

# Secreción inadecuada de péptido natriurético auricular en niños con daño cerebral agudo

I. Ibarra de la Rosa, J.L. Pérez Navero, A. Palacios Córdoba, C. Montero Schiemann, P. Montilla López\*,  
A. Romanos Lezcana

**Resumen.** *Introducción:* Los trastornos hidroelectrolíticos son frecuentes tras el daño cerebral. El péptido natriurético auricular (ANP) es una hormona relacionada con el metabolismo hidrosalino. Aislado también en sistema nervioso central, podría ser responsable del síndrome pierde sal cerebral. Nuestro objetivo fue valorar la secreción de ANP en niños con daño neurológico agudo.

*Material y métodos:* Se diseñó un estudio prospectivo analizando los niveles plasmáticos de ANP, renina y aldosterona en 50 pacientes pediátricos admitidos en UCIP por patología neurológica aguda de etiología diversa (traumática, infecciosa, convulsiva...), evaluados mediante la Escala de Glasgow modificada (GCS). El estado hemodinámico se determinó mediante monitorización básica. Los resultados se compararon con un grupo control.

*Resultados:* Existió un incremento muy significativo en los niveles plasmáticos de ANP en niños con patología neurológica respecto de los controles (a excepción de los menores de 12 meses, cuyos resultados no difirieron significativamente de los del grupo control). Renina y aldosterona también estuvieron aumentadas significativamente en los pacientes, sin diferencias en los niveles de ANP, renina o aldosterona, en función de la puntuación en la GCS. Todos los pacientes estaban hemodinámicamente estables, sin poder establecerse correlación alguna entre los parámetros hemodinámicos determinados y las variables hormonales. Tampoco la ventilación mecánica influyó en los niveles hormonales.

*Conclusiones:* Existe un incremento de ANP en niños con patología neurológica aguda, sin relación con estímulos hemodinámicos. Entre sus posibles consecuencias están una hipotonía/ hipovolemia secundarias, complicaciones potencialmente graves en estos pacientes. Es importante el diagnóstico diferencial con un síndrome de secreción inadecuada de ADH.

*An Esp Pediatr 1999;50:27-32.*

**Palabras clave:** Péptido natriurético auricular. Daño cerebral agudo. Síndrome pierde sal cerebral

## INAPPROPRIATE ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE SECRETION IN CHILDREN WITH ACUTE BRAIN INJURY

**Abstract.** *Objective:* Fluid and electrolyte disturbances are frequent after acute brain damage. Atrial natriuretic peptide (ANP), which can also be found in brain tissue, could be a hormone implicated in such disorders (cerebral salt wasting syndrome).

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Críticos y Urgencias. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. \*Cátedra de Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba.

*Correspondencia:* Dr I. Ibarra de la Rosa. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Reina Sofía. Avda Menéndez Pidal s/n. 14005 - Córdoba

*Recibido:* Octubre 1998

*Aceptado:* Febrero 1999

*Patients and methods:* Plasma ANP levels were analyzed in 50 children with acute neurological deterioration (secondary to traumatic, infectious, convulsive tumor or vascular disorders) evaluated according to the modified Glasgow Coma Scale (GCS). Hemodynamic stability was determined by standard monitoring. ANP, renin and aldosterone levels were determined by RIA and the results compared with a control group of healthy children.

*Results:* There was an increase in ANP levels in children with brain injury in comparison to the control group ( $p < 0.001$ ), but not in children under one year of age. Renin and aldosterone were also significantly increased in this group of patients, with no difference in ANP, renin or aldosterone level found in function of their GCS score. All patients were hemodynamically stable and no correlation between hemodynamic and hormone variables was seen. Mechanical ventilation did not influence the hormone levels.

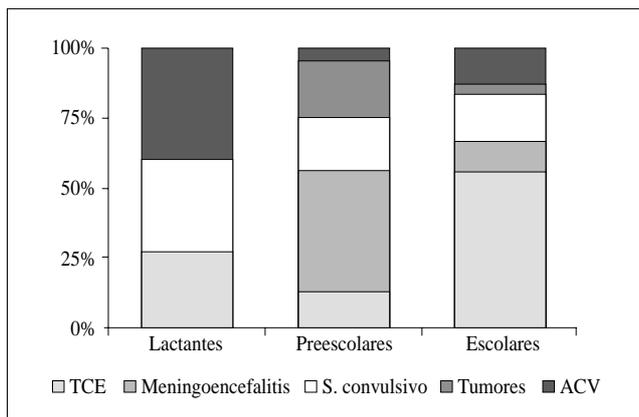
*Conclusions:* There is an important increase in ANP levels in patients with acute neurological pathologies, but it was not related to the hemodynamic condition and its importance has yet to be established. One of its possible consequences is a secondary hypotonic/hypovolemic condition, a potentially dangerous event for the patient with intracranial hypertension that needs immediate treatment. Differentiation of this syndrome from inappropriate vasopressin secretion could be very important in children with acute brain injury.

