacientes estudiados con hiponatremia, 32 (37%) cursaron con 124 mEq/L o menos de concentraciones plasmáticas de sodio y los síntomas clínicos mayormente asociados fueron los neurológicos: *apatía, leturgia, depresión, desorientación y confusión* (OR = 2.12). Estos síntomas clínicos propios del edema cerebral fueron tanto más frecuentes como más grave fue la hiponatremia ( $R^2 = 0.84$ ).<sup>7</sup> El edema cerebral asociado con otras patologías ha mostrado prevalencias similares, entre 14.1 y 28.7 % en relación con meningitis bacteriana,<sup>8,9</sup> 20 % relacionada con eventos cerebrovasculares<sup>10</sup> y 17.8 a 22.2% con neurocisticercosis.<sup>11</sup>

El edema cerebral se asocia con diversas condiciones patológicas como neoplasias, infecciones, trauma e isquemia.<sup>12,13</sup> El paradigma actual del edema cerebral lo clasifica hasta el día de hoy, en dos principales tipos: 1) Edema vasogénico, secundario a un incremento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y 2) Edema citotóxico, caracterizado por captación anormal de agua por los elementos celulares del cerebro.<sup>12,13</sup> Sin embargo, esta clasificación no diferencia la tumefacción celular del edema y no incluye otros tipos de edema como el edema periventricular (hidrocefalia) y el edema parenquimatoso, que ocurre durante la intoxicación acuosa, hipoosmolaridad plasmática (hiponatremia severa) y secreción inadecuada de hormona antidiurética.<sup>13</sup>

En esta tesis, nosotros defendemos que el edema cerebral hiponatémico se asocia con cambios celulares de la respuesta inflamatoria y que las manifestaciones clínicas del edema cerebral están estrechamente relacionadas con las variaciones en las concentraciones plasmáticas de sodio.

El objetivo principal es determinar la correlación entre la respuesta inflamatoria sistémica y el edema cerebral secundario a Hiponatremia severa.

## Antecedentes Científicos

### Edema cerebral e hiponatremia

Durante la instalación del edema cerebral asociado a hiponatremia y utilizando modelos animales se han podido observar los siguientes mecanismos de adaptación cerebral:

1. Aumento del flujo desde el líquido intersticial hacia el líquido céfalo raquídeo, debido a aumento de la presión hidrostática del intersticio por tumefacción celular.<sup>14</sup>
2. Salida de sodio y cloro desde la célula cerebral, asociado con entrada de protones y bicarbonato, debido a aumento del flujo desde el líquido intersticial al cefalorraquídeo y por alteraciones en la regulación del pH intracelular.<sup>15</sup>
3. Salida de potasio cerebral, que comienza a las 4 horas y llega a su máximo a las 24 horas, reflejándose como una disminución de hasta 20% del potasio intracelular. Esta adaptación, combinada con la pérdida de sodio es capaz de mantener el contenido cerebral de agua normal frente a concentraciones séricas de sodio de 115 mEq/L.<sup>15</sup>
4. Pérdida de otros solutos cerebrales, que se inicia a las 24 horas alcanzando su máximo a las 72 horas. Entre estos solutos se ha observado una disminución de hasta un 50 % de los aminoácidos glutamina y glutamato. Otros solutos que también se pierden son la taurina, la fosfocreatina y el mioinositol. Estos solutos, son los mismos que participan en la adaptación frente a hipernatremia y podrían constituir los llamados "osmoles idiogénicos".<sup>16</sup>

En resumen la salida de Na, Cl, K, aminoácidos y otros desde el interior de las células cerebrales, junto al aumento del flujo del líquido intersticial al céfalo raquídeo, constituyen los mecanismos de adaptación frente a la hiponatremia reduciendo el edema cerebral que ésta produce.

## La hiponatremia el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente

El sodio es el principal soluto del líquido extracelular y el principal determinante de la osmolaridad plasmática. En comparación, la contribución de la urea y la glucosa en esta homeóstasis son mucho menos importantes.<sup>14</sup> La morbilidad asociada a la hiponatremia depende del hecho de que toda disminución del sodio plasmático necesariamente refleja una disminución de la osmolaridad extracelular y es seguida de una transferencia neta de agua desde el compartimiento extracelular al intracelular, siendo el edema cerebral y la hipertensión endocraneana resultantes sus principales consecuencias.<sup>1,17</sup>

La prevalencia de hiponatremia es similar en hombres y mujeres. La edad promedio de manifestación es de 67 años, con mayor frecuencia en mayores de 60 años, donde las mujeres muestran en forma importante concentraciones de sodio más bajas, en comparación con las de los hombres.<sup>6</sup> Nosotros recién mostramos hallazgos, donde la prevalencia de hiponatremia observada en sujetos atendidos por cualquier tipo de urgencia médica fue estadísticamente similar entre ambos sexos y la edad promedio de presentación ocurrió a los  $62.5 \pm 3.8$  años.<sup>7</sup> La edad afecta la incidencia de hiponatremia debido a distintos factores fisiológicos degenerativos, como: caída del flujo sanguíneo renal, disminución en la capacidad de concentración de la orina, trastornos en la osmorregulación con liberación de hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés), osmolaridades plasmáticas inferiores a las habituales, enfermedades concomitantes que aumentan la liberación de ADH, ingestión de fármacos que aumentan la excreción de sodio, entre otras.<sup>2</sup>

## Clasificación de la hiponatremia

**Hiponatremia hipotónica hipovolémica.**- Osmolaridad plasmática menor a 280 mOsm/L y con características clínicas de hipovolemia, cuyo origen se asocia a causas:

a) Extrarrenales.- La hiponatremia debida a la pérdida de agua y sodio por trastornos gastrointestinales (diarrea o vómito), sudoración excesiva en atletas o por secuestro de líquidos y electrolitos al intersticio (peritonitis, pancreatitis, quemaduras, obstrucción intestinal, entre otras)<sup>18,19</sup>, y b) Causas renales.- Aquellas que cursan con pérdida renal de sodio e hipovolemia (diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), nefropatías, deficiencia de mineralocorticoides, síndrome de desgaste de sodio cerebral, cetonuria y acidosis tubular renal con bicarbonaturia.<sup>9,19</sup>

**Hiponatremia hipotónica euvolémica.**- Es la hiponatremia de más difícil diagnóstico y sus causas se asocian a el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), estado posoperatorio, hipotiroidismo, polidipsia psicógena, potomanía por cerveza, reacción idiosincrásica al consumo de tiazidas o IECA, ejercicio por resistencia e insuficiencia suprarrenal.<sup>1</sup>

**Hiponatremia hipotónica hipervolémica.**- Los estados edematosos pueden condicionar la aparición de hiponatremia. Dichos trastornos suelen cursar con retención de sodio a concentración renal y agua, la retención de esta última es mayor, lo que genera hiponatremia dilucional y verdadera.<sup>20</sup>

**Hiponatremia isotónica.**- También llamada pseudohiponatremia o hiponatremia ficticia se produce cuando las concentraciones séricas de proteínas se elevan (más de 10 g/dl), como por ejemplo en el mieloma múltiple o ante estados de hipertrigliceridemia (dislipidemia tipo I o IV).<sup>17</sup>

**Hiponatremia hipertónica.**- La causa más frecuente de hiponatremia hipertónica la constituye la hiperglucemia. La osmolalidad sérica está aumentada, debido a solutos



como agentes de contraste radioopacos, glicina, manitol o la misma glucosa (el sodio sérico disminuye 1,6 mEq/L por cada 1000 mg/dl que aumenta la glicemia), generando una fuerza osmótica que atrae agua al compartimiento intravascular diluyendo el sodio.<sup>2</sup>

### **La hiponatremia causa edema cerebral**

Las neuronas contienen en su interior electrólitos séricos y osmolitos ideogénicos o cuerpos osmolares que se forman a partir de aminoácidos.<sup>4</sup> Estos elementos intracelulares le permiten al cerebro mantener el equilibrio entre la osmolaridad plasmática y la osmolaridad cerebral, con el consiguiente equilibrio del contenido de agua.<sup>21</sup> Debido a la disminución de la osmolaridad plasmática, como sucede en algunos casos de hiponatremia, el cerebro inicia un proceso de **adaptación rápida** al liberar electrólitos séricos de sus compartimentos intracelulares intentando equilibrar las diferencias de osmolaridades. En caso de no alcanzar el equilibrio, el cerebro desarrolla un segundo proceso de **adaptación lenta** que consiste en la liberación de cuerpos osmolares, pero este último proceso tarda aproximadamente 48 horas en realizarse.<sup>21</sup> Entonces, si la hiponatremia aguda se instala en un lapso menor de 48 horas<sup>22</sup>, es decir, un tiempo menor al que normalmente ocupa el sistema nervioso central para alcanzar una osmolaridad menor y la homeóstasis con la osmolaridad sistémica, se presenta la encefalopatía hiponatrémica secundaria a edema cerebral.<sup>23</sup> Mientras, que durante la instalación de la hiponatremia crónica (más de 48 h)<sup>22</sup>, ésta cursa asintomática al permitir la adaptación cerebral lenta.<sup>23,24</sup>

En condiciones fisiológicas la osmolaridad del medio extracelular está controlada con precisión. La presión coloidal de las macromoléculas intracelulares cargadas eléctricamente (i. e., proteínas) lleva a una entrada continua de  $\text{Na}^+$  a la célula, sin modificar el volumen celular debido a la función de la ATPasa de la bomba

$\text{Na}^+/\text{K}^+$ .<sup>21</sup> Esta situación puede cambiar en condiciones patológicas: a) En las que la osmolaridad del plasma se modifica, como en la hiponatremia, b) O en las que la actividad de la ATPasa se ve afectada, como en la isquemia.<sup>25</sup>

El edema celular cerebral es el resultante básico de dos tipos de circunstancias:

- 1) Como resultado de la hiponatremia asociada a diversos cuadros clínicos, durante la cual la osmolaridad del medio extracelular está modificada a la baja, lo que provoca la entrada de agua a las células para alcanzar el equilibrio osmótico induciendo el edema.<sup>26</sup>
- 2) La otra, en la cual el edema ocurre como consecuencia de un incremento en la concentración intracelular de iones, seguida por agua para alcanzar el equilibrio osmótico, pero siempre en condiciones de osmolaridad externa constante.<sup>26</sup>

La hiponatremia es la causa más común de edema cerebral celular.<sup>2,27</sup> Esta condición se presenta con frecuencia en la insuficiencia hepática o renal, o por una deficiente secreción de la hormona antidiurética.<sup>26,28</sup> También está asociada al hipotiroidismo por niveles bajos de glucocorticoides o mineralocorticoides.<sup>26</sup> Trastornos mentales como la polidipsia psicótica se acompañan también de hiponatremia u consecuencia de una excesiva ingesta de agua.<sup>28,29</sup> Iatrogénicamente, es posible observar hiponatremia y edema celular cerebral como una consecuencia fatal de la infusión de soluciones hipo-osmóticas durante el tratamiento postoperatorio o por una corrección rápida y excesiva de uremia por hemodiálisis.<sup>30</sup> Fisiológicamente, también es posible observar hiponatremia durante el embarazo y frecuentemente en los ancianos.<sup>31</sup>

En el edema hipo-osmótico, el incremento en el volumen celular se produce simplemente por la entrada de agua y las células responden con la expulsión de osmolitos intracelulares y agua, hasta que se alcanza el equilibrio osmótico y el volumen celular se recupera.<sup>32</sup> Por ello proponemos que el conocimiento en detalle de los mecanismos que permiten esta movilización, deben facilitar este proceso haciéndolo

más eficiente. Así como, evitar posibles interferencias con el proceso de rescate del volumen celular.

