

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Síndrome de secreción inadecuada de ADH : (SIADH)

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Fernando Gracia Gasca

Madrid, 2015

R. 36.485

DE 616-008.8
GAR

TA 561

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

T E S I N A

SINDROME DE SECRECION INADECUADA DE ADH

(S I A D H)

FERNANDO GRACIA GASCA

- 1.984 -



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5311809258

A mi mujer.

AGRADECIMIENTOS

Esta Tesina ha sido posible gracias a la colaboración de muchas personas, que en estos momentos quiero recordar.

A los pacientes, motivo de nuestra labor clínica diaria por su continua colaboración y estímulo.

Al Profesor Schüller, mi director de Tesina, quién en todo momento supo encontrar tiempo en su Cátedra del Hospital Clínico para orientarme con su habitual maestría y sencillez en la colaboración de la presente Tesina.

Al Servicio de Análisis Clínicos de la Ciudad Sanitaria " 10. de Octubre ".

Al Dr. Ramírez Díaz-Bernardo, por su compañerismo y entrega absoluta a mi persona, sirviéndome continuamente de estímulo y superación.

A mi mujer por su inestimable colaboración.

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE PATOLOGIA Y CLINICA MEDICA

Prof. Dr. Amador Schüller Pérez

SINDROME DE SECRECION INADECUADA DE A D H

(S I A D H)

Trabajo para optar al grado de Licenciado
en Medicina y Cirugía

Presenta:

D. Fernando Gracia Gasca

Madrid, 1.984.

- I N D I C E -
=====

| | <u>PAG.</u> |
|---|-------------|
| <u>I. PARTE.</u> | |
| A). JUSTIFICACION | 2 |
| B). INTRODUCCION | 5 |
| SIADH | 64 |
| - Concepto | 64 |
| - Enfermedades asociadas | 91 |
| <u>II. PARTE.</u> | |
| APORTACION PERSONAL | 123 |
| * CASUISTICA APORTADA | 124 |
| - Material (Casuística) | 125 |
| - Métodos (utilizados en los Resultados), | 127 |
| * RESULTADOS | 132 |
| * ANALISIS DE LOS RESULTADOS..... | 149 |
| * ESTUDIO ESTADISTICO | 157 |
| * CONCLUSIONES | 164 |
| * BIBLIOGRAFIA | 167 |

I . P A R T E .

A). JUSTIFICACION.

A.- JUSTIFICACION.

El objetivo de la Tesina es justificar el SIADH en un Hospital General para valorar su incidencia dentro de la población total, y su presentación dentro del amplio espectro de enfermedades que se encuentra descrito en la literatura.

De esta manera y de forma intencionada el SIADH fue buscado en un gran grupo de enfermos afectados de enfermedades neurológicas, fundamentalmente enfermedades vasculares del cerebro, hallándose el SIADH en dos enfermos -- sin clínica manifiesta.

De la misma manera se buscó en enfermos afectados de Porfiria Aguda Intermitente (PAI) encontrándose en un caso de SIADH sin clínica manifiesta.

De la misma manera el SIADH fue buscado en un gran grupo de enfermos afectados de enfermedades del aparato respiratorio, fundamentalmente enfermedades del pulmón, hallándose el SIADH en dos enfermos con Tuberculosis Pulmonar Fibrocásica, en un enfermo afecto de Adenocarcinoma y en tres enfermos afectados de Carcinoma Pulmonar - de Célula pequeña ("oat cell"), en todos ellos sin clínica manifiesta.

De la misma manera se buscó en enfermos con patología del -
páncreas, encontrándose en un paciente con Carcinoma de Pán-
creas el SIADH sin clínica manifiesta.

En todos los casos sólo se encontró por hallazgo bioquímico.

El objetivo, por tanto, de esta Tesina es, en primer lugar, la
demostración mediante las alteraciones bioquímicas halladas -
del SIADH, para lo cual en todos los enfermos se siguió la -
siguiente sistemática de estudio:

- . Control de sodio en plasma y en orina.
- . La osmolaridad sérica y en orina.
- . El Cortisol.
- . El aclaramiento de creatinina.

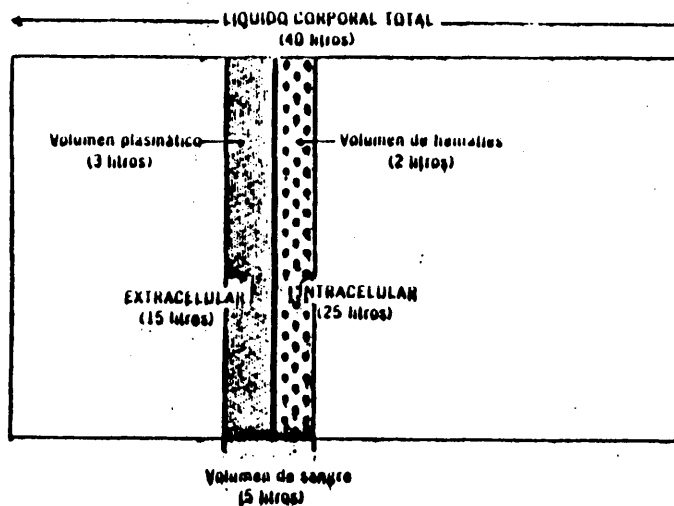
B). I N T R O D U C C I O N .

B.- INTRODUCCION.

Líquidos corporales: equilibrio osmótico entre los líquidos extracelulares y los intracelulares.

Agua corporal total :

- * Representación esquemática de los líquidos corporales, que muestra el volumen de líquido extracelular, el de líquido intracelular, el de sangre y los volúmenes líquidos totales.



Los líquidos corporales son importantes para la fisiología básica de las funciones corporales. Los líquidos corporales pueden dividirse, principalmente, en extracelulares e intracelulares.

Ingreso y salida de agua:

Ingreso diario de agua:

- . Vía bucal: 2/3 partes en forma de agua pura o alguna otra bebida.
- . Alimento que se consume.
- . Pequeña cantidad se sintetiza en el cuerpo debido a la oxidación del hidrógeno en la comida, varía de 150 a 200 ml/día según la intensidad del metabolismo.

En total el promedio es de 2.300 ml/día.

Pérdida diaria de agua corporal:

| Pérdida insensible | Temperatura normal | Tiempo caliente | Ejercicio intenso prolongado |
|----------------------|--------------------|-----------------|------------------------------|
| Piel | 350 ml. | 350 ml. | 350 ml. |
| Aparato respiratorio | 350 ml. | 250 ml. | 650 ml. |
| Orina | 1.400 ml. | 1.200 ml. | 500 ml. |
| Sudor | 100 ml. | 1.400 ml. | 5.000 ml. |
| Heces | 100 ml. | 100 ml. | 100 ml. |
| TOTAL | 2.300 ml. | 3.300 ml. | 6.600 ml. |

La pérdida de agua por difusión a través de la piel, y por evaporación por el aparato respiratorio se denomina pérdida insensible de agua, por que la persona no sabe que la está perdiendo cuando en realidad abandona el cuerpo.

La pérdida media de agua por difusión, a través de la piel, es de unos 300 a 400 ml./día; esta cantidad la pierde, incluso, una persona nacida con ausencia congénita de glándulas sudoríparas. Las moléculas de agua difunden a través de las células de la propia piel. La capa cornificada de la piel, llena de colesterol, actúa como protector y evita una pérdida mayor de agua por difusión. -- Cuando la capa cornificada se pierde, como ocurre después de quemaduras extensas, el ritmo de evaporación puede aumentar hasta 3 a 5 l. /día.

Todo el aire que penetra en los pulmones está saturado de humedad, hasta una presión de vapor, aproximada, de 47 mm de Hg., antes de ser espirado. Como la presión de vapor del aire atmosférico inspirado suele ser menor de 47 mm de Hg, la pérdida media de agua por los pulmones es de unos 300 a 400 ml/día.

La presión de vapor atmosférico, normalmente, disminuye al bajar la temperatura, de manera que la pérdida es mayor en tiempo frío y menor en tiempo caliente. Esto explica la sensación de sequedad en las vías respiratorias en tiempo frío.(1).

No existe una pérdida obligada para el Na^+ y el Cl^- en condiciones normales. Personas adultas con una dieta carente de sodio y cloro eliminan estos iones por la orina sólo durante unos pocos días, después de los cuales la orina parece virtualmente libre de los mismos, mientras que el resto de los componentes de la orina mantienen un nivel constante. La dieta media proporciona de 100 a 200 mEq de sodio y cloro por día. En ausencia de potasio en la dieta, la excreción urinaria normal de potasio se sitúa, aproximadamente, entre 40 y 60 mEq/día, y se mantiene durante unos días, después de los cuales la eliminación de potasio por orina desciende a unos 10 mEq/día (2).

Compartimiento de los líquidos corporales.

.Compartimiento intracelular: Alrededor de 25 de los 40 l. de líquido que hay en el cuerpo se hallan dentro de los 75 billones de células del cuerpo y reciben el nombre de líquido intracelular. Las concentraciones de tales constituyentes de cada célula son bastante similares.

.Compartimiento extracelular: Todos los situados fuera de las células se reúnen como líquido extracelular. La cantidad total de líquido en el compartimiento extracelular es un promedio de 15 l. para un adulto de 70 Kg.

El líquido extracelular puede dividirse en líquido intersticial, plasma, líquido cefalorraquídeo, líquido intraocular, líquidos del tubo digestivo y líquidos de espacios potenciales.

Constituyentes de los líquidos extracelular e intracelular:

tes no electrolitos de líquido extracelular.

Fastolpidos
280mg.%

Colesterol - 150mg.%

Grasa neutra - 125mg.%

Glucosa - 100mg.%

Urea - 15mg.%

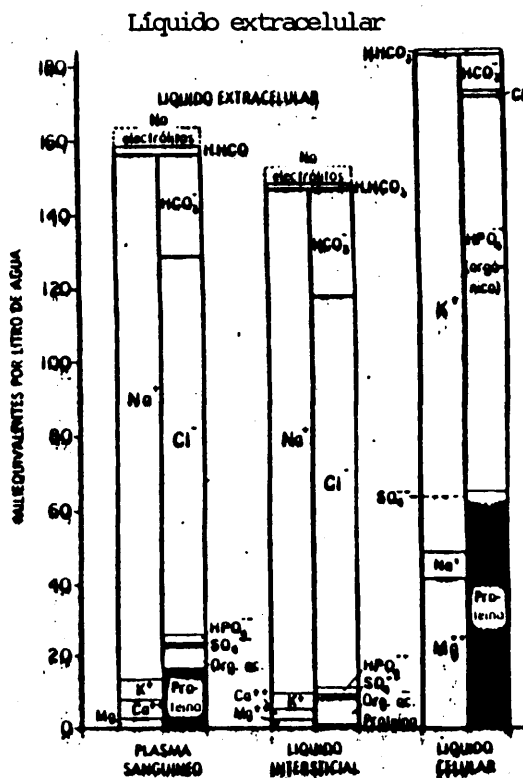
Ac. láctico - 10mg.%

Ac. úrico - 3mg.%

Creatinina - 1.5mg.%

Bilirrubina - 0.5mg.%

Salas biliares - indicios



En términos de masa, las proteínas y los no electrolitos comprenden casi el 90 % de los constituyentes disueltos del plasma, alrededor del 60 % en el líquido intersticial y el 97 % en el líquido intracelular.

El líquido extracelular recibe el nombre de medio interno del cuerpo y su composición es regulada en forma muy precisa, de manera que las células queden bañadas continuamente con un líquido que contiene los electrolitos y elementos nutritivos adecuados para asegurar la persistencia de la función celular.

Substancias osmolares en los líquidos extra e intracelular:

| | <u>Plasma</u> (mosm/l. agua) | <u>Intersticial</u> (mosm/l. agua) | <u>Intracelular</u> (mosm/l. agua) |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Na ⁺ | 146 | 142 | 14 |
| K ⁺ | 4,2 | 4,0 | 140 |
| Ca ⁺⁺ | 2,5 | 2,4 | 0 |
| Mg ⁺⁺ | 1,5 | 1,4 | 31 |
| Cl ⁻ | 105 | 108 | 4 |
| HCO ₃ ⁻ | 27 | 28,3 | 10 |
| HPO ₄ ⁼ , H ₂ PO ₄ ⁻ | 2 | 2 | 11 |
| SO ₄ ⁼ | 0,5 | 0,5 | 1 |
| Fosfocreatina..... | - | - | 45 |
| Carnosina | - | - | 14 |
| Aminoácidos | 2 | 2 | 8 |
| Creatina | 0,2 | 0,2 | 9 |
| Lactato..... | 1,2 | 1,2 | 1,5 |
| Trifosfato de adenosina. | - | - | 5 |
| Hexamonofosfato .. | - | - | 3,7 |
| Glucosa | 5,6 | 5,6 | - |
| Proteína | 1,2 | 0,2 | 4 |
| Urea | 4 | 4 | 4 |
| TOTAL (mosm) | 300,9 | 301,8 | 302,2 |
| Actividad osmolar corregida (mosm/l.)... | 282,6 | 281,3 | 281,3 |
| Presión osmótica total a 37°C. (mm de Hg.)... | 5.453 | 5.430 | 5.430 |

Osmolaridad de los líquidos corporales.

La diferencia entre plasma y líquido intersticial depende del efecto osmótico de las proteínas plasmáticas, que mantienen una presión aproximada de 23 mm. de Hg., mayor en los capilares que en los espacios de los líquidos intersticiales vecinos.

El motivo de la corrección de la actividad de los líquidos corporales es que todas las moléculas e iones en solución ejercen atracción o repulsión intermolecular y éstos efectos pueden, respectivamente, disminuir o aumentar la "actividad" osmótica de la sustancia disuelta. En general, hay mayor atracción intermolecular que repulsión, de manera que la actividad osmótica total de las sustancias sólo corresponde aproximadamente al 93 % de la que indicaría el cálculo según el número de miliosmoles presentes. La presión osmótica real de los líquidos corporales es proporcional a la actividad osmolar corregida, que viene a ser de unos 280 miliosmoles/l.

Sin embargo, como los efectos osmóticos en el cuerpo suelen determinarse por las concentraciones relativas más que por las concentraciones osmolares absolutas, el factor de corrección suele ignorarse.

La presión osmótica del plasma es mayor en 23 mmHg. que la de los líquidos intersticiales, lo cual representa aproximadamente la diferencia de presión hidrostática entre la presión de la sangre dentro de los capilares y la presión negativa del líquido intersticial fuera de ellos (1).

Control de la presión osmótica.

El organismo no puede tolerar durante un largo periodo de tiempo ninguna alteración seria de la presión osmótica normal que presenta el líquido intracelular, tanto la hiper- como la hipotonicidad conducen a cambios irreversibles y letales en el sistema nervioso central.

Todavía no se conoce ningún mecanismo de control directo sobre la presión osmótica del medio intracelular, el cual está, en todo momento, en equilibrio osmótico con el líquido extracelular. La presión osmótica de éste último está regulada por uno de los mecanismos homeostáticos más complejos de los que actúan en el hombre, que, como todos los mecanismos, opera a través de una serie de procesos de retroalimentación. Los riñones de una persona adulta pueden elaborar una orina cuya concentración de cloruro sódico varía desde 0 a 340 mosml/l, encontrándose determinada la concentración urinaria de la sal en cualquier momento por la influencia de dos hormonas sobre el riñón. La acción antidiurética de la vasopresina, liberada por la neurohipófisis, estimula la reabsorción del agua, y una serie de factores, entre los que se incluyen las alteraciones circulatorias y hemodinámicas, así como la aldosterona sintetizada en la corteza adrenal, estimulan la reabsorción de sodio. A su vez, el nivel circulante de las dos hormonas está en función tanto de la presión osmótica como de la concentración de sodio presente en el líquido extracelular. En consecuencia, el riñón produce una orina diluida (hipotónica) cuando la concentración salina del plasma -- (que refleja la concentración del líquido extracelular) disminuye, y una orina concentrada (hipertónica) cuando la concentración salina aumenta. Además, la incorporación de agua está regulada por el mecanismo de la sed, el cual actúa incluso con aumentos mínimos en la toxicidad del líquido extracelular. Tanto la producción de vasopresina como la sensación de sed, tiene su origen en los osmorreceptores del hipotálamo.

Control del volumen del líquido extracelular.

Este es uno de los aspectos menos comprendidos de todos los que componen el metabolismo del agua y los electrolitos. De los cuatro parámetros, a saber, presión osmótica, volumen, composición y pH; el volumen, es el que está sujeto a mayores variaciones dentro de una población normal.

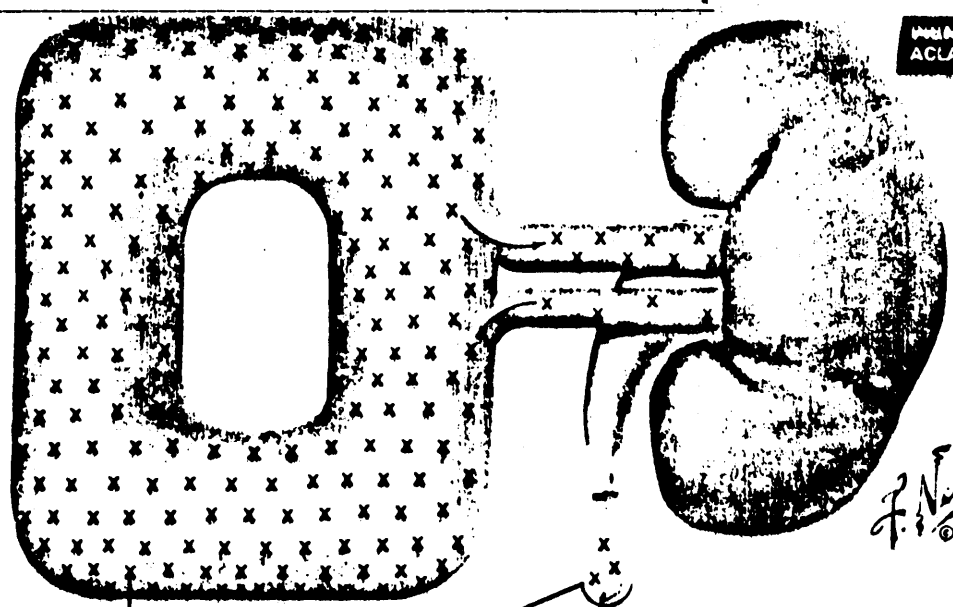
Esto hace que la determinación de los volúmenes extracelular y plasmático tengan un valor relativamente pequeño como diagnóstico, a excepción, de algunos casos poco frecuentes en los que estas determinaciones se han realizado en el mismo paciente antes de ponerse enfermo.

Las proteínas plasmáticas son de gran importancia para controlar la distribución del agua entre el fluido intersticial y el plasma. En principio, el volumen plasmático está relacionado normalmente con la cantidad de proteína plasmática circulante, en partículas como la de albúmina. Un descenso importante de la misma, produce no solamente una disminución en la concentración de albúmina sérica, sino también en el volumen plasmático, sin embargo, la extracción de plasma o de sangre total provoca una transferencia de fluido intersticial al compartimento vascular, con una disminución transitoria de la concentración de albúmina sérica. La administración de una solución concentrada de albúmina tiene como consecuencia un aumento transitorio del volumen plasmático.

El volumen de líquido extracelular está en función de la cantidad total de sodio presente. El riñón, que responde rápidamente a cambios mínimos en la concentración de muchos electrolitos o en el pH, es relativamente insensible a las alteraciones en volumen de este líquido extracelular. La diuresis que provoca la administración de una solución isotónica de cloruro sódico, en contraste al agua, puede prolongarse durante varios días. Sin embargo, si el sodio se elimina de la dieta, desaparece pronto de la orina y es retenido junto con la cantidad de agua suficiente como para mantener la isotonicidad y, por tanto, el volumen de líquido extracelular. Cuando actúan los mecanismos renales para compensar alteraciones relacionadas con el pH, la presión osmótica o la composición del líquido extracelular, el volumen es salvaguardado de forma prioritaria al resto de parámetros.

Concentraciones relativas de sustancias en el filtrado glomerular y en la orina.

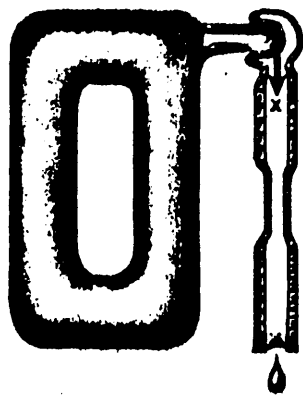
| | Filt.glomerular(125ml/min.) | | Orina (1 ml/min.) | | Concentración urinaria.- Concentración plasmática y aclaramiento plasmático por minuto. |
|--|-----------------------------|----------------|---------------------|---------------|---|
| | Cantidad por minuto | Concentración | Cantidad por minuto | Concentración | |
| Na ⁺ | 17,7 mEq | 142 mEq/l. | 0,128 mEq/l. | 128 mEq/l. | 0,9 |
| K ⁺ | 0,63 | 5 | 0,06 | 60 | 12 |
| Ca ⁺⁺ | 0,5 | 4 | 0,0048 | 4,8 | 1,2 |
| Mg ⁺⁺ | 0,38 | 3 | 0,015 | 15 | 5,0 |
| Cl ⁻ | 12,9 | 103 | 0,134 | 134 | 1,3 |
| HCO ₃ ⁻ | 3,5 | 28 | 0,014 | 14 | 0,5 |
| H ₂ PO ₄ ⁻ } HPO ₄ ⁼ } | 0,25 | 2 | 0,05 | 50 | 25 |
| SO ₄ ⁼ | 0,09 | 0,7 | 0,033 | 33 | 47 |
| Glucosa | 124 mgr. | 100 mgr/100ml. | 0 mgr. | 0 mgr/100ml. | 0,0 |
| Urea | 33 | 26 | 18,2 | 1.820 | 70 |
| Ac. Urico | 3,8 | 3 | 0,42 | 42 | 14 |
| Creatinina | 1,4 | 1,1 | 1,96 | 196 | 140 |
| Inulina | - | - | - | - | 125 |
| Diotrast | - | - | - | - | 560 |
| PAH | - | - | - | - | 585 |



$$U_x \left[\begin{array}{l} \text{Concentración} \\ \text{en orina de} \\ \text{una sustancia (X)} \end{array} \right] \times V \left[\begin{array}{l} \text{Volumen de} \\ \text{orina} \\ \text{por unidad} \\ \text{de tiempo} \end{array} \right] = C_x \left[\begin{array}{l} \text{Volumen de plasma} \\ \text{aclaramiento o depurado} \\ \text{de sustancia (X)} \\ \text{por unidad de tiempo} \\ \text{(aclaramiento de X)} \end{array} \right]$$

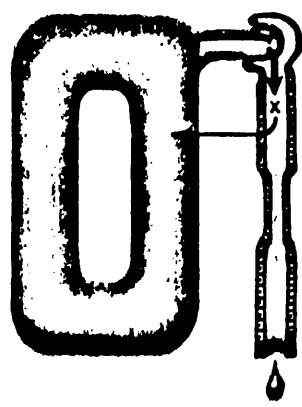
$$P_x \left[\begin{array}{l} \text{Concentración} \\ \text{en plasma de} \\ \text{la sustancia (X)} \end{array} \right]$$

* El término "aclaramiento plasmático" se emplea para expresar la capacidad de los riñones de limpiar o "aclorar" el plasma de diversas sustancias. Así, si el plasma que atraviesa los riñones contiene 0,1 gr. de una sustancia por 100 ml. y pasa también 0,1 gr. de ésta sustancia a la orina por minuto, entonces 100 ml. de plasma, son limpiados o "aclorados" de la sustancia por minuto.



Sustancia (X) filtrada a través de los glomérulos y no resorbida ni secretada por los túbulos (inulina);

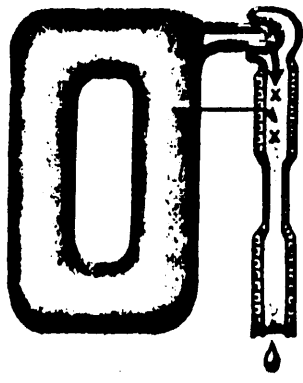
El aclaramiento de X es igual a la tasa de filtración glomerular
 $C_x = \text{GFR}$



Sustancia (X) filtrada a través de los glomérulos y resorbida por los túbulos;

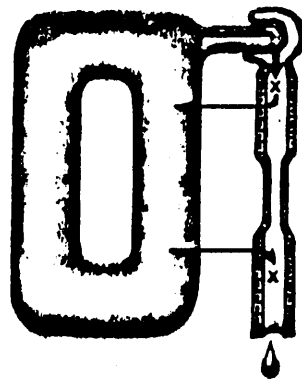
El aclaramiento de X es igual a la tasa de filtración glomerular menos la tasa de resorción tubular
 $C_x = \text{GFR} - T_x$
 $C_x < C_{\text{inulina}}$

Aclaramiento plasmático (ml/min.) = $\frac{\text{Cantidad de orina (ml/min.)} \times \text{Concentración de orina}}{\text{Concentración en plasma}}$



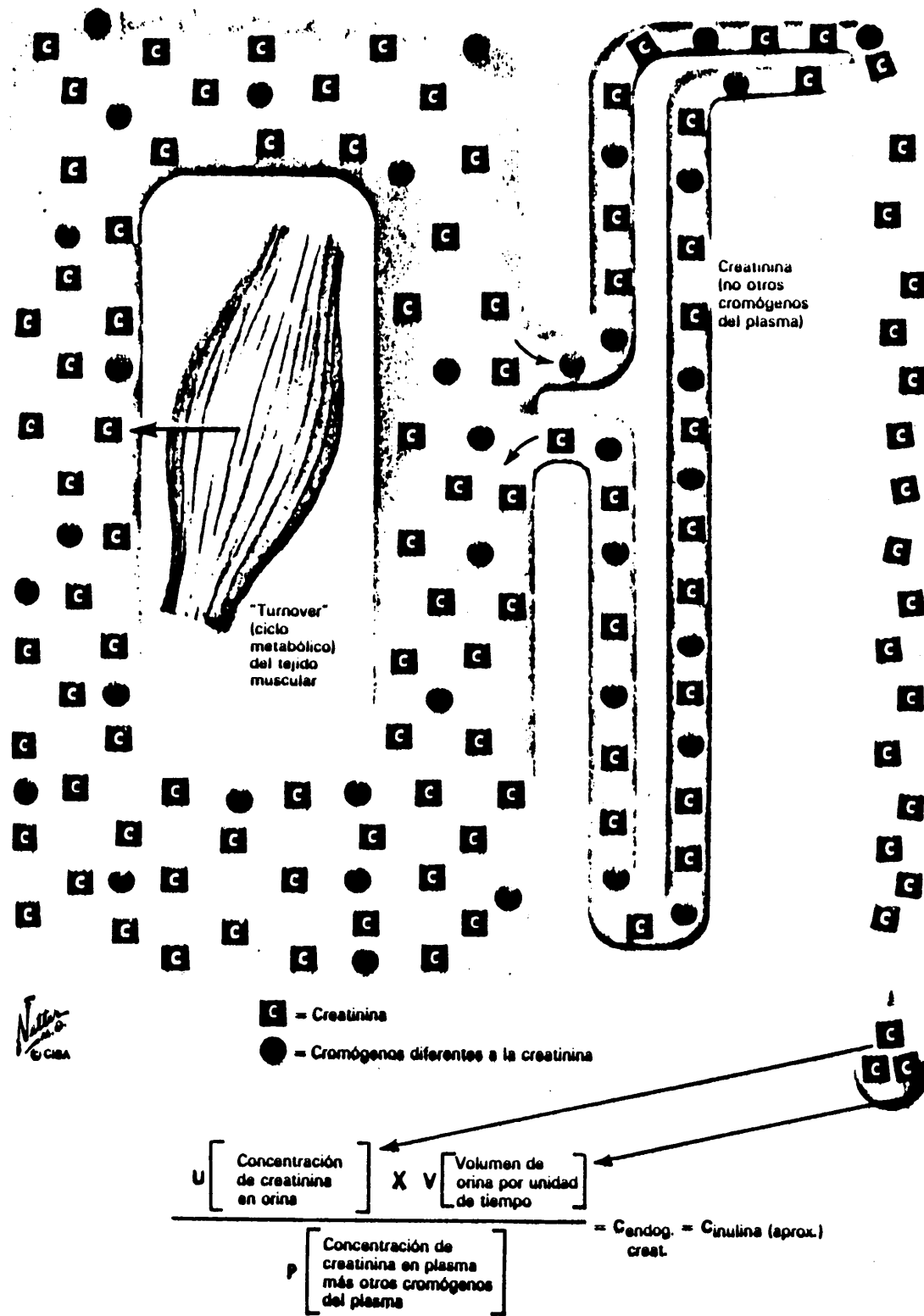
Sustancia (X) filtrada a través de los glomérulos y secretada por los túbulos;

El aclaramiento de X es igual a la tasa de filtración glomerular más la tasa de secreción tubular
 $C_x = \text{GFR} + T_x$
 $C_x > C_{\text{inulina}}$

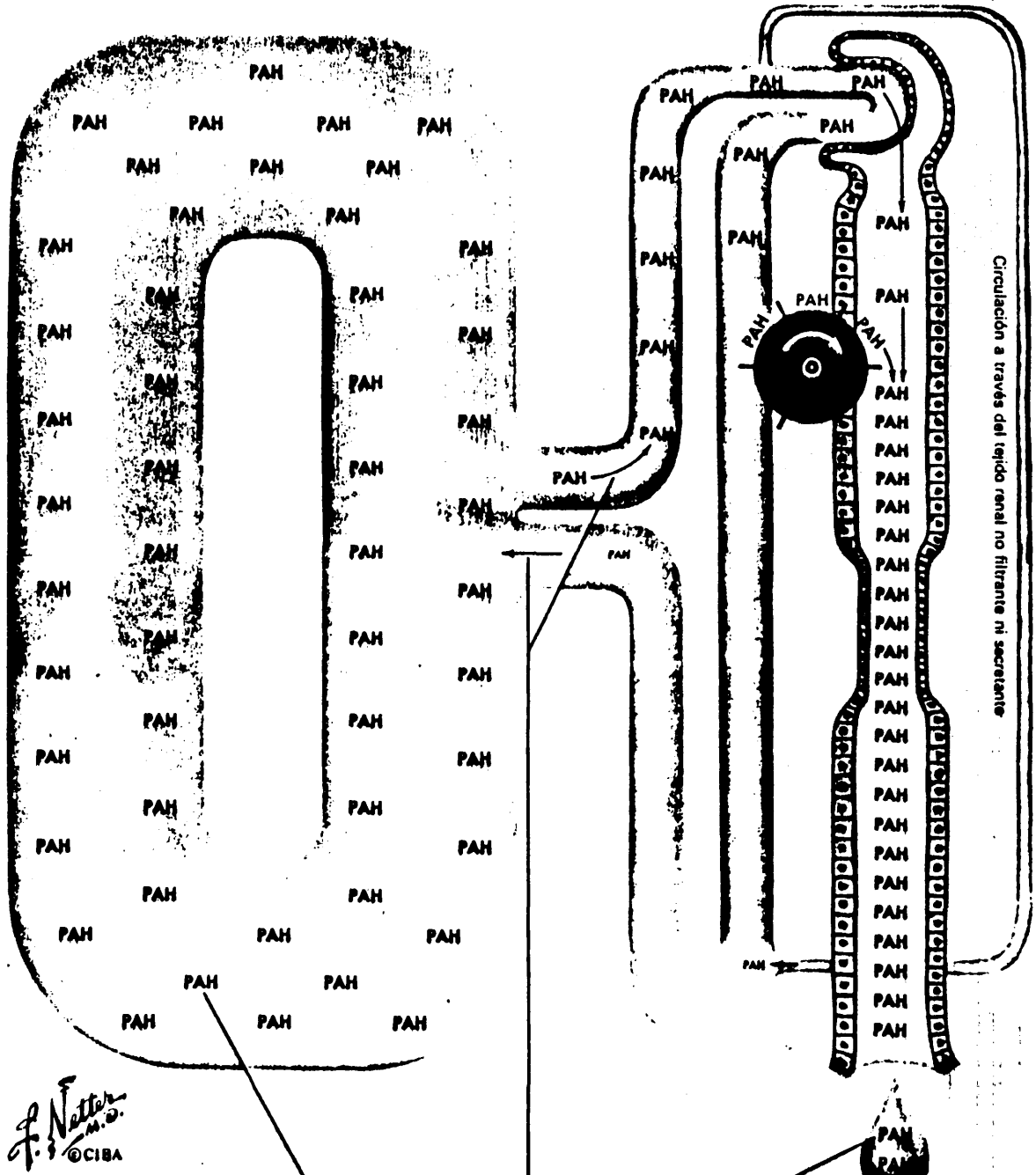


Sustancia (X) filtrada a través de los glomérulos, resorbida por los túbulos y secretada por ellos;

El aclaramiento de X es igual a la tasa de filtración glomerular menos la tasa de resorción neta o más la tasa de secreción neta
 $C_x = \text{GFR} \mp T_x$
 $C_x < 0 > C_{\text{inulina}}$



* La inulina es un polisacárido que tiene los atributos específicos de no ser resorbidos en grado importante por los túbulos de la nefrona y de tener un peso molecular bastante bajo (5.200 aprox.) como para poder pasar a través de la membrana glomerular con tanta libertad como los cristaloides y el agua del plasma.- La inulina -- tampoco es secretada activamente por los túbulos.- En consecuencia, el filtrado glomerular contiene la misma concentración de inulina que el plasma, y a medida que dicho filtrado pasa por los glomérulos, toda la inulina persiste hasta llegar a la orina. Así pues, todo el filtrado glomerular formado se aclara de inulina. En consecuencia el aclaramiento plasmático de inulina por minuto equivale a la intensidad de la filtración glomerular. Por minuto, se forman 125 ml. de filtrado glomerular, valor que también es el de aclaramiento plasmático de inulina.