**Key words:** Atrial natriuretic peptide. Brain injury. Cerebral salt wasting syndrome.

## Introducción

La aparición de trastornos neuroendocrinos tras la existencia de un daño cerebral agudo es un hecho bien conocido. Entre sus consecuencias más importantes están las alteraciones en el metabolismo del agua y de los electrolitos, clásicamente atribuidas a modificaciones en el patrón secretorio de vasopresina<sup>(1)</sup>. No obstante, cada vez hay más datos que sugieren la implicación de otros factores en los complejos trastornos metabólicos observados en los pacientes con patología neurológica aguda<sup>(2,3)</sup>.

Una de las hormonas íntimamente relacionadas con el metabolismo del Na y el agua es el péptido natriurético auricular (ANP). Sintetizado fundamentalmente en la aurícula derecha, los principales estímulos conocidos para su secreción parecen ser aquellos que incrementan la presión parietal auricular<sup>(4)</sup>. Sin embargo, junto a células secretoras de BNP (Brain Natriuretic Peptide) y péptido natriurético tipo C, también se han localizado en el SNC células secretoras de ANP<sup>(5)</sup>, que podría participar junto con ADH en la regulación de la tonicidad del plasma, así como en el control del flujo cerebral local, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica y el volumen de LCR<sup>(5-7)</sup>.



**Figura 1.** Distribución porcentual de la patología de base en los distintos grupos de edad.

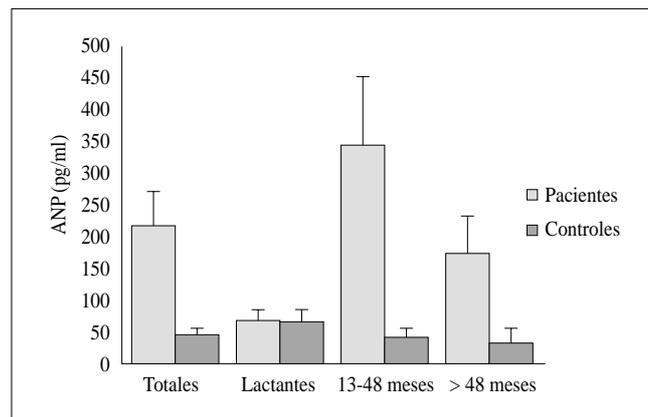
Algunos estudios sugieren que ANP podría estar implicada en el *Síndrome pierde sal cerebral*, caracterizado por elevadas pérdidas urinarias de sodio en ausencia de lesión tubular, en pacientes con daño neurológico<sup>(2,4,8)</sup>. Por ello, el objetivo del presente estudio es analizar los niveles plasmáticos de ANP en niños ingresados en una UCI pediátrica (CIP) por patología neurológica, relacionándolos con la intensidad de la afectación neurológica, la patología de base que motivó su ingreso y la situación hemodinámica, analizando la influencia de ciertos factores que se conoce pueden incidir en la secreción de ANP, como la edad y la existencia de ventilación mecánica (VM).

## Material y métodos

Se ha diseñado un estudio prospectivo y controlado que ha incluido a 50 pacientes (33 varones y 17 niñas), admitidos en CIP por deterioro neurológico agudo. Los pacientes se clasificaron, en función de la edad, en tres subgrupos: **Lactantes** (edad igual o inferior a 12 meses; n=7); **Preescolares** (de 13 a 48 meses; n=18) y **Escolares** (mayores de 48 meses (n=25). Igualmente, se establecieron cinco categorías de pacientes en función de la patología de base: I) Traumatismos craneoencefálicos (TCE): 18 niños; II) Meningoencefalitis: 10 niños; III) Status convulsivo: 10 niños; IV) Accidentes cerebro-vasculares: 8 niños; V) Tumores: 4 niños (se excluyeron tumores neuroendocrinos). En el grupo de lactantes la patología más frecuente fueron los ACV; en preescolares y escolares la patología de base más frecuente fue la meningoencefalitis y los TCE respectivamente (Fig. 1).