### **Regulación del volumen celular cerebral en el edema hiposmótico**

En estudios *in vivo*, en condiciones de hiponatremia crónica, la primera respuesta adaptativa que se observa es un desplazamiento compensatorio de líquido del espacio intersticial al cefalorraquídeo y posteriormente, a la circulación sistémica.<sup>20</sup> Más adelante ocurre la movilización de osmolitos intracelulares, como  $K^+$  y  $Cl^-$  disminuyendo sus concentraciones en las primeras 3 a 6 horas. Seguidos de una disminución gradual, pero constante y persistente, de los niveles celulares de osmolitos orgánicos tales como mioinositol, fosfocreatina/creatina, glicerofosforilcolina, así como algunos de los aminoácidos más abundantes: glutamato, glutamina, taurina y glicina.<sup>4</sup> El exceso de agua celular se corrige simultáneamente por estos cambios en los osmolitos y permanece dentro de niveles normales.<sup>26</sup> Mientras que la concentración intracelular de los electrolitos se restaura con rapidez a pesar de que persista la condición de hiponatremia, la de los osmolitos orgánicos se mantiene disminuida, indicando que es a través de estas moléculas que se lleva a cabo la regulación crónica del volumen celular en el cerebro.<sup>33-35</sup> En particular, los niveles de taurina permanecen bajos en tanto persista la condición de hiponatremia.<sup>33,34</sup>

Este manejo distinto de los osmolitos sugiere que la movilización de los electrolitos es una respuesta de emergencia celular, pero que puede ser potencialmente perjudicial en el cerebro, dado el papel clave que los iones desempeñan en el control de la excitabilidad neuronal.<sup>33-35</sup> A largo plazo, el mantenimiento del volumen celular en el cerebro está a cargo de los osmolitos orgánicos, en particular la taurina.<sup>34,35</sup> Este aminoácido, que no forma parte de las proteínas, tiene además la ventaja de su inercia

metabólica, lo que le permite movilizarse dentro y fuera de la célula sin afectar ninguna de las funciones o reacciones metabólicas celulares.<sup>35</sup>

Las células nerviosas expuestas a un medio externo hipo-osmótico, inicialmente responden como osmómetros perfectos incrementando su volumen, pero casi inmediatamente se inicia un proceso de regulación activa que ocurre a través de la expulsión de osmolitos intracelulares, junto con agua.<sup>2</sup> La eficiencia de esta respuesta adaptativa varía en las distintas células, siendo mayor en los astrocitos que en las neuronas.<sup>3</sup> Los osmolitos que participan en esta recuperación del volumen son, al igual que en el cerebro *in vivo*, los iones intracelulares que se encuentran en mayor concentración como el  $K^+$  y el  $Cl^-$ , así como un grupo de moléculas orgánicas.<sup>21</sup>

## Diagnóstico del edema cerebral

### *Por clínica*

Las manifestaciones clínicas serán proporcionales a la velocidad de instalación del cuadro (menos de 48 hs, o descenso mayor a 0.5 mEq/hora o 12 mEq/día) o a la severidad (menor a 125 mEq/L). Es así como la hiponatremia puede ser totalmente asintomática en casos crónicos o presentarse grados variables de deterioro neurológico.<sup>4</sup> En nuestra experiencia previa, los síntomas neurológicos que definen al edema cerebral fueron observados en pacientes con instalación aguda de la hiponatremia y mostraron una correlación significativa con valores de 134 mEq/L o menores de sodio plasmático.<sup>7</sup> El espectro clínico neurológico involucra desde cefalea, temblor, asterixis, cambios en la personalidad, delirio, foco neurológico, convulsiones, letargia, deterioro rostrocaudal y coma.<sup>3</sup> Nosotros encontramos que los síntomas que mayormente se asociaron a hiponatremia fueron la apatía, letargia, desorientación y la confusión.<sup>7</sup>

La base del daño orgánico por la hiponatremia es el edema celular cerebral.<sup>3</sup> A mayor cuantía y a mayor velocidad de instalación del déficit de sodio, más marcados serán los síntomas, con tendencia a las convulsiones, coma, daño cerebral permanente, paro respiratorio, herniación cerebral y muerte.<sup>3</sup> La disminución del  $\text{Na}^+$  sérico condiciona la entrada de agua en las células, provocando “*edema celular*”. El edema a nivel cerebral es la causa de los síntomas y signos de la hiponatremia, dependiendo del grado y de la rapidez de instauración: 1) Forma crónica de instauración lenta,  $\text{Na}^+$  plasmático entre 120 y 125 mEq/L. Se hace acompañar de anorexia, náuseas, vómitos, íleo paralítico, trastornos musculares, debilidad y calambres; 2) Forma severa y/o aguda,  $\text{Na}^+$  plasmático  $< 110$  o de instalación rápida. Se hace acompañar de cefaleas, convulsiones, hiporreflexia, disminución reflejos osteotendinosos, reflejos patológicos, déficits focales, parálisis pseudobulbar, depresión respiratoria, herniación transtentorial, coma y muerte entre el 8 y el 50% de los afectados.<sup>21,36</sup>

Esta relación entre presencia de síntomas clínicos y las concentraciones de hiponatremia han permitido evaluar el edema cerebral resultante desde el aspecto clínico. Para este efecto, el uso de la escala de coma de Glasgow es hasta ahora la herramienta más útil en salas de urgencia. Esta herramienta clinimétrica fue elaborada por Teasdale en 1974 para proporcionar un método simple y fiable de registro y monitorización del nivel de conciencia en pacientes con traumatismo craneoencefálico.<sup>27</sup> Originalmente, se desarrolló como una serie de descripciones de la capacidad de apertura ocular, de respuesta motora y verbal. En 1977, Jennett y Teasdale asignaron un valor numérico a cada aspecto de estos tres componentes y sugirieron sumarlos para obtener una única medida global, la escala de coma de Glasgow, tal y como la conocemos hoy (Anexo IV).<sup>27,28</sup>

### *Por laboratorio y gabinete*

Es posible confirmar el diagnóstico de edema cerebral con hiponatremia severa a través de estudios morfológicos que proveen imágenes detalladas de las estructuras cerebrales y la correlación entre ellas (tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear y el Dooopler trasncrenal).<sup>22,35</sup> El electroencefalograma es otra herramienta útil en le diagnóstico de edema cerebral, registra variaciones en los potenciales eléctricos espontáneos de las neuronas de la corteza cerebral debidas a hipoxia y/o hipoperfusión, isquemia y muerte neuronal.<sup>36,37</sup> La condición de gravedad del edema cerebral producido durante la hiponatremia está estrechamente relacionada con las graves alteraciones en la homeóstasis de electrolitos, proteínas y fuentes metabólicas como la glucosa y el oxígeno.<sup>23</sup> El análisis de los gradientes intra y extracelulares de la bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  y el efecto que ejercen sobre los canales de  $\text{Ca}^+$  han sido utilizados en la biología experimental para demostrar las alteraciones en la polaridad de la membrana celular durante la instalación del edema cerebral. Con estos gradientes y midiendo las concentraciones de metabolitos como la urea y creatinina es posible calcular la osmolaridad sérica y predecir la instalación del edema celular. Dato que en conjunto con la medición de la presión coloidal ejercida por las proteínas plasmáticas (i. e., albúmina), permiten evaluar la tendencia de arrastre del agua hacia los contenidos intracelulares.<sup>38</sup>

## **El edema cerebral es asociado a falla orgánica múltiple**

### *Definición de falla orgánica múltiple (FOM)*

El término disfunción de órganos es acuñado en el año 1973 a partir de la Conferencia de Consenso de la ACCP/SCCM11. En este concilio, se reconoce que los criterios para determinar la existencia de un trastorno de la función de un determinado órgano ó

sistema, es un proceso continuo y dinámico y no un fenómeno dicotómico como el concepto de falla orgánica. La FOM es definida a partir de identificar la disminución potencialmente reversible en la función de uno o más órganos, que son incapaces de mantener la homeostasis sin un sostén terapéutico. La FOM implica un proceso continuo y dinámico en la pérdida de la función de un órgano, que va de menos a más, siendo la etapa final en la claudicación de la función de dicho órgano lo que identifica a la falla.<sup>39</sup>

El Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) se considera como un conjunto de síntomas y signos de patrón diverso, que se relacionan en su patogenia, están presentes por lo menos durante 24 a 48 horas y son causados por disfunción orgánica, en grado variable, de dos o más sistemas fisiológicos, con alteración en la homeostasis del organismo y cuya recuperación requiere múltiples medidas de soporte avanzado.<sup>40</sup> El SDOM es considerado como *primario* cuando ocurre una vez que cualquier sistema orgánico falla como resultado directo de una lesión conocida (i. e., insuficiencia respiratoria aguda por lesión pulmonar, insuficiencia renal aguda o coagulopatía). El SDOM *secundario* está incluido en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) como consecuencia de la respuesta del huésped a una agresión infecciosa o no infecciosa.<sup>41</sup>