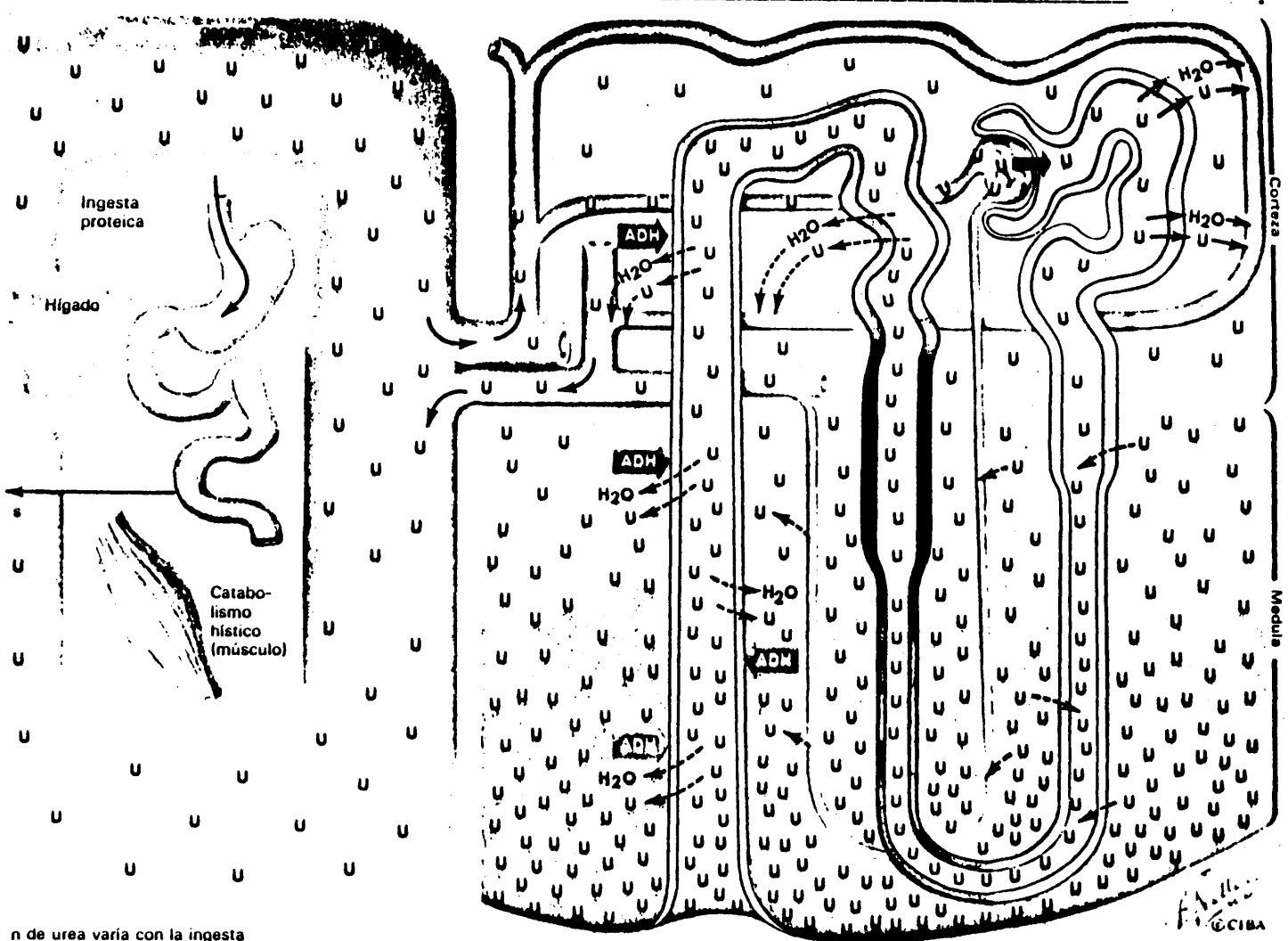


F. Netter M.D.
© CIBA

$$P_{PAH} \times RPF = U_{PAH} \times V$$

$RPF = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}} = C_{PAH}$

* El PAH atraviesa la membrana del glomérulo con toda facilidad. Cada minuto son -- aclarados de PAH 585 ml. de plasma. Evidentemente, si este gran volumen de plasma es aclarado de PAH tiene que haber pasado por el riñón durante el mismo periodo -- cuando menos dicho volumen plasmático.



n de urea varia con la ingesta en la dieta, el catabolismo hístico hepática (U = urea)

En diuresis (Flujo > 2 ml/min) (sólo flechas continuas):
Aclaramiento de urea = 60 % de la GFR o del Cinulina

En antidiuresis (flujo < 2 ml/min) (flechas continuas y de trazos):
Aclaramiento de urea reducido

Carga tubular.- Es la cantidad total que filtra cada minuto a través de la membrana glomerular hacia los túbulos

Máximo transporte de substancia resorbida o secretada activamente. "Transporte tubular máximo" (Tm).- Como cada substancia que es resorbida activamente necesita un sistema específico de transporte, la cantidad máxima que puede ser resorbida suele depender de la máxima intensidad con la cual puede operar dicho sistema de transporte; ésta, a su vez, depende de las cantidades totales de portador y de enzimas específicas disponibles. En consecuencia para casi todas las substancias resorbidas activamente existe una intensidad máxima de resorción posible que recibe el nombre de transporte tubular máximo para dicha substancia y se expresa por Tm.

Umbral para substancias que tienen un transporte tubular máximo.- Toda substancia que tiene un máximo de transferencia tiene también un "umbral" de concentración en el plasma por debajo del cual no aparece en la orina, y por arriba del cual aparecen en ella cantidades progresivamente mayores.

Transporte tubular máximo de substancias importantes absorbidas de los túbulos :

- . Glucosa : 320 mg/min.
- . Fosfato : 0,1 mM/min.
- . Sulfato : 0,06 mM/min.
- . Aminoácidos : 1,5 mM/min.
- . Urato : 15 mg/min.
- . Proteína plasmática .. : 30 mg/min.

El Riñón.

Es el principal órgano secretor del cuerpo, y el líquido obtenido a partir del plasma por su actividad es la orina. A diferencia de otras secreciones, la orina presenta unas variaciones notables -- tanto de volumen como de composición y es esta posibilidad de alterar la naturaleza de la orina, a causa de las variaciones metabólicas y las circunstancias ambientales, lo que faculta al riñón para regular el volumen y la composición del líquido extracelular.

Cada uno de los riñones humanos contiene alrededor de 1 millón de unidades funcionales o nefronas. La formación de la orina se produce como resultado de tres procesos que tienen lugar en cada una de las nefronas:

- 1). Ultrafiltración a través de los capilares del glomérulo.
- 2). Reabsorción selectiva, tanto de agua como de solutos en el túbulo proximal, en el asa de Henle, en el túbulo -- distal y en los conductos colectores.
- 3). Secreción selectiva a la luz de los túbulos proximal y distal.

El volumen de filtrado glomerular formado por un adulto normal de 70 Kg. es aproximadamente de 125 ml/minuto. Este líquido se considera que es un ultrafiltrado plasmático libre de proteínas. Se -- han hecho intentos para conocer el tamaño máximo de partícula que pueda atravesar la membrana glomerular, la cual está formada por glicoproteínas y una membrana basal proteica de naturaleza semejante a la del colágeno. Los polipéptidos y las proteínas más pequeñas, entre las que se incluyen la hemoglobina y la mioglobina, aparecen fácilmente en la orina cuando se encuentran contenidas en el plasma, mientras que la seroalbúmina solamente aparece en la orina en circunstancias anormales. Estas observaciones sugieren que la membrana basal podría contener poros de 2nm. de radio; sin embargo, tales poros no han podido ser observados al microscopio electrónico.

El glomérulo normal puede permitir el paso de una cantidad significativa de seroalbúmina, la cual es reabsorbida posteriormente - en los túbulos descendentes. Si este paso fuera de unos 5 mgr/100 ml., de filtrado, y si no se reabsorbiera nada del material filtrado, se produciría una proteinuria de unos 9 gr/día. Durante el paso por todo el túbulo proximal se reabsorbe alrededor de un 70 a 80 % del filtrado glomerular, de tal forma, que solo llegan al asa de Henle entre 25-30 ml/minuto. Este fluido está libre de glucosa, es isoosmótico y, debido a la reabsorción de CO_3H^- , tiene un pH menor que el del plasma. Los procesos reabsortivos tienen lugar en el túbulo proximal y transcurren de forma relativamente -- independiente con respecto a la composición de los líquidos corporales. La formación de la orina se completa en el asa de Henle, - los túbulos distales y los conductos colectores, desde los cuales la orina fluye a una velocidad que oscila entre 0,5 y 20 ml/minuto. Las células presentes en estas estructuras poseen mecanismos facultativos para la reabsorción del agua y de los diferentes solutos, tanto electrolitos como no electrolitos, y para la secreción a la orina NH_4^+ , H^+ y K^+ , entre otros. De esta forma, es aquí donde tiene lugar el ajuste final en la composición y en el volumen de la orina, el cual tiene el papel de regular la constancia del medio interno.

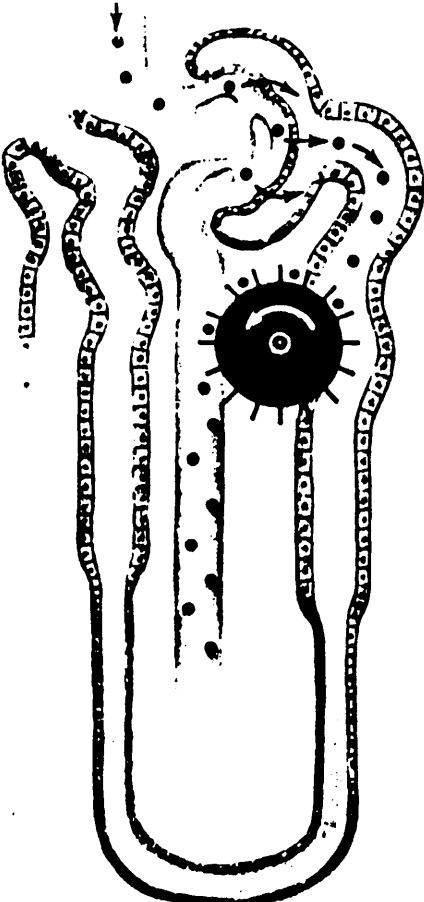
Aclaramiento renal (" clearance ")

Este término se utiliza para indicar la eliminación de una sustancia desde la sangre durante su paso a través de los riñones, y se define como el volumen equivalente de plasma sanguíneo que contiene la cantidad total de una sustancia específica que es excretada por la orina en un minuto. Por consiguiente, el aclaramiento renal es un término de velocidad cuyas dimensiones se expresan en mililitros de plasma por minuto.

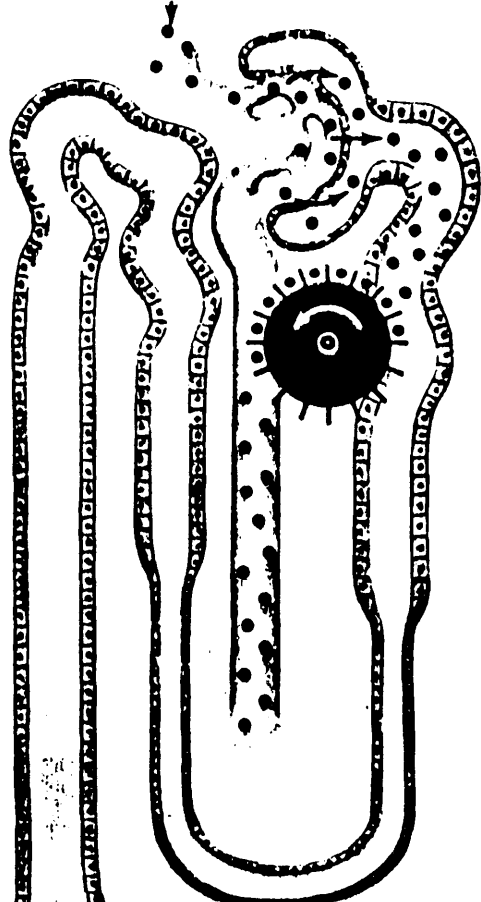
Así,

$$\text{Aclaramiento (ml/min.)} = \frac{\text{Conc.en orina} \times \text{volumen urinario/u.tiempo (ml/min.)}}{\text{Concentración plasmática}}$$

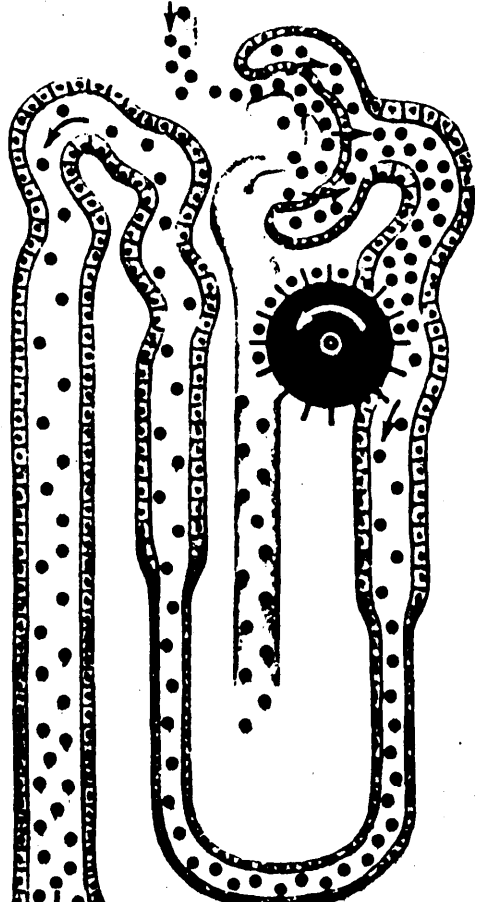
El "clearance" de una sustancia que tiene una concentración plasmática igual a la que presenta en el filtrado glomerular y que no es ni reabsorbida ni secretada por el epitelio tubular, representa una medida de la velocidad con que transcurre la filtración glomerular. La inulina, el manitol y (aunque en menor grado) la creatinina cumplen estas condiciones: todos presentan valores de aclaramiento renal alrededor de 125 ml/minuto / 1,73 m² de área superficial en hombres y valores algo menores en mujeres. Se deduce de ello que cualquier sustancia que es completamente filtrada, cuyo aclaramiento renal es menor que el de la inulina y que no se encuentra ligada a proteínas plasmáticas, debe ser reabsorbida cuando el filtrado glomerular transcurre a lo largo de los túbulos. Tales sustancias son principalmente el sodio, el cloro, el potasio, el agua, glucosa, urea, aminoácidos y ácido úrico. En este sentido contrario, cualquier sustancia cuyo aclaramiento renal sea mayor que el de la inulina debe de ser secretada a la orina por las células tubulares.- NH₄⁺, y N¹- metil-nicotinamida se comportan de esta forma, así como varias otras sustancias especialmente la penicilina, el p-aminohipurato (PAH) y la fenolsulfatoleina. Cuando se encuentran a bajas concentraciones plasmáticas, la secreción tubular de PAH representa una medida del flujo plasmático renal efectivo, alrededor de 650 ml/minuto / 1,73 m².- El cociente entre el aclaramiento de la inulina y el del PAH se conoce como fracción de filtración y es aproximadamente de un 18% en personales normales.



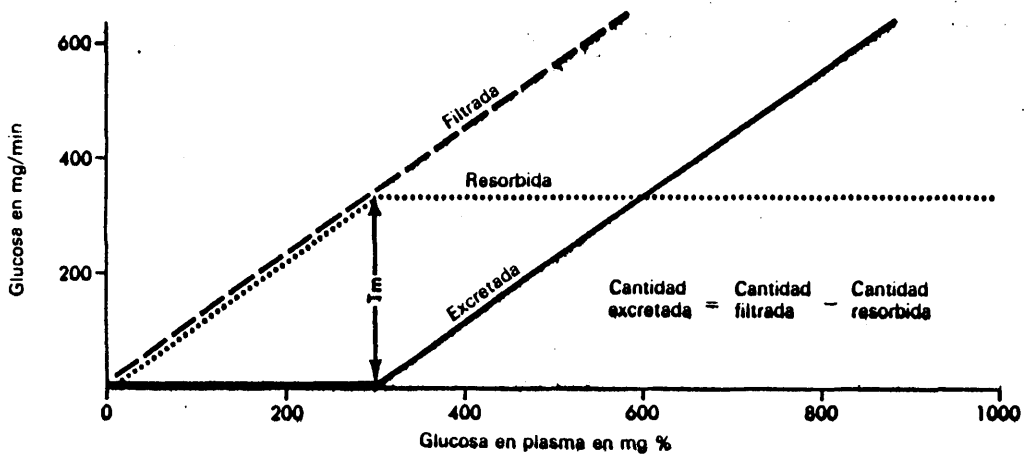
Por debajo de la Tm
La concentración de glucosa en plasma, y en consecuencia en el filtrado glomerular, es menor que la capacidad resorbtiva tubular; es totalmente resorbida y no aparece en la orina



En la Tm
La concentración de glucosa en plasma, y en consecuencia en el filtrado glomerular, es justo lo suficiente para saturar la capacidad resorbtiva tubular



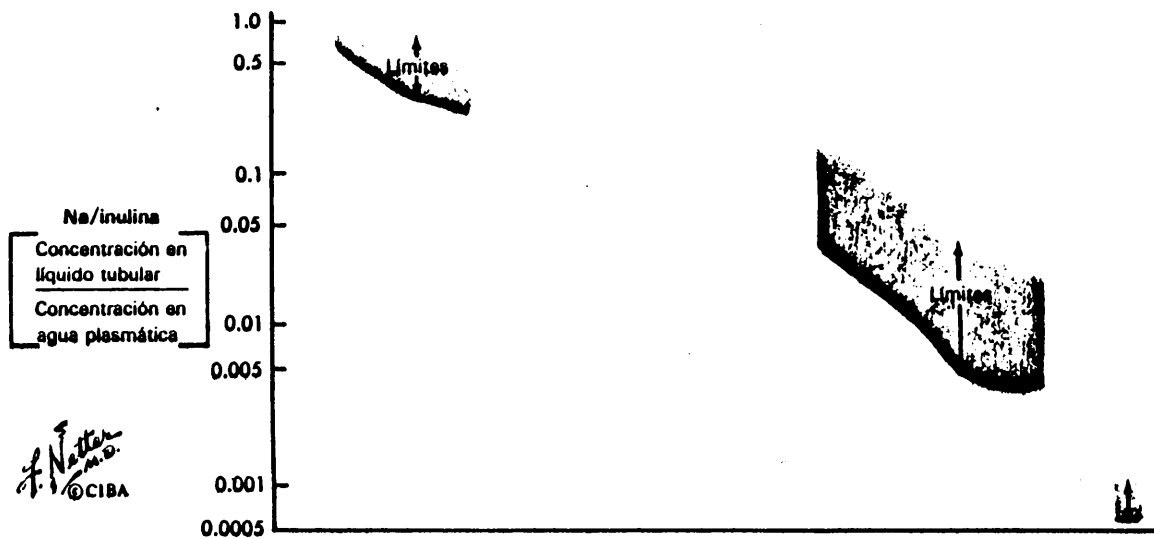
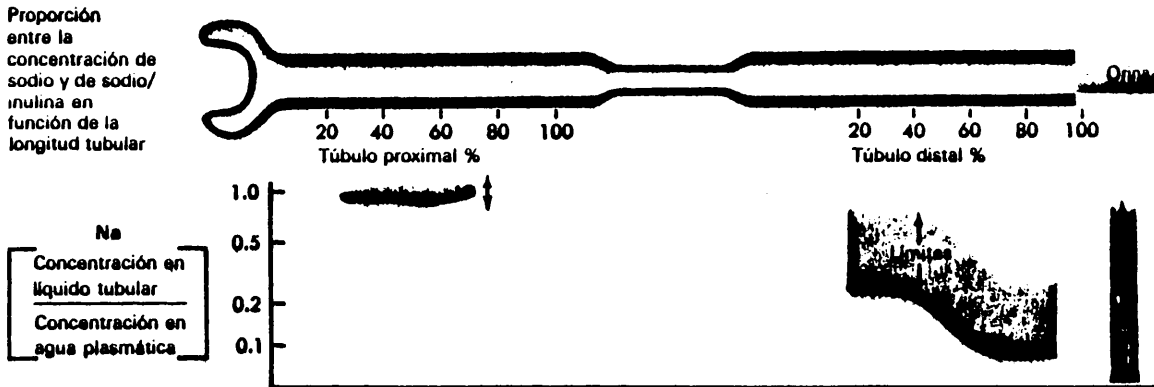
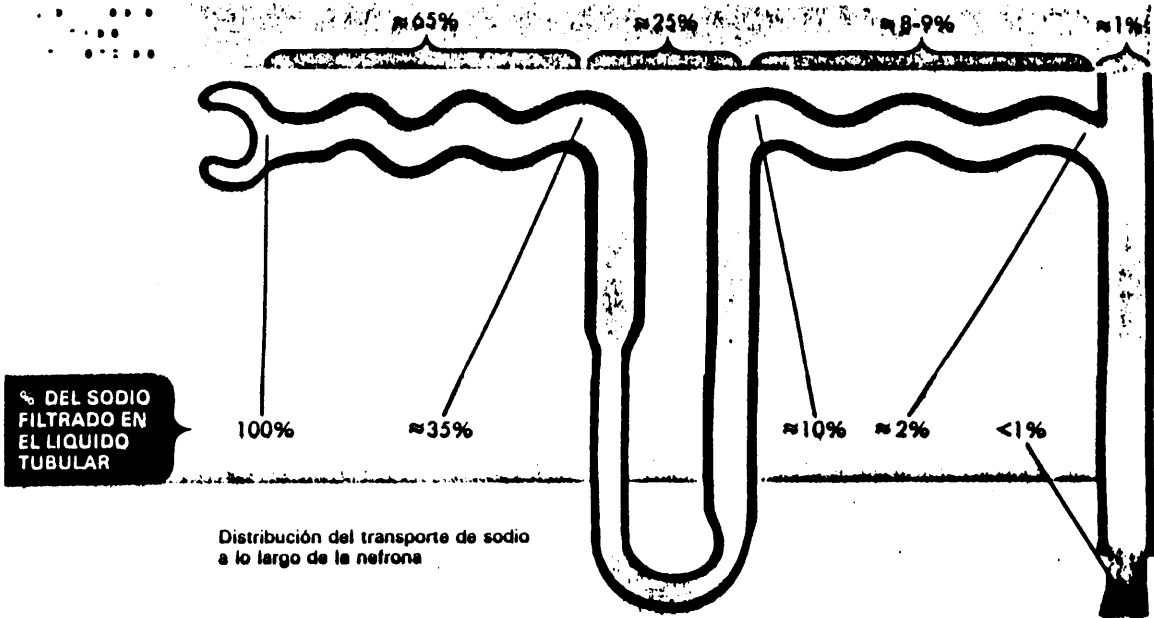
Por encima de la Tm
La concentración de glucosa en plasma, y en consecuencia en el filtrado glomerular, excede la capacidad resorbtiva tubular; la glucosa aparece en la orina



F. Netter M.D.
© CIBA

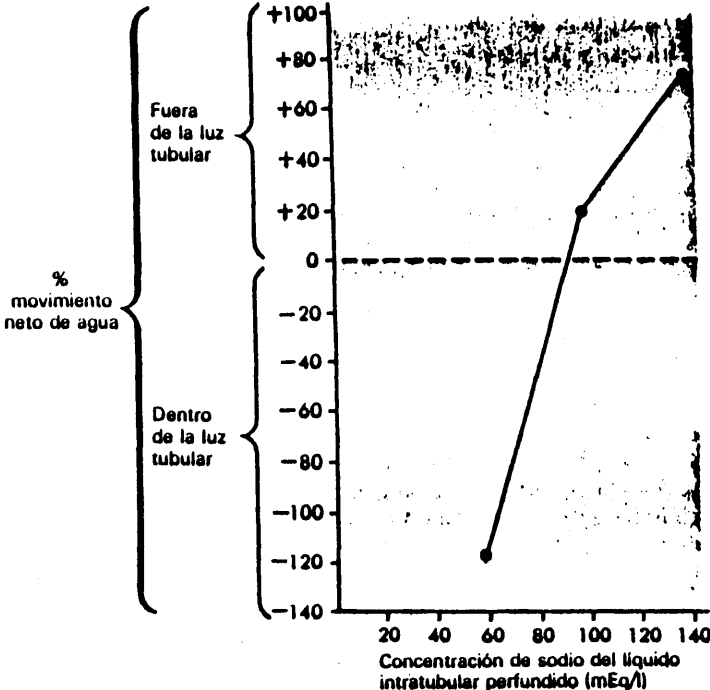
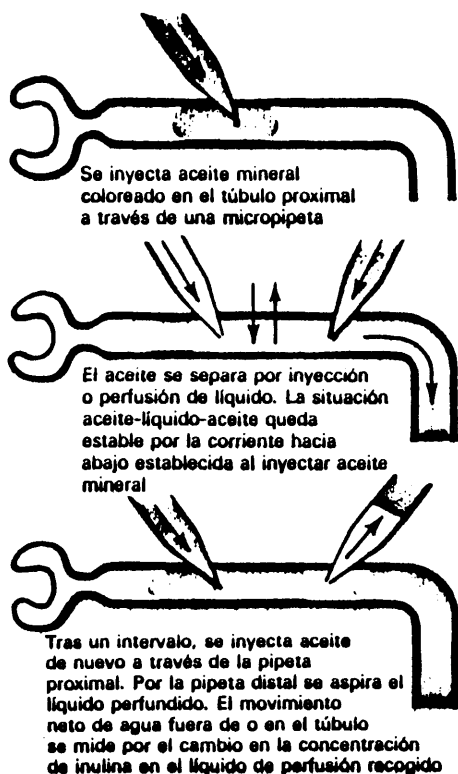
Transporte máximo. Tm.-

Otro parámetro característico de la función excretora del riñón es el transporte máximo Tm, definido como la capacidad máxima del riñón para reabsorber un material determinado.

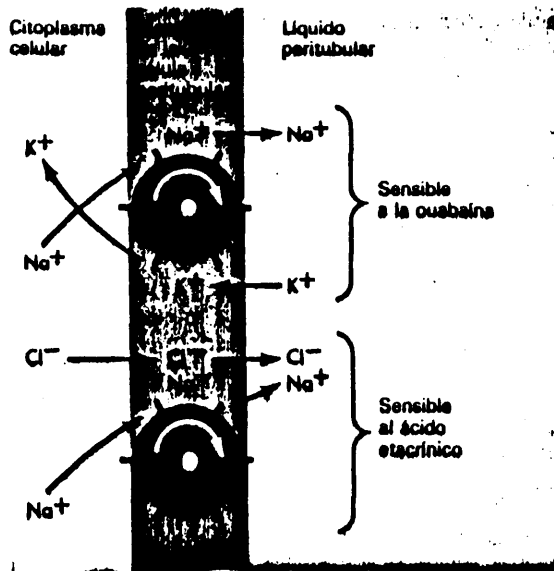
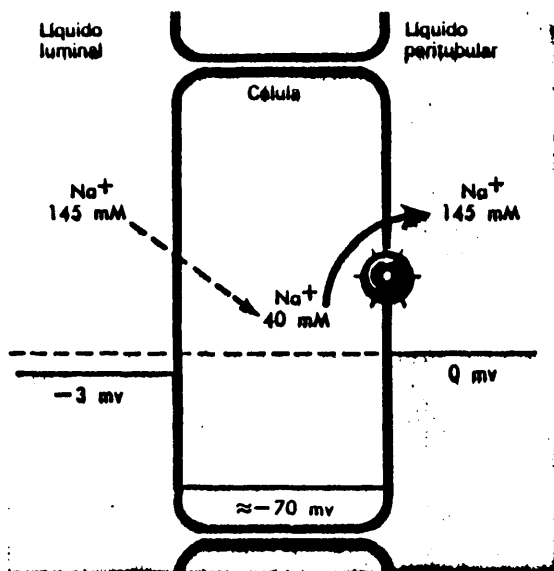


F. Netter M.D.
©CIBA

* Sodio, cloruro y agua: alrededor del 75 % del sodio, cloro y agua contenidos - en el filtrado glomerular se reabsorben en los túbulos proximales por un proce_ so activó en el cual los iones de sodio son eliminados selectivamente de este_ líquido tubular; los aniones se mueven en forma pasiva, de acuerdo, con el gra_ diente eléctrico establecido por la transferencia del ión sodio y el agua se - mueve, pasiva e isoosmoticamente, con los solutos.- De esta forma, alrededor - de 30 ml. de filtrado abandonan los túbulos proximales por minuto.



F. Netter
© CIBA



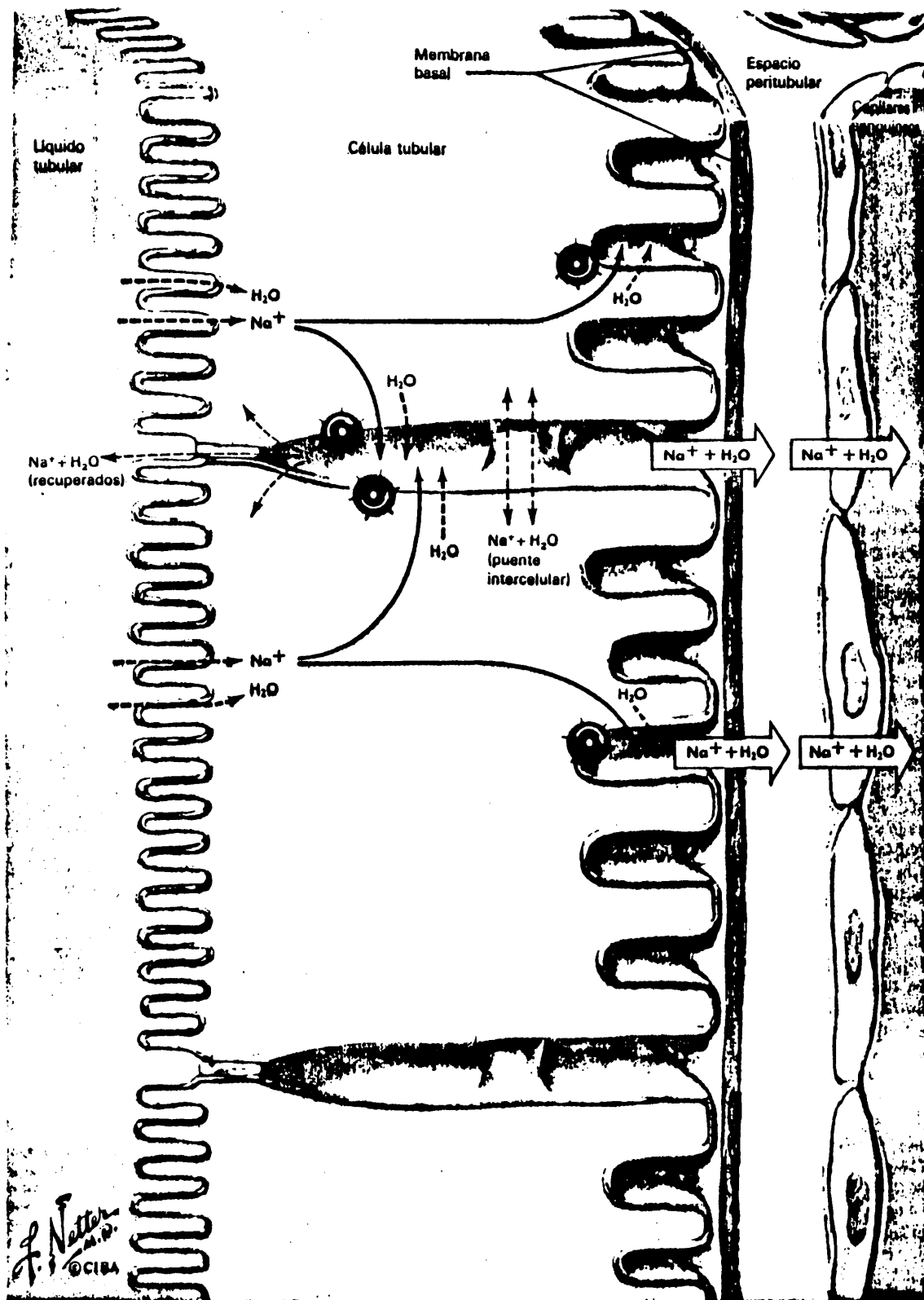
Los iones de sodio entran en la célula tubular por un movimiento a través de la membrana luminal de la célula, dirección favorecida por un gradiente de concentración y de potenciales eléctricos, pero son activamente transportados fuera de la célula por la membrana celular peritubular en contra de un gradiente de concentración y de potenciales eléctricos.

Dos tipos de bomba de sodio operan en la membrana celular peritubular: uno de ellos extrae sodio en intercambio con potasio; este mecanismo puede ser bloqueado por los glucósidos cardíacos (ouabaina). En el otro tipo, no se verifica un intercambio de potasio sino que el cloro se transporta pasivamente con el sodio para mantener la electroneutralidad; este mecanismo puede bloquearse por el ácido etacrínico.