La intensidad de la afectación neurológica fue evaluada mediante la Escala de Glasgow modificada (GCS) y a todos los pacientes se les aplicó protocolo de tratamiento estándar para la hipertensión intracraneal<sup>(9)</sup>, independientemente del tratamiento específico de su cuadro.

El estado hemodinámico se determinó a través de datos de monitorización básica: frecuencia cardíaca (FC), presión arterial sistólica y diastólica (PAS, PAD), presión venosa central (PVC) y temperatura diferencial. Dada la influencia de la edad



**Figura 2.** Comparación de los niveles de ANP entre pacientes y controles, como totales ( $p < 0,001$  para "t" de Student) y divididos en función de la edad ( $p < 0,001$  en ANOVA).

en parámetros como la FC o la PA, se añadió a la evaluación la puntuación obtenida en el apartado cardiovascular del Índice de Estabilidad Fisiológica (PSI).

En todos los pacientes se obtuvieron muestras sanguíneas para la determinación de ANP entre las 9:00 y 10:00 a.m. mediante un catéter venoso de doble luz, insertado en aurícula derecha a través de una vena central (femoral) o periférica (basílica), a través de la luz distal por donde se infundía suero fisiológico a ritmo constante de 3 ml/hora. El enfermo se encontraba en posición de decúbito supino y el tiempo entre la inserción del catéter y la extracción osciló entre 8 y 24 horas. El ANP plasmático se determinó mediante inmunoensayo competitivo, utilizando el kit de radioinmunoensayo hANPR (cod.1-AR55. Eiken Chemical Co.Ltd.Tokyo.Japon).

El estado del volumen extracelular (VEC) se estimó por la medición de la diuresis horaria y la determinación de actividad de renina (RIA INCSTAR Corp. Minnessota. USA) y aldosterona en suero (RIA Biodata SPA. Roma. Italia).

Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo control formado por 48 niños sanos, sin diferencias significativas en cuanto a la edad con el grupo de pacientes e ingresados para cirugía programada por patología quirúrgica menor, en los que la extracción coincidió con el estudio preoperatorio.

**Estadística:** La comparación de los resultados entre los distintos grupos se ha llevado a cabo mediante la aplicación del test "t" de Student, el análisis de varianza de 1 vía (con el método de Newman y Keuls) y el test de asociación de caracteres cualitativos ( $\chi^2$ ). También se han obtenido las matrices de correlación lineal entre variables cuantitativas, con el cálculo del coeficiente "r" de Pearson. En todos los casos, el nivel de significación admitido ha sido el de  $p < 0,05$ . Los resultados se expresan como media  $\pm$  error estándar de la media.

El Comité de Investigación y Ética del Hospital aprobó el presente trabajo de investigación clínica, obteniéndose el consentimiento informado de los familiares.

Tabla I Comparación de los niveles medios de renina y aldosterona entre pacientes y controles

|                     | Pacientes      | Controles     | p      |
|---------------------|----------------|---------------|--------|
| Total               |                |               |        |
| Aldosterona (pg/ml) | 755,88±101,70  | 471,74±55,11  | <0,05  |
| Renina (ng/ml/h)    | 20,17±2,23     | 5,99±0,58     | <0,001 |
| Lactantes           |                |               |        |
| Aldosterona (pg/ml) | 995,71±369,43  | 637,53±108,53 | NS     |
| Renina (ng/ml/h)    | 23,9±6,33      | 8,89±1,43     | NS     |
| Preescolares        |                |               |        |
| Aldosterona (pg/ml) | 785,93±157,66  | 553,37±110,44 | NS     |
| Renina (ng/ml/h)    | 21,13±4,02     | 5,51±1,22     | <0,001 |
| Escolares           |                |               |        |
| Aldosterona (pg/ml) | 663,281±129,71 | 279,44±46,87  | <0,01  |
| Renina (ng/ml/h)    | 18,23±2,97     | 4,99±0,45     | <0,001 |

## Resultados

No hubo diferencias significativas de edad de los pacientes en función de la patología que presentaban en el momento de su ingreso, ni en la distribución de la patología de base en los distintos grupos de edad.