### *Definición del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)*

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) es el conjunto de fenómenos clínicos y fisiológicos que resultan de la activación general del sistema inmune, con independencia de la causa que lo origine.<sup>42</sup> El origen de las causas son muy variados e incluye a la infección misma (sepsis), trauma severo, cirugía mayor y enfermedades inflamatorias sistémicas, entre otras.<sup>43</sup> En concepto de SRIS fue definido en 1992 por el

Colegio Americano de Médicos de Tórax y la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos a partir de la presencia de un estado de respuesta inflamatoria continua con repercusiones sistémicas, diferente a la infección por ausencia de cultivos positivos a agentes infecciosos.<sup>44</sup> El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica es establecido cuando uno o más de los siguientes signos clínicos están presente: fiebre, taquicardia y taquipnea, o bien, por leucocitosis o presencia de formas jóvenes o bandas (cuadro I). Una complicación frecuente de la perpetuación del síndrome es la disfunción orgánica múltiple, los procesos infecciosos, la septicemia y el choque, condiciones que incrementan la mortalidad del paciente afectado.<sup>45</sup>

Cuadro I. Indicadores que definen al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	
Temperatura corporal	> 38°C o < 36°C
Frecuencia cardíaca	> límite superior de latidos/min para la edad
Frecuencia respiratoria o PaCO <sub>2</sub>	> límite superior de respiraciones/min para la edad o PaCO <sub>2</sub> < 32 mm/Hg
Cuenta total de leucocitos o formas jóvenes (bandas)	> 14,000 o < 4,000 células/mm <sup>3</sup> o > 10% de bandas
*Es considerado presente el SRIS con un o más de los signos positivos	

### *Disturbio metabólico asociado al SRIS*

EL principal cambio metabólico que ocurre en el SRIS es una demanda hielal en el consumo de oxígeno. Esta debe suplirse con un aumento en el aporte y así evitar el establecimiento de un metabolismo anaeróbico, esto requiere del incremento de la frecuencia y el gasto cardíaco.<sup>46</sup> De manera concomitante, la resistencia vascular sistémica disminuye debido a la vasodilatación inducida por los mediadores.<sup>27</sup> En el SRIS la caída en las resistencias vasculares es asociada con incrementos en los requerimientos de oxígeno a nivel celular. Este fenómeno se explica de dos maneras: a) Se piensa que aunque la vasodilatación es el problema de base, existen muchas bases como la esplácnica, que pueden estar constreñidas y por tanto causar el desfase



flujo/consumo de oxígeno, y b) Se supone que la perfusión es adecuada y que la falla en la extracción de oxígeno representa una falla metabólica celular por edema intersticial o a disfunción mitocondrial.<sup>47</sup> De todas maneras, si no se satisfacen los altos requerimientos de oxígeno, el metabolismo se tornará aeróbico y, por tanto, habrá una producción excesiva de lactato.<sup>48,49</sup>

Durante el SRIS, la cantidad de carbohidratos se reduce en un tercio del aporte total, esta reducción refleja la disminución del uso de glucosa como sustrato energético. Lo anterior se asocia a una disminución en la actividad de la piruvato deshidrogenasa, lo cual incrementa la disponibilidad de piruvato para ser convertido en alanina o lactato, dos sustratos de gran importancia para la formación de la glucosa a través de la gluconeogénesis en el ciclo de Cori. Además, la gluconeogénesis es estimulada también por la gran cantidad de aminoácidos que desde la periferia se le ofrecen al hígado, producto del autocanibalismo. El resultado final de estos fenómenos es una hiperglucemia que con frecuencia es resistente a la insulina.

La afectación en el metabolismo de las proteínas también observada durante el SRIS/FOM es debida a que los aminoácidos extraídos del músculo esquelético, tejido conectivo y vísceras intestinales son convertidos en una fuente notable de energía. En consecuencia hay un aumento del catabolismo proteico, proceso que produce un incremento en la disponibilidad de aminoácidos gluconeogénicos, especialmente alanina, glicina y cisteína. En este enclave, también se liberan grandes cantidades de glutamina, las que a su vez se convierten en sustrato para la producción de amoníaco renal y de ácido metabólico que se usan como combustible de la mucosa intestinal y para síntesis de purinas y pirimidinas. Además, junto con el catabolismo proteico se presenta un incremento en la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.<sup>49</sup>

En el trastorno metabólico observado durante el SRIS/FOM es posible una caída rápida de los cuerpos cetónicos, los cuales permanecen bajos durante todo el proceso. Esto, es secundario a la instalación de lipólisis e inhibición de la lipogénesis. A medida que la FOM avanza, la lipogénesis hepática aumenta junto con la liberación de proteínas de muy baja densidad y el aclaramiento de los triglicéridos disminuye, con lo cual se produce hipertrigliceridemia de manera tardía.<sup>50</sup>

### *Trastorno inmunológico en el SRIS*

#### **Mediadores de la respuesta inflamatoria**

Una explicación unitaria caracteriza al SRIS a partir del daño endotelial producido por una miríada de mediadores proinflamatorios. La liberación de estos mediadores es originada por una gran variedad de estímulos extrínsecos. Detrás de estos estímulos, se encuentran los eventos moleculares y celulares resultantes de la inflamación sistémica. Esta cascada inmunoinflamatoria consiste en múltiples y complejos mediadores controlados a través de una variedad de mecanismos reguladores, incluyendo transcripción, traslocación, autorregulación y alteración de los receptores de superficie celular.<sup>51</sup> En el control de esta cascada concurren diversos mecanismos amplificadores, como citocinas, radicales de oxígeno, productos de los neutrófilos, productos del sistema de la coagulación, productos del metabolismo del ácido araquidónico y fosfolípidos.<sup>52</sup>

#### **Citocinas**

Las citocinas son un grupo de proteínas de bajo peso molecular (usualmente de 16 – 25 kDa) producidas por numerosos tipos de células, encargadas de mediar los procesos de comunicación celular.<sup>53</sup> Cada citocina tiene una única estructura proteica y un diferente rango de actividad farmacológica y la asociación de las citocinas

proinflamatorias con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y la falla orgánica múltiple ha sido firmemente establecida en los últimos años.<sup>54</sup> Las citocinas fueron inicialmente consideradas como mediadores proteicos producidas por células inflamatorias que coordinan la comunicación entre leucocitos y tejido parenquimatoso. En contraste, los factores de crecimiento fueron considerados como mediadores peptídicos involucrados en la proliferación celular, ciclo celular y apoptosis.<sup>55</sup> Las citocinas mayormente involucradas, en la respuesta inmune son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y las interleucinas.<sup>56</sup> En esencia, la expresión continuada del TNF- $\alpha$  es asociada con evolución tórpida en pacientes críticamente enfermos.

### **Eicosanoides**

Durante el disturbio metabólico observado en la fase crítica de las enfermedades graves, la oxidación parcial del ácido araquidónico origina ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) de 20 átomos de carbono, llamados eicosanoides: las prostaglandinas (PG), leucotrienos (LT), lipoxinas (Lx), ácido hidroxieicosatetranoico (HETE) y epóxidos.<sup>57</sup> Estos metabolitos del ácido araquidónico juegan un papel activo en la regulación de la reotaxia vascular e influyen en el mecanismo de quimiotaxis del neutrófilo y el estallido respiratorio con la consecuente sobreproducción de radicales libres de oxígeno.

### **Moléculas de adhesión**

Existen cuatro familias principales de moléculas de adhesión. *Las selectinas* atraen a los neutrófilos y a las plaquetas hacia el endotelio. *Las integrinas* hacen que los neutrófilos se aplanen y facilitan su exudación a través de la pared endotelial; son importantes para la transcripción y otras funciones celulares. *Las caderinas* que unen las células. Finalmente, *las inmunoglobulinas* que actúan uniéndose a las células. Las moléculas de adhesión pueden, ocasionalmente, causar lesión. La agregación en exceso de los polimorfonucleares provoca isquemia, mientras que una adherencia excesiva

producirá lesión endotelial, edema, hemorragia o trombosis tanto local como distal a la lesión.<sup>58</sup>

### Mediadores celulares

Inicialmente, en la inflamación aguda se acumulan predominantemente los leucocitos neutrófilos polimorfonucleares y en las fases tardías, los monocitos y macrófagos. Hay tres fases para el reclutamiento de las células en la región dañada, es decir, la extravasación o salida de las células desde la luz del vaso al espacio intersticial.<sup>59</sup> Normalmente las células ocupan la parte central del torrente sanguíneo teniendo muy poco contacto con el endotelio. Al aumentar la permeabilidad vascular, el flujo sanguíneo se entorpece, lo que permite a los leucocitos acercarse al endotelio vascular. Este proceso se denomina marginación y se debe a los cambios hemodinámicos producidos en la inflamación. Los leucocitos escapan del torrente circulatorio mediante un movimiento amebode activo. Cuando los leucocitos entran en contacto con la célula endotelial, proyectan pseudópodos y migran por la superficie hasta que detectan una unión celular inter-endotelial. Durante su paso desde la luz vascular al tejido extravascular, el leucocito rompe las uniones inter-endoteliales y la membrana basal probablemente a través de la secreción de colagenasa.<sup>60</sup>

El tipo de leucocito que migra depende mucho del tiempo que dura la inflamación y del tipo de estímulo. En la mayoría de los casos, en la inflamación aguda los neutrófilos son las células predominantes durante las primeras 24 horas. Estas células empiezan a acumularse en los primeros minutos tras la lesión, mientras que los monocitos y macrófagos se acumulan más tarde, tras 24 horas. Después de la extravasación, los leucocitos migran en los tejidos a los lugares donde se ha producido la lesión mediante el proceso de quimiotaxis.<sup>61</sup>

La vida de los neutrófilos es muy corta, sólo de 3 a 4 días. Algunos de los productos de los gránulos son bactericidas, mientras que otros son capaces de degradar la matriz proteica extracelular. Muchos de los neutrófilos mueren en los lugares de inflamación liberando los enzimas que pueden dañar las células o las proteínas de la matriz extracelular. Los fagocitos mononucleares se diferencian en prácticamente todos los tejidos del organismo de distinta manera según el tejido que ocupan, dando lugar a macrófagos. Los macrófagos tienen una producción autoerina de factores de crecimiento tales como el GM-CSF o el M-CSF que hacen que proliferen localmente en los tejidos. Para llevar a cabo sus funciones, los macrófagos necesitan ser activados por el IFN- $\gamma$ .<sup>62</sup>