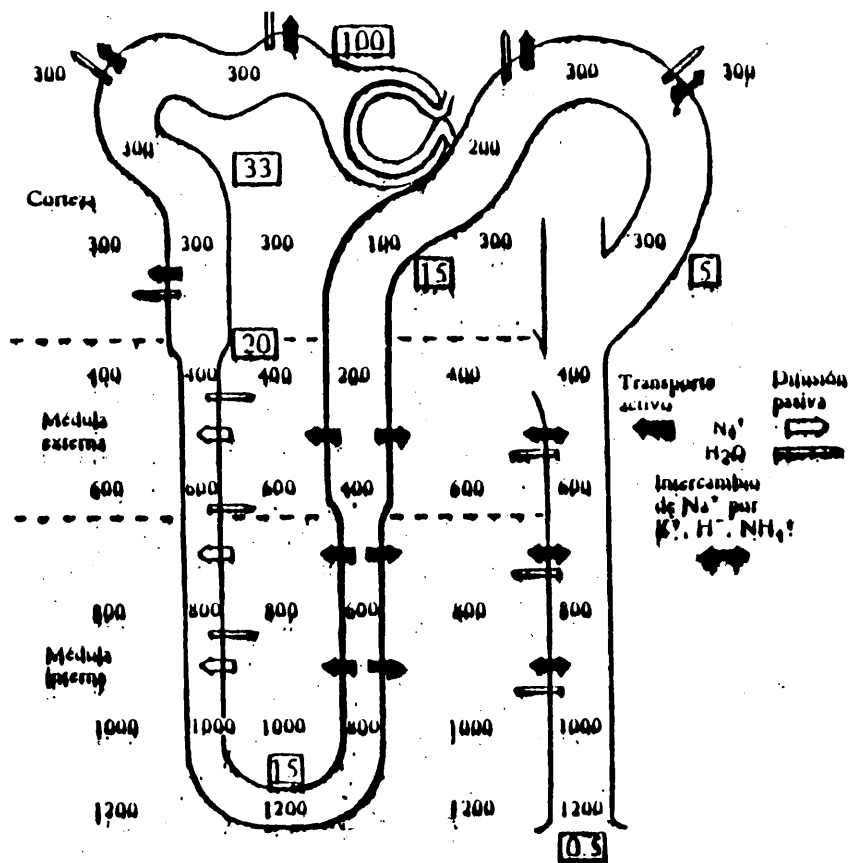
El consiguiente ajuste facultativo del volumen y la osmolaridad de la orina es posible gracias a:

- 1).- La existencia de una bomba de sodio, tanto en las células del asa de Henle como en las porciones distales del túbulo y el conducto colector.
- 2).- El control de la permeabilidad al agua en las porciones distales de los túbulos y los conductos colectores, ejercida por la hormona vasopresina.
- 3).- La organización del riñón.

En la rama ascendente del asa de Henle que presenta forma de horquilla, actúa una bomba de sodio orientada hacia el exterior, mientras las mismas células son relativamente impermeables al agua.



El cloruro puede moverse pasivamente en función del gradiente electroquímico, así como ser transportado en forma activa.- Este movimiento de electrolitos establece un gradiente entre el líquido situado en el interior de la rama ascendente del asa y el fluido intersticial que le rodea cuyo valor es de unos 200 mosmol.- Este efecto se ve amplificado cuando el líquido pasa a la rama descendente, permeable al agua, y consigue establecer el equilibrio osmótico con el mismo compartimento intersticial, para lo cual debe aumentarse la osmolaridad del líquido que ocupa ahora esta rama ascendente.- Cuando el líquido se desplaza a lo largo del túbulo distal, se registra una pérdida de agua para establecer el equilibrio osmótico.- El sodio debe de ser eliminado durante todo el trayecto que ocupa el túbulo distal por medio de un proceso activo, cuya velocidad está regulada por la hormona adrenocortical aldosterona.- La secreción de aldosterona aumenta cuando el sodio necesita ser conservado.



Intercambios activos y pasivos del agua y los iones en la nefrona durante la elaboración de la orina hipertónica. Las concentraciones en la orina tubular y en el líquido peritubular están expresados en miliosmoles por litro; los números mayores, en recuadro, representan los porcentajes estimados del filtrado glomerular que se mantienen en el túbulo a cada nivel.- La experiencia reciente indica que el ión cloruro es transportado de forma activa por la rama ascendente del asa de Henle.- (Recogido de: R.F. Pitts, " Physiology of the Kidney and Body Fluids", 3 d. ed., pág. 134, Year Booke Medical Publishers, Inc. Chicago, 1974.).

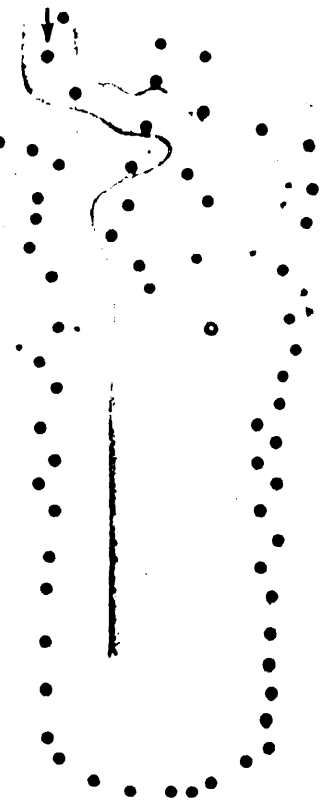
Cuando la concentración de sodio absoluta en plasma se encuentra por debajo de lo normal y puede dar lugar a la eliminación de casi todo el ión sodio contenido en la supuesta orina, se debe a que la secreción de aldosterona está aumentada; este proceso regular es muy pequeño para el caso de elevadas concentraciones de sodio-plasmático.

Cuando el líquido atraviesa los conductos colectores debe recorrer de nuevo una superficie que presenta una mayor osmolaridad en el tejido que lo rodea. El epitelio de los conductos colectores es casi totalmente impermeable al ión sodio, mientras que la permeabilidad de este tejido al agua está regulada por la hormona vasopresina. En ausencia de esta última, el conducto es relativamente impermeable al agua; el filtrado contenido en el mismo no es capaz de equilibrarse con el medio que le rodea y se excreta una orina muy diluída.- Con cantidades crecientes de vasopresina se producen aumentos de la permeabilidad para el agua hasta que cuando se alcanza una actividad total, el filtrado se equilibra y osmoticamente con el medio hipertónico que le rodea, proceso que ocurre antes de que pase a los grandes túbulos colectores.- La vasopresina ejerce efectos similares sobre la permeabilidad al agua que presenta la vejiga de sapo; la hormona estimula la formación de AMP_c , el cual, incluso en ausencia de la hormona, puede también provocar un aumento similar de la permeabilidad al agua.

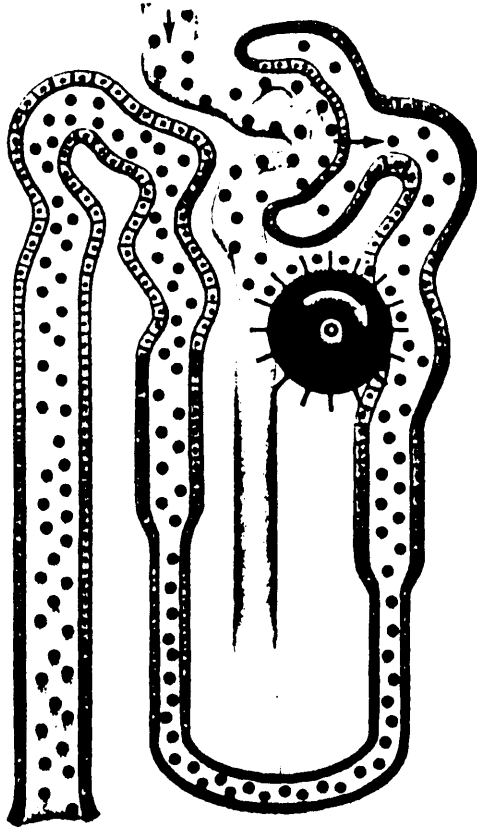
Evidentemente no es posible formar una orina más concentrada que la que presenta el líquido contenido en el fondo del asa de Henle.

En el riñón se sintetiza un tercer grupo de factores, las prostaglandinas, que ejercen un efecto marcado sobre la excreción renal de sodio y agua.

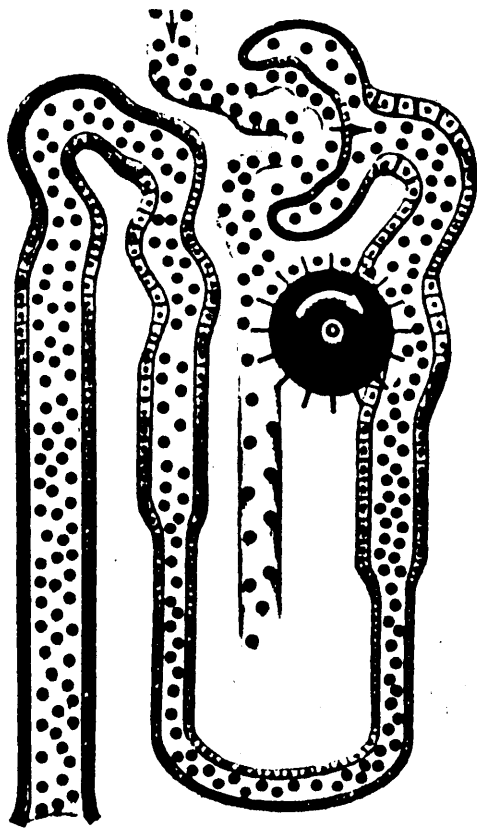
Tanto la prostaglandina A_2 como la E_2 producen una marcada natriuresis y diuresis tanto en el perro como en seres humanos, cuando se administran por infusión intravenosa en los mismos.- Este efecto se ha atribuído a una redistribución de la sangre en el riñón como desde la corteza a la médula, lo cual produce como consecuencia un efecto inhibitor sobre la reabsorción del ión sodio.



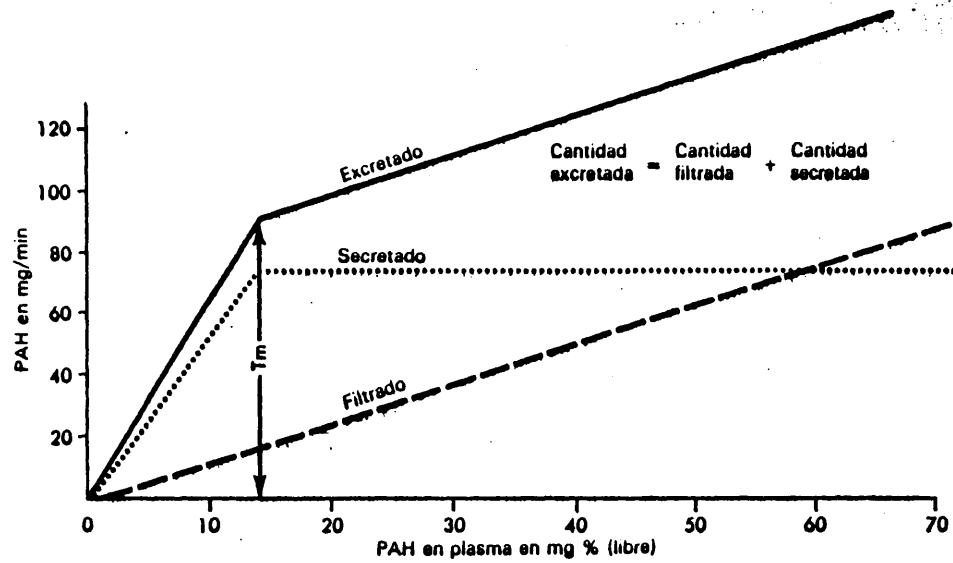
Por debajo de la Tm concentración de PAH en plasma menor que la capacidad secretora del túbulo; el plasma que pasa avés del tejido renal funcionando es te depurado de PAH.



En la Tm La concentración de PAH en plasma es justo lo suficiente para saturar la capacidad secretora del túbulo



Por encima de la Tm La concentración de PAH en plasma excede de la capacidad secretora del túbulo; el plasma que pasa a través del tejido renal funcionando no es totalmente depurado del PAH.



F. Netter
© CIBA

Potasio .

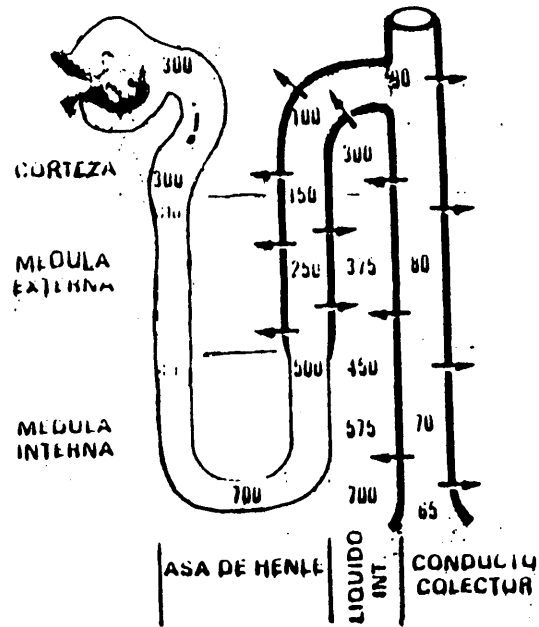
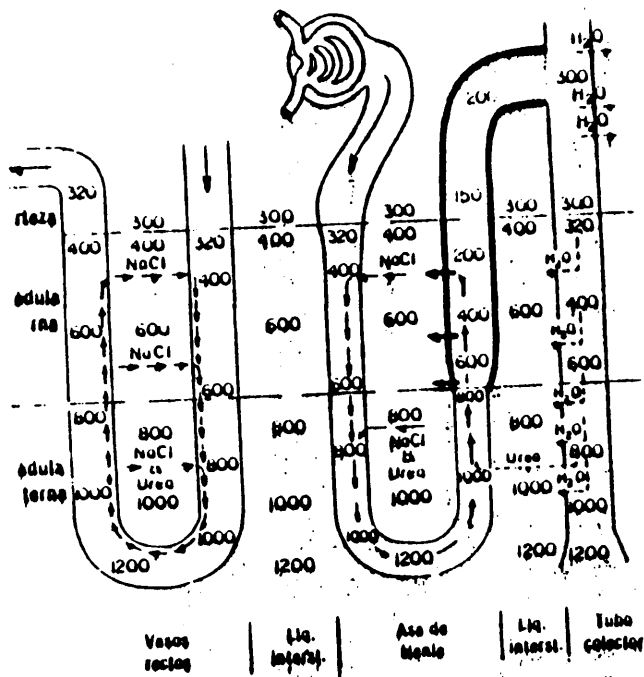
Los mecanismos renales que actúan en la excreción de potasio previenen eficazmente la retención del mismo y protegen al organismo de una hiperkalemia.- Sin embargo, incluso con una dieta libre de potasio, los adultos normales pueden excretar de 20 a 30 mEq/día, aunque esta cantidad puede derivarse de los 750 mEq filtrados por el glomérulo diariamente, el potasio se elimina, principalmente, cuando el filtrado atraviesa los túbulos proximales y la mayor parte del potasio contenido en la orina se segrega en los túbulos distales.- La insistencia de un mecanismo secretor lo sugiere el hecho de que el aclaramiento renal para el potasio puede ser mayor que el de la inulina.

Mientras parece probable que la reabsorción a nivel proximal es una forma de transporte activo específico, la secreción del potasio en el túbulo distal se realiza a través de un mecanismo de intercambio por sodio.- Solamente cuando la reabsorción del sodio está alterada, como ocurre en una insuficiencia corticoadrenal, desciende la secreción de potasio; en esta situación puede producirse una hiperkalemia.- De este hecho parece deducirse que dicho mecanismo de intercambio representa uno de los aspectos del proceso reabsortivo para el sodio, a nivel del túbulo distal, controlado por la aldosterona.- El desarrollo normal de este mecanismo asegura la excreción de unos 25 mEq de potasio diarios, incluso cuando no se ha ingerido nada de potasio en la dieta o cuando existe una concentración de potasio plasmática disminuida.- Una reabsorción de sodio exagerada debida hiperactividad corticoadrenal da lugar a una excreción de potasio aumentada, que se acompaña de un descenso importante en el potasio corporal.

Creatinina..

La concentración urinaria de creatinina es generalmente unas 70 veces mayor que la plasmática. En el hombre, la creatinina se excreta por un proceso de filtración glomerular y, en menor grado, por un mecanismo de secreción activa tubular.-- Sin embargo, cuando se administra creatinina parenteralmente y se mantiene un nivel plasmático elevado de la misma, el -- aclaramiento renal de la creatinina se aproxima al de la inujina.

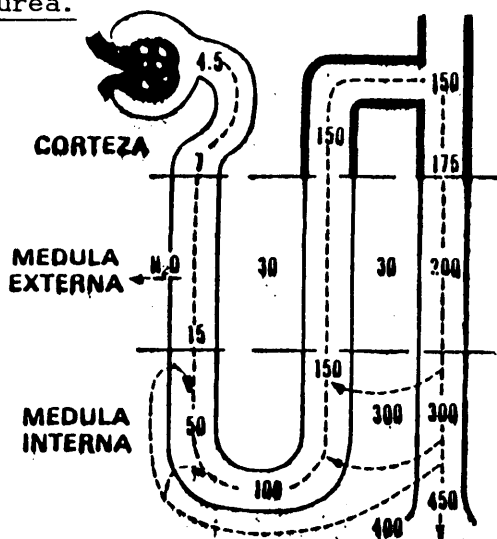
Mecanismos de concentración del riñón.



Mecanismo de contracorriente para concentrar la orina. (Los valores numéricos son en miliosmoles por litro).- Transporte de iones de cloruro y sodio (y también en menor grado de iones de potasio, calcio y magnesio) hacia afuera de la porción gruesa del asa de Henle al líquido intersticial-medular externo.

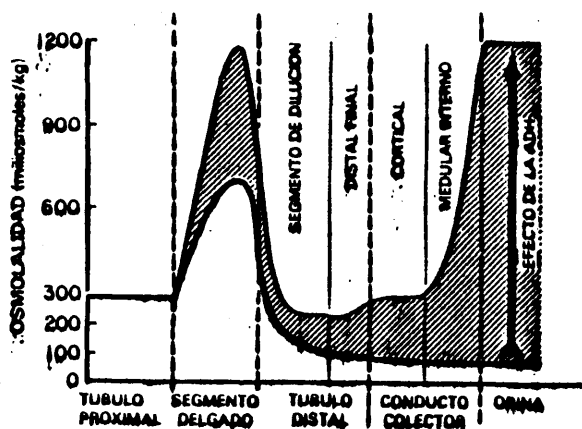
Mecanismo renal para la formación de orina diluida.- Las paredes oscuras de las porciones distales del sistema tubular indican que estas zonas de los túbulos son relativamente impermeables a la resorción de agua en ausencia de hormona antidiurética. Las flechas llenas indican procesos activos para la absorción de la mayor parte de los solutos, además de los productos urinarios de deshecho. (Los valores numéricos son en miliosmoles por litro).

Efecto del grado de concentración de la orina en el índice de excreción de urea.



Recirculación de la urea absorbida del conducto colector que pasa hacia el asa de Henle, a través del túbulo distal y finalmente regresa al conducto colector. (Los valores numéricos son en miliosmolalidades de urea durante la antidiuresis -- causada por la presencia de grandes cantidades de hormona antiurética).

Resumen de los cambios de concentración osmolal en los diversos segmentos de los túbulos.



Cambios en la osmolalidad del líquido tubular cuando circula por la nefrona.

Naturaleza y composición de la orina.

Ya que la velocidad de formación de la orina y la composición de la misma están sometidas a variaciones diurnas y, además, a las influencias de la actividad muscular, los procesos digestivos e, incluso a fenómenos emocionales, las comparaciones entre muestras de orina se realizan generalmente examinando las orinas recolectadas en un periodo de 24 horas.

Cuadro de valores: composición media de orina de 24 horas de un adulto normal

| <u>Componente</u> | | <u>Cantidad</u> | <u>U/P.</u> |
|----------------------|-----------------|--|-------------|
| Sodio | 2-4 gr. | 100-200 mEq. | 0,8 - 1,5 |
| Potasio | 1,5-2,0 gr. | 50- 70 mEq. | 10 - 15 |
| Magnesio | 0,1 - 0,2 gr. | 8- 16 mEq. | -- |
| Calcio | 0,1 - 0,3 gr. | 2,5 - 7,5 mEq. | -- |
| Hierro | 0,2 mgr. | -- | -- |
| Amonio | 0,4 - 1,0 gN. | 40 - 75 mEq. | -- |
| N ⁺ | -- | 4×10^{-8} - 4×10^{-6} mEq/l. | 1- 100 |
| Acido úrico ... | 0,08 - 0,2 gN. | -- | 20 |
| Aminoácidos.... | 0,08 - 0,15 gN. | -- | -- |
| Acido hipúrico.. | 0,04 - 0,08 gN. | -- | -- |
| Cloruro | -- | 100 - 250 mEq. | 0,8 - 2 |
| Bicarbonato | -- | 0,50 mEq. | 0 - 2 |
| Fosfato | 0,7 - 1,6 gP. | 20 - 50 mmol | 25 |
| Sulfato inorgánico | 0,6 - 1,8 gS | 40 - 120 mEq. | 50 |
| Sulfato orgánico | 0,06 - 0,2 gS. | -- | -- |
| Urea | 6 - 18 gN. | -- | -- |
| Creatinina | 0,3 - 0,8 gN. | -- | 35 |
| Péptidos | 0,3 - 0,7 gN. | -- | 70 |

U/P : Relación entre las concentraciones urinaria y plasmática.

Volumen.-

En los adultos normales, el volumen de orina eliminado durante 24 horas oscila entre 600 y 1.500 ml/día. Una excreción mayor que el último valor indica, generalmente, la presencia de una alteración metabólica, por ejemplo, diabetes mellitus o insípida, nefritis, etc.. El volumen de orina depende del líquido ingerido desde el exterior y aumenta por la incorporación de grandes volúmenes de líquidos por la ingestión de café o de té, los cuales contienen metilxantinas, o por la de etanol, que suprime la liberación de hormona antidiurética. En las primeras etapas de una alteración renal, diabetes mellitus, etc., se presenta una situación de nicturia. Esta se define como la pérdida de más de 500 ml. de orina con una densidad por debajo de 1.018, durante un periodo nocturno de 12 horas. Posteriormente, en el curso de una alteración renal, y cuando la función del riñón llega a estar más seriamente afectada, cesa la nicturia; los volúmenes de orina pueden llegar a estar notablemente disminuidos (oliguria) y, en la etapa final de la alteración renal se produce un bloqueo total de la excreción urinaria (anuria).- La oliguria se produce también como consecuencia de deshidratación, insuficiencia cardíaca o fiebre.

Color.

La orina es usualmente de color ambar, el principal pigmento es el urocromo, un compuesto de urobilina o urobilinógeno y un péptido de estructura desconocida. Otros pigmentos que pueden estar presentes incluyen la uroeritrina (se cree que deriva del metabolismo de la melanina), la uroporfirina (normalmente presente en cantidades mínimas) y otros numerosos pigmentos que se encuentran en cantidades trazas, tales como la riboflavina. Con el tiempo, la orina usualmente se oscurece, probablemente como resultado de la oxidación del urobilinógeno.

Una orina anormalmente oscura se debe, generalmente, a la excreción de bilirrubina, La bilirrubina aparece en ictericias del tipo directo de van den Bergh. Estas incluyen todos los casos de ictericia obstructiva, así como la mayoría de los tipos de ictericia intrahepática.- Una orina más oscura de lo normal puede también indicar la presencia de porfirinas en cantidades anormales o de ácido homogentísico, el cual se oxida dando lugar a un polímero oscuro cuando una orina que es ligeramente alcalina permanece en contacto con el aire. La excreción de "uroroseína" está relacionada con la ingestión de compuestos indólicos.

Sedimentos normales.

La orina reciente es ordinariamente clara. Después de un tiempo, se separa ocasionalmente un material floculento, este generalmente se compone de nucleoproteínas o mucoproteínas junto con algunas células epiteliales procedentes del revestimiento del tracto genitourinario. Si la orina es alcalina, puede precipitar también una mezcla de fosfato cálcico y fosfato amónico magnésico (fosfato triple) y, ocasionalmente, exolatos y uratos, que se disuelven por acidificación de la orina. El ácido úrico puede precipitar a partir de orina acidificada.

Concentración total de solutos.

La operación combinada de los distintos mecanismos descritos previamente permite la elaboración de una orina de osmolaridad variable entre 50 a 1.400 mosm/Kg., comparada con la plasmática de 285 mosm/l. Los riñones de los adolescentes son a veces menos eficientes, produciendo una orina de 100 a 800 mosm/l. Cuando la osmolaridad de la orina excede a la del plasma, la diferencia entre sus osmolaridades representa la cantidad de soluto aclarado sin pérdida de un equivalente de agua.

Cuando la osmolaridad es menor que la del plasma, se puede calcular el aclaramiento libre de agua. Así, una muestra de orina de 24 horas de exactamente 2 l. con 100 mosm/l., representa un aclaramiento de 1,43 l. de agua libre durante este periodo. En general la osmolaridad, y por tanto, la densidad específica varía inversamente con el volumen de la orina, siendo la osmolaridad más baja la que presentan aquellas personas que producen una diabetes insípida incontrolada.

El pH. de la orina.

El pH. de la orina puede variar entre 4,6 y 8,0 pero debido a la naturaleza generalmente ácida de los elementos de la dieta, valores de pH. entre 5,5 y 6,5 son normales. El carácter ácido de la dieta media se debe al ácido sulfúrico producido en el metabolismo de los aminoácidos que contienen sulfuro, al ácido fosfórico de los ácidos nucleicos, las fosfoproteínas y los fosfoglicéridos, y a la absorción intestinal de aniones que, en la dieta, están asociados con cationes que no son realmente absorbibles, por ejemplo, el ión calcio o el ión magnesio. Así la leche produce una ceniza alcalina por combustión in vitro. Sin embargo, in vivo la mayoría del calcio no se absorbe en el intestino, mientras que los aniones de los ácidos minerales de la leche se absorben; individuos alimentados con una dieta exclusivamente láctea excretan una orina alcalina. Una expresión más significativa del grado en el que el riñón ha segregado H^+ se obtiene por determinación de la acidez titulable más el amoniaco; la titulación se hace a pH 7,4. La excreción diaria para individuos normales varía de 15 a 20 mEq/día de ácido titulable y de 30 a 75 mEq/día de ión sodio; en acidosis severas esta puede subir hasta 200 y 400 mEq./día, respectivamente, mientras que en alcalosis la orina puede no contener prácticamente amoniaco y el pH puede tener un valor superior a 7,4.

Aniones de la orina.

El ión cloro constituye normalmente el principal anión de la orina, y la cantidad excretada es aproximadamente igual a la cantidad que ha sido ingerida. En dietas pobres en sal, el ión cloro puede desaparecer casi completamente de la orina; así pacientes que están sometidos a una dieta, rica en arroz, para el tratamiento de la hipertensión pueden excretar el equivalente de solamente 150 mgr. de sal por día. Cantidades incluso más pequeñas pueden encontrarse en orinas de pacientes que han sufrido vómitos continuos. No pueden establecerse límites de excreción máxima de ión cloro por orina durante un día, pero la concentración máxima que puede obtenerse en la misma es de unos 340 mEq/l.

Practicamente todo el fósforo de la orina está presente como ortofosfato.- La cantidad excretada varía con la dieta ingerida. Puesto que la cantidad de fosfato absorbido en el intestino raramente excede el 70 % del ingerido, los estudios del balance del mismo, deben incluir la estimación del fosfato fecal. La excreción urinaria de fosfato puede incrementarse en acidosis, alcalosis, e hiperparatiroidismo primario y secundario. Puede observarse excreción disminuida de fosfato como resultado de una lesión renal, durante la gestación, debido a las necesidades de fosfato por el feto, o en una diarrea a causa de la disminución en la absorción intestinal. Los pacientes que reciben infusiones de glucosa o insulina también presentan un descenso temporal en la excreción de fosfato, puesto que la concentración de fosfato plasmático es más baja en estas circunstancias.

Comparativamente se ingiere poco $\text{SO}_4^{=}$. Sin embargo, alrededor del 80 % de azufre total está presente en la orina como ión sulfato y la cantidad presente depende de la ingestión previa de sulfuro, siendo los aminoácidos componentes de las proteínas, los que contienen la mayor parte de sulfuro, además, una apreciable cantidad de ión sulfuro esterificado está presente como oligosacáridos y como esteres sulfato de compuestos fenólicos, así como se encuentran también pequeñas cantidades de sulfuro inorgánico.

Cationes de la orina.

Puesto que el sodio y el potasio son los cationes mayoritarios de la dieta, ellos son también los cationes mayoritarios en la orina. La excreción total de sodio varía normalmente entre 2,0 y 4,0 gr./día; la del potasio está alrededor de 1,5 a 2,0 gr. por día. Personas que ingieren dietas sin sodio pueden excretar una cantidad tan pequeña de sodio como de 50 mg./día. La excreción de potasio, raramente, desciende por debajo de 1,0 gr./día. No pueden establecerse excreciones máximas diarias de ninguno de estos cationes, pero la concentración máxima de sodio urinario es aproximadamente de 340 mEq./l, y la de potasio es de alrededor de 200 mEq/l. Estas concentraciones pueden lograrse solamente después de la administración de grandes cantidades de soluciones hipertónicas.

La excreción diaria de calcio y magnesio por la orina varía entre 0,1 y 0,3 gr. Puesto que el tracto gastrointestinal es el principal medio excretor de estos cationes cuando los niveles sanguíneos de los mismos son normales, la cantidad de calcio o magnesio excretada en orina cada día no constituye una medida de las cantidades de estos elementos contenidos en la dieta. Cuando se superan los niveles del umbral para los mismos estos iones son rápidamente excretados por la orina.

El ión amonio puede variar entre unas cantidades practicamente nulas en alcalosis y otras superiores a 5 gr. de nitrógeno amoniacal por día en acidosis severas.- La cantidad excretada generalmente varia entre 0,5 y 1,0 gr. (35 a 70 mEq/día).

Constituyentes orgánicos de la orina normal.

Urea.- La excreción de urea es una función directa del nitrógeno total ingerido y, en dietas medias, puede variar desde 12 a 36 gr. por día para un adulto de 70 kg. Puesto que la excreción de otros componentes nitrogenados contenidos en la orina no varia de forma tan acusada con la incorporación de nitrógeno, el nitrógeno uréico constituye el 90 % del nitrógeno total excretado por un individuo que consume 25 gr. de nitrógeno total en la dieta, pero solamente el 60 % de nitrógeno total urinario para un individuo que ingiere únicamente 5 gr. de nitrógeno total.

Acido úrico.- Un adulto normal excreta 0,7 gr. de ácido úrico/día. La excreción de ácido úrico en raras ocasiones desciende por debajo de 0,5 a 0,6 gr. incluso en el caso de dietas sin purinas, pero puede aumentarse a más de 1,0 gr./día por la ingestión de dietas ricas en nucleoproteínas, tales como carnes con alto contenido en glándulas. Puede observarse una excreción aumentada de ácido úrico en respuesta a la administración de aspirina, esteroides, corticoadrenales o probenecid.

Debido a su insolubilidad, el ácido úrico y sus sales pueden precipitar en una muestra de orina conservada o pueden formar cálculos en el tracto urinario inferior.

Creatinina y Creatina.-

La cantidad de creatinina excretada varía de unas personas a otras pero para cada una de ellas la cantidad eliminada diariamente es casi constante. Esto permite un control sencillo basado en la recogida de orina durante 24 horas consecutivas.- La excreción urinaria de creatinina está relacionada directamente con la masa muscular del individuo. Esta relación viene expresada por el cociente de creatinina en mg. de creatinina excretados durante 24 horas por kg. de peso corporal. El coeficiente oscila entre 18 y 32 para los hombres y entre 10 y 25 para las mujeres; presenta un valor bajo en personas obesas y asténicas y alto en personas con gran desarrollo de la musculatura y de estatura media.

La excreción de creatina se produce de forma más regular en los adolescentes que en los adultos. Las mujeres pueden excretar más creatina y menos creatinina que los hombres, aunque la excreción de esta última sustancia en las mujeres es, generalmente, del mismo valor relativo que en los hombres, en relación a su masa muscular. La excreción de creatina aumenta en el embarazo y en el periodo inmediatamente posterior al parto. En el músculo debilitado a causa de un prolongado balance de nitrógeno negativo, la excreción de creatina aumenta y la de creatinina disminuye, de forma que la excreción total para las dos permanece aproximadamente constante. Este hecho puede comprobarse, por ejemplo, en ayuno prolongado, diabetes, hipertiroidismo y fiebre. Aquellas alteraciones caracterizadas principalmente por una disminución en la de creatinina, tal como ocurre en las distintas formas de distrofia muscular. La administración de grandes cantidades de creatina proporciona tan solo pequeños aumentos de la creatinina urinaria, puesto que la mayoría de la creatinina se elimina sin sufrir ningún cambio. Por otro lado, la creatinina administrada aparece de forma cuantitativa en la orina.

El ácido hipúrico (benzoil-glicina) deriva su nombre de haber sido encontrado por primera vez en la orina de equinos. La excreción normal de ácido benzóico se encuentra presente en los alimentos naturales, especialmente en frutas y verduras, y se utiliza como conservante en varios preparados alimenticios, ya que el ácido hipúrico se forma en el hígado la velocidad de excreción para el ácido hipúrico después de administrar ácido benzóico puede utilizarse como test de funcionalidad hepática.

La presencia de Indicán en la orina se produce como resultado de la acción bacteriana sobre el triptófano en el intestino - la cual conduce a la formación del indol que es absorbido y oxidado en el hígado a indoxilo. Este se esterifica con el ión sulfato en el hígado y se excreta como sal potásica en una cantidad que oscila entre 5 a 25 mg./día. Una excreción aumentada puede aparecer en una situación de aclorhidria debido a una menor acción bactericida del jugo gástrico, y en la obstrucción intestinal, ileo paralítico a una ictericia obstructiva.

El urobilinógeno es el precursor del pigmento urinario normal y habitualmente se encuentra presente en pequeñas cantidades en la orina. Se identifica en la misma con el reactivo de Ehrlich, con el cual reacciona dando lugar a un pigmento de color rojo. La orina normal a dilución 1:20 presenta un color detectable a simple vista en presencia de este reactivo. La orina sin diluir puede no dar una reacción visible a la obstrucción biliar, mientras que se encuentran grandes cantidades de urobilinógeno en las enfermedades hemolíticas.

Los glucosidurónidos, glucósidos del ácido glucurónico, son componentes normales de la orina, ya que muchos compuestos producidos en el metabolismo, o administrados desde el exterior, son excretados de esta forma en su mayor parte.

Además de estos componentes urinarios, se encuentran también - presentes habitualmente pequeñas cantidades de otras substancias. Estas incluyen cantidades trazas de elementos en forma iónica como cobre, zinc, cobalto, fluor, manganeso, iodo, mercurio y plomo.

Entre los compuestos orgánicos eliminados en pequeñas cantidades se encuentran las vitaminas solubles en agua; las hormonas peptídicas de la hipófisis, la gonadotropina coriónica en la orina de embarazadas y otras hormonas de las distintas glándulas endocrinas, así como sus productos metabólicos.