Existió un incremento altamente significativo de ANP en niños con patología neurológica respecto a los controles (218,52±51,65 vs 45,36±3,61 pg/ml). No obstante, al desglosar los resultados por edades, no pudimos demostrar diferencias significativas entre los niños menores de 1 año sanos y con deterioro neurológico (Fig. 2).

Mientras que en el grupo control ANP estuvo significativamente más elevado en los lactantes (Fig. 2), con una correlación lineal negativa de ANP y la edad ( $r: -0,4$ ;  $p < 0,01$ ), en el grupo con patología aguda del SNC los lactantes mostraron niveles menores que el resto (69,14±8,68 pg/ml vs 344,82±119,65 pg/ml en preescolares y 176,12±56,76 pg/ml en escolares;  $F = 0,067$ ), aunque estas diferencias no fueron significativas; además, desapareció la correlación de ANP y edad ( $r: -0,07$ ;  $p: NS$ ).

Respecto a renina y aldosterona plasmática, ambas estuvieron aumentadas en el grupo de pacientes, fundamentalmente a expensas del subgrupo de pacientes en edad escolar (Tabla I). Existió una correlación lineal simple y negativa de la edad y aldosterona en el grupo control ( $r: -0,37$ ;  $p < 0,05$ ), que desapareció en el grupo de pacientes ( $r: -0,12$ ;  $p: NS$ ). Los resultados de los valores medios de las hormonas en función de la patología de base se exponen en la tabla II.

La puntuación más frecuente en la GCS fue de 3 puntos (8 pacientes), con la mediana en 6. No se encontraron diferencias significativas de los valores de ANP en función de la GCS (234,21±83,97 vs 206,45±66,03 pg/ml para  $GCS \leq 6$  y  $GCS > 6$  respectivamente;  $p: NS$ ); los niveles de renina y aldosterona en el grupo con menor puntuación en la GCS tuvieron un incremento cercano a la significación estadística (renina: 25,08±3,82 vs 16,62±2,51 ng/ml/h,  $p < 0,06$ ; aldosterona: 995,3±179,52 vs

Tabla II Valores hormonales medios en los diferentes grupos etiológicos

| Patología base         | ANF (pg/ml)   | Aldosterona (pg/ml) | Renina (ng/ml/h) |
|------------------------|---------------|---------------------|------------------|
| TCE                    | 251,34±103,17 | 716,88±145,73       | 21,99±3,99       |
| Meningitis-Encefalitis | 362,58±174,63 | 706,5±178,11        | 18,29±5,36       |
| Status convulsivo      | 168,00±52,12  | 1067,87±286,18      | 19,01±4,26       |
| Tumores                | 52,33±10,68   | 556,12±501,65       | 15,3±7,72        |
| ACV                    | 116,8±48,27   | 680,00±264,63       | 21,37±6,01       |
| F Snedecor             | 0,79          | 0,52                | 0,19             |
| P                      | NS            | NS                  | NS               |

Tabla III Valores hormonales medios en relación con la PVC y el balance de las 24 horas previas a la determinación

| PVC             | ANF (pg/ml) | Renina (ng/ml/h) | Aldosterona (pg/ml) |
|-----------------|-------------|------------------|---------------------|
| 4 (n:27)        | 202,2±63,8  | 22,3±3,1         | 867,4±122,2 (#)     |
| >4 (n:7)        | 283,8±168,0 | 19,4±5,7         | 377,1±224,8         |
| Balance hídrico |             |                  |                     |
| Negativo (n:22) | 231,5±76,0  | 20,3±3,7         | 748,2±157,2         |
| Positivo (n:19) | 221,4±89,1  | 22,6±3,2         | 820,6±159,2         |

(#):  $p < 0,05$

564,33±98,05 pg/ml,  $p < 0,06$  para  $GCS \leq 6$  y  $GCS > 6$  respectivamente). No hubo diferencias significativas en la edad de los pacientes entre ambos grupos, ni en la distribución de los enfermos según su patología de base y su GCS.