### *Edema cerebral y SRIS*

En el edema cerebral, la respuesta a la agresión induce cambios cardiovasculares (aumento de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad y del gasto cardíaco), cambios neuroendocrinos (liberación de catecolaminas, cortisol, hormona antidiurética, hormona de crecimiento, glucagón e insulina) y cambios metabólicos con atrapamiento de líquidos debido al tercer espacio e incremento del consumo de oxígeno.<sup>63</sup> La diferencia en la concentración arteriovenosa de oxígeno se mantiene en rangos normales por la adaptación del aporte de oxígeno ( $\text{DO}_2$ ). Pero, si aparece deuda de oxígeno, el organismo adopta rápidamente la vía anaerobia. Asociado al aumento en las necesidades metabólicas, se comprueba una caída en las resistencias vasculares sistémicas. Si no aparece una segunda agresión estas alteraciones fisiológicas locales y sistémicas persisten de tres a cinco días y desaparecen en siete-diez días, con reducción clínica del tercer espacio, aumento de la diuresis y normalización del pulso y de la temperatura.<sup>64</sup>

La inflamación en el cerebro no es una entidad nueva, fue descrita hace más de 150 años cuando Virchow (1847) implicó la inflamación de las arterias cerebrales como

origen de los aneurismas cerebrales.<sup>65</sup> Sin embargo, el término “inflamación” ha variado en forma considerable desde esa época. El término hoy en boga es el de encefalopatía, cuya definición comprende al deterioro del estado mental o nivel de conciencia iniciado por enfermedades extrínsecas al cerebro. Hipócrates, hace más de 2500 años describió la asociación entre la infección y disfunción cerebral, Galeno (200 d.C) postuló que la inflamación generalmente afecta la mente “simpáticamente” originando el *dalirium*.<sup>66</sup> El concepto de encefalopatía es relativamente nuevo, inicialmente fue definida como “función cerebral alterada relacionada con la presencia de microorganismos o sus toxinas en el torrente sanguíneo”. Sin embargo, esta definición no es precisa porque ni los microorganismos ni sus productos pueden aislarse de la sangre en la mayoría de los pacientes con edema cerebral, a pesar de que este se asocia a un estado séptico.<sup>67</sup> Por lo tanto, la encefalopatía es observada como una entidad que puede ser explicada por disfunción hepática o renal, por hipotensión o hipoxia y que posiblemente es originada por la acción de mediadores inflamatorios en el cerebro o la respuesta citotóxica de las células cerebrales a estos mediadores.<sup>68</sup>

La respuesta inflamatoria sistémica resultante de las graves alteraciones que acompañan a las enfermedades severas, parece ser la causa del desarrollo de la encefalopatía secundaria.<sup>69</sup> Los mediadores inflamatorios liberados por los leucocitos tienen un efecto importante sobre las células endoteliales y los astrocitos, las citoquinas, y la alteración del eje hipotálamo-hipofisario, efectos que sumados dan origen a la disfunción neuronal. Sin embargo, no encontramos reportes previos donde el edema cerebral sea considerada por su severidad la patología, a partir de la cual, se dispare la respuesta inflamatoria sistémica.<sup>70</sup>

## Material y métodos

Durante el periodo comprendido entre junio y noviembre del 2009 realizamos un estudio observacional, longitudinal y analítico en el servicio de Urgencias de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) 189 del Instituto Mexicano del Seguro Social, Delegación Veracruz Norte. Se incluyeron 15 sujetos en el estudio. Once con edema cerebral asociado a hiponatremia severa (Grupo problema) y 4 con edema cerebral traumático (Grupo control).

Se integraron dos grupos de comparación: El grupo A o grupo problema, conformado por sujetos atendidos por edema cerebral asociado con hiponatremia severa y el grupo B o grupo control, conformado por sujetos con edema cerebral asociado a trauma craneal y normonatremia. Ambos grupos compartieron los mismos criterios de elegibilidad y fueron sometidos a las mismas pruebas diagnósticas, la única diferencia estuvo en la presencia o no de hiponatremia severa.

### Estudio de variables clínicas

*Exploración cardiohemodinámica no invasiva.*- Al ingresar a un paciente al estudio, se le exploró la frecuencia cardíaca ( $F^c$ ) auscultada con la metodología clínica habitual los latidos del corazón en un minuto, de igual forma fueron recabados los ciclos inspiratorio/espírotorio por minuto ( $F^r$ ). También, fue medida la temperatura corporal (Temp) utilizando un termómetro con columna de mercurio y fue expresada en grados Celsius ( $^{\circ}\text{C}$ ). Así mismo se midió la tensión arterial sistólica ( $T^s$ ) – diastólica ( $T^d$ ) calculando la tensión arterial media (TAM) a través de la siguiente ecuación:  $[(T^s - T^d)/3] + T^d$ , y se expresó en mmHg.<sup>71</sup>

La evaluación cardiohemodinámica se profundizó con la ayuda del Dr. Homero Guzmán Guerrero, la Dra. Lidia Betancourt Hernández y la Dra. Edalza Flores Guerrero, todos cardiólogos expertos del servicio de terapia intensiva. Para ello, se

obtuvo el estudio electrocardiográfico (ECG) completo utilizando el equipo mac 1200 ST GE Medical Systems, Germany) y la exploración ecocardiográfica con el equipo Hewlette Packard sonos 5500, Andover, MA EEUU. A través de la ecocardiografía el cardiólogo experto midió el gasto cardiaco ( $Q'$ ) expresado en litro/minuto.

*Exploración cardiodinámica invasiva.*- Se instaló utilizando la metodología del Dr. Sven-Ivar Seldinger 1953<sup>30</sup> un catéter venoso central 7fr x 20 cm de poliuretano o silicón con punta flexible radiopaco con 3 lúmenes internos (Bioflux®, EBIME equipo biomédico de México S.A. de C.V.), posicionado a través de punción percutánea en la vena subclavia derecha. La ubicación correcta de la punta del catéter (vena cava superior o aurícula derecha) fue confirmada con telerradiografía de tórax portátil. El catéter fue útil no solo para la extracción de muestras sanguíneas venosas y el suministro de soluciones y fármacos propios de la terapéutica, sino que además para la medición de la presión venosa central (PVC), utilizando el equipo estándar para su realización (Venoplast®, DIMESA, México) y la técnica habitual, el resultado fue expresado en centímetros de agua ( $cmH_2O$ ).

*Evaluación neurológica clínica de Glasgow.*- El investigador estudiante evaluó la condición neurológica de cada paciente a su ingreso al estudio. Para ello, utilizó la escala de Glasgow<sup>26,27</sup> estandarizada y aceptada mundialmente en servicios de urgencias (Anexo IV). Brevemente, se evaluó la apertura ocular que en el mejor de los casos arroja 4 puntos, la respuesta verbal con un máximo de 5 puntos y la respuesta motora con 6 puntos como máximo posible. Con esta escala en las condiciones de salud se logran 15 puntos y en el peor de los casos 3. La escala se aplicó en el preciso momento de que el paciente ingresó al proyecto de estudio.

**Estudio de variables bioquímicas.**- El diagnóstico de hiponatremia fue realizado cuantificando la concentración de sodio plasmático. La muestra sanguínea fue tomada



por la investigadora estudiante y el procesamiento se realizó en el laboratorio de urgencias de la misma institución. Brevemente, se puncionó la arteria carótida en forma percutánea con jeringa de 10 cc y aguja 25G x 16 mm de acuerdo a la técnica convencional y la sangre venosa se extrajo a través de un catéter posicionado en la vena cava superior o aurícula derecha. Se extrajeron 8 ml de sangre arterial y venosa, de las cuales 2.5 ml se depositaron en sendos tubos de hemocitometría (Vacutainer®) para medir el porcentaje de hematocrito (Cell-Din 3700®, Abbott Científica SA de CV, España), otros 4 ml se depositaron en tubos de ensayo no heparinizados de donde se determinaron las concentraciones de sodio, entre otros electrolitos séricos (Potasio y calcio) y la química sanguínea (glucosa, urea y creatinina) usando el equipo Olympus® AU400 de Bayer; de estas muestras también fue cuantificada la concentración de albúmina (Dimension® Rxl Max w/IM 50/601Z, Siemens Healthcare Diagnostic, Holland) arterial y venosa.

Con los resultados anteriores se calculó la osmolaridad sérica en sangre venosa y arterial con la siguiente ecuación:  $2(\text{Na} + \text{K}) + (\text{Gluc}/18) + (\text{BUN}/2.8)$ . Donde el factor 2 consideró a los iones asociados al Na ( $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$ ) y al K ( $\text{Cl}^-$ ), esta fue expresada en mOsm/L.<sup>31</sup> También se calcularon los gradientes arteriales -- venosos para cada variable bioquímica con la ecuación donde  $a$  la concentración de la variable en sangre arterial [art] se le restó la concentración venosa de la variable [ven], el resultado fue dividido entre [ven] y finalmente multiplicado por 100:  $([\text{art}] - [\text{ven}])/100$ , se expresó como proporciones (%).<sup>48</sup>

**Estudio de las variables celulares y humorales.**- De los 2.5 ml de sangre venosa depositados en tubos de hemocitometría (Vacutainer®) se cuantificó la cuenta total (células/mm<sup>3</sup>) de los leucocitos y su diferenciación relativa (%) y absoluta (células/mm<sup>3</sup>) en polimorfonucleares neutrófilos, neutrófilos jóvenes (bandas) y

linfocitos. Para ello se hizo uso del equipo automatizado Cell-Din 3700® (Abbott Científica SA de CV, España). De la sangre obtenida a partir de la punción percutánea de la arteria carótida, 2.5 ml se procesaron de igual forma como se indica para la muestra sanguínea venosa. Los resultados arterial -- venoso se compararon para obtener un gradiente diferencial expresado en células/cien (%). Este mismo procedimiento fue repetido para evaluar proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), inmunoglobulinas (Ig) y fracción 3 del Complemento (C3).

**Captación y manejo de datos.-** Los datos se captaron por el investigador estudiante en la hoja de recolección de datos (Anexo III). Esta hoja constó de seis apartados: Datos generales, análisis bioquímico, respuesta clínica (Glasgow), análisis de variables neurofisiológicas, estudios de gabinete y comentarios. Cada hoja se numeró progresivamente para su identificación. Al término del estudio de cada sujeto, todos los datos se concentraron en una hoja única. Posteriormente los datos se transcribieron a hojas electrónicas del software Excel® de Microsoft para su análisis estadístico.