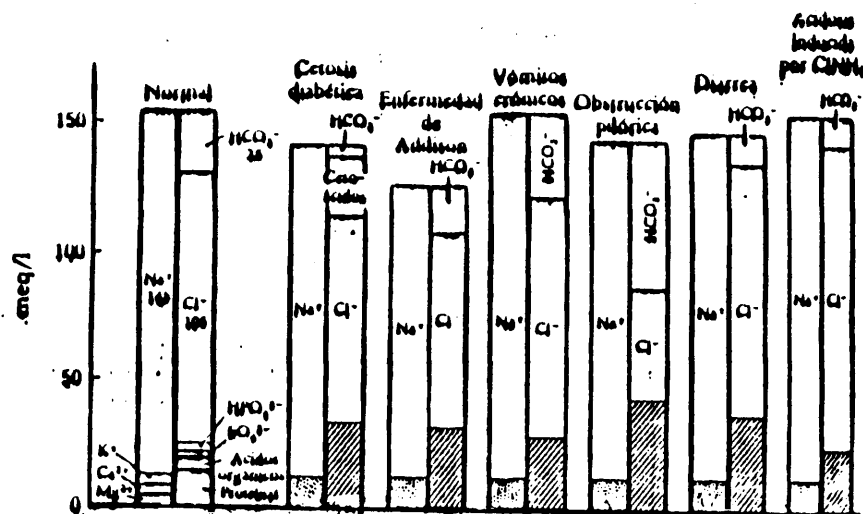
Metabolismo de electrolitos y del agua.

Los esteroides adrenales tienen una influencia reguladora en este metabolismo, particularmente, en relación a la concentración del sodio y del potasio en los fluidos extracelulares. Tanto la aldosterona como la desoxicorticosterona dan lugar a una reabsorción incrementada de sodio, cloruro y bicarbonato en los túbulos distales de los riñones, y en las glándulas sudoríparas, glándulas salivares y mucosa gastrointestinal. Por tanto, concentraciones excesivas de cualquiera de estos esteroides -- produce elevación de la concentración de sodio extracelular y expansión del volumen extracelular y concentración de bicarbonato con el decrecimiento de la concentración de potasio y de cloruro en el suero. La retención de sodio es el resultado de un intercambio del potasio intracelular por el sodio extracelular, con excreción del potasio. Ocurre la movilización del sodio del tejido conectivo a los compartimentos extracelulares. El incremento del volumen extracelular está acompañado de una elevación de la presión sanguínea. El descenso de la concentración de potasio del suero por los esteroides corticales conduce a efectos tóxicos sobre el músculo cardíaco, con cambios característicos del E.C.G.; la elevación de la concentración de sodio extracelular causa un decrecimiento de la excitabilidad del tejido cerebral.

Otros electrolitos, por ejemplo, el calcio, pueden aparecer en la orina en concentraciones superiores a las normales después de la administración de esteroides adrenales.- La pérdida aumentada de calcio, a partir del hueso, se debe al retardo en la síntesis de proteínas; la osteoporosis es el resultado del decrecimiento de la formación del hueso. El calcio que en otras circunstancias podría depositarse en el osteoide se excreta en la orina.

En contraste con los efectos anteriores de cantidades excesivas de esteroides adrenales, un suplemento inadecuado de estas hormonas, es decir, corticalismo hipoadrenal, da lugar a una falta de reabsorción del sodio por el túbulo renal, con el consecuente incremento en la excreción de sodio, cloruro y agua, y disminución del volumen del plasma. El sodio también entra en los tejidos. La concentración de potasio del suero y en el medio tisular se eleva debido a la excreción disminuida de este catión por el riñón. La reducción en el volumen extracelular, hemoconcentración, e incremento de la viscosidad de la sangre contribuyen al decrecimiento del impulso cardiaco y a la hipotensión.

La acidosis metabólica se desarrolla en insuficiencias adrenocorticales no tratadas. Esta acidosis tiene un origen renal y extrarenal. En el riñón la secreción de hidrogeniones e iones amonio por el túbulo renal se empeora. Bajo condiciones de carga ácida, la respuesta renal es inadecuada y la acidificación de la orina subóptima. Con la elevación de la concentración de potasio del suero hay una subida del bicarbonato en las células, pasan hidrogeniones de las células hacia el fluido extracelular y consecuente acidosis.



* Composición del líquido extracelular en varios estados patológicos. (Adaptado de: J.L. Gamble, "Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluids", 5th ed., Harvard University Press, Cambridge, Mass, 1.950).

La pérdida del sodio extracelular en deficiencia adrenocortical se refleja en efectos indeseables sobre otros tejidos. Por ejemplo la bajada del sodio extracelular del tejido cerebral está acompañada por una excitabilidad marcada en este tejido. Se han descrito alteraciones en el E.E.G. en enfermedad de Addison en el hombre. La hiperkalemia ejerce efectos deletéreos sobre el músculo cardiaco reflejados en cambios en el E.C.G.; desde luego, este estado frecuentemente termina en parada cardiaca -- con el corazón en diástole.

En insuficiencia adrenocortical, con pérdida de fluido a través del riñón y de crecimiento del volumen plasmático, la presión sanguínea disminuye, como resultado de la reducción de la circulación a través de los riñones y falta adrenal. En consecuencia la concentración de urea, la concentración de calcio, la concentración de fósforo inorgánico se elevan. También se retarda la excreción del agua ingerida y la incorporación excesiva de agua puede originar una "intoxicación acuosa".

Biosíntesis de las hormonas neurohipofisarias.

Se forman a partir de polipéptidos precursores denominados neurofisinas (p.m: 12.000). Estos últimos se forman, a su vez, a partir de una proteína de mayor peso molecular (p.m.:20.000) que se sintetiza en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Las neurohipofisinas y los péptidos relacionados, incluyendo las hormonas neurohipofisarias se forman a partir de precursores mayores durante el transporte a la neurohipófisis.- La neurohipofisina II está asociada, principalmente, con la vasopresina.

Secreción de las hormonas neurohipofisarias.-

La liberación de la vasopresina es estimulada por una variedad de estímulos neurogénicos, temor, trauma y estados emocionales. La inhibición de la liberación de la vasopresina puede también observarse como consecuencia de la actividad del sistema nervioso central, producción excesiva de epinefrina.

Osmorreceptores específicos, altamente sensibles en el núcleo hipotalámico, responsables de la producción y secreción de la vasopresina, influyen en la velocidad de secreción de esta hormona mediante respuesta a cambios, tan pequeños como del 2 %, en la presión osmótica de la sangre que atraviesa el seno carotídeo. La velocidad disminuye o incrementa con el hipo o la hipertonicidad, respectivamente. También se han propuesto "receptores de volumen" o barorreceptores, como factores reguladores que influyen en la liberación de la vasopresina. Este concepto podría explicar el hecho de que la hemorragia es uno de los estímulos más potentes conocidos de la liberación de la vasopresina.

La concentración de vasopresina en plasma incrementa la insuficiencia adrenocortical. No está claro, sin embargo, si es un -- efecto directo de la eliminación de las hormonas esteroideas so bre un mecanismo que controla la liberación de la vasopresina o de la reducción del volumen y presión de la sangre que tiene lu gar en la insuficiencia adrenal. En condiciones de tensión aguda en la insuficiencia adrenal, grandes dosis de glucocorticoides- adrenales pueden inhibir o impedir la liberación de vasopresina.

La infusión de angiotensina en perros origina un incremento en la concentración de vasopresina en plasma sin alteraciones en la presión sanguínea o en concentraciones de sodio. La infusión de renina produce alteraciones en los niveles sanguíneos de vaso-- presina similares a las que se producen con angiotensina. El re ceptor para la acción de la angiotensina se localiza en el ce re bro en íntima proximidad al núcleo paraventricular, un lugar de síntesis de vasopresina.

Acciones de la vasopresina.-

Las subsiguientes acciones de esta hormona es aparentemente modulada por reacciones que se originan por el estímulo de la ade linato ciclasa unida a la membrana.

Acciones:

- a) Circulatoria o presora: se debe a la vasoconstricción en las arteriolas periféricas y capilares. Hay una con stric ción de las arterias coronarias y pulmonares, pero una - dilatación de los vasos cerebrales y renales. Este últi- mo efecto se debe a la subida en la presión del sistema- sanguíneo.

- b) Antidiurética: ejerce un acusado efecto sobre los riñones acelerando la velocidad de reabsorción de agua desde la parte inicial a la distal de los túbulos renales sinuosos y los conductos colectores, que origina la excreción de orina que contiene concentraciones incrementadas de sodio, cloro, cloruro, fósforo inorgánico y nitrógeno total. La filtración glomerular no está afectada aparentemente; aunque el volumen de orina es menor, puede excretarse más ión cloruro por unidad de tiempo. En los seres humanos una cantidad tan pequeña como 0,1 microgramo de vasopresina produce un efecto antidiurético máximo; la vida media de la hormona es de 12 minutos -- aproximadamente, debido a la rápida inactivación en la sangre y a la excreción por el riñón.

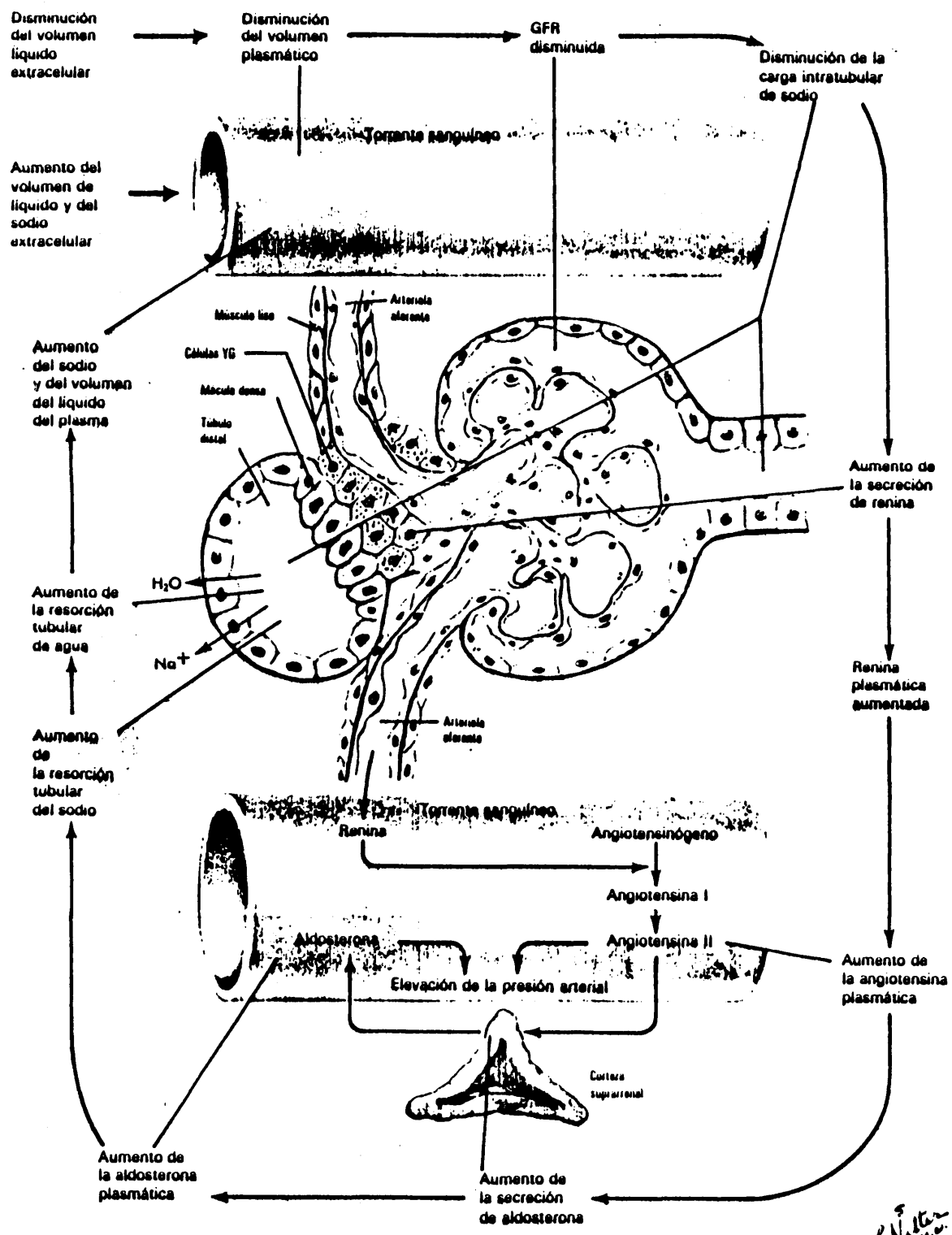
La secreción de vasopresina aumenta cuando sube la presión osmótica del plasma, por ejemplo, en la deshidratación o ingesta incrementada de sal. El mecanismo de acción de la vasopresina en el conducto colector renal -- puede postularse como sigue:

- 1.- Interacción hormona-receptor y activación de la adelinato ciclasa en la superficie celular contraluminal (basal o lateral).
- 2.- Translocación del AMP_c , así producido a la membrana celular luminal (apical).
- 3.- Activación de la protein-quinasa ligada a membrana luminal.
- 4.- Fosforilación incrementada de uno o más componentes de la membrana luminal, con su incremento en su permeabilidad.

La función antidiurética de la vasopresina en seres humanos se observa en la diabetes insípida. Se caracteriza -- por la excreción de orina de baja densidad (1.002 a 1.006) y baja concentración de ión cloro. Hasta 4 a 5 l. de orina (poliuria) puede ser eliminado por día, y se han referido volúmenes mayores a los anteriores. El paciente muestra una correspondiente ingesta de líquidos incrementada y una sed acusada (polidipsia). Esta situación se controla por la administración de vasopresina.

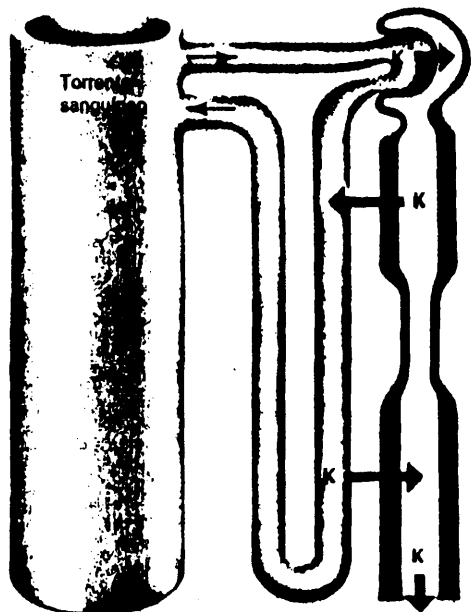
La diabetes insípida se origina por trastornos en el hipotálamo y su control de la función neurohipofisaria; la sección del tronco hipofisario o la destrucción del núcleo supraóptico en animales de experimentación, produce atrofia de la neurohipófisis y diabetes insípida.

- c) Sobre el compartimento: la lisina vasopresina inyectada subcutáneamente a ratas, afectó algunos aspectos del proceso de la memoria, como se reflejó en una pérdida retrasada de la anulación activa de la reacción. La administración de arginina vasopresina a ratones atenuada una amnesia experimental inducida por la inyección intracerebral de puromicina. Debe recordarse que otros péptidos de origen neural, por ejemplo, la somatostatina, el inhibidor hipotalámico de la secreción de somatotropina por la adenohipófisis también produce marcados efectos sobre la conducta en animales de experimentación (2).

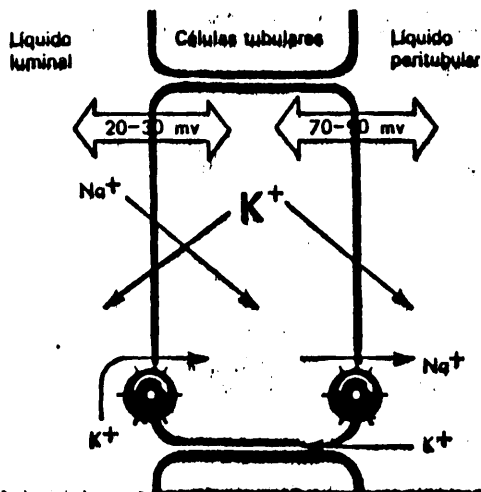


F. Netter
© CIBA

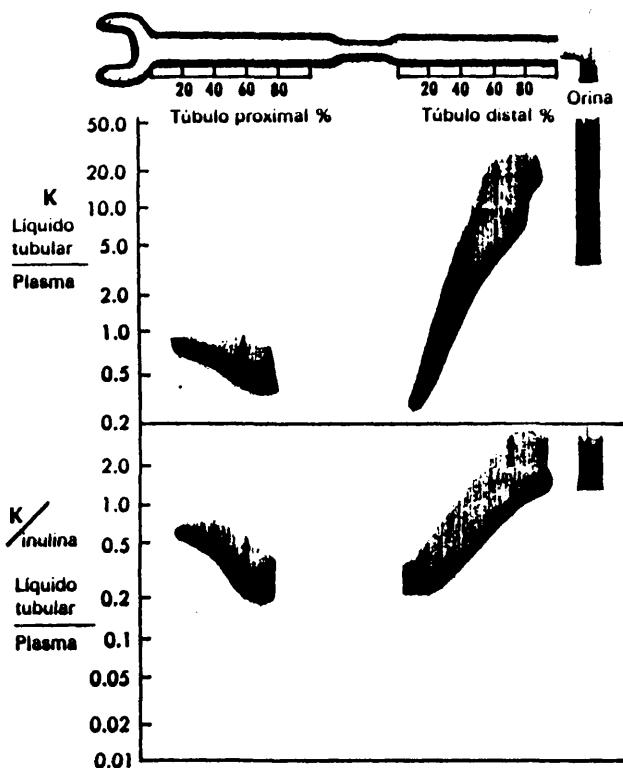
* Sistema renina-angiotensina.



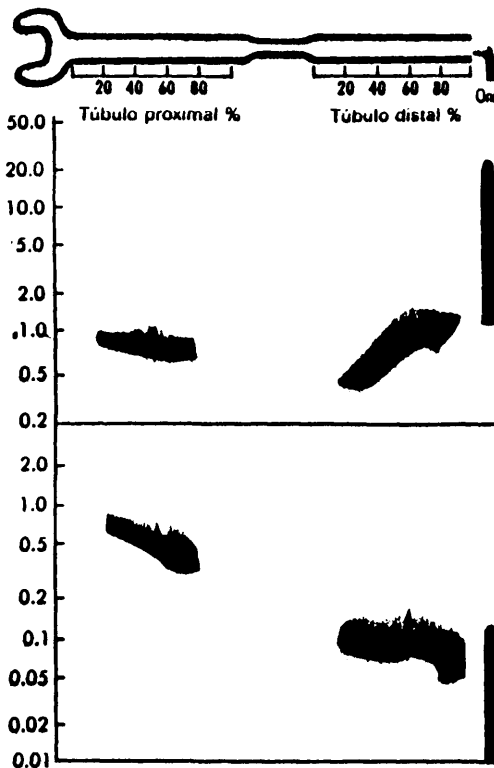
La mayor parte del potasio filtrado es resorbido en el túbulo proximal. La mayoría del potasio que aparece en la orina es secretado por el túbulo distal



Las células del túbulo distal mantienen una elevada concentración intracelular de potasio en virtud del mecanismo de intercambio $Na^+ - K^+$: la excreción neta de potasio está determinada por 1) la tasa de actividad de captación a través de la membrana celular peritubular, y 2) la diferencia entre el movimiento pasivo en la luz, un gradiente de potencial electroquímico, y la resorción activa a través de la membrana luminal de la célula



La proporción entre la concentración de potasio y la concentración de potasio/inulina está en función de la longitud de los túbulos de los animales con K elevado y Na bajo en la dieta (además sulfato y diclorfenamida)



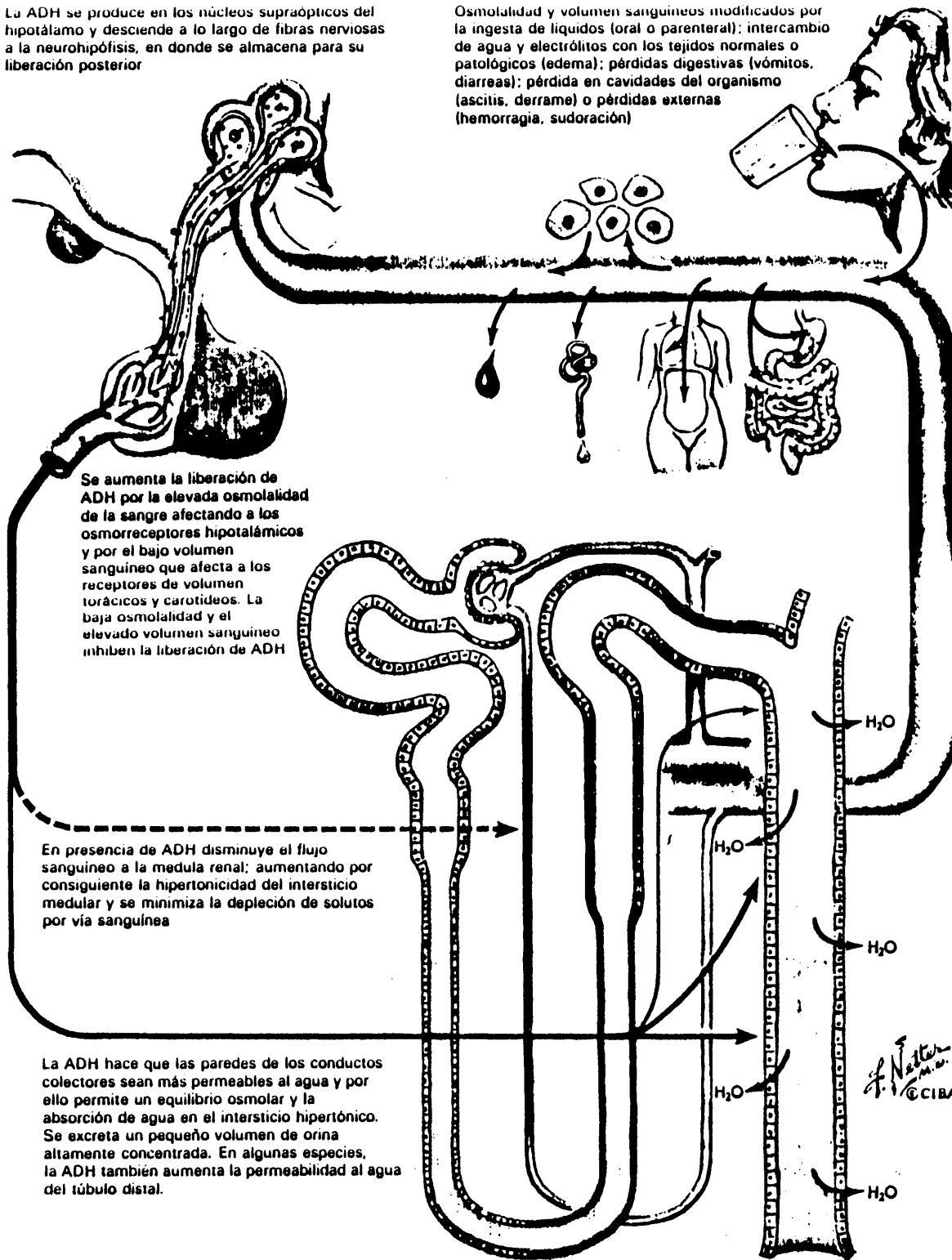
La proporción entre la concentración de potasio y de potasio/inulina está en función de la longitud de los túbulos de los animales con dieta pobre en potasio.

* Resorción y secreción del potasio a lo largo de la nefrona.-

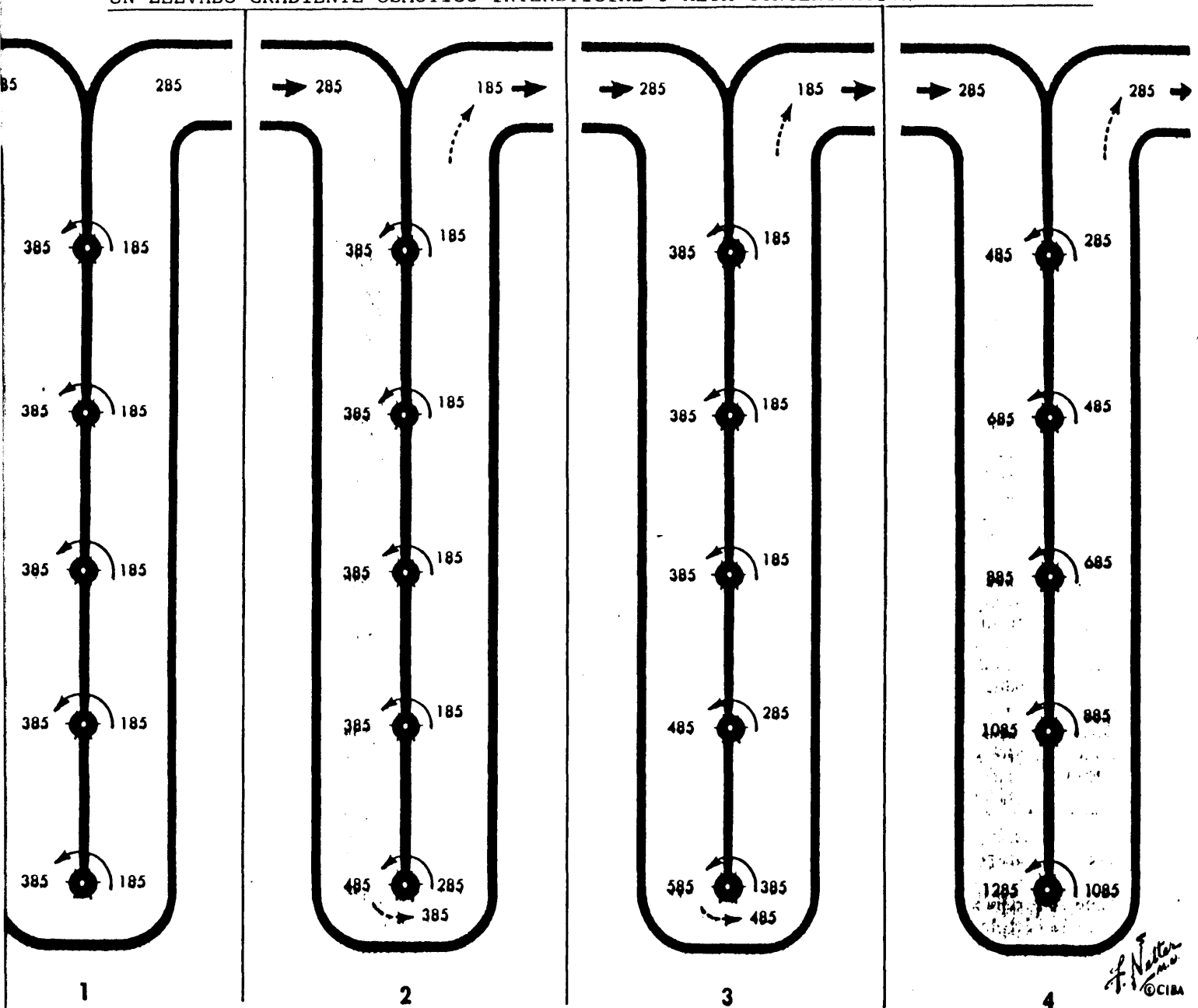
F. Netter M.D.
© CIBA

La ADH se produce en los núcleos supraópticos del hipotálamo y desciende a lo largo de fibras nerviosas a la neurohipófisis, en donde se almacena para su liberación posterior

Osmolalidad y volumen sanguíneos modificados por la ingesta de líquidos (oral o parenteral); intercambio de agua y electrólitos con los tejidos normales o patológicos (edema); pérdidas digestivas (vómitos, diarreas); pérdida en cavidades del organismo (ascitis, derrame) o pérdidas externas (hemorragia, sudoración)

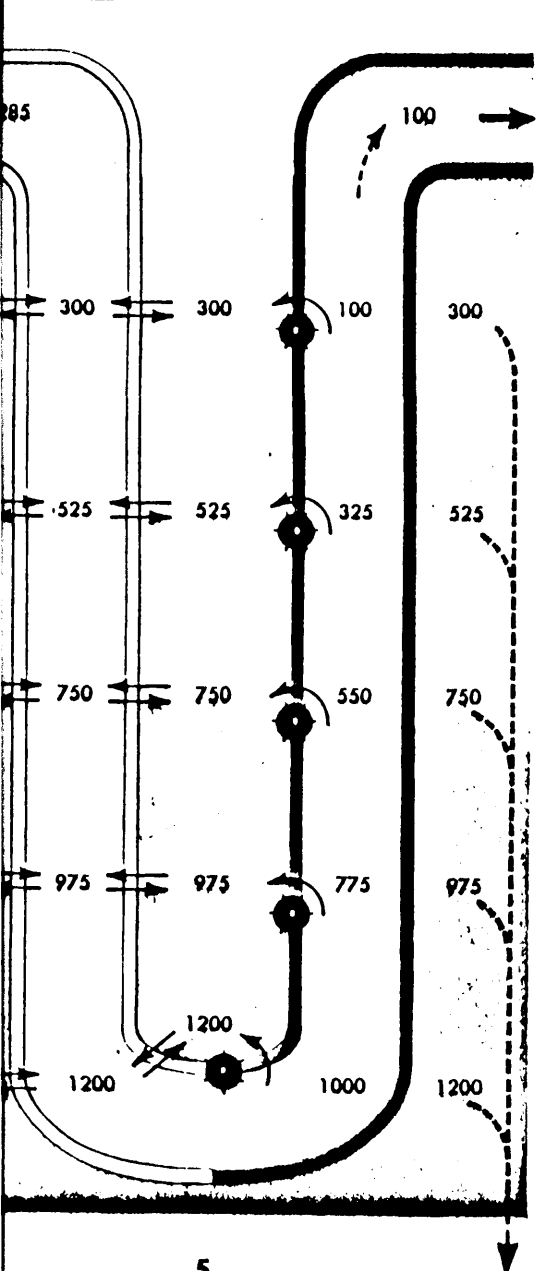


- * Los cambios en la osmolaridad y volumen sanguíneos controlan la liberación de ADH.
- * La expansión del volumen, inhibe la liberación de ADH.
- * De manera indirecta, la ADH aumenta los hechos que suceden en el asa de Henle, aparentemente por dos mecanismos interrelacionados: 1) el flujo sanguíneo a través de los vasos rectos de la médula renal disminuye en presencia de ADH. 2) La ADH aumenta la permeabilidad de los túbulos colectores al agua.

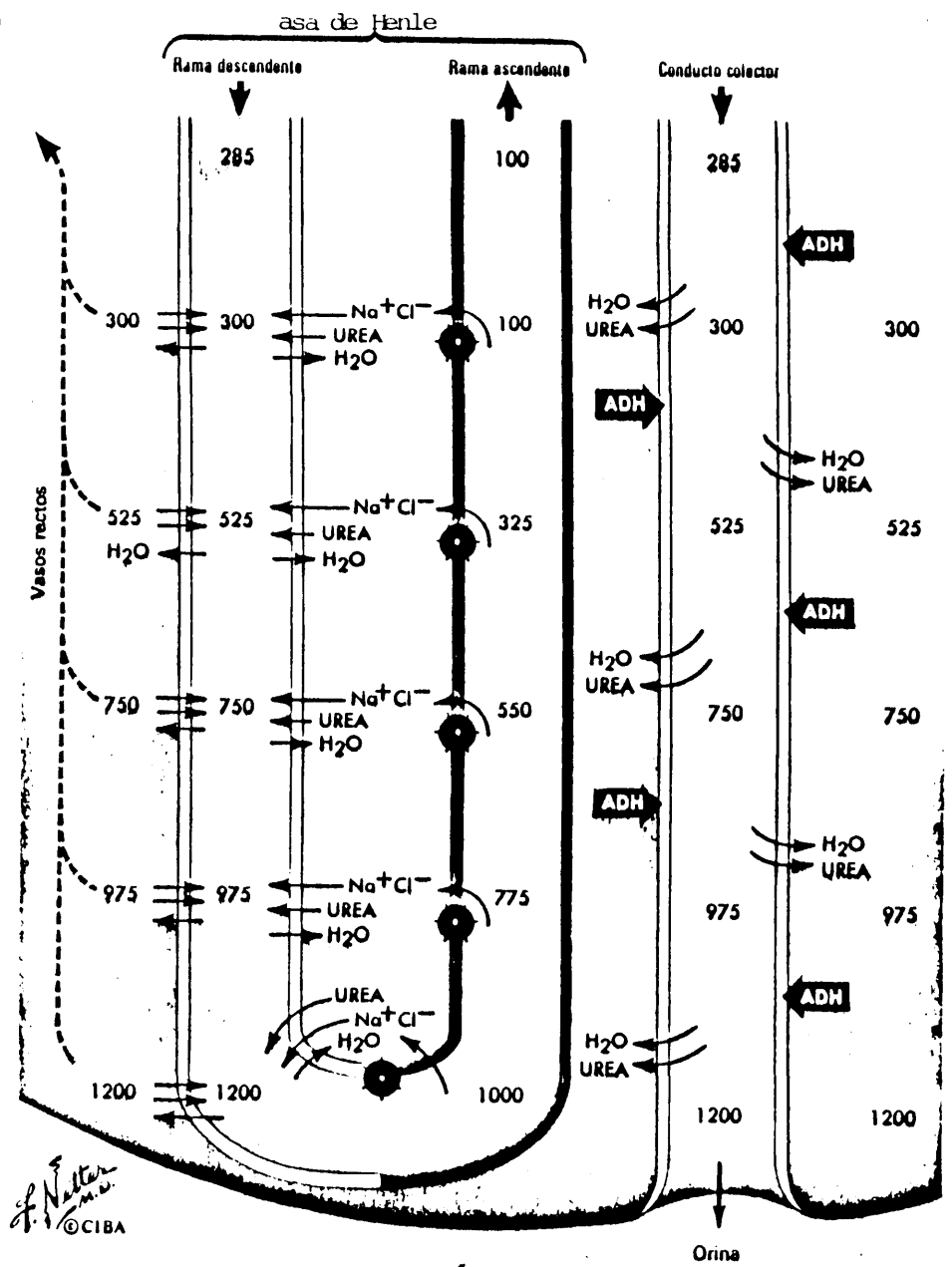


* Mecanismo de contracorriente.- Dos procesos:

- multiplicación en contracorriente en los vasos sanguíneos de la médula renal.
- multiplicación en contracorriente en los vasos rectos.