Respecto a los valores hemodinámicos medios, la FC fue de 118,5±3,8 l/m, la PAS de 106,3±2,9 mmHg, la PAD de 63,5±2,3 mmHg, la PVC de 2,4±0,7 mmHg y el gradiente térmico de 4,5±0,6 °C. El balance hídrico en las 24 horas previas fue de 1,7±4,8 ml/kg y la diuresis horaria de 2,3±0,3 ml/kg. El valor mínimo en el apartado cardiovascular del PSI fue de cero y el máximo de siete (sobre un máximo posible de 25 puntos), con un 68% de pacientes en situación cardiovascular estable (0 puntos). Los niveles de ANP en estos pacientes fueron 226,59±66,23 pg/ml, significativamente superiores a los hallados en el grupo control (45,36±3,61 pg/ml) ( $p < 0,01$ ). No se hallaron diferencias significativas en los niveles de ANP entre estos pacientes con PSI = 0 y aquellos con algún signo de inestabilidad hemodinámica. Los niveles hormonales en función de la PVC y del balance hídrico en las horas previas a la extracción se recogen en la tabla III.

El estudio de correlación entre las variables hemodinámicas y hormonales no mostró resultados significativos; tan sólo la correlación aldosterona y PVC estuvo cercana a la significación estadística ( $r: -0,24$ ;  $p = 0,058$ ).

Hubo 21 pacientes (42%) con ventilación controlada, 12 en IMVs (24%) y 17 que no precisaron ventilación mecánica. De los niños con VM en siete casos se aplicó PEEP. No se encontraron diferencias significativas en las cifras de ANP entre los pacientes sin ventilación mecánica ( $212,98 \pm 90,97$  pg/ml) y aquellos sometidos a ventilación controlada ( $286,00 \pm 98,29$  pg/ml) o en IMV ( $108,09 \pm 32,38$  pg/ml). Tampoco hubo diferencias significativas entre los que tuvieron PEEP ( $411,10 \pm 224,57$  pg/ml) frente a los que no la tuvieron ( $183,95 \pm 45,72$  pg/ml).

Se emplearon diuréticos (furosemida y/o manitol) en 13 pacientes, no encontrando diferencias en los niveles de ANP entre ambos grupos ( $273 \pm 124,9$  vs  $196,9 \pm 53,5$  pg/ml para tratados y no tratados respectivamente; p:NS). Por el contrario, los niños tratados con diuréticos tuvieron una actividad media de Renina plasmática significativamente superior ( $30,03 \pm 4,33$  vs  $16,77 \pm 2,37$  ng/ml/h p<0,01) y unas cifras de aldosterona también significativamente mayores ( $1026,33 \pm 205,25$  vs  $657,52 + 112,15$  pg/ml p<0,05).

## Discusión

El descubrimiento del ANP permitió atribuir al músculo cardiaco una función endocrina desconocida hasta el momento. Secretado en respuesta a altas presiones auriculares, es una hormona específica con un amplio rango de acciones, cuyo objetivo final es mantener la presión arterial y el volumen circulatorio<sup>(10)</sup>. Posteriormente comenzó a relacionarse esta hormona con estructuras neuronales intracraneales, sugiriéndose la posibilidad de que estuviese implicada en los cambios del metabolismo hidrosalino observados tras la lesión aguda del sistema nervioso central<sup>(11)</sup>. Aunque ANP y BNP tienen efectos más o menos similares<sup>(12)</sup> a pesar de su similitud estructural, ambos péptidos tienen una reactividad cruzada muy pequeña, inferior a 0,01%<sup>(13)</sup>, por lo que podemos afirmar que los valores hormonales medidos en este estudio corresponden a factor natriurético auricular.

En nuestra serie el grupo de lactantes mostró niveles de ANP significativamente más elevados que el resto de controles, estableciéndose una correlación negativa con la edad; también los niveles de Aldosterona y Renina fueron significativamente superiores en los lactantes. Se ha descrito que los valores de ANP varían con la edad, tendiendo a ser más elevados en los niños más pequeños, en función de las características hemodinámicas y en la mayor importancia del agua en recién nacidos y lactantes<sup>(14,15)</sup>. Dado que no existieron diferencias significativas de la edad entre controles y pacientes, ni entre los distintos subgrupos establecidos, ésta no puede haber sido un factor determinante de las diferencias observadas.