**Análisis estadístico.-** Para las subdimensiones paramétricas medidas en escalas cuantitativas como la edad, frecuencia cardíaca, tensión arterial media, presión venosa central, glucosa, sodio, potasio, calcio, urea, creatinina, hematocrito, leucocitos, neutrófilos, bandas, linfocitos, albúmina, ácido láctico, osmolaridad sanguínea, presión carotídea, flujo carotídeo, presión yugular, presión intracraneal, flujo de perfusión cerebral, presión de perfusión cerebral, se aplicaron estadísticos de tendencia central y de dispersión. Para las subdimensiones no paramétricas medidas en escalas nominales, como sexo y escala de Glasgow, se aplicaron estudios de proporción de presencia. Para el análisis de correlación entre variables nominales se aplicó la prueba exacta de Fisher y entre variables paramétricas t de Student, entre variables nominales y variables numéricas se aplicó el estadístico Rho de Spearman. Por último el análisis de

probabilidad se llevó a cabo en base a razones de ventaja (Odds ratio, en inglés) y riesgo relativo. La decisión de aceptar o rechazar la hipótesis nula ( $H_0$ ) se consideró un valor crítico de error  $\alpha$  de 0,05.

**Consideraciones éticas.**- Previa autorización por el comité local de investigación y el comité de ética del Centro Médico Nacional ARC del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Habiendo cumplido el sujeto de la investigación con los criterios de inclusión y estrictamente bajo el concepto de consentimiento informado y firmado en virtud del artículo 100 de la Ley General de Salud donde se hace mención a estudios de investigación en seres humanos, así como en la reglamentación dispuesta en la Norma Oficial Mexicana clave 2800-04-032-0007 (Anexo I).

## Resultados

El estudio fue realizado en la sala de Urgencias de la Unidad Médica de Alta Especialidad 189 del IMSS región Veracruz Norte. Las variables demográficas correspondieron a una población con distribución normal. Se estudiaron 15 pacientes, 6 hombres (40%) con intervalo de edad de 24 a 74 años y 9 mujeres (60%) con intervalo de edad 24 a 96 años divididos en dos grupos (Fig. 1). En el cuadro II, mostramos a 11 pacientes con hiponatremia (media  $62.48 \pm 18.03$  años) y 4 en el grupo control normonatremico (media  $38.5 \pm 23.74$  años).

En 11 (73%) pacientes con la escala de Glasgow fue posible definir alteración neurológica clínica (13 o menos puntos) y en 3 pacientes de este grupo (27%), fue diagnosticado el edema cerebral. La probabilidad de que pacientes hiponatremicos con alteración neurológica desarrollen edema cerebral fue  $OR = 1.13$ ,  $IC^{95\%}$  0.08, es 1.51 (Cuadro III).

Los signos clínicos cardiohemodinámicos como frecuencias cardíaca y respiratoria, presión arterial media y presión venosa central fueron sensiblemente similares entre los grupos con o sin hiponatremia ( $p > 0.05$ ). En ninguno de los grupos fue posible definir al SRIS a través de los signos clínicos cardiohemodinámicos (Cuadro IV.)

A través del análisis de las variables inmunológicas que definen al SRIS (Cuadro V), observamos que la cuenta total de leucocitos fue significativamente mayor en los pacientes con edema cerebral no hiponatremico en comparación con los pacientes hiponatremicos ( $17,373 \pm 8617$  vs  $10,061 \pm 4089$  células/mm<sup>3</sup>,  $p = 0.04$ ). Sin embargo, esta diferencia depende exclusivamente por una diferencia significativa en la cuenta total de los linfocitos ( $2109 \pm 292$  vs  $766 \pm 279$  células/mm<sup>3</sup>,  $p = 0.01$ ). Este fenómeno no fue observado al compara la cuenta total de neutrófilos polimorfonucleares ( $p >$

0.05). De igual forma, tampoco encontramos diferencias en las variables de la respuesta inmune humoral, en general se mostraron sensiblemente iguales ( $p > 0.05$ ).

De toda la muestra estudiada, en 6 (40%) pacientes fue definido el edema cerebral, en 11 (73%) el análisis de la escala de Glasgow mostró alteración neurológica y en 10 (67%) pacientes pudo establecerse la condición del SRIS (Fig. 2). Los puntos medidos con la escala de Glasgow en pacientes hiponatémicos (Fig. 3) mostraron una relación directamente proporcional con el descenso de las concentraciones plasmáticas de sodio ( $R^2 = 0.85$ ).

En los pacientes con hiponatremia, los demás signos clínicos recogidos, como las frecuencias cardíaca y respiratoria, presión arterial media y presión venosa central, no mostraron correlación con las variaciones en las concentraciones de sodio plasmático (Figs. 4, 5, 6, y 7).

La concentración de hemoglobina no mostró correlación con las variaciones en los niveles plasmáticos de sodio (Fig. 8), observamos a pacientes con hiponatremia severa y hemoglobina normal, así como algunos con anemia leve ( $R^2 = 0.21$ ), en los pacientes con TCE no se observó alteración estadística significativa ( $R^2 = 0.015$ ). La cuenta total de leucócitos en sangre, considerado un parámetro para definir el SRIS, tampoco mostró correlación significativa con las variaciones en el sodio plasmático (Fig. 9), tan sólo el 36% de los pacientes con hiponatremia ( $R^2=0.009$ ) presentaron valores por arriba de la media establecida. Observándose además, que en los pacientes con TCE se presenta leucocitosis debido a la respuesta inflamatoria inducida por el trauma ( $R^2 = 0.36$ ). Tampoco fue posible encontrar correlación entre las otras variables de la respuesta inmune celular estudiadas (Figs. 10, 11 y 12).

Las variables de la respuesta inmune humoral, como la proteína C reactiva (Fig. 13) aunque con variaciones importantes en los pacientes con edema cerebral,

no mostró correlacionarse con los cambios en el sodio plasmático en los pacientes hiponatémicos ( $R^2 = 0.014$ ). Por su parte, la velocidad de sedimentación globular (Fig. 14) fue superior a los valores normales en pacientes con hiponatremia, pero mostró una correlación baja con las variaciones del sodio plasmático ( $R^2 = 0.114$ ).

Otras variables estudiadas, como la fracción 3 del complemento e inmunoglobulinas (Figs. 15, 16, 17 y 18), tampoco mostraron correlación estadística significativa con el descenso del sodio plasmático.

Distribución por sexo en la población estudiada

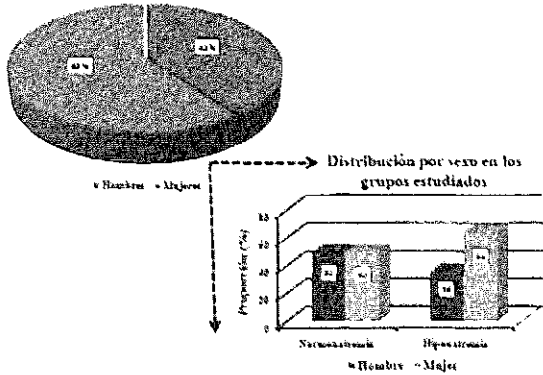


Figura 1. Distribución de la proporción entre hombre y mujeres en la muestra estudiada. Análisis de la distribución entre hombres y mujeres en la muestra total (gráfico en pastel). Comparación de la proporción por sexo entre los grupos de estudio (gráfico en barras).

Cuadro II. Descripción de las variables demográficas y su distribución entre los grupos de estudio en la muestra.

	Normonatremia				Hiponatremia			
	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	*Valor de p	
Edad (años)	38.50	23.74	23.27	62.48	18.03	10.66	> 0.05	
Sodio plasmático mOsm/L	140.75	2.50	2.45	118.00	8.31	4.91	< 0.001	
	n	%	%	n	%	ξ	Valor de p	
Edema cerebral	2	50	18	2	18	2.75	0.56	
						4.5	0.37	
						5.7		

\*, Prueba t a dos colas para muestras independientes; ξ, Prueba exacta de Fisher; RR, riesgo relativo, OR, razón de probabilidad

Cuadro III. Comparación entre la Escala de coma de Glasgow y edema cerebral.

Escala de Glasgow (puntos)		Edema cerebral		Probabilidad				
n	%	N	%	*Valor de p	RR	IC <sup>95%</sup>	OR	
							IC <sup>95%</sup>	
							DE	
14 o más	4	27	1	25	> 0.05	1.09	0.15	1.13
13 o menos	11	73	3	27			0.08	1.51

\* , Prueba exacta de Fisher; RR, riesgo relativo; IC<sup>95%</sup>, intervalo de confianza a 95%; OR, cociente de probabilidad; DE, desviación estándar.



Cuadro IV. Comparación de los signos vitales entre los pacientes con hiponatremia y normonatremia.

Signos vitales	Normonatremia			Hiponatremia			*Valor de <i>p</i>
	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	
Frecuencia cardiaca (latidos/min)	88	11.05	10.82	92	14.58	8.62	> 0.05
Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)	18	0.58	0.57	18	4.61	2.72	> 0.05
Presión arterial media (mm/Hg)	89	14.50	14.21	81	14.67	8.67	> 0.05
Presión venosa central (cmH <sub>2</sub> O)	9	1.41	1.39	8	3.03	1.79	> 0.05

\*, Prueba *t* a dos colas para variables independientes; DE, desviación estándar; IC<sup>95%</sup>, intervalo de confianza a 95%.

Cuadro V. Descripción de variables celulares y humorales entre los grupos de estudio de la muestra.