5



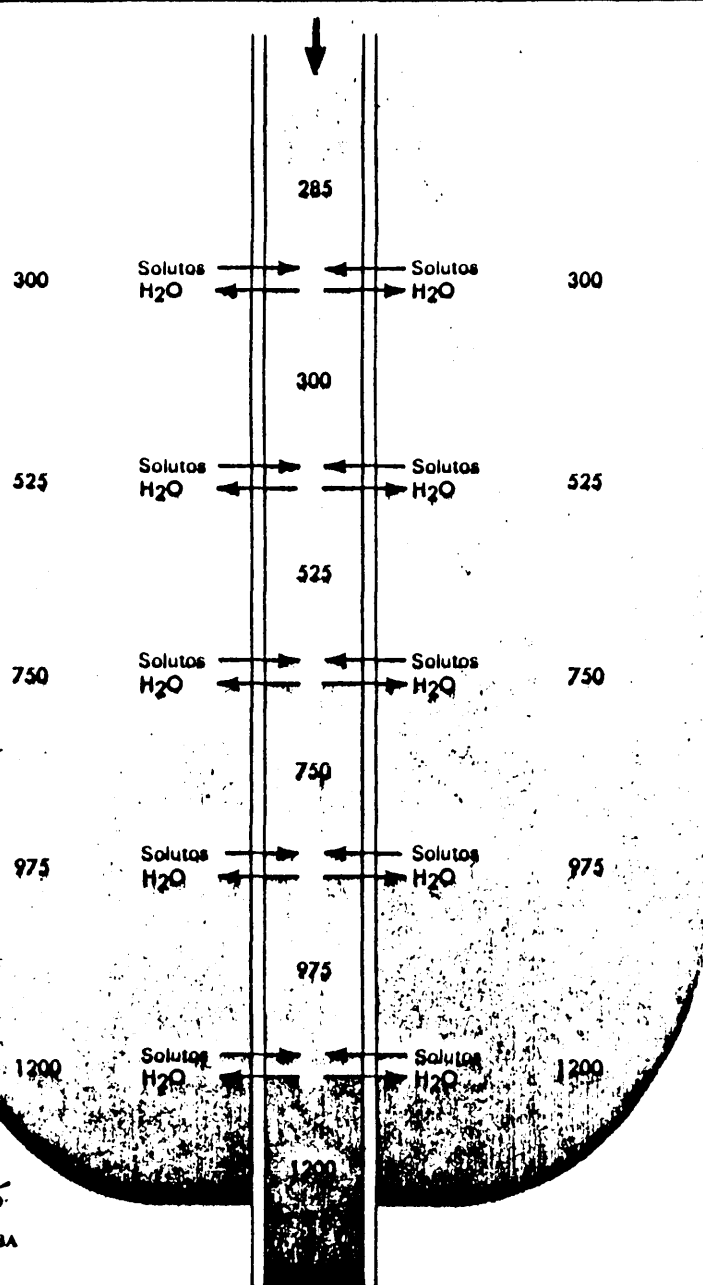
6

Orina

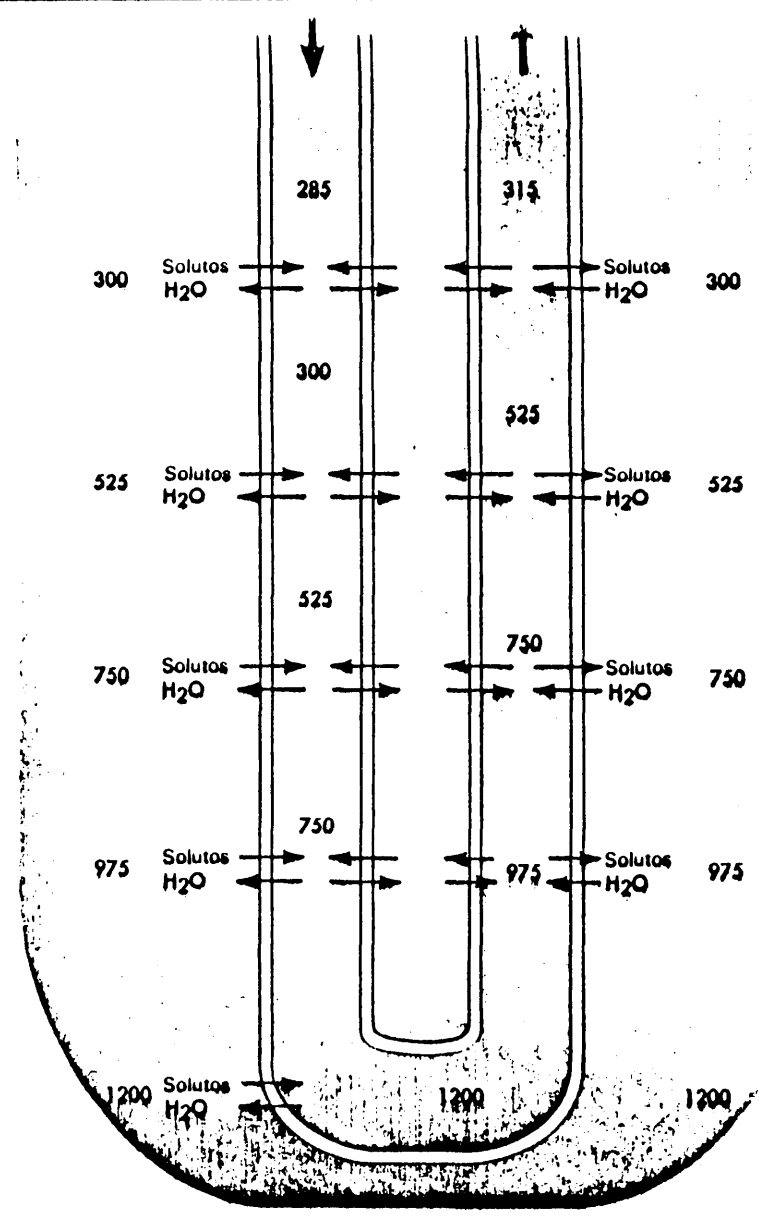
* Mecanismo de contracorriente.- Dos procesos:

- multiplicación en contracorriente de los vasos sanguíneos de la medula renal.
- multiplicación en contracorriente en los vasos rectos.

MODELOS PARA DEMOSTRAR EL PRINCIPIO DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO EN CONTRACORRIENTE DE LOS VASOS RECTOS PARA MINIMIZAR LAS PERDIDAS DEL GRADIENTE MEDULAR OSMOTICO

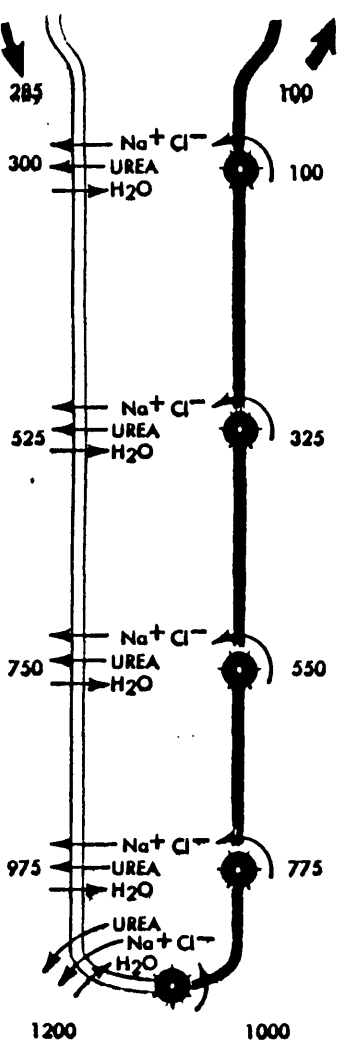


1

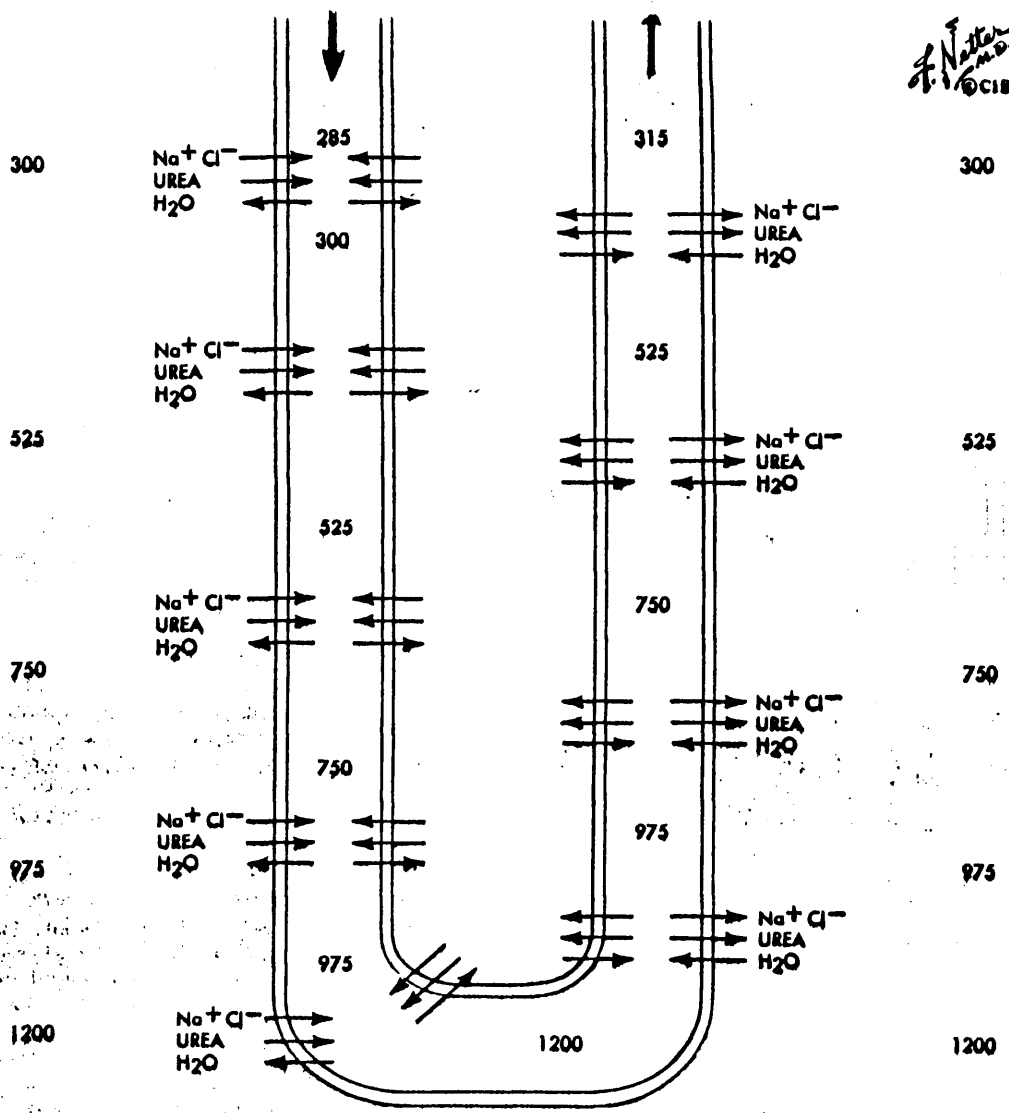


2

* Difusión en contracorriente (intercambio)



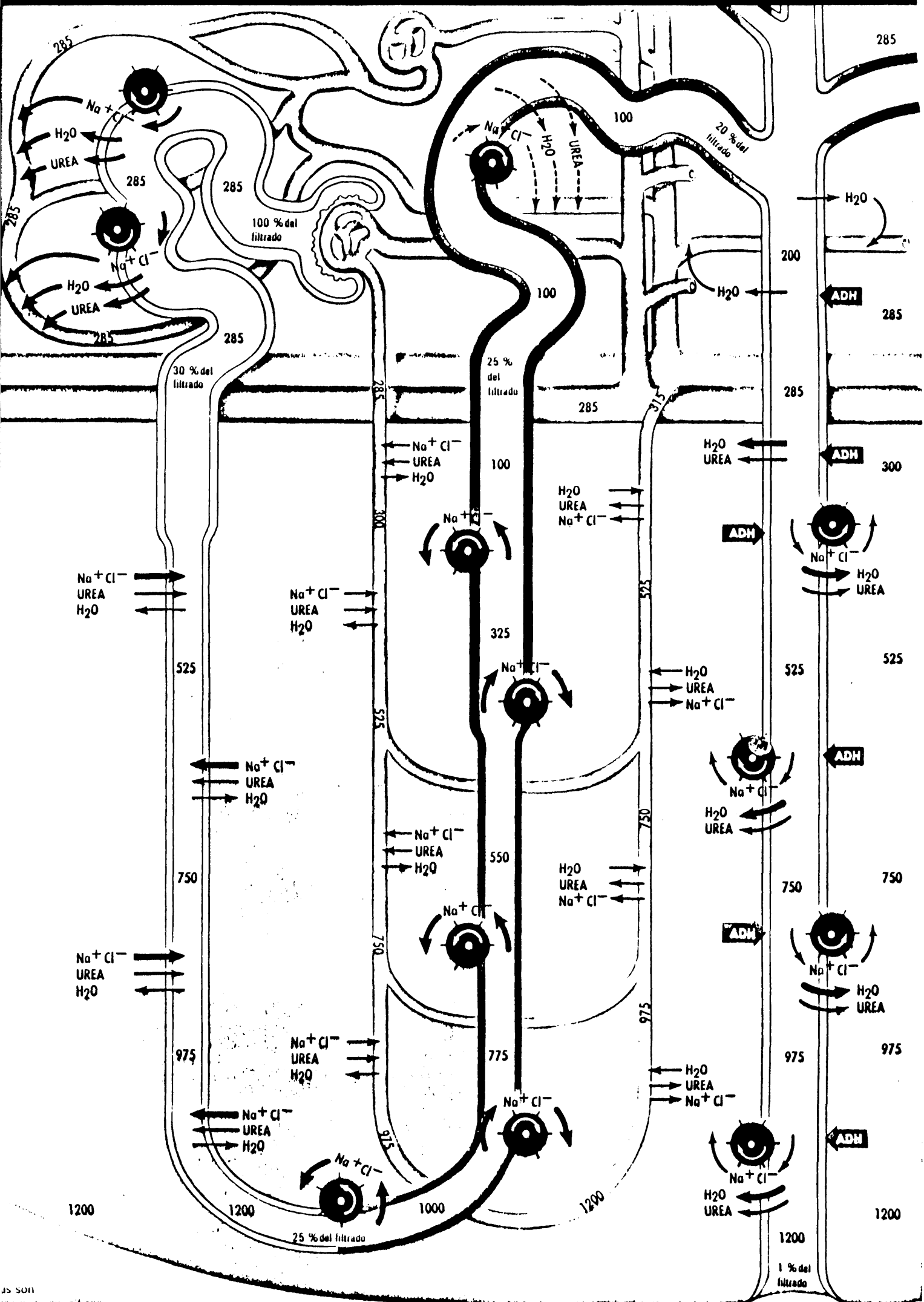
Asa de Henle
(multiplicador de contracorriente)



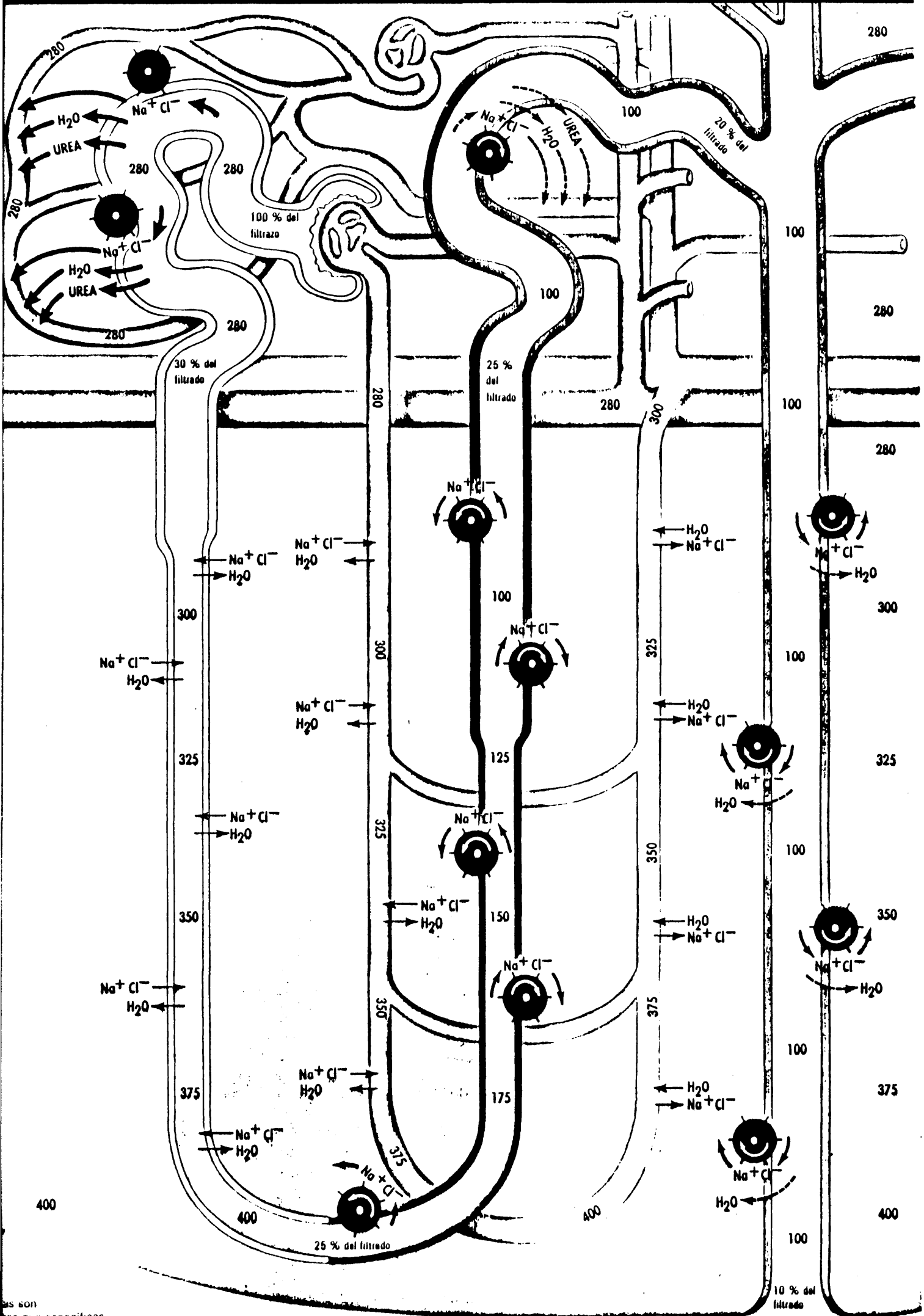
Vasos rectos
(sistema de intercambio en contracorriente)

* Difusión en contracorriente (intercambio)

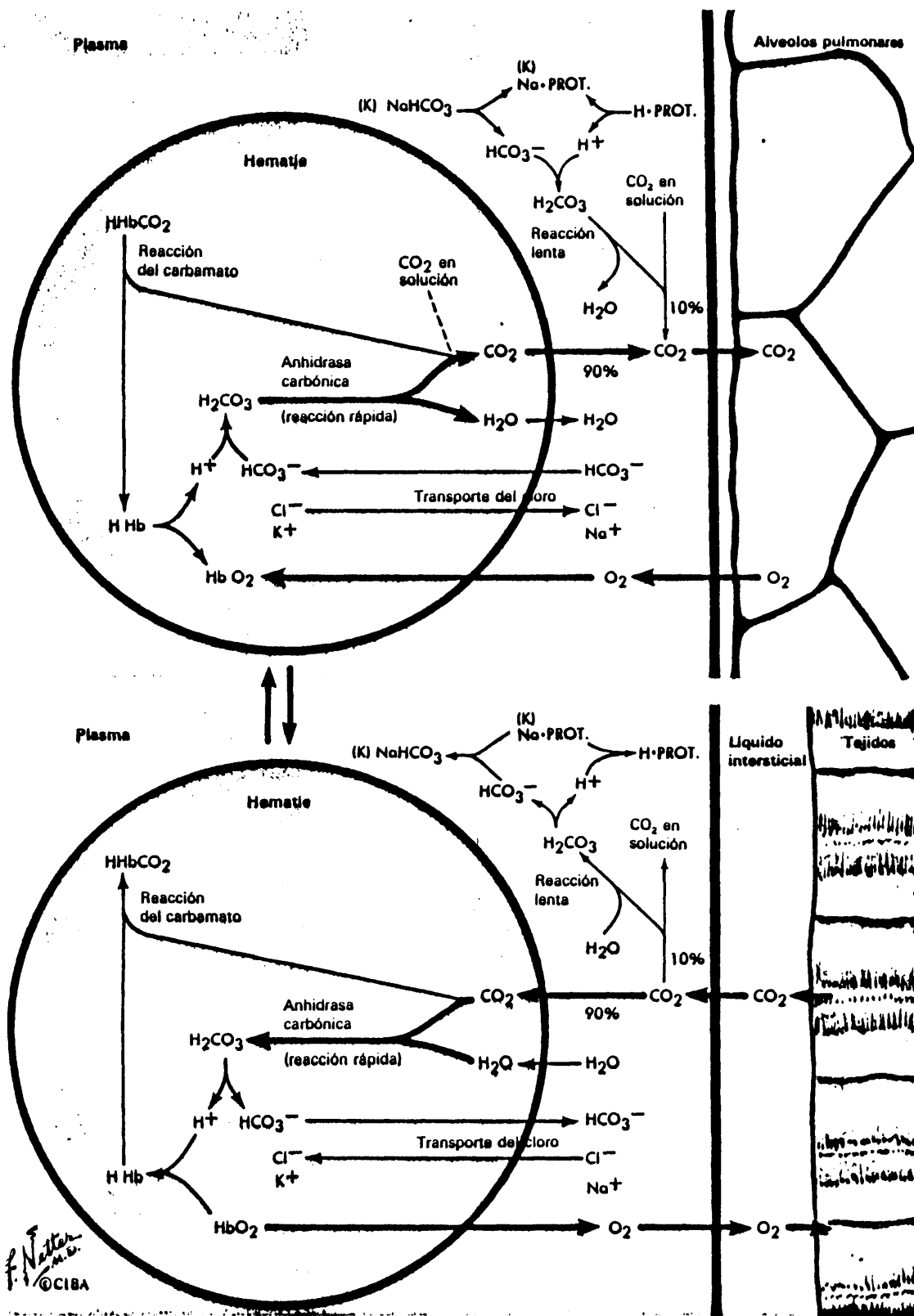
INTERCAMBIO DE AGUA, IONES Y UREA EN LA PRODUCCION DE UNA ORINA HIPERTONICA (EN PRESENCIA DE ADH)



as son
as que específicas

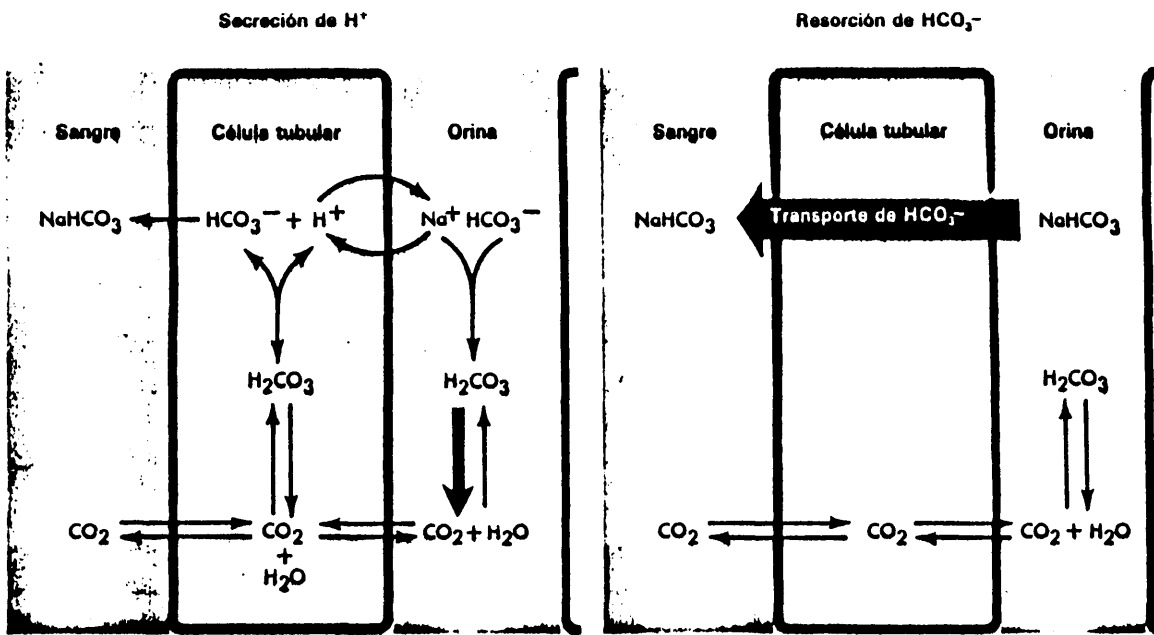


as son
as que específicas

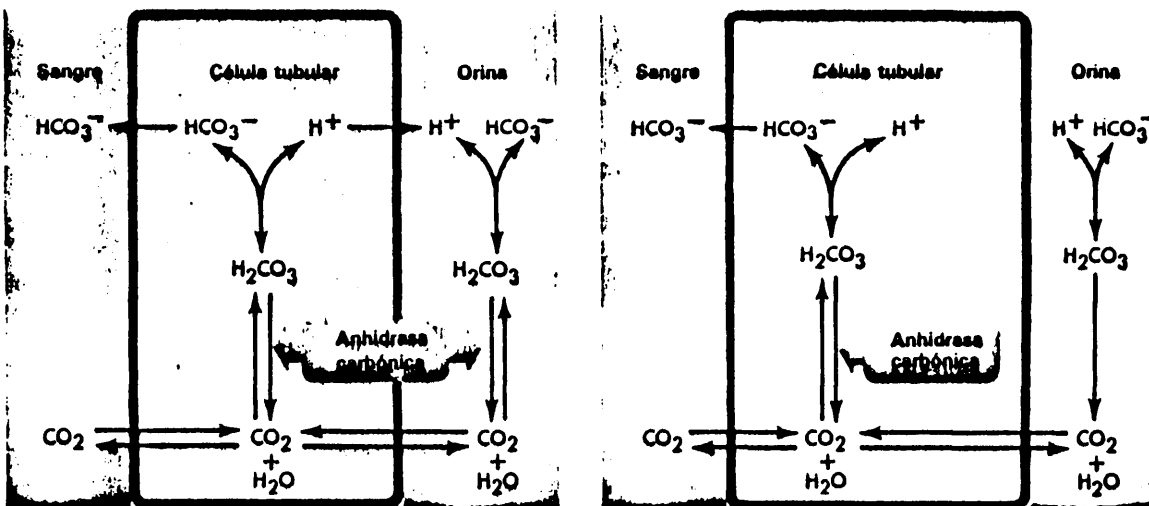


- Regulación ácido-básico.

* Transporte y amortiguado del dióxido de carbono .



MECANISMOS PROPUESTOS PARA LA ACIDIFICACION URINARIA EN TUBULOS PROXIMALES Y DISTALES



- Regulación ácido-básico

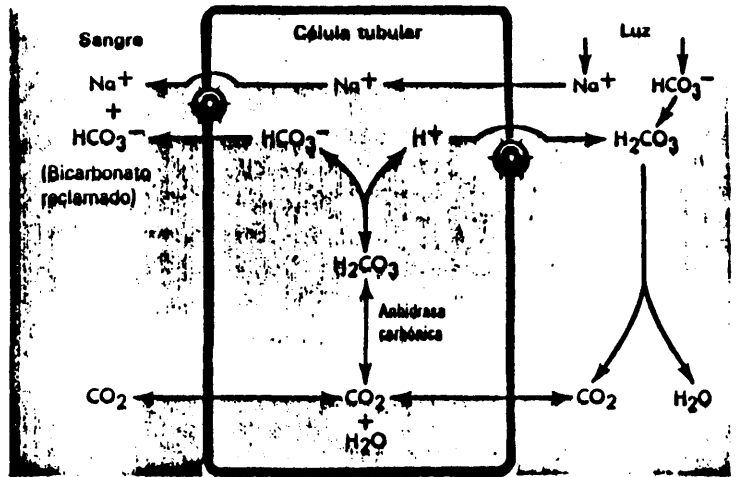
VARIACION DEL pH URINARIO A LO LARGO DE LA NEFRONA

Nivel de pH plasmático

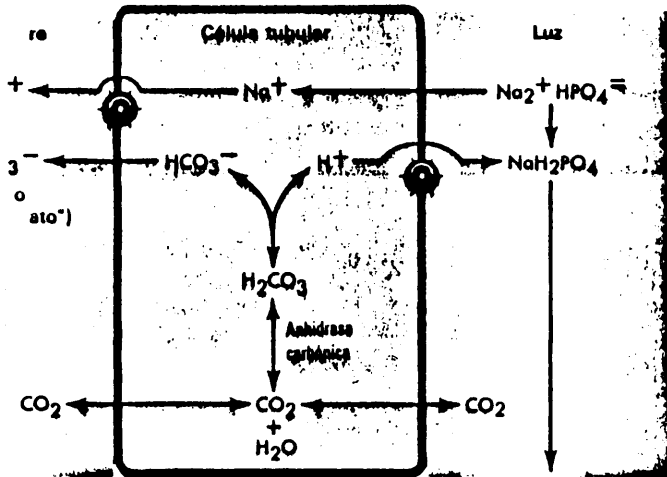
pH urinario

pH urinario

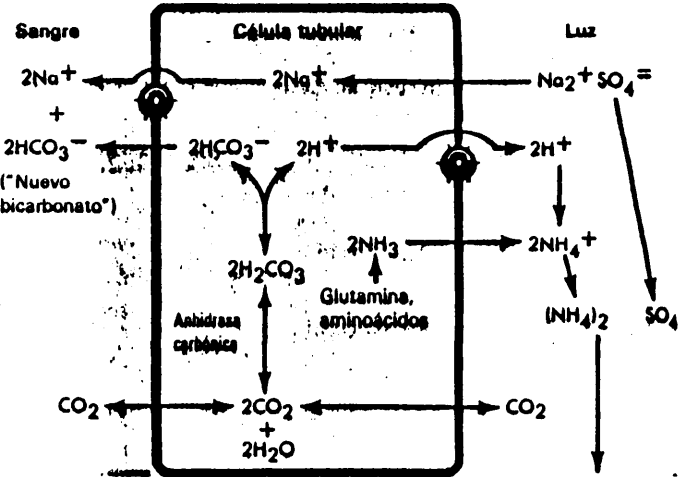
RESORCION DEL BICARBONATO FILTRADO POR SECRECION DE H⁺



ACIDIFICACION URINARIA: SECRECION DE AMONIACO



f. Natter
© CIBA



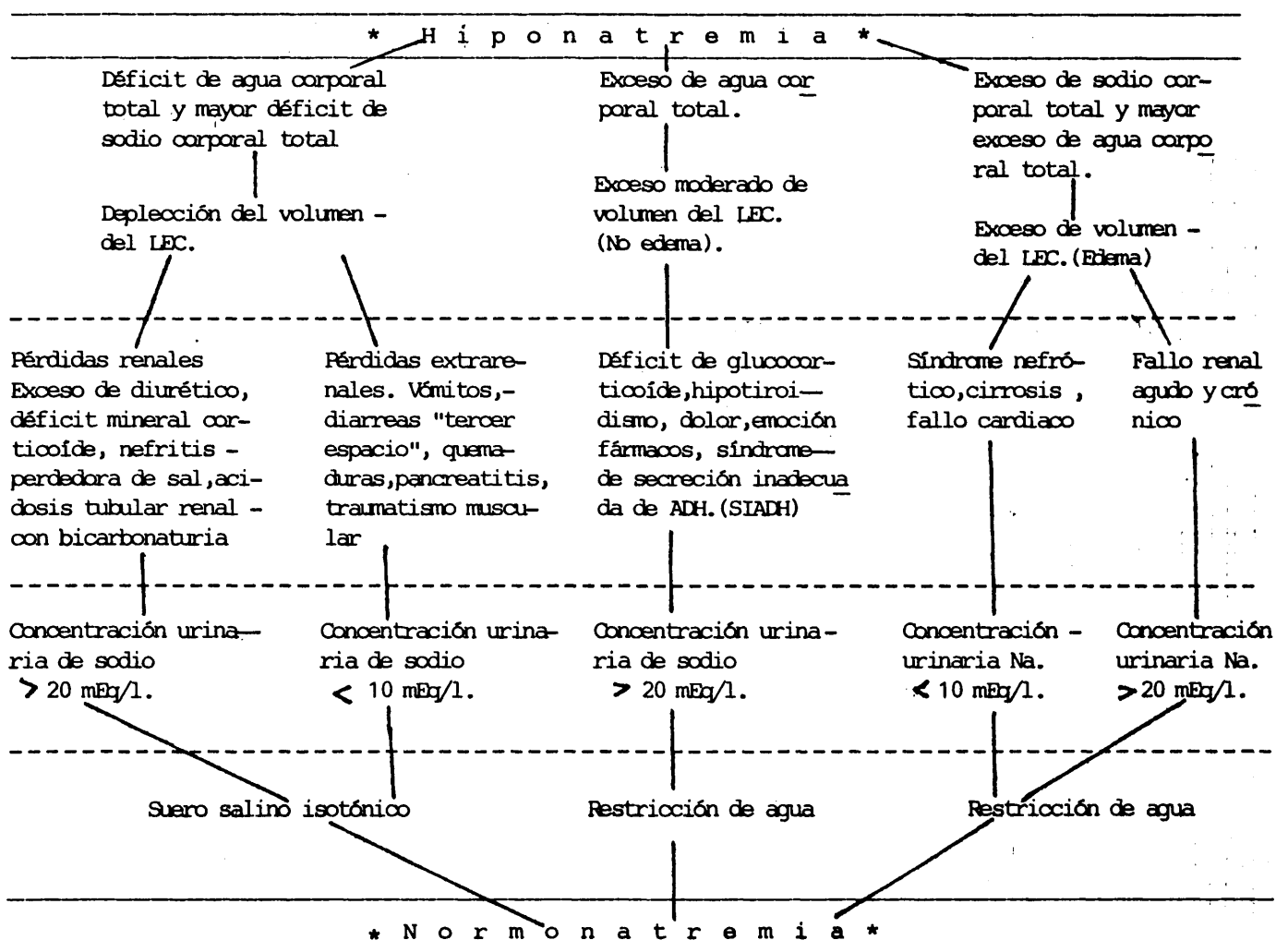
- Regulación ácido-básico

S I A D H.