ANP mostró niveles plasmáticos mucho más elevados en el grupo de pacientes, con unas diferencias altamente significativas con el grupo control. Si se tiene en cuenta la extensa distribución de ANP en el hipotálamo el hecho de que la estimulación o lesión de la porción anteroventral del tercer ventrículo modifique el patrón secretorio de ANP<sup>(5-7,16)</sup> y que estas zonas se encuentren frecuentemente dañadas en las situaciones de HIC y/o daño hipóxico<sup>(17)</sup>, parece lógico pensar que los niveles de es-

ta hormona puedan estar elevados ante situaciones de daño cerebral. Estos resultados coinciden con los descritos por Carbonell y cols en un grupo de neonatos asfícticos, en los que demostraron unos altos niveles de ANP en ausencia de alteraciones hemodinámicas, aunque no se pudo comprobar un aumento de sus efectos sobre la función renal<sup>(18)</sup>.

La ausencia de diferencias significativas en los niveles hormonales estudiados en función de la etiología de base sugiere que el mecanismo final por el que las distintas patologías neurológicas producen daño cerebral puede ser el mismo y que probablemente esté en relación con el grado de hipertensión intracraneal alcanzado (HIC). No obstante, no podemos afirmar este extremo, ya que el número de pacientes en que se monitorizó la presión intracraneal no fue suficiente para extraer conclusiones en este sentido. Sin embargo, la ausencia de diferencias en los niveles de ANP entre lactantes sanos y lactantes con patología neurológica (pero con fontanelas abiertas y suturas dehiscentes) y el hecho de que los niños con tumores tendieron a mostrar niveles hormonales disminuidos con respecto al resto de pacientes, resultados que coinciden con algunos hallazgos en adultos<sup>(19)</sup>, podrían avalar esta hipótesis. Sin embargo, existen estudios que demuestran un incremento de ANP en plasma y LCR en pacientes adultos con patología neurológica aguda, sin conseguir establecer una correlación entre la PIC y los valores de ANP<sup>(20)</sup>. Aunque en los lactantes predominasen los ACV sobre otras patologías, no parece justificar el distinto comportamiento del ANP en este grupo de edad, ya que no hubo diferencias significativas de edad de los pacientes en función de la patología que presentaban en el momento de su ingreso, ni en la distribución de la patología de base en los distintos grupos de edad, como se ha comentado.

Dado que la GCS es uno de los predictores de gravedad más importante en estos pacientes<sup>(21)</sup>, se los subdividió según que su puntuación en la GCS fuese  $\leq 6$  ó  $>6$ , sin conseguir establecer diferencias significativas en los niveles hormonales medios, aunque Renina y Aldosterona estaban aumentadas de forma casi significativa en los pacientes con GCS  $\leq 6$ .

Es un hecho ampliamente demostrado que ANP está íntimamente relacionado con la situación hemodinámica, secretándose en respuesta a un aumento de frecuencia cardiaca, presión arterial, volumen circulante y por cualquier causa que aumente la presión auricular<sup>(22)</sup>. No pensamos que la inserción de un catéter en aurícula derecha juegue un papel en el incremento de ANP detectado, dado el tiempo transcurrido desde su inserción hasta la obtención de la muestra y el bajo ritmo de infusión utilizado (3ml/hora), similar en todos los pacientes. Si se tiene en cuenta que la puntuación media obtenida en el apartado cardiovascular del PSI es de  $0,58 \pm 0,17$  y que el 68% de los pacientes tenían una puntuación igual a cero, la población de niños incluida en el presente estudio puede ser considerada hemodinámicamente estable. De cualquier modo, no hubo diferencias en los valores de ANP entre pacientes con algún signo de disfunción hemodinámica (PSI>0) y los que tuvieron PSI=0. En estos últimos, los niveles de ANP continuaron estando significativamente aumentados en relación con los controles.

Para evaluar el efecto de una posible sobrecarga hidrosalina, dividimos a los pacientes en función de que el balance hídrico en las primeras 24 horas de su estancia en CIP fuera positivo o negativo, sin hallar diferencias significativas en los niveles de ANP en función de este balance. Igualmente, tras subdividir a los enfermos según que la PVC fuese  $\leq 4\text{mmHg}$  ó  $>4\text{mmHg}$ <sup>(19)</sup>, no hallamos diferencias en los niveles de ANP, aunque los niveles de aldosterona estuvieron significativamente aumentados en los pacientes con menor PVC. Es probable que las pequeñas diferencias encontradas en la PVC en nuestra serie no incidan sobre la secreción de ANP a nivel auricular y en cualquier caso, no serían las responsables de los altos niveles de ANP hallados. Esto se ve corroborado por los hallazgos en ciertos estados patológicos, como el shock séptico, en el que existe un aumento de los niveles de ANP que no se correlacionan ni con la PVC ni con el aumento en la presión capilar pulmonar<sup>(23)</sup>, sugiriendo que es otra situación en la que la secreción de ANP no depende sólo de la situación hemodinámica. En cualquier caso, los mayores niveles de renina y aldosterona en los pacientes no se corresponderían con una situación de aumento del espacio extravascular.