	Normonatremia				Hiponatremia			
	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	Media	DE	IC <sup>95%</sup>	*Valor de p	
Sodio (mEq/l)	141	2.5	2.5	118	8.3	4.9	0.0001	
Hb (g/dl)	13.15	1.3	1.1	10.9	3.1	1.8	0.08	
Leucocitos (células/mm <sup>3</sup> )	17373	8616.9	8444.4	10061	4088.6	2416.1	0.04	
Neutrófilos (células/mm <sup>3</sup> )	14246	6318.9	6192.5	8725	4246.8	2509.7	0.07	
Linfocitos (células/mm <sup>3</sup> )	2109	292.2	2246.3	766	278.5	164.6	0.01	
Macrófagos (células/mm <sup>3</sup> )	845	541.1	530.3	459	223.5	132.1	0.06	
Proteína C reactiva (mg/l)	68.6	79.0	77.3	13.6	14.2	8.4	0.03	
Velocidad de sedimentación (mm/h)	12	14.0	13.7	35	12.7	7.5	0.01	
Complemento C3 (mg/dl)	89	32.3	31.7	142	131.6	77.6	0.45	
IgG (mg/dl)	964	343.4	336.6	1088	286.6	169.4	0.49	
IgM (mg/dl)	85	48.3	47.4	112	162.4	96.0	0.75	
IgA (mg/dl)	159	50.9	49.9	289	175.8	103.9	0.18	

Hb, hemoglobina; Ig, inmunoglobulina; DE, desviación estándar; \*, prueba t a dos colas para muestras independientes

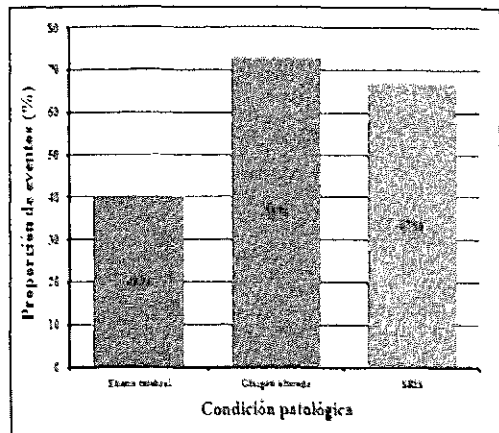


Figura 2. Análisis de las patologías en relación con el porcentaje de eventos. Se muestra el porcentaje de pacientes con edema cerebral, escala de coma de Glasgow alterado y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

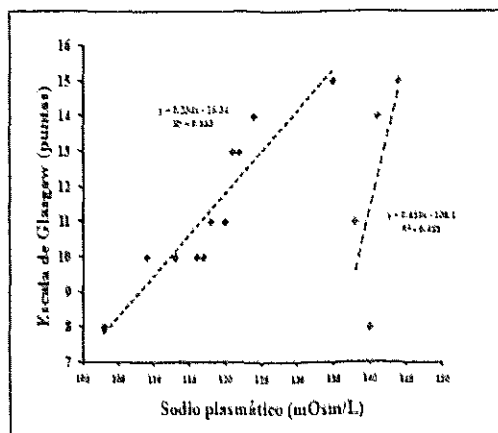


Figura 3. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la escala de Glasgow. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

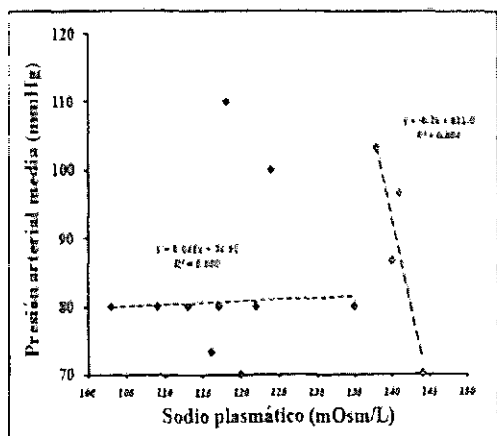


Figura 4. Correlación entre los niveles de sodio plasmático y la presión arterial media. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo los pacientes del grupo control con normonatremia. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

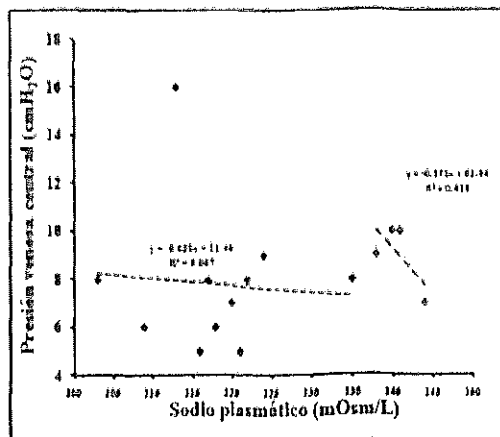


Figura 5. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la presión venosa central (cmH<sub>2</sub>O). Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

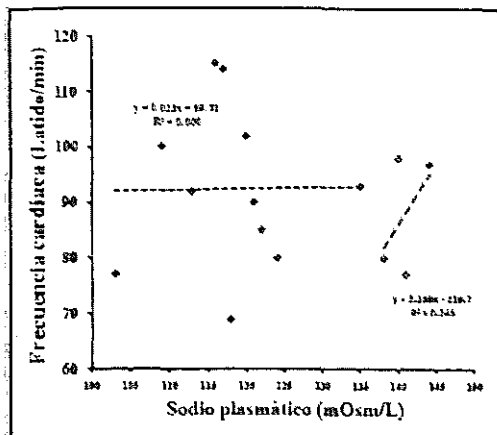


Figura 6. Análisis entre niveles de sodio plasmático y la frecuencia cardíaca. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

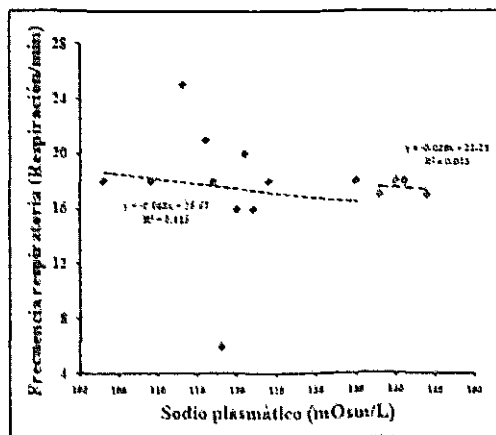


Figura 7. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la frecuencia respiratoria. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

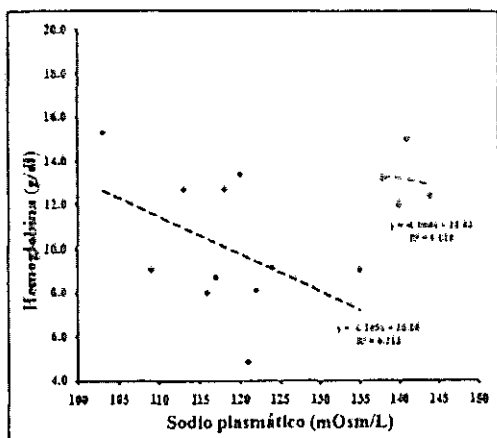


Figura 8. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la hemoglobina (g/dl). Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

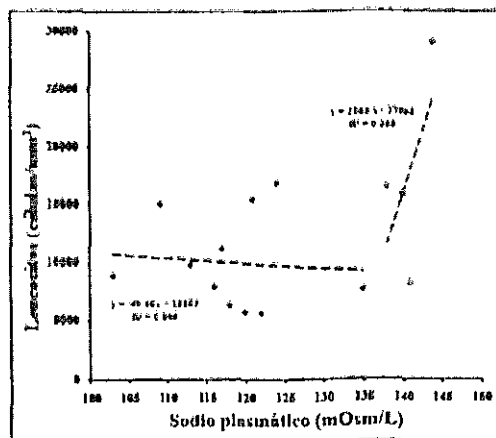


Figura 9. Análisis entre niveles de sodio plasmático y los leucocitos. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

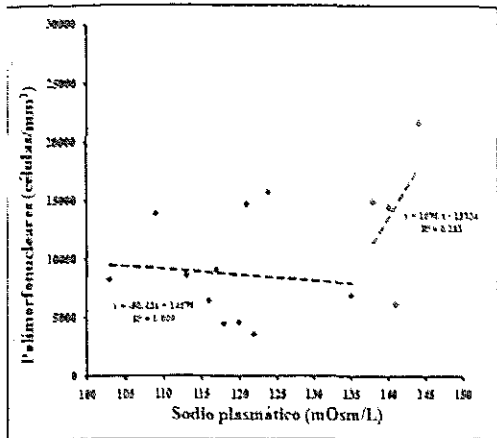


Figura 10. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la concentración de polimorfonucleares. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

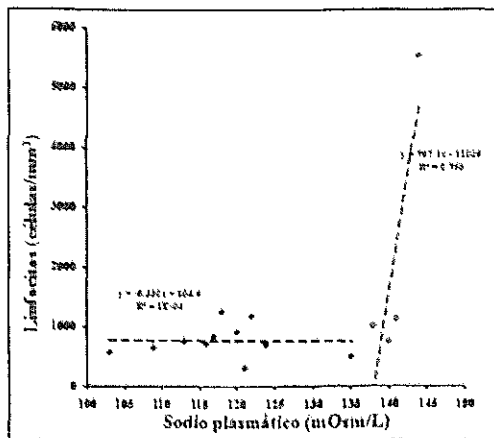


Figura 11. Análisis entre niveles de sodio plasmático y la concentración de linfocitos. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

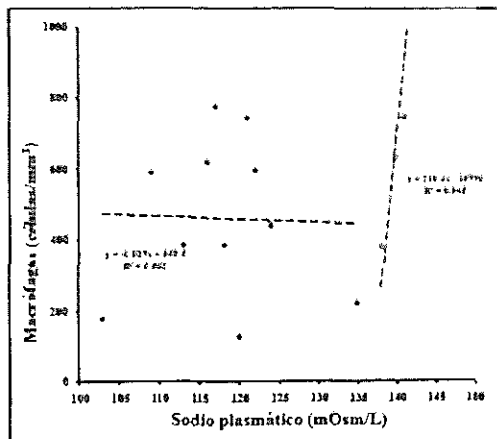


Figura 12. Análisis entre niveles de sodio plasmático y la concentración de macrófagos. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

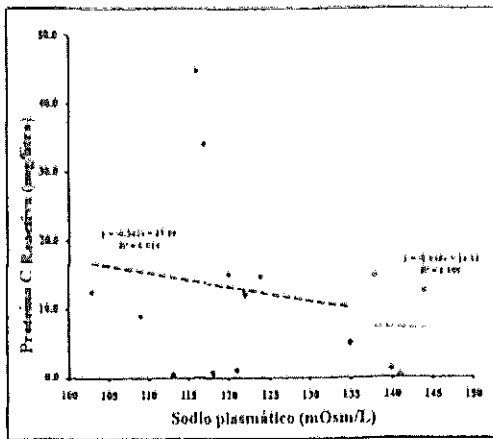


Figura 13. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la proteína C reactiva. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