- Concepto.
- Enfermedades asociadas.

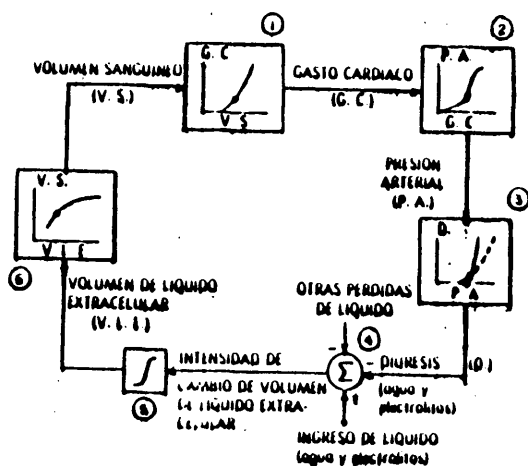
SINDROME DE SECRECION INADECUADA DE ADH. (SIADH)

CONCEPTO.- Con los términos de hiponatremia cerebral, pérdida salina de origen cerebral ("cerebral salt War timp"), síndrome de Schwartz-Batter, secreción inapropiada de hormona antidiurética y otros; fue descrito en 1957 en algunos pacientes afectados de enfermedades cerebrales o toracomediastrínicas (principalmente carcinomas bronquiales de células indiferenciadas), un síndrome relacionado con un exceso de producción de adiuretina y caracterizado por hipernatriuria y con siguiente hiponatremia, en ausencia de enfermedades de la glándula suprarrenal o del riñón (4).



(Berl, T., y col. "Clinical disorders of water metabolism Kidney - - Int. 10 : 117, 1.976).- (5)

* Receptores de volumen en el control del volumen de sangre.



Mecanismo básico de retroalimentación para control del volumen de sangre y del volumen del líquido extracelular (los puntos en cada una de las curvas representan los valores normales). (1)

Características clínicas.-

Se caracteriza por un cuadro de intoxicación acuosa y un conjunto de alteraciones fisiopatológicas que incluyen:

- 1).- Hiponatremia con la correspondiente hipoosmolaridad plasmática y del líquido extracelular.
- 2).- Continuada excreción renal de sodio elevada, al menos en relación con la natremia.
- 3).- Ausencia de evidencia clínica de reducción de líquido, esto es, normal turgencia de la piel y de la presión sanguínea.
- 4).- Osmolaridad de la orina mayor que la apropiada para la tonicidad concomitante del plasma, esto es menor orina que el máximo diluido.
- 5).- Función renal normal.
- 6).- Función adrenal normal.

El síndrome acontece en ausencia de hipotensión, deshidratación, edemas, ascitis, azotemia y otros disturbios fisiopatológicos - que pudieran explicar las alteraciones citadas.

Por el parecido de este síndrome con el provocado experimentalmente mediante la administración de pitresina y la ingesta de agua (Leaf y Wrong, 1.953) se interpretó desde el principio como debido a un aumento de actividad de ADH. (7).

La explicación de este efecto es el siguiente:

La ADH causa primero disminución de la diuresis y un incremento ligero simultáneo del volumen sanguíneo. Ello activa a su vez, el mecanismo básico de control del volumen de sangre. Es decir, hay un aumento leve de la presión arterial - que combinado con la dilución de los líquidos del organismo, causa enseguida un incremento secundario de la diuresis. Más aún la orina es muy concentrada por la tendencia de los riñones a conservar agua. En consecuencia, los riñones excretan cantidades extremas de sodio pero conservan el agua en los líquidos extracelulares. Por tanto, la concentración de sodio se reduce de manera importante, en ocasiones de un valor normal de 142 mEq/l. hasta 110 a 120 mEq/l. Con estos valores tan bajos, los pacientes suelen morir repentinamente por coma y convulsiones.

Esta enfermedad es muy instructiva porque demuestra la gran importancia de la hormona antidiurética para controlar la concentración de sodio, pero su efecto es relativamente ligero sobre el control del volumen del líquido corporal (1).

En muchos casos, en particular, cuando la concentración de sodio en el plasma = suero, disminuye por debajo de 120 mEq/l., el paciente puede que no tenga molestias; si la concentración de sodio en el suero disminuye mucho más por debajo de esto aparecen, normalmente, un determinado número de síntomas. Todos ellos atribuibles a la hipotonicidad de los líquidos del cuerpo, y el cuadro que se presenta, por consiguiente, es el de una intoxicación de agua.

El primer trastorno que aparece es, a menudo, una pérdida de -
 apetito acompañado en muchos casos por náuseas y algunas veces -
 por vómitos. Normalmente, el paciente también se vuelve irrita -
 ble y puede presentar cambios bruscos en la personalidad, lle -
 gando a estar poco comunicativo, confuso y hostil. Cuando la -
 concentración del sodio en el suero se reduce por debajo de --
 110 mEq/l., a menudo, se desarrollan anomalías neurológicas, -
 (por ejemplo, disminución o pérdida de reflejos, debilidad mus -
 cular, parálisis bulbar o pseudobulbar, signo positivo de Ba--
 binski) o estupor, también pueden aparecer episodios convulsi -
 vos. En este estado la hipotonicidad de los líquidos del cuer -
 po supone una seria amenaza para la supervivencia. En el pa -
 ciente en el que la concentración de sodio sérico ha bajado a
 una escala de 105 hasta 90 mEq/l. (8,9-10) han sido encontra--
 das casi uniformemente graves anomalías neurológicas. (.)

Junto con la reducción de la concentración de sodio sérico hay
 una reducción paralela de la concentración de cloro sérico; es
 to es interesante, no obstante, incluso con una extrema reduc -
 ción de la concentración de sodio sérico y cloro sérico, el bi -
 carbonato sérico, normalmente, se mantiene dentro o solo lige -
 ramente por debajo de la escala normal (6).

(.) La terapia con diuréticos puede inducir una pérdida de sodio,
 causa más con el tiempo una reducción en la concentración de
 sodio sérico y provoca signos y síntomas de intoxicación de -
 agua en un paciente previamente asintomático.

Etiología y clasificación.-

La pérdida salina de origen cerebral fue demostrada ya por - -
 Claude Bernard (1859). Pero ha sido en los últimos treinta años
 que, gracias a la práctica sistemática de ionogramas, se ha com -
 probado con frecuencia una pérdida salina y subsiguiente hipona -
 tremia en diversos procesos así:

Cerebrales : tumores, inflamaciones, mielinolisis pontina, etc.

Torácicos: tumores bronquiales, tuberculosis, procesos mediastínicos, etc.

Síndrome de Guillain-Barré.

Mixedema.

Porfiria, etc.

La asociación de hiponatremia dilucional con cáncer broncogénico se ha calificado de síndrome de Schwartz-Bartter, por haber sido estos autores (1957-1960) quienes más han contribuido a su conocimiento. A partir del trabajo princeps de Schwartz-Bartter se han referido más de cien observaciones de este síndrome, con la particularidad de que el carcinoma broncogénico fue en la mayoría de células pequeñas. Atendiendo a la intensidad del cuadro y a la posibilidad de frenar la secreción excesiva de adiuretina con determinadas sustancias en la actualidad se distinguen dos cuadros distintos:

- 1.- Síndrome de Schwartz-Bartter, asociado a carcinoma broncogénico de células pequeñas y caracterizado por alteraciones electrolíticas intensas, que con frecuencia, -- tienen expresión clínica, así como por la imposibilidad de frenar la hipersecreción de las sustancias dotadas de actividad adiuretínica.
- 2.- Pseudosíndrome de Schwartz-Bartter, que emerge en el curso de diversas afecciones cerebrales o torácicas, síndrome de Guillain-Barré, mixedema, profiria, etc., con alteraciones electrolíticas menos ostensibles y con hipersecreción adiuretínica frenables por medio de determinadas sustancias. (4).

TABLA I.

Trastornos en los que hay probablemente un síndrome resultante de la secreción inapropiada a la producción anormal de la hormona antidiurética (...)

(...) Por hormona no excluimos la posibilidad de que un péptido con propiedades antidiuréticas y una próxima y similar estructura a la ADH pueda ser el responsable en algunas ocasiones.

1.- Tumores malignos:

Carcinoma de pulmón.
Carcinoma de duodeno
Carcinoma de páncreas
Timoma

2.- Trastornos que afectan al sistema nervioso central;

Meningitis viral, bacteriana o tuberculosa
Lesiones de cabeza. Traumatismos craneales
Absceso cerebral
Tumor cerebral
Encefalitis viral o bacteriana
Síndrome de Guillain-Barré
Porfiria aguda intermitente (PAI)
Hemorragia subaracnoidea o subdural
Psicosis aguda
Ictus (trombosis o hemorragia cerebral)
Misceláneos

3.- Trastornos de pulmón:

Neumonía viral o bacteriana
Tuberculosis
Cavitación (Aspergilosis)
Absceso pulmonar

4.- Ideopático.(6).

Manifestaciones clínicas.

Clínicamente el síndrome se caracteriza, fundamentalmente, por la existencia de una serie de alteraciones bioquímicas constantes y de unas manifestaciones clínicas variables en intensidad, dependientes de las alteraciones bioquímicas (6,13), que muchas veces pueden pasar inadvertidas o ser atribuidas a los procesos primitivos con los que el SIADH puede asociarse.

39.- Supresión de la reabsorción tubular proximal de sodio como respuesta a la expansión del volumen de líquido extracelular (llamado también efecto "tercer factor").

Como se ha podido ver hasta ahora, la secreción y excreción de aldosterona en el SIADH está en la escala usual para sujetos normales en una dosis media de sodio y no está claro que la supresión de la secreción de aldosterona contribuya significativamente al equilibrio negativo del sodio. De hecho, la administración de esteroides reteniendo sodio en dosis suficientes para proveer una sustitución terapéutica adecuada en un paciente con enfermedad Addison (ej. 5 mg. de acetato desoxicorticosterona al día) no produce una retención de sodio significativa ni corrige la hiponatremia en pacientes con SIADH (8,35).- Más aún, la pérdida de sodio que sigue a la administración de vasopresina y a las grandes cargas de agua intravenosa en sujetos normales o en aquellos con la enfermedad de Addison (36) no se previene por la 9 -alfa-fluorhidrocortisona, incluso con un nivel de dosis tan alta como 5 mg./día.- Está claro, por consiguiente, que hay otros factores más importantes en el SIADH que una supresión de la secreción de aldosterona.

Aunque un incremento de la carga filtrada puede ser uno de esos factores, no parece ser, un prerequisite para la pérdida de sodio; ha quedado bien establecido que no se requiere un aumento en la carga filtrada de sodio para que se puedan producir pérdidas de sal en sujetos normales tratados con esteroides en los cuales el volumen de líquido extracelular se expande por la administración de vasopresina y agua (36).- Así pues, por exclusión parece que el así llamado " tercer factor " juega un importante y, seguramente, papel crítico en la producción del equilibrio negativo del sodio durante la expansión del volumen del líquido extracelular.

Los datos que definen el síndrome son:

- Hiponatremia constante, aunque de intensidad variable, oscilando entre 125-130 mEq/l., en los casos más leves, hasta cifras inferiores a 110 mEq/l. en los casos más extremos.
- Osmolaridad plasmática baja, por debajo de 285 mosm/kg.
- Eliminación renal de sodio continuamente elevada, al menos relativamente respecto a la natremia.
- Osmolaridad urinaria elevada en relación con el sodio urinario eliminado y en comparación con la osmolaridad plasmática.
- Ausencia de hipotensión, deshidratación, azotemia o edemas que pudieran justificar de alguna manera las alteraciones anteriormente mencionadas.
- Ausencia de signos que permitan sospechar la existencia de otros procesos clínicos capaces de provocar retención de agua (insuficiencia cardiaca, ascitis, etc.) o determinar pérdidas indiscriminadas de iones (sodio) por orina (insuficiencia suprarrenal, tratamiento diurético, etc.).

Clínicamente, el síndrome se manifiesta como un proceso clásico de intoxicación acuosa, variando el grado y la intensidad de las alteraciones de acuerdo con el grado de retención. Predominan los síntomas de la esfera digestiva y fundamentalmente los de afectación del sistema nervioso central.- Dichas manifestaciones clínicas pueden oscilar desde nulas o muy escasas (ligeras náuseas y vómitos, cefalea discreta, fácil irritabilidad, etc), en los casos en los que los hallazgos bioquímicos son poco significativos (hiponatremias superiores a 120 mEq/l), hasta las manifestaciones más severas de coma acuoso en los casos en los que la hiponatremia es muy acentuada (por debajo de 110 mEq/l.), siendo precedido el cuadro de coma por una serie de trastornos progresivos.

Dichos trastornos progresivos son: desorientación temporoespacial, hiporreflexia tendinosa, debilidad muscular progresiva, temblores, somnolencia y, en el caso más extremo, coma.- No son infrecuentes la presencia de convulsiones, y en situaciones límite se puede llegar hasta la p^áralisis bulbar.

El fondo de ojo no suele presentar signos de hipertensi^ón endocraneana y en el electroencefalograma es característico un entecimiento del ritmo bioeléctrico cerebral de forma difusa y simétrica, con predominio de ondas delta theta (14, 11).

Consideración detallada de la fisiopatología.

Pérdida de sodio renal e hiponatremia.

La hiponatremia en el SIADH resulta de la dilución de los líquidos del cuerpo por retención del agua y del incremento en la excreción de sodio. La fisiopatología del trastorno puede ser mucho mejor apreciada, considerando los experimentos en los cuales el Pitressin disuelto en aceite, se administraba cada día a sujetos normales, dándoles libre acceso al agua (15-16). Estos sujetos retenían agua (a pesar de la supresión de la liberación de la ADH endógena por la hipotonicidad de los fluidos del cuerpo (13)), ganan peso y desarrollan hiponatremia dilucional. Concomitantemente, la escala de filtración glomerular incrementa (15,18), la excreción de sodio renal aumenta y el balance de sodio llega a ser negativo, aunque el individuo esté sujeto a una dieta de contenido en sal media (15-16,18,19). La respuesta renal no puede estar atribuída al Pitressin per-se, porque la excreción de sodio no se incrementa si el líquido que se toma se restringe suficientemente para prevenir al ganancia de peso (15).

En ambos casos, este trastorno experimental y en el SIADH la combinación de la retención de agua y la pérdida de sodio puede ser inadecuada en relación con la magnitud de la disminución de la concentración de sodio sérico (8,19).

Tal discrepancia se encuentra sólo cuando el sodio sérico - está bastante bajo, por ejemplo, más bajo de 115 mEq/l.- Bajo tales circunstancias las estimaciones basadas sobre la - retención de agua del cuerpo y la pérdida de sodio puede -- considerarse solamente para la mitad de la reducción de la concentración en sodio y osmolaridad.- De forma similar, durante la corrección de la hiponatremia mediante la restric- ción de la toma de agua (8) retirando el Pitressin (19) o- infusión de Manitol (19) la pérdida de agua y la retención- de sodio puede descender a un considerable margen en rela- ción con la aparente ganancia neta en el catión osmóticamen- te activo.- Estas discrepancias podrían ser explicadas si, - junto con el sodio, otro catión fuese perdido durante el de- sarrollo de la hiponatremia y ganado durante su corrección. Sin embargo, estudios comparativos han revelado una pérdida o ganancia de potasio no significativa, el mayor catión in- tracelular (20,15,19) y parece poco provable el que haya su ficientes cambios en el equilibrio de otros cationes, tales como el magnesio o los aminoácidos catiónicos para llegar a explicar la discrepancia osmótica.

Por consiguiente, ha sido propuesto que se da una "inactiva ción" osmótica de la solución intracelular tan pronto como- la hiponatremia se desarrolla (...). (8).

(...) Recientemente ha sido comunicado (9) que el contenido de sodio muscu- lar se incrementa en pacientes con lo que la intoxicación de agua se- desarrolla lentamente en asociación con el SIADH, y este cambio en la distribución del sodio se recurrió para explicar la disminución en la concentración de sodio del líquido extracelular que no podía ser ex- plicada por la pérdida de sodio y la retención de agua.- Esta observa- ción, en sí misma, sin embargo falla para explicar la excesiva reduc- ción en la osmolaridad extracelular porque el cambio de sodio (y un- anión no identificado) en las células podría llevar a un concomitante cambio del agua a menos que hubiera una correspondiente pérdida de so luto de la célula presumiblemente potasio. En el hombre no hay una -- apreciable pérdida de potasio; por consiguiente, tanto si el sodio -- cambia o no en las células, la "inactivación" de los solutos de la cé- lula debe de ser todavía invocada (8) para explicar la discrepancia - osmótica.

Un importante y notable descubrimiento en pacientes con SIADH es la persistencia de hiponatremia, incluso cuando se administran grandes cantidades de sodio. Una infusión tan grande como de 400 a 800 mEq de sodio /día, es seguida por una pronta-eliminación de casi todo el sodio en la orina y sólo por un tenue y transitorio incremento en la concentración de sodio sérico (8,22,23).- La dificultad de conservar sodio no está primariamente relacionada con el trastorno adrenal o renal -- primario. La función adrenal evaluada mediante los niveles de 17-hidroxicorticoides del plasma u orina y por índices de excreción o secreción de aldosterona es característicamente normal (8,24,25,26).- El índice de filtración glomerular estimado por la creatinina del plasma o concentración de urea o por el margen de creatinina o inulina, no está emparejado y la excreción y sedimentación de las proteínas de la orina son normales. En algunas ocasiones el índice de filtración glomerular se eleva bastante más de lo normal (8,27,22,28), probablemente como resultado de la expansión del volumen del líquido extracelular inducido por la retención de agua (29). En algunas ocasiones la concentración de urea nitrogenada en sangre no es usualmente baja; valores menores de 10 mg.por cien no se encuentran infrecuentemente (8-9,30,31,27,33-34).

De acuerdo con conceptos actuales se podría recurrir a tres factores para explicar la pérdida de sal con SIADH:

- 1º.- Supresión de la secreción de aldosterona como resultado de un incremento en el volumen de líquido extracelular.
- 2º.- Incremento en la cantidad filtrada de sodio como resultado de un aumento en el índice de filtración glomerular.

Es bien conocido por experimentos fisiológicos que una aguda - expansión del volumen de líquido extracelular inhibiría la reabsorción sódica proximal y produciría una diuresis sódica, incluso cuando se dieran grandes dosis de esteroides reteniendo sodio y cuando se prevee un incremento en el índice de filtración (y en la carga de sodio filtrado), mediante el clampaje parcial de la arteria renal o de la aorta (37-38).- Parece probable que una expansión más sostenida e inducida por una retención excesiva de agua en el SIADH produce una inhibición similar de la reabsorción sódica proximal.- Esta observación es apoyada mediante el clampaje de la vena cava inferior, que prevendrá o abortará la depresión de la reabsorción sódica proximal durante una aguda expansión del volumen del fluido extracelular (39), prevendrá también la pérdida de sal durante la administración continuada de Pitressin y agua (40); la restauración de un índice normal de la reabsorción del sodio durante el clampaje de la cava es aparentemente independiente de los cambios en el índice de filtración glomerular, presión venosa o concentración de esteroides adrenales en sangre (39).- La observación de que la obstrucción de la vena cava ocurre espontáneamente en un paciente con SIADH evita la pérdida de sodio, añade más peso a la hipótesis de que el "tercer factor" es importante en la producción de la pérdida de sal (41).

Pacientes con SIADH pueden presentar una retención progresiva de agua y una reducción en la concentración de sodio sérico, pero en la mayoría de los casos se alcanza un nuevo "estado estable" cuando las concentraciones del sodio en plasma fluctúan ligeramente por debajo de lo normal, tan bajo de 110 hasta 100 mEq/l (42,9).- En este nuevo "estado estable", la excreción de sodio refleja la toma de sodio; por ejemplo, en una toma casi libre de sodio, el sodio desaparecerá virtualmente de la orina.

Un análogo estado estable ha sido descubierto en el hombre y en el perro durante la administración prolongada de Pitressin y agua (16,40,43), tanto la excreción de sodio como la osmolaridad urinaria caen hacia valores controlados después de 7 a 10 días de un tratamiento continuo con Pitressin.

El mecanismo responsable del nuevo "estado estable" para la secreción de sodio no ha sido definido. Es concebible que la vuelta del sodio a valores controlados proviene de un incremento en la presión tubular proximal y sodio luminal, consecuente con la resistencia para incrementar el fluir a las porciones distales de la nefrona; la dilatación tubular podría tender a elevar la reabsorción de sodio proximal y a compensar el efecto (tercer factor) inhibitorio de expansión del volumen de líquido extracelular (44,45).

Es también posible que la reabsorción de sodio proximal no vuelva a los valores controlados y se llegue a un nuevo estado de equilibrio mediante un incremento de la reabsorción distal del sodio, sin embargo, el mecanismo es desconocido.

No se conoce, tampoco, el mecanismo del nuevo "estado estable" de la osmolaridad urinaria. La disminución de la concentración no puede darse con una diuresis osmótica (20), ya que no hay correlación notable entre la excreción del soluto y la osmolaridad urinaria, así toda la pérdida de sodio precede a la reducción en la presión osmótica (16,40). Es evidente, sin embargo, que un incremento en el nivel de filtración glomerular no es crítico, ya que la osmolaridad urinaria puede disminuir sin un incremento concomitante en el nivel de filtración. Las dos causas más probables que no han sido investigadas son:

19.- Una reducción en la hipertonicidad medular que resulta de un descenso en la reabsorción del sodio en el asa de Henle.

20.- Una reducción en la permeabilidad de la porción distal de la nefrona hacia el agua resultante de la hipotonicidad prolongada de los líquidos del cuerpo, con el resultado de que no se establece el equilibrio osmótico entre el intersticio y el fluido luminal (16,43).

No se puede recurrir a la resistencia a la vasopresina per-se, ya que aunque con la administración prolongada de vasopresina la concentración de los restos de orina es alta, si se prevee la sobrehidratación restringiendo el agua (15,43).

No se necesita recurrir a variaciones en la salida de ADH para explicar las variaciones en la concentración de sodio sérico que se puede ver en los pacientes con SIADH.- En un sujeto normal tratado con Pitressin la concentración de sodio está en función con la ingesta de agua y en el acompañamiento de la retención de líquido (21).- Cuando la dosis de vasopresina se mantiene constante todo incremento en la ingestión de agua resulta en una posterior retención de agua una diuresis adicional de sodio y un posterior descenso del sodio sérico.

Efecto de los corticosteroides o análogos de síntesis.

Muchos investigadores han estudiado el efecto de los corticosteroides en el equilibrio sódico y en la concentración de sodio sérico en el SIADH. Con muy pocas excepciones estos estudios han sido llevados a cabo en sujetos con carcinoma broncogénico, un estado de enfermedad sujeto, especialmente, a un examen sistemático, ya que el síndrome se presenta normalmente durante un largo periodo. Además en el carcinoma broncogénico la retención de agua proviene aparentemente, de la producción de una sustancia antidiurética proveniente del tumor (vide infra); de este modo los cambios que se siguen con el tratamiento con esteroides pueden atribuirse probablemente a efectos directos sobre la hemodinámica renal o sobre los túbulos renales más que a un efecto de una suelta hipotalámica de ADH.

La mayoría de los pacientes con carcinoma broncogénico y SIADH - que han sido tratados largamente con dosis de esteroides han retenido sodio y muestran aumentos en la concentración de sodio sérico.

Ya que en muchos casos los esteroides han sido usados para la activación de los hidratos de carbono produciendo los efectos retenedores de sodio, no es cierto que ninguno de esos efectos es el responsable del resultado observado. Sin embargo, datos fiables sugieren que la actividad retenedora de sodio es más importante que la activación de los hidratos de carbono. Así de este modo el acetato de dexosicorticosterona (DOCA) y la aldosterona (la cual tiene un efecto solamente de actividad retenedora de sodio) cuando se dan en dosis de 20 mg. por día y un mg. por día respectivamente, se ha visto que produce una notable retención de sodio (8,42-46); la 9-alfa-fluorhidrocortisona (la cual tiene ambos tipos de actividad) en dosis de 3-8 mg/día, también reduce la excreción de sodio (8,23,46,47-81). Por contra la dexametasona (que tiene esencialmente solo la activación de los hidratos de carbono) es inefectiva aún en pacientes en los que la 9-alfa-fluorhidrocortisona se ha visto que restaura el equilibrio electrolito normal - (46,48). También es de mencionar que aunque la retención de sodio inducida por grandes dosis de esteroides está acompañada normalmente con un aumento en la concentración de sodio sérico, esto no es siempre el caso.- Si el paciente ingiere y retiene una gran cantidad de líquido, cada día la concentración de sodio sérico puede disminuir mientras que el balance de sodio es positivo (42,46).

Hemos visto antes la administración de DOCA en pequeñas cantidades, sin embargo, en cantidades más que suficientes para mantener el balance de sodio en pacientes con insuficiencia adrenal - (5 mgr/día) no produce una retención significativa en el SIADH - (8,35).

Esto indica que las dosis mayores tienen un efecto farmacológico y no están actuando simplemente como una terapia sustitutiva. Dadas estas consideraciones no es de sorprender que los esteroides activadores de los hidratos de carbono, tales como la cortisona y el cortisol, los cuales tienen sólo una débil actividad retenedora de sodio (63), puedan no afectar a la concentración de sodio sérico (29,47).

El efecto de los corticoesteroides sobre la retención de sal ha sido estudiado en unos cuantos pacientes con SIADH los cuales no tenían carcinoma broncogénico. En varios pacientes con trastornos en el sistema nervioso central la DOCA o 9-alfa-fluorhidrocortisona dieron lugar a un balance positivo de sodio (22,73) no en todos pero en uno de ellos la concentración de sodio sérico también aumento (73).

Compartimentos de los líquidos del cuerpo.-

La sobrehidratación de los compartimentos de líquidos del cuerpo se ha visto con frecuencia en pacientes con hiponatremia y SIADH. Los más consistentes hallazgos han dado como resultado incrementos en el total del agua del cuerpo (9,26,49,50) y en el volumen del líquido extracelular (8,22,28,49), sin embargo, ocasionalmente se han encontrado valores normales en dos casos (9,27). Generalmente en el volumen de la sangre se han encontrado valores normales (9,44,50,51) aunque se han observado pocas veces valores elevados (52,49). Es concebible, naturalmente, que la sobreexpansión de los líquidos en algunos pacientes con SIADH ha sido revisado, ya que la retención de los líquidos es relativamente pequeña, raramente excede de 3 a 4 l.

Normalmente no hay edema en el SIADH a pesar de la expansión del volumen del líquido del cuerpo, aunque se ha observado ocasionalmente una pequeña cantidad de edema periférico (27,63).

No es para sorprenderse ya que está demostrado por la experiencia con otros enfermos tales como fracaso congestivo del corazón o en el síndrome nefrótico que retiene de 3 a 4 l. de líquido aún cuando restringido al espacio extracelular no es probable que se produzca un edema detectable.- Se notan ocasionalmente pequeños hoyos periféricos en pacientes que han ganado de 4 a 5 kg. durante la administración de Pitressin y agua (16,19).

Osmolaridad urinaria y gravidez específica.-

En muchos pacientes con SIADH la orina es persistentemente hipertónica con respecto al plasma, una explicación para este hecho podría ser la presencia de ADH en circulación. Otra explicación alternativa podría deberse a un descenso en la cesión de sodio en el asa de Henle, con una incapacidad resultante para formar agua libre. Esto resultaría o bien, de -- una reducción en el nivel de filtración glomerular o un incremento en la de sodio, sin embargo, en el SIADH no está -- presente ninguna de estas anormalidades; el nivel de filtración, generalmente, es alto o normal y la excreción de sodio es anormalmente abundante, hechos estos más consistentes con un incremento que no con un descenso en la cesión del sodio del túbulo proximal. Parece por esta razón que la excreción continuada de una orina concentrada en el SIADH puede ser tenida en cuenta como evidencia de una secreción inapropiada - de la hormona antidiurética.

En el SIADH la orina puede llegar a ser hipotónica respecto al plasma, durante la exposición aguda del líquido extracelular mediante una solución salina isotónica (8). Ya que este fenómeno bajo circunstancias en las cuales presumiblemente el material antidiurético estaba producido por un carcinoma broncogénico (vide infra) la dilución urinaria representa da probablemente "escapa" del efecto antidiurético.

Un escape análogo se ve en perros normales dándoles infusiones de solución salina y vasopresina (74), y se ha atribuido a un incremento del flujo tubular de una magnitud tal que -- hay un tiempo inadecuado para el equilibrio osmótico de la - porción distal de la nefrona.

Se podría insistir que no es necesario que para que la orina sea hipertónica respecto al plasma la tonicidad del suero -- caiga a niveles por debajo de lo normal o se mantenga a niveles subnormales *

Si por ejemplo, en un soluto dado y una ingestión de agua la osmolaridad urinaria podría ser de 200 mosm, para mantener - un estado estable de balance de agua, y una osmolaridad urinaria por encima de este valor representaría un grado inapropiado de concentración de orina. De este modo como se demuestra en el ejemplo de la tabla II una osmolaridad urinaria de 222, aunque permanece en un rango francamente hipotónico, representa un grado inapropiado de concentración urinaria, y - reflejaría la retención de 200 ml. de agua cada día (tabla II). Este mismo principio se ilustra bien con un paciente que no está tratado de diabetes insípida en el que la osmolaridad - urinaria sobre una ingestión de agua no restringida puede estar en el nivel de 50 a 100 mosm.

* La osmolaridad de la orina depende en última instancia del total del - soluto -1- y el total del agua -2- destinada para la excreción urinaria el soluto total depende de la cantidad total de soluto sacada de la degradación metabólica después de la comida. El agua total depende del líquido ingerido más o menos de la oxidación del agua y pérdida fecal de agua. Si la osmolaridad urinaria es mayor que el cociente -1-/-2- el agua está siendo retenida.

Si a este paciente se le dan pequeñas cantidades de vasopresina la osmolaridad urinaria podría subir solamente a 150 - 200 mosm; si la ingestión de agua inicialmente ingerida se mantiene, la retención de agua y la hiponatremia podrían seguir a pesar de la excreción continuada de una orina "diluida". De este modo el requisito primordial para el diagnóstico de SIADH es solamente que la orina sea más concentrada - que lo apropiado para el agua ingerida y el soluto: una orina que es menor que la dilución máxima en presencia del plasma hipotónico nos lleva a una evidencia clara que hay un defecto en la excreción de agua.

Excreción de agua "libre".

Si la osmolaridad de la orina no cae por debajo de la del suero no hay naturalmente excreción de agua libre. En muchos pacientes con SIADH la excreción de agua libre no ocurre hasta después de un nivel de agua standard (53,54), y algunos investigadores bajo tales circunstancias han utilizado el criterio aislado para el diagnóstico (53-54), esto es desafortunado por dos razones:

Primero, como ya hemos apuntado no es necesario para que el SIADH esté presente, el que la orina sea hipertónica - respecto al plasma (y de este modo, para el agua "libre" - que sea cero o tenga un valor negativo). Un simple test de exclusión basado en la cantidad de agua podría perder - de este modo aquellos pacientes que son capaces de formar agua libre pero incapaces de formar cantidades apropiadas, esto es excretar una orina máxima diluida.

Segundo, hay otros síndromes, tales como el fallo cardíaco y la cirrosis que se caracterizan por un defecto en la formación de agua libre que podría resultar de una reabsorción proximal excesiva de sodio y agua más que de ADH (55, 56).

Consecuentemente, el uso del valor de la formación de agua "libre" después de la toma de una cantidad de agua como -- único criterio para el SIADH puede producir resultados falsos positivos o negativos.

Síntomas atípicos del síndrome que pueden complicar el diagnóstico.

Los síntomas clásicos del SIADH son relativamente fáciles de conocer, pero uno o más de ellos pueden estar ausentes, bajo tales circunstancias pueden aparecer dificultades para el -- diagnóstico.

Los sujetos hiponatémicos con SIADH pueden mostrar un estado estable en el que el sodio no se encuentra casi en la orina, si la ingestión de sodio es baja. Cualquier confusión -- que provenga de la ausencia de este síntoma principal del -- síndrome puede resolverse normalmente administrando una cantidad de sodio con lo que en el SIADH esta cantidad de sodio aparece en la orina. Sin embargo, esta maniobra no aclara el problema si el paciente ha reducido (expontáneamente o por -- prescripción) su ingestión de líquido a una magnitud tal que una disminución del volumen del líquido extracelular elimina la tendencia a la pérdida de sodio. Bajo estas circunstan- -- cias una carga de sodio no induciría una diuresis sódica, sino más bién retendría y se dirigiría a la corrección de la -- hiponatremia. En estas circunstancias el síndrome puede diagnosticarse mediante líquidos claros, ésto induciría a pérdida de sodio e hiponatremia.

Aunque la restricción de líquido restauraría la capacidad renal para conservar sodio no se puede esperar restaurar la -- concentración de sodio sérico a cifras normales si el sodio ingerido es poco.

Si no se puede reponer la deficiencia de sodio, es que se ha incurrido en la fase dilucional, la concentración de sodio sérico puede permanecer anormal aunque el líquido ingerido se restrinja severamente, más bien lo que se produce es una simple restauración de la hidratación normal. Sin embargo, la persistencia de hiponatremia durante la restricción moderada de agua no es una regla para el diagnóstico del SIADH.