Raff y cols<sup>(24)</sup> estudiaron una población de 12 controles y 69 pacientes ingresados en UCI por patología diversa y encontraron niveles bajos de aldosterona junto a niveles elevados de renina y un aumento en los valores de ANP, postulando que este aumento podía tener relación con la disminución en la respuesta de aldosterona. Este hecho podría explicar el aumento en la actividad de renina plasmática encontrado en nuestra serie, si bien difícilmente justificaría la elevación de aldosterona. Parte de estos resultados contradictorios pueden deberse a que nuestra serie incluye exclusivamente pacientes con patología del SNC, en los que se ha descrito un aumento en la secreción de aldosterona<sup>(25)</sup> e incluso una disociación del sistema renina-angiotensina-aldosterona<sup>(26)</sup>. En cualquier caso, no existió correlación entre ANP y renina o aldosterona, lo que parece sugerir que este sistema se activaría de forma independiente a la elevación de ANP, quizás en relación con la restricción hídrica, ya que de todas las variables hemodinámicas analizadas, sólo los valores de aldosterona se correlacionaron de forma casi significativa con la PVC, lógicamente con un signo negativo.

Por todo ello, el importante incremento de ANP en pacientes con patología neurológica aguda no parece tener relación con estímulos hemodinámicos ni con la existencia o no de VM o con la administración de diuréticos. Podría por tanto postularse un *Síndrome de secreción inadecuada de ANP*, con importantes efectos sobre la regulación del VEC en los pacientes con patología del SNC. Aunque estos efectos podrían ser favorables, como sugieren estudios que demuestran disminución del edema cerebral y/o de la hipertensión intracraneal secundarios a hemorragia cerebral<sup>(27-29)</sup>, la aparición de un estado de hipotonía/hipovolemia es complicación potencialmente grave en pacientes con hipertensión intracraneal<sup>(2,3,8,30)</sup>, que puede empeorar la perfusión cerebral y por tanto precisa tratamiento urgen-

te con reposición de la pérdida hidrosalina, lo que a su vez obliga a establecer un rápido diagnóstico diferencial con un síndrome de secreción inadecuada de ADH.

## Bibliografía

- Lester MC, Nelson PB. Neurological aspects of vasopressin release and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Neurosurgery* 1981; **8**:735-740.
- Vingerhoets F, de Tribolet N. Hyponatremia hypo-osmolarity in neurosurgical patients. Appropriate secretion of ADH and "cerebral salt wasting syndrome". *Acta Neurochir* 1988; **91**:50-54.
- Harrigan MR. Cerebral salt wasting syndrome: a review. *Neurosurgery* 1996; **38**:152-160.
- Shin Y, Lohmeier TE, Hester RL, Kivlighn SD, Smith MJ. Hormonal and circulatory responses to chronically controlled increments in right atrial pressure. *Am J Physiol* 1991; **261**:1176-1187.
- McKenzie JC, Berman NE, Thomas CR, Young JK, Compton LY, Cothran LN, Liu WL, Klein RM. Atrial natriuretic peptide-like (ANP-LIR) and ANP prohormone immunoreactive astrocytes and neurons of human cerebral cortex. *Glia* 1994; **12**:228-243.
- Gutkowska J, Antunes Rodrigues J, McCann SM. Atrial natriuretic peptide and pituitary gland. *Physiol Rev* 1997; **77**:465-515.
- Antunes Rodrigues J, Favaretto AL, Gutkowska J, McCann SM. The neuroendocrine control of atrial natriuretic peptide release. *Mol Psychiatry* 1997; **2**:359-367.
- Narotam PK, Kemp M, Buck R, Gouws E, van Dellen JR, Bhoola KD. Hyponatremic natriuretic syndrome in tuberculous meningitis: the probable role of atrial natriuretic peptide. *Neurosurgery* 1994; **34**:982-988.
- Sbradley W, Brockmeyer D, Clay B, Dean M. Pathophysiology and management of the intracranial vault. En: Rogers MC: *Textbook of Pediatric Intensive Care* (3ªed). Baltimore: Williams and Wilkins; 1996. p. 645-66.
- Goetz KL. Physiology and physiopathology of atrial peptides. *Am J Physiol* 1988; **254**:1-15.
- Bealer S. Acute hypertensive and natriuretic responses following preoptic hypothalamic lesions. *Am J Med Sci* 1988; **295**:346-351.
- Cargill RI, Struthers AD, Lipworth BJ. Comparative effects of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide on the aldosterone and pressor responses to angiotensin II in man. *Clin Sci* 1995; **88**:81-86.
- Ogawa Y, Nakao K, Mukoyama M, Hosoda K, Shirakami G, Arai H, Saito Y, Suga S, Jougasaki M, Imura H. Natriuretic peptides as cardiac hormones in normotensive and spontaneously hypertensive rats. The ventricle is a major site of synthesis and secretion of brain natriuretic peptide. *Circ Res* 1991; **69**:491-500.
- Matsuoka S, Kurahashi Y, Miki Y. Evaluación del péptido natriurético auricular plasmático en pacientes con cardiopatía congénita. *Pediatrics* (ed Esp) 1988; **26**:54-56.
- Leighton Hill C. Composición corporal. Concentraciones normales de electrolitos y conservación del volumen, tonicidad y metabolismo ácido-básico normales. *Clin Pediatr North Am* 1990; **2**:232-252.
- McKinley MJ, Pennington GL, Oldfield BJ. Anteroventral wall of the third ventricle and dorsal lamina terminalis: headquarters for control of body fluid homeostasis?. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996; **23**:271-281.
- Kotapka MJ, Graham DI, Adams JH, Doyle D, Gennarelli TA. Hypocampal damage in fatal paediatric head injury. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; **19**:128-133.