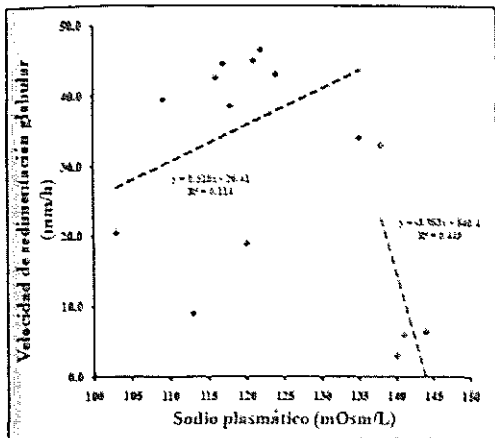


Figura 14. Análisis entre niveles de sodio plasmático y la velocidad de sedimentación globular. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

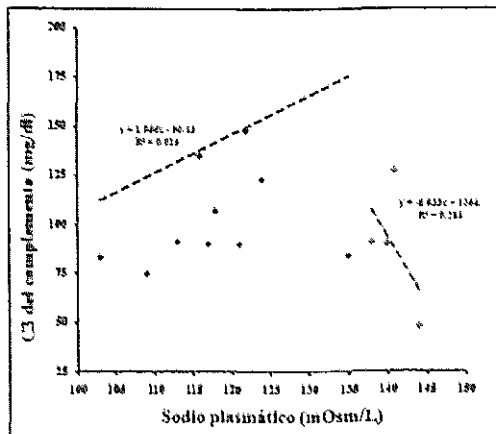


Figura 15. Correlación entre niveles de sodio plasmático y el C3 del complemento. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

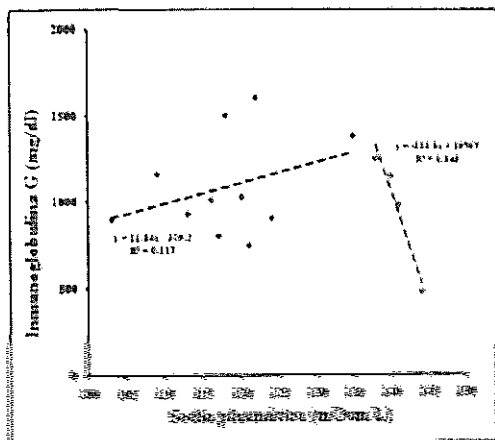


Figura 16. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la inmunoglobulina G. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

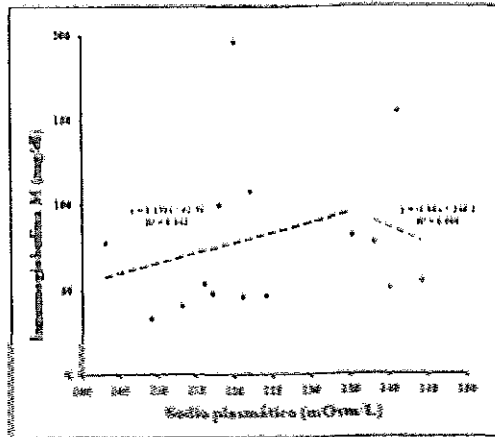


Figura 17. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la inmunoglobulina M. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

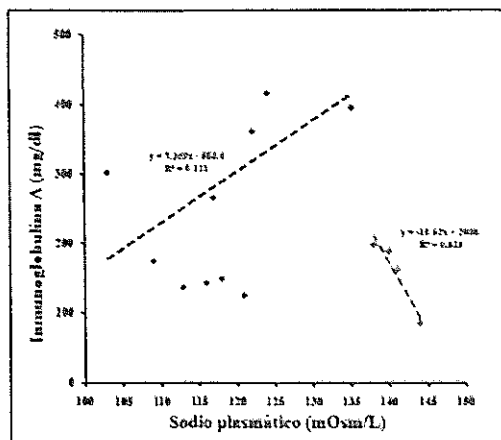


Figura 18. Correlación entre niveles de sodio plasmático y la Inmunoglobulina A. Los puntos en negro representan la dispersión de pacientes con hiponatremia y los puntos en rojo la dispersión de pacientes normonatremicos. La correlación fue expresada con la  $R^2$  de Spearman.

## Discusión.

La hiponatremia es la causa más común de edema cerebral celular.<sup>2,27</sup> Esta condición se presenta con frecuencia en la insuficiencia hepática o renal, o por una deficiente secreción de la hormona antidiurética.<sup>26,28</sup> En este estudio se observó que de los pacientes ingresados a urgencias con hiponatremia, la gran mayoría eran pacientes con insuficiencia renal crónica. Comprobándose que la incidencia no distingue género y es más frecuente en adultos mayores. Además, la hiponatremia severa se hace acompañar de otros trastornos electrolíticos como hipocloremia e hiperpotasemia.

En esta tesis, no fue posible demostrar la correlación entre las variaciones del sodio plasmático y las variables clínicas y celulares que definen al SRIS. Con todo, nosotros anteriormente habíamos demostrado la proporcionalidad directa entre el descenso del sodio plasmático y del puntaje en la escala de Glasgow.<sup>1</sup> En el estudio actual usando herramientas clínicas y de imagen (RMN), pudimos demostrar edema cerebral en 4 de los 11 pacientes con hiponatremia severa.

Los pacientes con edema cerebral presentaron incremento significativo en las variables celulares y humorales de la respuesta inflamatoria inmune, pero no están correlacionadas con los descensos en las concentraciones del sodio plasmático.



## Conclusiones

1. La hiponatremia severa es un desequilibrio grave relacionado con otros trastornos electrolíticos.
2. Los pacientes con enfermedades crónicas tienen mayor riesgo de padecer hiponatremia severa.
3. El déficit neurológico desciende directamente proporcional con las concentraciones de sodio plasmático.
4. Las variaciones en las concentraciones séricas de sodio no están correlacionadas con la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
5. En los pacientes con hiponatremia no se observó diferencias estadísticas significativas de las variables humorales de la respuesta inflamatoria inmune.

## Bibliografía

1. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol* 2006;18(1):57-63.
2. Kraft M, Bataiche I. Treatment of electrolyte disorders in adult patients in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1663- 82.
3. Roldán-De la Ol, Cano RC, Prieto SP. Hiponatremia: Análisis epidemiológico de una cohorte. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2003;48(2):89- 96.
4. Peng KG. Management of hyponatremia. *Am Family Ph* 2004;69:2387- 94.
5. Arbol LF, Marcos SF, Contreras RC, Arranz N. Coma profundo secundario a hiponatremia severa por autointoxicación acuosa. *Emergencias* 1998;10:129- 30.
6. Fraser CL, Ariefi AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med* 1997;102: 67-77.
7. Rodríguez-Alejandro P, Jasso-Contreras G, Betancourt-Sánchez M. Estudio de correlación entre concentraciones plasmáticas de sodio y síntomas clínicos específicos en pacientes con hiponatremia. Tesis Especialista Urgencias Médico Quirúrgica (R-2008-3001-19). UMAE 189, IMSS Veracruz Norte. 2008
8. Pena-Hernandez R, Diaz-Ramos R, Solorzano-Santos F, Miranda-Novales MG. Epidemiología de la meningoencefalitis bacteriana en un hospital de pediatría de tercer nivel. *Enf Infect Microbiol* 2005;25(1)
9. Kastenbauer S, Pfister MW. Pneumococcal meningitis in adults. Spectrum of complications and prognostic factors in a series of 87 cases. *Brain* 2003;126(5):1015-25.

10. Stan J, Majoie CB, van Delden DM, van Lienden KP, Reekers JA. Endovascular thrombectomy and thrombolysis for severe cerebral sinus thrombosis: a prospective study. *Stroke* 2008;39(5):1487- 90.
11. Hassiak-Santo A. Tendência da mortalidade relacionada à cisticercose no estado de São Paulo, Brasil, 1985 a 2004: estudo usando causas múltiplas de morte. *Cad Saúde Pública*, Rio de Janeiro 2007;23(12):2917- 27.
12. Rosenberg GA. Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. In: Bradley WG, Daroff RB, Ferichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Vol 2. 3<sup>rd</sup> ed. Boston : Butterworth Heinmann 2000;2:1545-59.
13. Hemphill JC, Beal MF, Gress DR. Critical care in neurology. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. New York : Mc Graw Hill, 2001:2491-8.
14. Verbalis JG, Drutarosky MD. Adaptation to chronic hyposmolality in rats. *Kidney Int* 1988;34:351-360.
15. Sterns R. The management of symptomatic hyponatremia. *Sem Nephrol* 1990;10:503- 514.
16. Rymer M, Fishman RA. Protective adaptation of brain to water intoxication. *Arch Neurology* 1973;28:49-54.
17. Alvarez-Cebrian F, Tejada-Adell M. La Fluidoterapia en la corrección de alteraciones electrolíticas. En: *El paciente agudo grave: Instrumentos diagnósticos y terapéuticos*. Edit. Tejada Adel M. España. Masson 2005. p.519- 41.
18. Barnett N. Cerebral correlates of hyponatremia. *Neurocrit Care* 2007;6(1):72- 78.
19. Loza-Cortina C, Alvarez-Pérez R, Ariza-Hervá F. Hiponatremia aguda sintomática debida a intoxicación hídrica complicada con una secreción inadecuada de ADH. A propósito de un caso. *Bol Pediatr* 1995;36:249- 53.

20. Adrogué HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581–1589.
21. Halperin M, Goldstein MB. Fluid, electrolyte and acid-base physiology. WB Saunders Company. 3rd. Edition. 1999.
22. Pérez J, Pérez PC, Alvarruiz J. Hiponatremia. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Arch Med* 2005;1(4)1- 6.
23. Cadnapaphornchai M, Schrir R. Pathogenesis and management of hyponatremia. *Am J Med* 2000;109:688-92.
24. Goh KP. Management of hyponatremia. *Am Fam Physician* 2004;69(10):2387-94.
25. Riggs JE. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances. *Neurol Clin* 2002;20(1):227-39.
26. Gill MR, Reiley DG, Green SM. Interpreter reliability of Glasgow Coma Scale Scores in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2004;43:215-223.
27. Miller KJ, Schawab KA, Warden DL. Predictive value of an early Glasgow Outcome Scale score: 15 month score changes. *J Neurosurg* 2005;103:239-245.
28. Desai S. Hyponatremia. In: *Clinician's Guide to Internal Medicine*. Canada: Lexi-Comp, Inc, 2002
29. Gross P, Reimann D, Henschkowski J, *et al.* Treatment of severe hyponatremia: conventional and novel aspects. *J Am Soc Nephrol* 2001;12(Suppl 17):510-4.
30. Damaraju SC, Rajshekhar V, Chandy MJ. Validation study of a central venous pressure-based protocol for the management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1997;40:312–316.
31. Boscoe A, Paramote C, Verbales JG. Cost of illness of hyponatremia in the United States. *Cost Eff Resour Alloc* 2006;4:10:1- 11.