Un síntoma atípico posterior que puede inducir a error es la no ganancia de peso durante un periodo de retención de agua. En el paciente con SIADH que tiene anorexia severa o una enfermedad debilitante como el carcinoma o una pérdida progresiva de tejido del cuerpo puede compensar el efecto de retención de agua en el peso del paciente (26).

Evidencia de que un mecanismo humoral es el responsable de la retención de agua en el SIADH.

El material antidiurético circulante es el responsable del síndrome. Mediante análisis del plasma, orina y tejidos de pacientes con el síndrome se ha conseguido demostrar la presencia de ADH. También mediante la inhibición de la suelta de ADH de la pituitaria posterior con alcohol (57,59) ó difenilhidantofina, que es un inhibidor de la descarga del sistema nervioso central (60).

Después de estudiar todos los datos se hicieron varias cualificaciones:

Primero, no hay razón para asumir a priori que grandes cantidades de ADH circulante deban estar presentes en pacientes con SIADH: la presencia de una pequeña cantidad de hormona cuando no debería hallarse, sería completamente suficiente para estar de acuerdo con todos los síntomas del síndrome.

Segundo, se sabe bien que corrientemente las técnicas de -- bioanálisis disponibles utilizadas para medir pequeñas cantidades de ADH en líquidos biológicos tienen serios inconvenientes y ninguna conclusión basada en tales medidas podría considerarse tentadora.

FIGURA I.



* Micrografía electrónica ilustrando el tipo predominante de célula en el carcinoma indiferenciado.- El núcleo ocupa una considerable parte del área celular y la cromatina nuclear está formada periféricamente.- Las membranas del plasma, de las células neoplásicas adyacentes, están unidas por múltiples desmosomas (flecha) y largas proyecciones citoplasmáticas (P.) extendidas entre los espacios intercelulares.- El citoplasma contiene muchas agregaciones de ribosomas libres, mitocondria grande (M) y microfilamentos (F.). —

X 8.200

El tipo de células predominante presente en el carcinoma pulmonar de los pacientes con SIADH fue relativamente pequeño pleomórfico e indiferenciado. Unos grandes núcleos, modelados a menudo irregularmente ocuparon una porción mayor de la célula (Figura I.). Había trozamiento periférico de la cromatina nuclear y los nucleolos eran prominentes. Las membranas del plasma de las células neoplásicas adyacentes, a menudo, eran indistintas y estaban unidas por múltiples desmosomas y complicadas interdigitaciones. Las proyecciones del citoplasma se extendían como pseudópodos entre las células adyacentes (figura I).



FIGURA II.

* Célula neoplásica, con numerosos gránulos secretores intracitoplasmáticos (S) y largos perfiles de retículo endoplasmático con ribosomas unidos.- Estas células fueron observadas menos que las células más pobres neoplásicas diferenciadas (izda. inferior). Además de los gránulos secretores mitocondria grande (M) y agregación de ribosomas libres (R) estaban presentes en el citoplasma.- Las proyecciones de citoplasma (P) se extendieron dentro de los espacios intercelulares prominentes, que suelen contener una red de fibras entremezcladas (F.).

X 11.300

Una entrelazada red de finas fibras estaba presente en los espacios intercelulares entre ciertas células neoplásicas. Las células neoplásicas granuladas fueron observadas menos frecuentemente y normalmente en pequeños grupos diseminados entre las células anaplásicas. Tenían un área citoplasmática más abundante con contenido de numerosos gránulos secretores electrodensos y orgánulos bien desarrollados relacionados con la síntesis de proteínas y almacenamiento de productos secretores (Figura II. y III)-



FIGURA III.

Micrografía electrónica ilustrando una gran ampliación de los pequeños gránulos secretores observados dentro de unas células neoplásicas.- Estos gránulos electrónicamente fueron muy densos y rodeados por unas membranas limitantes.- El espacio submembranoso es normalmente estrecho (flecha larga) pero fue ampliado (flecha corta) alrededor del núcleo interno de un gránulo secretorio ocasional.- La membrana del plasma de la célula está más abajo a la derecha. X 16,900

Se observaron gránulos de lipofuchina y cuerpos densos y lisos en ciertas células neoplásicas granuladas.

Los gránulos de secreción fueron extremadamente densos al microscopio -- electrónico y estaban circundados por una membrana limitante continúa, - (figura III), su tamaño fluctuaba de 130 a 240 m.micras y estaban compuestas de pequeñas partículas densas. El espacio submembranoso que separa la membrana límite del centro interno del gránulo estaba normalmente rodeada y expandida considerablemente en un gránulo ocasional. Las células neoplásicas de este tipo se observaron en los carcinomas pulmonares de pacientes sin evidencia clínica de actividad endocrina. Pero mucho menos frecuentemente que en el tumor broncogénico (183).



FIGURA IV.

Célula neoplásica con una gran área citoplasmática ilustrando una variación notable en la estructura mitocondrial y gránulos secretores (flechas) dispersados y pequeños. Las mitocondrias están en forma tubular (M.) pera o circular (C.).- El nucleolo es prominente y la cromatina nuclear está trozeada periféricamente.

X 15.300

Grandes perfiles de retículo endoplásmico rugoso, agregado ocasionalmente en formación de láminas, estaban presentes en el citoplasma en adición - formando rosetas de ribosomas libres.- A menudo, se localizaba un prominente aparato de Golgi, asociado con vacuolas y pequeños gránulos cerca del núcleo.- Había una considerable variación en la morfología de las numerosas mitocondrias grandes presentes en las células neoplásicas (figura IV.).- Eran o bien tubulares con perfil en forma de campana oculta, o circular en forma de taza, con parecido a planchas y cristales tubulares, Las peculiaridades mitocondriales han sido investigadas previamente por otros investigadores en diferentes tipos de carcinoma broncogénico (184).

ENFERMEDADES ASOCIADAS

ENFERMEDADES ASOCIADAS.-Carcinoma broncogénico.

El carcinoma broncogénico, casi siempre de "célula oat" representa la causa más común y sencilla de SIADH (8, 61, 27, 25-41, 28-62, 35, 47-63, 54, 64-65). El carcinoma broncogénico es la única condición en la que hay una fuerte razón porque la producción de ADH o de un polipéptido relacionado -- cercanamente con el tumor mismo sean responsables del desorden más que una pérdida abundante de hormona de la pituitaria posterior.

Se han registrado varios valores, tan altos como de 7-10 mU/mgr. de tejido secado con acetona, valores tan grandes que probablemente nos abren las puertas a terrenos para la investigación. No se encontró actividad en los tejidos de control. Además, la actividad podría ser abolida con tioglicato (69,70 72-68). Este resultado sugiere que este material, como vasopresina posee enlaces disulfuro. Grandes cantidades de material antidiurético tioglicato labil, se encontraron también en la orina de varios pacientes con carcinoma broncogénico - cuando eran hiponatremicos (49,74,70).

Aún cuando parece que los tumores de pacientes con SIADH son ricos en hormonas, permanece todavía la posibilidad de que células neoplásicas podrían haber acumulado ADH a partir de la sangre contra un considerable gradiente de concentración - si este fuera el caso el carcinoma más que producir material antidiurético actuaría como una hormona "trap" (trampa). Mientras que hay una demostración directa de producción invitro de vasopresina a partir del tejido del tumor, esta posibilidad no puede excluirse, parece improbable.

El peso de la evidencia indirecta también sugiere que el material del tumor, en sí mismo, (más que el ADH soltado inapropiadamente del sistema hipofisario supraóptico) es responsable de que el SIADH se asocie con el de carcinoma broncogénico. Probando en bloque la antidiuresis de pacientes con carcinoma broncogénico mediante la administración de alcohol -- uniformemente ha sido inexitosa (52, 76, 28, 64, 86, 88-69, 32 68).- La difenilhidantoína tampoco ha dado ningún efecto (28 32, 68) con una excepción (27). Es también notable que la pituitaria posterior no necesita estar presente para que exista SIADH.

Se ha visto que en los tumores malignos producen hormonas paratiroides (o polipéptidos con acción similar) (98,99), 5-hidroxitriptófano (98) y hormonas adrenocorticotrópicas (100).

Enfermedad intracraneal o lesión de cabeza.-

Como se aprecia en la tabla I, el SIADH puede encontrarse en una gran variedad de desórdenes en los que hay presumiblemente lesión o inflamación del SNC. Incluyen meningitis (73,88, 71,101,102), lesión de cabeza (30,22,78,103), tumor cerebral (22,104,105), encefalitis (50,106), abscesos cerebrales (106), hemorragias subaracnoidea (104,107) síndrome de Guillen-Barré (10,51), porfiria agua intermitente (24,79,26,108-110) y desórdenes cerebrales misceláneos inexplicados (104,111, 114). Estos tiene en común que a la vez en la fase aguda de la enfermedad subsiste o desaparece el SIADH intermitentemente. En este grupo de desórdenes se midió la ADH en el plasma de los pacientes (106,110,112); encontrándose material antidiurético en ellos durante la fase hiponatémica (106,110). El alcohol es efectivo para producir dilución urinaria en algunos pacientes (106,107,112), pero no en todos (78,26,104,107,111,112). La difenilhidantoína puede también inducir la dilución de la orina (54).

TABLA II:

Datos hipotéticos para ilustrar la retención de agua a pesar de la hipotonicidad persistente de la orina.

| | Toma diaria | Composición urinaria | Volumen urinario (cc/día) | Tonicidad urinaria | Balance de agua (cc/día) |
|-----------------|----------------|----------------------|---------------------------|--------------------|--------------------------|
| Normal | 400 mosm. | | | | |
| | 2.000 cc.agua* | 200 mosm/1.000 cc. | 2.000 cc. | Hipotónico | 0 |
| ADH inapropiado | 400 mosm. | | | | |
| | 2.000 cc.agua* | 222 mosm/1.000 cc. | 1.800 cc. | Hipotónico | +200 cc. |

* Toma menos pérdida despreciable.

En los pacientes con porfiria aguda intermitente que tuvieran previamente SIADH, la autopsia reveló en el núcleo paraventricular y supraóptico lesiones (108).- Esto aumenta la posibilidad de que la lesión causó primero la suelta de ADH, produciendo el síndrome y posteriormente se dirigió la degeneración retrógrada del núcleo.

Enfermedad pulmonar.-

Todos los síntomas de SIADH observados en pacientes con neumonía (31,71), con involucramiento pulmonar (34) y con cavitación resultante de aspergilosis (115). Hay hiponatremia en tuberculosis pulmonar severa y de plasma reducido "base total" en neumonía (117).

No se disponen de datos críticos para establecer o rechazar la hipótesis de que la secreción inadecuada de ADH es responsable de SIADH en enfermedades pulmonares sin embargo a partir del cuadro clínico completo parece probable que este sea el caso. A la vez que con la enfermedad del SNC las anomalías electrolíticas desaparecen, la enfermedad subyacente -- subsiste.

SIADH ideopático.-

Hay casos de pacientes de SIADH bien documentados; sin embargo no se pudo encontrar la causa primaria a pesar de la investigación cuidadosa (23, 118).

Desórdenes en los que es posible que la secreción inadecuada de ADH juegue un papel en el descubrimiento de la hiponatremia.

La excreción de ADH se midió mediante radioinmunoanálisis - en pacientes con desórdenes poliúricos y con el SIADH (170). La hormona no se detectó en pacientes con diabetes insípida severa hipotalámica, los cuales tomaban líquidos libremente y fue por debajo de lo normal en pacientes con diabetes insípida parcial. Después de la deshidratación el ADH apareció en la orina de los pacientes que pudieron concentrar niveles hipertónicos o isotónicos, confirmando directamente la diferencia de ADH parcial. Los pacientes con diabetes insípida nefrogénica los cuales tomaban líquidos libremente tenían ADH medible en orina el cual aumentaba después de la deshidratación y desaparecía de la ingestión de agua. De este modo los pacientes con diabetes insípida hipotalámica podrían diferenciarse claramente de los otros pacientes con diabetes insípida nefrogénica. Sólo en pacientes con SIADH tuvo niveles de ADH que excedían de los valores normales.

Sin embargo, la excreción de hormona fue inapropiadamente alta en relación al nivel de osmolaridad de plasma y fue detectable también después de la ingesta de agua. La respuesta -- del ADH urinario a la ingestión de agua permite el diagnóstico cierto de SIADH y es una herramienta útil para evaluar la respuesta del desorden subyacente al tratamiento.

Entre los estados clínicos asociados con polidipsia y poliuria están aquellos que pueden ocurrir como consecuencia de la secreción débil de ADH de la neurohipófisis o de la inestabilidad del ADH para proyectar su efecto antidiurético sobre el túbulo renal. Recíprocamente puede ocurrir una excreción débil de agua como resultado de una actividad de ADH excesiva produciendo SIADH.- La determinación de la normalidad subyacente en estados poliúricos está siendo mayormente estudiada mediante las respuestas a tests de infusión sanguínea- (171) o tests de deshidratación (172), ambos incluyen res- - puestas de tests a la vasopresina exógena, mientras que en estos, debido a la excreción débil de agua el diagnóstico se basa en mediciones de plasma y osmolaridad urinaria y respues- ta a la ingestión aguda de agua. (6). La medida de ADH en sangre puede facilitar el diagnóstico como prueba de estos de-- sórdenes y proveer de una mayor información del defecto básico que causan los desórdenes. Los intentos primeros para medir la ADH en sangre u orina dependían de los procedimientos bioanalíticos que consecuentemente se vieron irrealizables - (174,175).- Más recientemente el bioanálisis antidiurético - más capaz en la práctica, se ha usado para medir la excre- - ción de ADH urinario, sin embargo solamente se han obtenido datos limitados a causa de la dificultad para llevar a cabo este análisis (176, 177).

En pacientes hidratados normalmente se ha visto que excretaban de 11 a 56 mU de ADH. por 24 horas.

Estudios recientes han establecido que un procedimiento eficiente para la extracción de ADH de la orina , combinado con radioinmunoanálisis específico y sensitivo para la hormona, evalúa la función neurohipofisaria en los animales y en el hombre (6-178).

En el 70% de los pacientes excretan de 11 a 30 mU. de ADH/24 horas. Estos pacientes fueron capaces de aumentar o suprimir la excreción de ADH después de la deshidratación o de la ingestión de agua (178).

Cambios en la osmolaridad plasmática y en el volumen plasmático estimula o inhibe la secreción de ADH desde el sistema neurohipofisario, el cual es necesario para la normal regulación de agua corporal. Cuando la liberación de ADH es insuficiente o el túbulo renal no responde a la hormona, se producen excesivas cantidades de agua. Inversamente cuando la secreción de ADH persiste en presencia de estímulos que deberían inhibir la liberación de la hormona, entonces puede ocurrir una excesiva retención de agua. Hasta hace pocos años el papel de la ADH en la patogenia de los desórdenes asociados con excesiva pérdida de líquidos o excesiva retención podían sólo ser sugeridos por medios indirectos. Recientes estudios en la rata y en el hombre muestran que la medida de la eliminación de ADH en orina, por radioinmunoensayo es un medio aprovechable para determinar la capacidad del sistema neurohipofisario a segregar ADH. El uso de este método puede definir el papel de la ADH en el desarrollo del estado clínico o anormal de la regulación del agua.

La poliuria puede ocurrir como consecuencia de inadecuada síntesis o liberación de ADH o incapacidad de la hormona para actuar sobre el túbulo distal renal.

Tests de deshidratación han señalado que defectos en la síntesis de ADH y liberación pueden variar en grado, por lo que la resultante diabetes insípida puede variar desde formas severas a parciales, con solo mediana poliuria (172). La disminución en la secreción de ADH ocurre en pacientes con diabetes central insípida.- En aquellos pacientes con poliuria severa y marcado deterioro en la capacidad para concentrar orina, la excreción de ADH fue indetectable. En pacientes con sólo moderado poliuria cantidades subnormales de ADH estuvieron presentes en orina. Durante la deshidratación la ADH aparecía en la orina de aquellos pacientes que eran capaces de eliminar orina hipertónica indicando que con ulteriores descensos en el volumen del plasma y aumento de la osmolaridad plasmática, la neurohipófisis era capaz de liberar suficientes cantidades de ADH dando como resultado una mayor concentración de la orina.

En contraste aquellos pacientes con diabetes insípida central, pacientes con diabetes insípida resistente a la vasopresina tenían niveles elevados de ADH en orina. En estos pacientes la magnitud de la excreción de ADH es un reflejo del descenso del volumen de plasma y aumento de la osmolaridad plasmática que ocurre como consecuencia de pérdida de líquidos. La capacidad de la neurohipófisis para responder al estímulo fisiológico es vista en el aumento de la excreción de ADH ulteriormente después de la deshidratación y por la normal inhibición de la excreción de ADH después de la sobrecarga de agua, por lo tanto, la medida del contenido de ADH en orina después de la deshidratación es posible diferenciar claramente a aquellos pacientes con poliuria causada por deficiencia de ADH de aquellos pacientes con poliuria causada por túbulo renal insensible a la ADH.

En un reciente trabajo Garden, Robertson y Segmuller demostraron similares cambios en el plasma de ADH después de la deshidratación y sobrecarga de agua en pacientes con diabetes insípida congénita renal.

El deterioro de la capacidad para diluir la orina en presencia de hipoosmolaridad plasmática y después de sobrecarga de agua sugieren persistencia en la secreción de ADH lo cual, es característico del SIADH.

Usando bioanálisis para medir ADH, Barrandongh, Jones y Lee (49) encontraron niveles urinarios de ADH elevados en pacientes con SIADH causado por carcinomas pulmonares con células en avena, y Ruch (65) encontró excreción urinaria de ADH en pacientes con este síndrome. Para Varherr y asociados (49, - 180) fueron incapaces para detectar ADH en plasma en varios pacientes. Aparentemente la persistente liberación de pequeñas cantidades de ADH, aunque insuficientes para producir lo que debería ser considerado niveles elevados en plasma y orina en personas normales puede ser insuficiente para causar deterioro en la excreción de agua y los hechos del SIADH. Niveles hormonales, para ser interpretados como fiables deben relacionarse con el nivel de la osmolaridad plasmática.

La observación de que la excreción de ADH desciende parcialmente en algunos de los pacientes después de la sobrecarga de agua, sugiere que los tumores implicados en la producción de ADH no deben de ser completamente autónomos. Robertson (181) ha comunicado recientemente la respuesta de vasopresina-arginina del plasma a los cambios de la osmolaridad plasmática en pacientes con SIADH, y Baumann y Digmon (182) en un estudio de varios pacientes mostraron parcial supresión de ADH plasmática después de sobrecarga oral de agua.

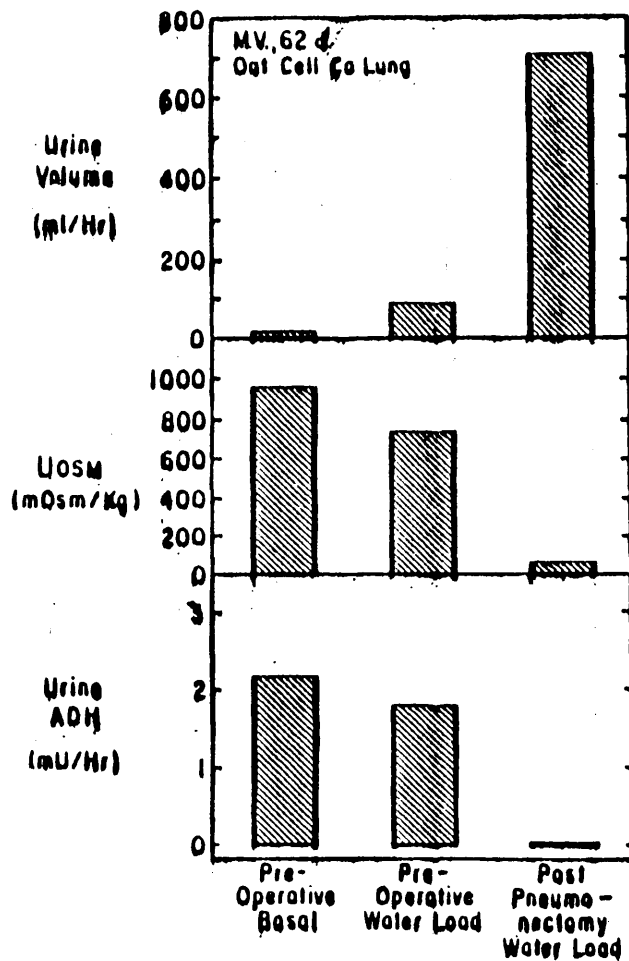


FIGURA V.

* Respuesta de volumen urinario, osmolaridad, y excreción de ADH por sobrecarga de agua pre y post neumectomía en un paciente con SIADH, causado por carcinoma pulmonar (células en avena).

Cuando el tumor adquiere la capacidad para segregar ADH algunos pueden adquirir la capacidad parcial para responder a estímulos osmóticos.

La utilidad de la medida de los cambios en la excreción urinaria de ADH con SIADH es ilustrado en la figura V. En los pacientes con carcinoma pulmonar de células en avena presentaban excreción permanente de ADH en presencia de marcada hiposmolaridad en el plasma y sobrecarga de agua. Después de la neumectomía su respuesta a la sobrecarga de agua volvió a la normalidad con capacidad para suprimir la excreción de ADH.- Tests de sobrecarga de agua fueron normales en los sucesivos estudios y la evolución clínica demostraba evidencia de recidiva carcinomatosa.

La respuesta a la neuromectomía y los hallazgos de grandes cantidades de ADH en el tejido del tumor al tiempo de la neuromectomía y ulterior prueba que el material medido en orina, fue que la ADH se originó en el tumor.

Puede ser concluido que la medida de la excreción urinaria de ADH por una combinación de extracción y radioinmunoensayo es un método útil en la evaluación y manejo de los pacientes con disturbios en la regulación del agua que son manifestados por poliuria o deterioro en la excreción de agua. Los cambios en la excreción de ADH después de la deshidratación pueden claramente separarse de la diabetes nefrogénica insípida de la diabetes central hipotalámica insípida y puede también distinguirse de aquellos pacientes con grado parcial de deficiencia de ADH. Un número de desórdenes, incluyendo fallo cardiaco congestivo, cirrosis y mixedema, pueden resultar en hiponatremia con orina concentrada y deterioro en la capacidad para excretar sobrecarga de agua. Pero al demostrar persistencia de ADH en la orina de pacientes hiponatremicos, después de sobrecarga de agua, el diagnóstico de verdadero síndrome de SIADH puede ser hecho y otras causas de hiponatremia pueden ser excluidas (170).

En la tabla III, se enumeran un grupo de desórdenes en los cuales pueden aparecer todos o muchos de los síntomas del SIADH y en los cuales el ADH puede jugar un papel importante. Estos desórdenes difieren de los de la tabla I, en que otros factores, además, del ADH al menos en parte pueden explicar la retención anormal de agua. También en la mayoría de estas condiciones hay síntomas que no pueden atribuirse solamente a la retención de agua.

TABLA III.Desórdenes en los que es posible que la secreción inadecuada de ADH juegue un papel en el diagnóstico de hiponatremia

- 1.- Desórdenes endocrinos:
 - Enfermedad de Addison
 - Mixedema
 - Hipopituitarismo
- 2.- Estados postoperatorios.
- 3.- Fallo cardíaco y cirrosis.

Desórdenes endocrinos.-Enfermedad de Addison.

La enfermedad de Addison se asocia comunmente con la hiponatremia, incapacidad para responder a una cantidad de - - agua mediante la excreción de cantidades adecuadas de agua libre, y una orina persistentemente concentrada. Esto se - caracteriza también por continuas pérdidas urinarias de so₂ dio, las cuales resultan claramente, en parte, a partir de la deficiencia de aldosterona que es un síntoma básico de la enfermedad.

Si juega o no un papel la secreción inadecuada de la hormona antidiurética en la producción de retención de agua y - la pérdida de sal, esto no se sabe. Resultados recientes - basados en técnicas de laboratorio sugirieron que la con-- centración de plasma de ADH se incrementa en la enfermedad de Addison (119, 120) .

Aunque estos hallazgos no se han podido confirmar posteriormente mediante una técnica adecuada (120) estudios más recientes mediante bioanálisis más sensitivo y más específico han mostrado valores que son inapropiadamente altos para el estado de hidratación (122) también hay una evidencia reciente de que el incremento en la excreción de agua libre producida en el paciente con enfermedad de Addison mediante la administración de esteroides carbohidratados activos (119, 120, 123, 124) atribuidos, en principio, a un descenso en la permeabilidad de la nefrona distal al agua (120), puede dar resultados de una reducción en la elevada concentración anormal del ADH circulante (122,125).

En algunos pacientes con enfermedad de Addison persiste la hiponatremia y se encuentra una orina concentrada inapropiada, aún cuando el nivel de filtración está dentro de los límites normales (126), una observación que también sugiere una suelta anormal de ADH.

La expansión del plasma o el volumen del líquido extracelular puede restaurar la labilidad para excretar agua libre aún con aumento concomitante en el nivel de filtración glomerular (127), pero no es posible decidir si la expansión de volumen afecta a la excreción de agua mediante depresión de la reabsorción de sodio proximal e incrementando la suelta de sodio en el asa de Henle (37,80) ó mediante la inhibición de la suelta de ADH (128,130). La observación de que el alcohol no modifica la dilución de orina en la enfermedad de Addison (126,131), puede ser interpretada como evidencia contra una normalidad en la suelta de ADH; sin embargo esto no excluye una posibilidad tal que es bien sabido que el alcohol puede ser ineffectivo en presencia de estímulo fuerte en el hipotálamo (57, 141). Además mediciones de ADH en plasma en la insuficiencia adrenal mediante inmunoanálisis (33), podrían ayudar a resolver este problema.

Mixedema.-

Los pacientes con mixedema pueden no ser capaces de excretar cantidades de agua normalmente (132,133) y la hiponatremia y la pérdida de sodio urinario pueden descubrirse sin existir evidencia de insuficiencia adrenal o renal (134,137); los valores de nitrógeno y de urea en sangre están dentro de límites normales y los valores de 17-hidrocorticosteroides en plasma (134,136) son también normales. En todos los pacientes que se les restringió la ingesta de agua ocurrió una retención de sodio (135,137) y se ha propuesto que la secreción inapropiada de hormona antidiurética es la responsable de los disturbios electrolíticos. La dilución rápida de la orina mediante la administración de alcohol prueba indirectamente la evidencia de que el ADH juega un papel central en el defecto de la excreción de agua (137).

En varios casos el SIADH desapareció después de la administración de tirosina (132,134,137), pero esto no arroja ninguna luz sobre el mecanismo subyacente y reafirma solamente que la definición del papel del ADH debe esperar mediciones de concentraciones de hormonas en plasma. Los estudios del efecto de la cortisona sobre el defecto de secretar agua en el mixedema han dado resultados conflictivos, algunos pacientes muestran una diuresis temprana y otros fallan a la respuesta (132).

Hipopituitarismo.-

El total de los hallazgos en el SIADH pueden ocurrir en pacientes con hipopituitarismo (9, 104, 140, 141), y varias líneas de evidencia sugieren que es responsable una suelta anormal de ADH. Observaciones recientes con técnicas de bioanálisis sensitivo han dado valores de ADH en plasma inapropiadamente altos, para el estado de hidratación y además muestran una reducción en la concentración de ADH del plasma mediante la administración de esteroides, de hidratos de carbono activados (122).

La observación de que el alcohol puede inducir dilución urinaria en el hipopituitarismo ayuda además a soportar un papel para la ADH (141). La dilución urinaria es corregida a la normalidad por la cortisona (123,124,141), aún cuando no produce un aumento concomitante en el nivel de filtración glomerular o en la excreción del soluto (124, 141), un hallazgo que sugiere que en la insuficiencia adrenal el hipopituitarismo es el responsable primariamente del defecto. El posible papel del hipopituitarismo secundario en producir la retención de agua en el panhipopituitarismo no ha sido investigado.

Estados postoperatorios.-

Anestesia y cirugía: en pacientes que sufren intervenciones quirúrgicas bajo anestesia general se desarrollan comúnmente antidiuresis. Cuando se administran líquidos rápidamente y en grandes cantidades a estos pacientes, puede aparecer todo el síndrome con secreción inapropiada de ADH, incluyendo pérdida renal de sodio (142, 143). Una variedad de factores incluyendo la anestesia, en sí misma, (144), dolor (17), drogas (ej. barbitúricos o narcóticos) (143), y una reducción en el nivel de filtración glomerular, todo juega probablemente un papel en la producción del defecto con la excreción de agua y en la resultante sobre expansión de líquidos del cuerpo. En algunos casos el estado de antidiuresis puede persistir durante muchos días y ser bastante severo como para producir hiponatremia y los signos y síntomas de intoxicación de agua (143). Las mediciones bioanalíticas han mostrado un temprano aumento en la actividad antidiurética en la sangre de pacientes que sufren cirugía mayor (146). La habilidad del alcohol para inhibir la antidiuresis del estado postoperatorio (147) y la persistencia de poliuria después de una cirugía mayor en pacientes con diabetes insípida (148) sugiere además que el ADH juega un importante papel en la producción del defecto de la excreción de agua.

En varios pacientes con SIADH se ha hecho una destrucción parcial de la pituitaria anterior mediante cirugía o radiación (145, 150); en estos pacientes los estados hipopituitarismos postoperatorios pueden haber contribuido a una suelta de ADH.

Fallo cardíaco congestivo.

En pacientes hiponatémicos con fallo cardíaco congestivo la limitación de formación de agua libre en respuesta a cantidades de agua, se ha demostrado repetidamente (55,119); esta limitación en la formación de agua libre y una consecuente retención de agua (151), son atribuibles en parte a una excesiva reabsorción proximal de sodio y agua con una reducción en la suelta de sodio diluido en parte en el asa de Henle (57). Por otra parte la presencia observada de actividad antidiurética en el suero y en la orina a veces - cuando la concentración de sodio sérico es baja (119), da lugar a la posibilidad de que la secreción inapropiada de ADH puede también contribuir al defecto en la excreción de agua y el desarrollo de la hiponatremia. La observación de que el alcohol puede inducir una diuresis copiosa de agua libre en pacientes con fallo cardíaco congestivo, es un síntoma que es típico del SIADH, puede ser bien atribuida al disturbio primario en la regulación de sodio que padece largamente al desarrollo de la hiponatremia.

Cirrosis hepática.-

En ciertos pacientes con cirrosis hay un empeoramiento de la diuresis del agua en respuesta a cantidades de agua (56, 126) que pueden producir la retención de agua y la hiponatremia, como en el paciente con fallo cardíaco el defecto es atribuible parcialmente a una reabsorción proximal excesiva de sodio y agua (56).

Como quiera que se ha encontrado un incremento de las concentraciones de material antidiurético en la orina y en el plasma de pacientes cirróticos (153) los problemas de la metodología hacen inciertos la interpretación de los resultados. Como en el fallo cardíaco congestivo la excreción de sodio urinario es característicamente baja.

Otras circunstancias :

En leucemias agudas puede aparecer el SIADH por infiltración de células leucémicas en el hipotálamo.

En la actualidad se conocen multitud de drogas utilizadas en la terapéutica médica, (nicotina, narcóticos, sulfonilureas, biguanidas, clorfibrato, derivados tricíclicos, algunos citostáticos, etc.), presentan un defecto antidiurético evidente pudiendo llegar a producir, en casos extremos síndromes de SIADH. El mecanismo por el que se produce la retención de agua, se piensa que pueda radicar a nivel del túbulo renal, aumentando la eficacia de la ADH a través de un estímulo de la adenil-ciclasa, comprobado por el aumento de la secreción de ADH hipotalámico (167,65), siendo, en consecuencia, los de este último grupo capaces de verdaderos síndromes de SIADH (11).

Diagnóstico diferencial.-

El SIADH normalmente se diagnóstica rápidamente, pero debe de ser diferenciado de otros desórdenes caracterizados por la hiponatremia. El cuadro clínico en el SIADH difiere sorprendentemente del visto en condiciones normales caracterizado por una deplección de sal, ya que el SIADH se relaciona más con una expansión que no con una contracción del volumen del líquido extracelular. De esta manera, todos los síntomas normales de sodio combinados y déficit de agua vistos, con vómitos prolongados, diarrea, uso excesivo de diuréticos o fallo renal están ausentes en el SIADH.

Al igual, en el SIADH, la presión sanguínea y la turgencia de la piel son normales y la concentración de nitrógeno uréico en la sangre en vez de ser elevado es bajo. Verdaderamente un valor de nitrógeno uréico en sangre menor de 10 mg % - no se encuentra frecuentemente en adultos, su aparición en un paciente con hiponatremia sugiere el diagnóstico de SIADH

El único desorden en el que puede aparecer una confusión seria y en el que un error en el diagnóstico puede tener consecuencias clínicas graves e inmediatas, es primariamente, la insuficiencia adrenal cuando ocurre con asociación del SIADH. Cuando la función y presión arterial se ha mantenido razonablemente y muchos y otros signos de insuficiencia adrenal -- (pigmentación, hipoglucemia) la importante enfermedad subyacente, la cual requiere tratamiento inmediato con esteroides puede pasar despercebida.- En cada paciente sospechoso de tener SIADH no complicado, se debería de determinar los niveles de corticoides en plasma y en orina para comprobar la insuficiencia adrenal.

Todos los síntomas principales del SIADH pueden producirse mediante la administración de vasopresina y agua (15,75,36) normalmente el síndrome inducido por vasopresina se ve solamente en experimentos fisiológicos, pero la intoxicación de agua y la pérdida de sal resultante, de la vasopresina se ha observado, también, ocasionalmente en pacientes a los cuales se les ha hecho un test de Pitressin (120), o como resultado de un sobretreatmento de la diabetes insípida. La hiponatremia es consecuencia de la retención de agua que puede verse también después la administración de preparaciones disponibles de oxitocina (154,156).

La Polidipsia psicogénica puede inducir virtualmente la misma gamma de efectos producidos por la vasopresina.