- 18 Carbonell X, Figueras J, Salvia MD, Esque MT, Delgado MP, Jiménez R. Atrial natriuretic factor in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Perinat Med* 1993; **21**:169-173.
- 19 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.
- 20 Diringner MN, Kirsch JR, Ladenson PW, Borel C, Hanley DF. Cerebrospinal fluid atrial natriuretic factor in intracranial disease. *Stroke* 1990; **21**:1550-1554.
- 21 Rocca B, Martin C, Viviani X, Bidet PF, Saint-Gilles HL, Chevalier A. Comparison of four severity scores in patients with head trauma. *J Trauma* 1989; **29**:299-305.
- 22 Yamaji T, Ishibashi M, Takaku F. Atrial natriuretic factor in human blood. *J Clin Invest* 1985; **76**:1705-1709.
- 23 Redl G, Woodson L, Traber LD, Rogers CS, Abdi S, Flynn JT, Herndon DN, Traber DL. Mechanism of immunoreactive atrial natriuretic factor release in an ovine model of endotoxemia. *Circ Shock* 1992; **38**:34-41.
- 24 Raff H, Findling J, Díaz S, Majmudar M, Waters V. Aldosterone control in critically ill patients: ACTH, metoclopramide, and atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med* 1990; **9**:915-920.
- 25 Node Y, Nakazawa S, Tsuji Y, Hasegawa T. A study of changes in plasma aldosterone in patients with acute head injury. *Neurosurg Rev* 1989; **12**:389-392.
- 26 Gottardis M, Koller J, Benzer A, Wieser C, Hackl JM, Koenigsrainer A, Herold M, Fridrich L. Atrial natriuretic peptide (ANP), aldosterone, angiotensin II and renin in the 'low T3 syndrome' in organ donors. *Infusionsther Transfusionsmed* 1992; **19**:181-182.
- 27 Rosenberg GA, Estrada EY. Atrial natriuretic peptide blocks hemorrhagic brain edema after 4-hour delay in rats. *Stroke* 1995; **26**:874-877.
- 28 Doczi TP, Joo F, Balas I. Atrial natriuretic peptide (ANP) attenuates brain oedema accompanying experimental subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1995; **132**:87-91.
- 29 Akdemir G, Luer MS, Dujovny M, Misra M. Intraventricular atrial natriuretic peptide for acute intracranial hypertension. *Neurol Res* 1997; **19**:515-520.
- 30 Uygun MA, Ozkal E, Acar O, Erongun U. Cerebral salt wasting syndrome. *Neurosurg Rev* 1996; **19**:193-196.