32. Rosenberg GA. Brain edema and disorders of cerebrospinal fluid circulation. In: Bradley WG, Daroff RB, Ferichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Vol 2. 3<sup>rd</sup> ed. Boston : Butterworth Heinmann 2000;2:1545-59.
33. McCormick PW, Stewart M, Goetting MG, Balakrishnan G. Regional cerebrovascular oxygen saturation measured by optical spectroscopy in humans. *Stroke* 1991;22:597-602.
34. Zauner A, Daugherty W, Bullock R, Warner D. Brain oxygenation and energy metabolism\_Part 1\_ Biological function and pathophysiology. *Neurosurgery* 2002;51:289-302.
35. Sakamoto A, Ogawa R, Ohnishi T, Ohnishi ST. Trapping of oxygen free radicals during brain ischemia and reperfusion. In: Ohnishi ST, Ohnishi T (eds.): *Central Nervous System Trauma. Research Techniques*. Boca Raton, Florida, CRC Press Inc, 1995; pp 445-453.
36. Garcia-Frade LF. Hiponatremia en Hospitalización. *Med Int Mex* 2003;6:352-355.
37. Singh V, McCartney P, Hemphill C. Transcranial Doppler ultrasonography in the neurologic intensive care unit. *Neurol India* 2001;(suppl 1):S81-90.
38. Gheorghiadu M, Rossi JS, Cotts W. Characterization and prognostic value of persistent hyponatremia in patients with severe heart failure in the escape. *Arch Intern Med* 2007;167(18):1998- 05.
39. Bone R, Balk R, Cerra, Dellinger RP, Fein AM, Knaus A, *et al*. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-74.

40. Correa H. Sepsis, disfunción orgánica múltiple y shock: aspectos clínicos. En: Castro J, Hernández G. Sepsis y falla multiorgánica. 2da ed. Santiago, Chile: Ed. Mediterraneo, 1999; 47-60.
41. Morlans K, Santos J, González-Prendes CM, Rodríguez F, García B, Sainz H. Falla Orgánica Múltiple: Acercamiento al tema. Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc 1999;13:61-71.
42. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, *et al.* Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple- system organ failure and mortality. Chest 1993;103:565-75.
43. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med 1996;24:163-72.
44. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and multiple organ failure, and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.
45. Marshal JC, Cook DJ, Christou NC, *et al.* Multiple Organ Dysfunction Score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995;23:1638-52.
46. Cerra FB. Hypermetabolism organ failure and metabolic support. Surgery 1987;101:1-14.
47. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW. Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. Crit Care Clin 1989;5:271-87.
48. Bersten A, Sibbald WJ. Circulatory disturbances in multiple system organ failure. Crit Care Clin 1989;5:233-234.
49. Schumacher PT, Samsel RW. Oxygen delivery and uptake by peripheral tissues:

- physiology. *Crit Care Clin* 1989;5:255-269.
50. Beal AL, Cerra FB. Multiple organ failure syndrome in the 1990's. Systemic inflammatory response and organ dysfunction. *JAMA*.1994;271:226-233.
51. Waxman K. What mediates tissue injury after shock. *New Horizons* 1996;4:151-317.
52. García de Lorenzo A, Ortiz C. Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de la SEMIUC. Respuesta a la agresión: Valoración e implicaciones terapéuticas. *Med Intensiva* 1997;21:13-28.
53. Andrejko KM, Deutschman CS. Acute-phase gene expression correlated with intrahepatic tumor necrosis factor-alpha abundance but not with plasma tumor necrosis factor concentrations during sepsis/systemic inflammatory response syndrome in the rat. *Crit Care Med* 1996;24:1947-1952.
54. Lamy M, Deby-Dupont G. La sepsis a mediator-inhibitor mismatch? *Intensive Care Med* 1995;21:250-257.
55. Efron P, Moldawer L. Cytokines and wound healing: The role of cytokine and anti-cytokine therapy in the repair response. *J Burn Care Rehabil* 2004;25:149-160.
56. Woolf P. Humoral tea leaves: What's at the bottom of the cup? *Crit Care Med* 1995;23:1943-1944.
57. Bergström S, Danielsson H, Samuelsson B. The enzymatic formation of prostaglandin E2 from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta* 1964;90:207-210.
58. Vane J R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biol* 1971;231(25):232-5.
59. Muller WA. Leukocyte-endothelial cell interactions in the inflammatory response. *Lab Invest* 2002;82:521-533.
60. Underhill DM, Ozinsky A. Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annu*

Rev Immunol 2002;20:825-852.

61. Coleman JW. Nitric oxide in immunity and inflammation. *Int Immunopharmacol* 2001;1:1397-1406.
62. Hawiger J. Innate immunity and inflammation: a transcriptional paradigm. *Immunol Res* 2001;23: 99-109.
63. DeCaterina R, Basta G. n-3 Fatty acids and the inflammatory response – biological background. *European Heart Journal Supplements* 3 2001;SupplD:D42-D49
64. Davies MG, Hagen PO. Systemic inflammatory response syndrome. *Br J Surg* 1997;84:920-935
65. Bowton DL, Bertels NH, Prough DS, *et al.* Cerebral blood flow is reduced in patients with sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1989;17:399-403.
66. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002;420:885-891.
67. Deich E, Vincent JL, Windsor A. Sepsis and Multiple Organ Dysfunction: A multidisciplinary approach. London: WB Sanders; 2002.
68. Goris RJA. Mediators of multiple organ failure. *Intensive Care Med* 1990;16:S192-S196.
69. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-150.
70. Janzer RC, Raff MC. Astrocytes induce blood-brain barrier properties in endothelial cells. *Nature* 1997;325:253-257.
71. Cruz J .Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: assessment of cerebral hemodynamic reserve. *Neurosurgery* 1991;29:743-9.



## Anexo I



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN  
EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lugar y fecha Veracruz, Veracruz a \_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 200 \_\_\_

Por medio de la presente autorizo participar en el proyecto

**Estudio de correlación entre la respuesta  
inflamatoria sistémica y el edema cerebral  
secundario a Hiponatremia severa**

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud con el número \_\_\_\_\_

El objetivo del estudio es: Estudio de correlación entre la respuesta inflamatoria sistémica y el edema cerebral secundario a Hiponatremia severa

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: Toma de muestra de laboratorio, vigilar la sintomatología del paciente

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: Riesgos: molestias propias de la punción arterial y venosa.

Beneficios: Tratamiento oportuno del desequilibrio hidroelectrolítico y sus complicaciones

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento (en caso de que el proyecto modifique o interfiera con el tratamiento habitual del paciente el investigador se compromete a dar información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento)

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

El investigador principal ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

---

Nombre y firma.

Afiliación

Números telefónicos a los cuales se puede comunicar en caso de emergencia y/o dudas y preguntas relacionadas con el estudio

---

DR. MIGUEL JESUS BETANCOURT SANCHEZ

MAT: 7138369

Nombre, firma, matrícula del investigador principal

---

DR. OSCAR MANUEL ESPINOSA PEREZ

2291625567 (celular)

Testigos.

---

Clave.:2010-009-014

## Anexo II.

## Cronograma de actividades y evaluación de su cumplimiento

Mes	Actividad	Cumplimiento	
		Si	No
Julio 2009	Elaboración de protocolo y dictamen de aprobación por parte del comité de investigación y de ética.		
Julio 2009	Planteamiento de la logística, estructura de la plataforma para el desarrollo del estudio, prueba preliminar y mejoramiento de la metodología.		
Agosto 2009	Captación de sujetos de estudio, estudio epidemiológico y de laboratorio,		
Septiembre 2009	Captación de sujetos de estudio, estudio epidemiológico y de laboratorio.		
Octubre 2009	Concentración de datos, análisis y tratamiento estadístico		
Noviembre 2009	Elaboración del documento final (tesis) y del manuscrito científico para su publicación en revista indexada.		



## Anexo IV.

## Escala de coma de Glasgow

Escala de Glasgow (nivel de conciencia)	
<b>Respuesta palpebral:</b>	
Abren espontáneamente (los ojos abiertos no implican conciencia de los hechos)	4
A una orden verbal (cualquier frase, no necesariamente una instrucción)	3
Al dolor (No debe utilizarse presión supraorbitaria como estímulo doloroso)	3
No responde	1
<b>Mejor respuesta verbal:</b>	
Orientado y conservado (en tiempo, persona, lugar)	5
Desorientado y hablando (Lenguaje confuso)	4
Palabras inapropiadas (Reniega, grita)	3
Sonidos incompresibles (quejidos, gemidos)	2
Ninguna respuesta	1
<b>Mejor respuesta motora:</b>	
A una orden verbal. Obedece a un estímulo doloroso	6
Localiza el dolor (movimiento deliberado o intencional)	5
Retirada y flexión	4
Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
Extensión (rigidez de decerebración)	2
No responde	1
<b>TOTAL</b>	

### Agradecimientos:

Agradecer a Dios, por haber iluminado a mi madre para hacer de mí un hombre de bien. A mi Padre que donde quiera que se encuentra finco en mí los valores morales universales.

A Oscarín por haberme ausentado de él, todo este tiempo y no estar a su lado en etapas hermosas de su vida. A mi esposa por ser madre y padre a la vez de nuestro hijo en este tiempo del curso de especialización.

A toda mi familia por haber confiado y creído en mí, y apoyarme en aquellos momentos de incertidumbre.

A todos mis profesores que de alguna u otra forma, influyeron en mi formación como profesionista de la salud. A todos mis compañeros de residencia que estuvieron conmigo tanto en momentos gratos, como en situaciones de máximo stress.

Al Dr. Miguel Jesús Betancourt Sánchez ya que sin su asesoría y dedicación no hubiese sido posible la culminación de esta investigación.