Aún con supresión completa de suelta de la excreción de agua ordinaria normalmente no puede exceder de 25 ml/min.(157); si una persona ingiere más de esto se retendrá agua, el volumen de líquido extracelular se expandirá y la concentración de sodio sérico disminuirá (158,162) a veces hacia valores tan bajos como 85 mEq/l. (159). En muchos casos el historial de enfermedad psiquiátrica subyacente y severa y la ingestión reciente de grandes cantidades de agua sugieren la corrección del diagnóstico. Cuando no disponemos de esta información la densidad específica urinaria nos da el criterio diagnóstico más importante. En contraste con el paciente con SIADH, el paciente con polidipsia primaria excreta orina cercana a la dilución máxima, la densidad específica típica fluctúa de 1000-1003 (158,162). Si, naturalmente, la ansiedad u otros factores tienden a aumentar la liberación de ADH en el paciente con polidipsia psicógena, puede que no se obtenga la osmolaridad urinaria minimal (160), y se incrementa susceptiblemente la intoxicación de agua. Bajo estas circunstancias es difícil diferenciar el SIADH de otras etiologías.

En los pacientes con fallo cardíaco congestivo o cirrosis hepática pueden presentarse con muchos de los síntomas del SIADH el diagnóstico subyacente aparece normalmente sobre terrenos clínicos a causa de la presencia característica de edema o ascitis (a no ser que se hayan administrado recientemente diuréticos), y la concentración de sodio urinario es normalmente bajo, aún cuando el paciente esté ingiriendo cantidades normales de sodio.

Finalmente debe destacarse que en pacientes con SIADH e hiponatremia acusada, asociados a síntomas de intoxicación de agua, tales como convulsiones, coma, pueden producir un cuadro clínico que a menudo primariamente imita a una enfermedad del SNC.

De este modo, se puede concebir un diagnóstico de tumor cerebral, hematoma subdural o encefalitis (30,173) y a no ser que se midan las concentraciones electrolíticas del suero se debe revisar el diagnóstico. En algunos casos procedimientos diagnósticos innecesarios, tales como la trepanación se ha llevado a cabo antes de medir la concentración del sodio sérico para conseguir el diagnóstico (30,163).

La hiponatremia y el SIADH deben diferenciarse también de la pseudohiponatremia resultante de la hiperlipemia (164) o hiperproteïnemia (165). En estas condiciones la concentración de sodio sérico es baja, porque la cantidad de agua por unidad de volumen de plasma se ha reducido mediante una acumulación anormal de lípidos o proteínas. La concentración de sodio en la fase acuosa de suero, sin embargo, es normal y de hecho no hay disturbios electrolíticos. La diferenciación de la pseudohiponatremia del SIADH puede ser establecida rápidamente estimando la osmolaridad del plasma, por ejemplo, mediante la depresión del punto de congelación. En el SIADH la osmolaridad del plasma es baja, mientras que en la pseudohiponatremia es normal. (6).

Diagnóstico.-

- 1).- Determinación de la actividad plasmática de la adiuretina, que siempre ofrece valores elevados. En vez de - - 0,2 mU/ml. de plasma se hallan cantidades superiores a 0,80 mU/ml. Por la orina eliminan estos enfermos más - de 1000ml./día, en lugar de 140-40 normales.
- 2).- Estudio del aclaramiento del agua libre bajo sobrecarga acuosa. Se administran 15 ml/agua por Kg. de peso en - ayunas, se observa que el "clearance" del agua libre - sigue negativo, la densidad urinaria no desciende por - debajo de 1.015.

La osmolaridad urinaria persiste superior a la plasmática; la cantidad de orina segregada en las cuatro horas siguientes, es siempre inferior a la administrada.- El aclaramiento o "clearance" del agua libre ($C_f H_2O$) se calcula restando del volumen total de orina (V) el "clearance" osmótico (C_{osm}) este último dato se obtiene aplicando la siguiente fórmula:

$$* C_{osm} = \frac{\text{Volumen de orina} \times \text{osmolaridad urinaria}}{\text{osmolaridad plasmática}}$$

Normalmente, bajo sobrecarga acuosa, el $C_f H_2O$ es siempre positivo y alcanza valores de 8 a 20 ml/min. En condiciones de restricción acuosa el aclaramiento de agua libre se hace negativo, alcanzando un máximo de 5 ml/min. Siempre que exista una hipersecreción adiuretínica, no regulada por los osmorreceptores, la sobrecarga acuosa no consigue positivizar el aclaramiento del agua libre.

- 3).- Prueba del ácido etacrínico y sobrecarga acuosa: el ácido etacrínico es el único diurético capaz de positivizar el aclaramiento del agua libre en presencia de adiuretina. Añadiendo, pues, a la sobrecarga hídrica de 800 ml. la administración de 40 mgr. de ácido etacrínico -- (Edecrin) se consiguen diuresis superiores a uno o dos litros.
- 4).- Prueba del etanol o de la difenil-hidantoina: para diferenciar el auténtico síndrome de Schwartz-Bartter, caracterizado por una hipersecreción autóctona de adiuretina, de aquellas situaciones en que tal hipersecreción es aún frenable (pseudosíndrome de Schwartz-Bartter) cabe recurrir a la prueba del etanol o de la difenil-hidantoina.

Esta prueba consiste en añadir a la sobrecarga acuosa ya citada 50 gr. de etanol por vía oral, o 250 mgr. de difenilhidantoína por vía intravenosa. En caso de tratarse de un auténtico síndrome de Schwartz-Bartter, el aclaramiento de agua libre persiste negativo, mientras que en los restantes síndromes hiperadiuretínicos se positiviza (4).

Arginina-Vasopresina plasmática en el SIADH.

Todos los tests funcionales neurohipofisarios han sido llevados a cabo en pacientes en ayunas y en posición supina (12) El plasma fue obtenido después de un periodo de diez horas -- nocturnas de deshidratación para la determinación de AVP, a continuación se dió 20 ml/kg. de peso de agua por vía oral y agua adicional en intervalos de 15 minutos, equivalente al líquido urinario- Se obtuvo otra muestra de plasma a partir de 90-120 minutos, después de la administración del agua. Se administró nicotina por vía intravenosa un mg. inicialmente, con un incremento gradual de la dosis a 3 mg. o hasta que fueron observados los efectos farmacológicos de la nicotina (vértigo, náuseas, vómitos). Se obtuvo una tercera muestra de -- plasma para la determinación de AVP a los quince minutos, después de la administración de la máxima dosis de nicotina.

La sangre heparinizada enfriada a 4°C., y el plasma separado de las células dentro de los quince minutos siguientes a la extracción de la sangre. Las proteínas del plasma son precipitadas con ácido tricloroacético y el AVP contenido supernadante es aplicado a un ión catiónico cambiando la columna resina. El AVP absorbido es diluido con ácido acético al 50 %, y la disolución purificada posteriormente por mediación de papel de fibra de vidrio impregnado con ácido silícico cromatográficamente. La sección del AVP del cromatograma es disuelto y muestreado en una rata diurética anestesiada con alcohol contra una posterior glándula pituitaria standar

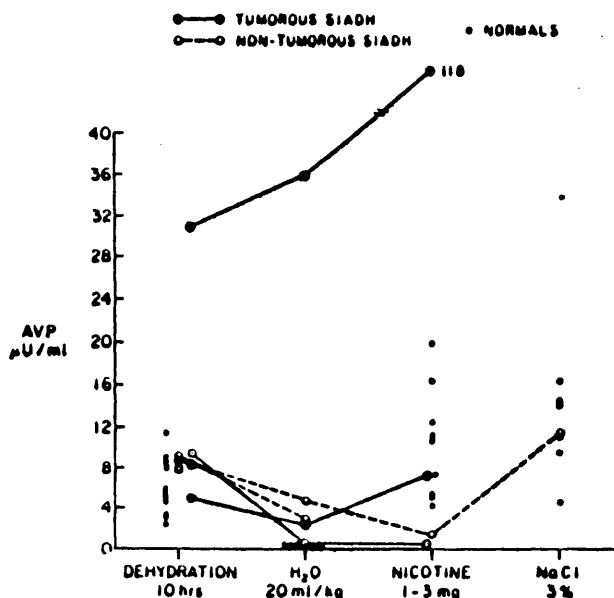
Se utilizan muestras de ocho puntos, y la naturaleza de la - substancia antidiurética en el extracto del plasma es confirmado por mediación de la inactivación con plasma tioglicolate.

El método alcanza desde el 80 al 90% de recuperación es suficientemente sensitivo como para detectar las concentraciones del AVP de aproximadamente 0,5 micras U/ml. de plasma, y este límite es más bajo dependiendo de la cantidad de plasma extraído. Aunque sujeto a las limitaciones de la biomuestra, la especificidad del método es bastante alta en relación a - las muestras de todo el plasma o disoluciones de columna, ya que la substancias antidiuréticas no específicas presentes - en plasma en bruto, y ocasionalmente incluso encontradas en disoluciones de columna son eliminados por mediación del papel de cromatografía.

Todos los pacientes mostraron las típicas características - de orina hiperosmolar durante la hidratación límite diuresis de agua perjudicada y claridad de agua cero o libre negativa durante el periodo de sobrehidratación sostenida.-En sujetos normales, en ayunas, y en posición supina, los niveles de -- AVP matinales van desde 3 a 11 micro U/ml.- Después de la hidratación los valores caen a niveles no medibles los cuales - representan menos de 0,65 - 0,22 micras U/ml. de plasma. Después de una estimulación salina hipertónica de nicotina los sujetos normales muestran una amplia gamma de valores elevados de AVP, coincidiendo con la antidiuresis.

De interés en la medida de ADH en plasma el problema de la especificidad complicado por el hecho de que el método debe ser también bastante sensible para detectar diminutas cantidades de hormona.- La mayoría de los valores reseñados son muestras de sangre tomadas durante un periodo hiponatremico.- El estado de hidratación del paciente será importante.

FIGURA VI.



* Niveles plasmáticos de AVP en sujetos normales y en pacientes con SIADH.

Todas las muestras son ocasionales, exceptuando las de Masuzawa y Col (173) las cuales fueron obtenidas en pacientes que fueron hidratados.

El alcance de los valores señalados es considerable. Hay dos posibles explicaciones: 1

1a.- Niveles de ADH, en sangre, presentan verdaderas grandes variaciones.

2a.- La variación es debida a la metodología.

Los valores normales, sin embargo, cuando son medidos no señalan tan extenso nivel de variabilidad. El uso de plasma no extractado no debe llamarse llamado método específico. Muchos compuestos pueden interferir en la prueba y debe hacerse notar que las desviaciones mayores de valores esperados son hallazgos en pruebas de plasma no extractado. La falta de fiabilidad en las pruebas de plasma total han sido demostradas en datos previos procedentes de laboratorio (122) y por otros autores (169).- Hay una directa ingerencia del hipotálamo o áreas adyacentes del cerebro por tumor, infección o lesiones vasculares (106, 200, 46-107). Metástasis en el diencefalo y otras partes del cerebro pueden conducir a SIADH, desde la neurohipófisis. Puede haber implicación de neuronas aferentes procedentes de los receptores de volumen intratorácico (34, 85). En aquellos con tumor, es posible que éste sintetice y segregue vasopresina como lo sugiere por pruebas sobre el tumor, la desaparición del síndrome después de extirpar el tumor y la reaparición del cuadro con las recidivas (106, 179) y por analogía con los hallazgos de otras hormonas en igual tipo de tumor (58). (198).

Tratamiento.

El tratamiento del SIADH puede considerarse bajo dos vertientes:

- a) Tratamiento directo hacia la hiponatremia per-sé.
- b) Tratamiento del proceso de la enfermedad responsable del --
síndrome.

a.1.- Tratamiento de la hiponatremia.

Como todos los síntomas del SIADH no complicado provie-
nen de una excesiva retención de agua. Todos ellos res-
ponden a la simple restricción de líquidos (8,42). La -
reducción de la ingestión de líquidos, hasta el punto -
donde las pérdidas insensibles urinarias inducen un ba-
lance de agua negativo, que llevará a una restauración-
del volumen del líquido normal del cuerpo, una reduc-
ción en la excreción de sodio urinario y un aumento en
la concentración de sodio sérico (8,42). Normalmente,
una ingestión de líquido de 500 a 700 ml/día, y una -
pérdida de peso de 2 a 4 Kg., acompañan a este fin. La
restauración de la concentración de sodio sérico nor--
mal requiere, habitualmente, que el sodio pueda estar --
disponible para reemplazar al sodio deficitario.

La infusión de una solución salina hipertónica, como me-
dio de corregir la hiponatremia, no es un procedimiento
de valor terapéutico, ya que se excreta prontamente en
grandes cantidades de sodio en la orina, sin embargo,
en el caso ocasional en el que hay síntomas de intoxi-
cación de agua severa (tales como convulsiones o coma),
la solución salina hipertónica es el agente efectivo -
más rápido para incrementar la osmolaridad de los lí-
quidos del cuerpo y para controlar los disturbios del
SNC.

En tales pacientes la infusión continua de solución salina puede ser necesaria hasta que la constricción de líquidos u otras medidas puedan restaurar la capacidad de conservar sodio de los riñones y permita una restauración espontánea de la concentración normal del sodio sérico.

Los esteroides en grandes dosis y retenedores de sodio pueden inducir normalmente un balance positivo de sodio, los esteroides per-sé no representan un tratamiento de elección para el SIADH, porque no abordan el problema subyacente de sobrehidratación y a causa de las complicaciones potencialmente dañinos del uso prolongado de estos agentes. Solamente en la insuficiencia adrenal o pituitaria, en los que dosis pequeñas de esteroides nos dan una terapia de sustitución específica, se puede considerar el uso de los esteroides como un tratamiento adecuado.

En el fallo cardíaco congestivo y en la cirrosis la infusión de un soluto no reabsorbible intravenosamente puede aumentar la excreción de agua libre (55, 56), el uso de esta técnica para disminuir la intoxicación de agua.

a.2.- Tratamiento del SIADH con Carbonato de Litio.

El litio es un inhibidor de la acción de la hormona antidiurética, fue usado (carbonato) para tratar el SIADH. Se administró carbonato de litio 0,9 gr. por día.

Se estableció una puntual diuresis de agua con corrección de la hiponatremia en dos días. La suspensión de la droga dió como resultado un gradual retorno a la hiponatremia. No hubo cambios en la secreción urinaria de AMP cíclico ocurridos durante el periodo de administración de litio. El carbonato de litio puede ser un tratamiento efectivo para ambas formas, (crónica y aguda) del SIADH.

Los mecanismos de acción del carbonato de litio -- pueden ser por interferir con la acción de la vasopresina sobre el túbulo distal y túbulo colector -- un paso más allá de la formación del AMP cíclico -- (186).-- La falta de efecto del AMP cíclico no se encontraron cambios en su secreción urinaria durante la administración de litio.

Se produce una supresión de aldosterona (187) la estimulación de la diuresis y la pérdida de peso -- con la subsiguiente retención de sal es secundaria al efecto del aumento de aldosterona. Se produce -- un descenso en la liberación de litio distalmente, el sodio, es reabsorbido más proximalmente (188). Con este descenso su efecto en su presunto sitio de acción es sobre la superficie de la luz del túbulo colector (188), y el estado de bajo flujo a través del riñón generando una urea concentrada por difusión de ésta. Otros mecanismos se pueden agregar al efecto del litio permitiendo manipular el efecto del agente por control de la dieta de sodio así como por la titulación del litio.

El tratamiento con litio parece tener ciertas ventajas sobre otros métodos usuales de tratamiento -- (restricción de líquidos y administración de sal).

En pacientes con complicaciones y en estado precario la severa prescripción de restricción de líquidos y administración de sal puede conducir a los pacientes con un volumen ya expandido a un peligroso estado de congestión. El litio corrige el estado hiponatémico sin necesidad de una severa restricción de líquidos y ulteriormente induce una diuresis que reduce el volumen intra y extravascular, contra estas ventajas está la posibilidad de la intoxicación por litio. El bloqueo del efecto de la hormona antidiurética con niveles en sangre por debajo de aquellas a las que el litio es tóxico. La toxicidad se suele manifestar por pesadez, somnolencia, fuerte temblor y espasmos musculares, con disturbios intestinales (190).

La manipulación del efecto de la hormona antidiurética sobre el túbulo colector distal puede ser útil en otros procesos en los cuales la hiponatremia resulta de la persistente elaboración de la hormona como en el fallo cardíaco congestivo y cirrosis hepática.- Deberá tenerse precaución en aquellos pacientes los cuales tienen avidez en la retención de agua y sal. La predicción en la absorción del litio será aumentada y la concentración de litio en plasma puede elevarse a niveles superiores a los normales, resultando una intoxicación por litio (191).

Una última precaución en el fallo hepático es la posibilidad de una interacción del litio y la depresión cerebral del fallo hepático tendrá un indeseable efecto sobre el sistema nervioso central; y en enfermo cardíopata puede aumentar la irritabilidad miocárdica (191). (181).

a.3.- Tratamiento de la hiponatremia debida a SIADH -- con urea.

Se realizó una corrección rápida de la hiponatremia en el SIADH administrando de 60 a 90 gr.de -- urea por boca en dos o tres tomas de 30 gr.o mediante una dosis de 80 gr.de urea en perfusión intravenosa lenta de 8 horas asociadas a restricción hídrica (500 cc. en 24 horas) y aportes sodados - (120 a 360 mmoles/24 horas).

La natremia media pasó de 117 mmoles/l.a 126 mmoles/l al cabo de 8 horas, a 130 mmoles/l . después de 12 horas y a 134 mmoles/l. al cabo de 24 horas.

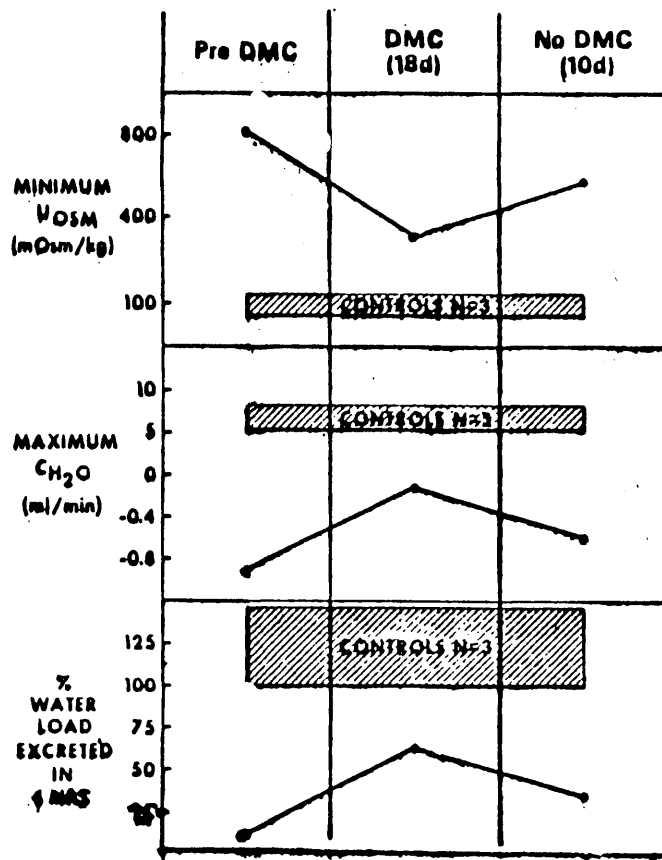
Esta normalización rápida de la natremia se debe a la diuresis osmótica y a la retención sódica inducidas por la urea (193).

a.4.- Tratamiento en el SIADH con demeclociclina.

La demeclociclina (7-cloro-6 dimetil tetraciclina) es un antibiótico relativamente no tóxico que puede producir una reversible diabetes insípida nefrogénica en personas normales (195-196). Estudios in vitro con papilomas de vejigas urinarias han señalado que la demeclociclina reversiblemente disminuye ADH inductor y adenosina 3'-5'-monofosfatociclico inductor del flujo de agua (196), y la demeclociclina induce una disminución de la adenil-ciclasa estimuladora de ADH ha sido encontrada en médula - renal humana aislada.

Estas observaciones condujeron a Singer y Rotemberg (196) a sugerir que la demeclociclina podría ser útil en el tratamiento del SIADH.

FIGURA VII.



* Comparación de la respuesta a modificaciones de carga de agua antes, durante y después del tratamiento con demeclociclina.- Idénticos estudios de sobrecarga de agua fueron hechos - dos días antes del tratamiento con demeclociclina (panel de la izda.)- Dieciocho días - después de la iniciación de la terapia con demeclociclina (panel central), y diez días - después de la retirada de la droga (panel de la dcha.), El nivel de tres controles normales, está indicado por la áreas rayadas.

La relativa capacidad de las tetraciclinas (demeclociclina) para mejorar el ADH inducido por el flujo de agua, parece depender directamente sobre el grado de unión-proteica (presumiblemente celular) (197), efecto persistente de la demeclociclina parece más probable. En dosis de 600 a 1.200 mg/día la demeclociclina produce reversiblemente diabetes insípida nefrogénica en personas, y es aparentemente bien tolerada. Los únicos efectos colaterales atribuidos a la droga han sido náuseas y fotosensibilidad -- (196) (194).

b) Tratamiento de la enfermedad subyacente.

En la meningitis, neumonía y otros estados enumerados bajo "2" en la tabla I, el tratamiento específico de la enfermedad subyacente (ejemplo con antibióticos o la remisión espontánea del desorden puede ser seguida mediante la desaparición del SIADH.-El tratamiento para los desórdenes endocrinos enumerados en la tabla III, consiste en la sustitución específica del déficit hormonal. En el estado postoperatorio la única terapia requerida es la restricción de agua. En el fallo cardíaco congestivo o la cirrosis (en los que el desarrollo de la retención de agua tiene una pobre significación pronóstica) se debe dirigir el tratamiento directamente hacia el desorden cardíaco ó hepático subyacente, más que hacia los disturbios electrolitos per-sé.

La resección quirúrgica de un carcinoma broncogénico ha dado lugar a la desaparición rápida del SIADH (33,166), en varios casos. En otros casos la operación no dió resultados (9) sin embargo, el tumor metastásico se vió en el mediastino. En otros casos considerados curados, volvió a surgir el tumor acompañado de la recurrencia de la hiponatremia(166). El tratamiento del tumor mediante mostazas nitrogenadas, radioterapia, o una combinación de ambos ha dado resultados variables, remisión completa (61,81) o disminución en la severidad del síndrome (42,35) o sin efectos (9,52,89).(6).

II. P A R T E.

APORTACION PERSONAL.

CASUISTICA APORTADA.

- Material (Casuística).
- Métodos (utilizados en los Resultados).

APORTACION PERSONAL

Casuística aportada.

* Material.-

Hemos estudiado a diez enfermos adultos, los cuales presentaban un SIADH, en todos ellos, por estudio analítico en -- sangre y en orina.

De la serie total de los diez enfermos estudiados, seis fueron varones y cuatro hembras.

La edad para los pacientes varones estaba comprendida entre 32 y 74 años, con una edad media de 55,3 años.

La edad para las hembras estaba comprendida entre 35 y 50 años, con una edad media de 50,2 años.

La edad media global para el total de la serie estudiada fue de 53,3 años.

Del total de la serie de diez pacientes, en dos de ellos, se confirmó el diagnóstico de Accidente Cerebral Vascular - Agudo (ACVA), de los cuales uno fue varón y una hembra.- La edad media fue de 67 años.- Edad del varón 74 años y la de la hembra 60 años.

Del total de la serie de diez pacientes, en una hembra se confirmó el diagnóstico de Porfiria Aguda Intermitente (PAI) de 35 años de edad.

Del total de la serie de diez pacientes, en dos de ellos se confirmó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar fibrocásea, de los cuales uno fue varón y una hembra.- La edad media fue de 61,5 años; 65 años para el varón y 58 años para la hembra.

Del total de la serie de diez pacientes, en una hembra se confirmó el diagnóstico de Adenocarcinoma Pulmonar con una edad de 50 años.

Del total de la serie de diez pacientes, en un varón se confirmó el diagnóstico de carcinoma de páncreas con una edad de 57 años.

Del total de la serie de diez pacientes, en tres de ellos se confirmó el diagnóstico de carcinoma pulmonar de célula-pequeña ("oat cell"), de los cuales dos fueron varones y una hembra.- La edad media del grupo de varones fue de 38 años; la edad de la hembra fue 58 años; la edad media global fue de 44,6 años.

" S I A D H "

| Enfermedad | Casos | Porcentaje |
|---------------------------------------|----------|-------------|
| ACVA | 2 | 20 % |
| PAI | 1 | 10 % |
| Tbc pulmonar | 2 | 20 % |
| Adenocarcinoma Pulmonar | 1 | 10 % |
| Carcinoma de Páncreas | 1 | 10 % |
| Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña. | <u>3</u> | <u>30 %</u> |
| Total | 10 | 100 % |

| | <u>Varones</u> | <u>Hembras</u> | <u>Nº total</u> |
|-------------------------|----------------|----------------|-----------------|
| Número de casos | 6 (60%) | 4 (40%) | 10 |
| Edad media (años) | 55,3 a. | 50,2 a. | 53,3 a. |

- - - - -

M E T O D O S
=====

Determinación de Sodio Plasmático:

La determinación de sodio plasmático fue realizada por Fotometría de llama.

El suero es aspirado por una bomba peristáltica y al mismo tiempo es extraído por la misma, la solución del standard interno de litio y de agua para llegar a una dilución de la muestra de 1/100.- El líquido obtenido es aspirado por efecto Vénturi por medio de un compresor, pulverizándose.- El aerosol formado está compuesto de gotas de tamaño grande y pequeño.- Las primeras, caen por densidad y se eliminan, mientras que las pequeñas son arrastradas por el aire al quemador.- El combustible es propano, se forma una llama de tipo turbulento que por la presencia de litio toma un color rojo carmesí. En la llama el agua de las gotitas se evapora y por efectos de la temperatura el residuo se volatiliza, produciendo la disociación de los elementos, sodio, potasio y litio, los cuales pasan al estado excitado y al volver al estado fundamental emiten radiaciones características.

Evidentemente, a mayor número de átomos se producirá mayor intensidad de la radiación.

El espectrofotómetro posee tres detectores, uno para el sodio, uno para el potasio y otro para el litio, con sus filtros correspondientes.- Estos detectores producen una señal que convenientemente procesada la transforman en una corriente eléctrica que alimenta los voltímetros digitales registradores.- El litio por encontrarse en gran cantidad constante durante todas las transformaciones sirve de standard interno para compensar las fluctuaciones de la llama, aspiración de muestras, etc.

El espectrofotómetro de llama, es calibrado con un suero de referencia y controlado con suero de control que contiene una cantidad conocida de suero y potasio.

El equipo utilizado es el IL núm.243 (Flame Photometre).

El suero de referencia utilizado fué : Lab-Trol.

El suero de control utilizado fué : Phat-Trol.

Determinación del sodio en orina.

La determinación de sodio en orina fue realizado por Fotometría de llama.

Igual técnica que para la determinación de sodio plasmático.

Determinación de Creatinina sérica.

La determinación de Creatinina sérica fue realizada mediante el autoanalizador SMA 6/60 de Technicon.- Este equipo trabaja con la metódica de flujo continuo.- Las muestras, colocadas en el "sampler", son aspiradas por medio de una bomba -- peristáltica durante 94 segundos y distribuidas a los 6 canales.- Al mismo tiempo, se inyecta aire para que la muestra -- quede segmentada. En su flujo las muestras son dializadas y -- posteriormente se les incorpora los reactivos desarrollantes de color.- Finalmente este color es fotometrado y produce -- una señal eléctrica que es procesada electrónicamente para -- transformarla en unidades de concentración.- En consecuencia, con las muestras le acompañan controles de valores conocidos de cada muestra de la que se trata.- El procedimiento analítico para determinaciones de Creatinina sérica está basado -- en este equipo SMA en la reacción de Jaffe, es decir, color desarrollado por el picrato alcalino.- La metódica se debe a D.L. Stevens and L.T. Skeggs.

El suero control de calibración utilizado fue Technicon (TGC) Chemistry Calibrator 3.

Determinación del Cortisol.

Se efectuó por radioinmunoanálisis (RIA).

Determinación de la osmolaridad sérica y urinaria.

La determinación de la osmolaridad sérica y la determinación de la osmolaridad urinaria fue realizada mediante el osmómetro correspondiente.

Técnica:

Propiedades coligativas: Punto de congelación que depende del número de partículas disueltas y no de su tamaño, forma, cargas, etc.

Los instrumentos utilizados se basan en los principios crioscópicos y en ellos se determinan las curvas de congelación y se emplean galvanómetros sensibles.

Método de osmometría por presión de vapor. El vapor de agua se condensa en la muestra; la modificación medida en la resistencia de los termistores es directamente proporcional a la modificación inducida de la temperatura -- que, a su vez, es directamente proporcional a la concentración osmótica. La calibración se realizó con estándares de solución salina, sacarosa o manitol; la determinación se efectuó, para la osmolaridad plasmática, a una temperatura de 37° C. directamente.

Los osmómetros del punto de congelación controlan esencialmente las modificaciones de la temperatura de una muestra de líquidos, mientras se somete la solución a un ciclo de congelación controlado, ya que el disolvente cristaliza - durante la congelación, la concentración de la solución se modifica. La calibración del instrumento fue previa, mediante soluciones estándar de concentración conocida de cloruro sódico puro.

La presión osmótica se mide indirectamente, determinando la variación del punto de fusión o de la presión de vapor de la orina. Las diferencias entre los puntos de fusión y presiones de vapor de agua y de una solución acuosa (orina) son directamente proporcionales a la molaridad de las soluciones. La osmolaridad se determinó en un volumen de 3 ml. de orina, midiendo el descenso del punto de fusión con un osmómetro para puntos de fusión. Estos instrumentos están calibrados para lecturas tanto de temperatura - como de la osmolaridad.

Osmómetro de presión de vapor en el cual la osmolaridad es medida a cualquier temperatura.

RANGO DE NORMALIDAD CON LOS METODOS UTILIZADOS.

| | | <u>V.Medio D.S.</u> | <u>Nº. Casos</u> |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------|------------------|
| * Sodio sérico | mEq/l | 140 \pm 5 | 10 |
| * Osmolaridad sérica | mosm/Kg.H ₂ O .. | 290 \pm 5 | 10 |
| * Cortisol | { | micro gr./100 ml. | 15 \pm 10 |
| basal | | | |
| ayuno | | | 10 |
| * Sodio en orina | mEq/24 h..... | 195 \pm 65 | 10 |
| * Osmolaridad en orina | mosm/Kg.H ₂ O ... | 719 \pm 681 | 10 |
| * Creatinina sérica | cc/m. { | Varón .. 115 \pm 5 | 10 |
| | { | Hembra .. 100 \pm 5 | |

RESULTADOS.

- CUADRO GENERAL -

=====

| o. so | S | E | Na/ s | Osm/s | Cortisol | Na/or | Osm/or | Acl. Cr. | Edemas | Dhtión | Diagnóstico |
|----------|---|----|-------|-------|----------|-------|--------|-------------|--------|--------|--|
| 1 | V | 74 | 129 | 260 | 14 | 340 | 1.100 | 105 | NO | NO | ACVA.- Tipo Trombosis cerebral media izda. |
| 2 | V | 60 | 130 | 265 | 16 | 322 | 1.100 | 100 | NO | NO | ACVA.- Tipo Hematoma Subdural. |
| 3 | H | 35 | 120 | 255 | 15 | 631 | 1.600 | 95 | NO | NO | Porfiria Aguda Intermitente (PAI). |
| 4 | V | 65 | 125 | 264 | 18 | 330 | 1.050 | 110 | NO | NO | Tuberculosis Pulmonar fibrocaseosa . |
| 5 | H | 58 | 126 | 260 | 19 | 310 | 1.050 | 98 | NO | NO | Tuberculosis Pulmonar fibrocaseosa. |
| | H | 50 | 124 | 260 | 20 | 400 | 1.100 | 100 | NO | NO | Adenocarcinoma Pulmonar . |
| | V | 57 | 130 | 265 | 18 | 410 | 1.150 | 115 | NO | NO | Carcinoma de Páncreas. |
| | V | 32 | 120 | 252 | 15 | 525 | 1.550 | 105 | NO | NO | Carcinoma Pulmonar de Oélula pequeña - - ("oat-cell"). |
| | V | 44 | 118 | 250 | 17 | 535 | 1.600 | 110 | NO | NO | Carcinoma Pulmonar de Oélula pequeña - - ("oat-cell"). |
| 0 | H | 58 | 122 | 255 | 22 | 420 | 1.620 | 96 | NO | NO | Carcinoma Pulmonar de Oélula pequeña - - ("oat-cell"). |

| Nº. Caso | <u>S</u> | <u>E</u> | Diagnóstico |
|----------|----------|----------|--|
| 1 | V | 74 | ACVA. Tipo Trombosis Cerebral media izquierda. |
| 2 | V | 60 | ACVA. Tipo Hematoma Subdural. |
| 3 | H | 35 | Porfiria Aguda Intermitente (PAI). |
| 4 | V | 65 | Tuberculosis Pulmonar fibrocavosa. |
| 5 | H | 58 | Tuberculosis Pulmonar fibrocavosa. |
| 6 | H | 50 | Adenocarcinoma Pulmonar, |
| 7 | V | 57 | Carcinoma de Páncreas. |
| 8 | V | 32 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 9 | V | 44 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 10 | H | 58 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |

| Nº Caso | <u>S</u> | <u>E</u> | Na/suero | Osm/suero | Diagnóstico |
|---------|----------|----------|----------|-----------|--|
| 1 | V | 74 | 129 | 260 | ACVA.- Tipo Trombosis Cerebral media izquierda. |
| 2 | V | 60 | 130 | 265 | ACVA.- Tipo Hematoma Subdural. |
| 3 | H | 35 | 120 | 255 | Porfiria Aguda Intermitente (PAI). |
| 4 | V | 65 | 125 | 264 | Tuberculosis Pulmonar fibrocaseosa. |
| 5 | H | 58 | 126 | 260 | Tuberculosis Pulmonar fibrocaseosa. |
| 6 | H | 50 | 124 | 260 | Adenocarcinoma Pulmonar. |
| 7 | V | 57 | 130 | 265 | Carcinoma de Páncreas. |
| 8 | V | 32 | 120 | 252 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 9 | V | 44 | 118 | 250 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 10 | H | 58 | 122 | 255 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat.cell"). |

| Nº Caso | <u>S</u> | <u>E</u> | Na/ orina | Osm/orina | Diagnóstico |
|---------|----------|----------|-----------|-----------|--|
| 1 | V | 74 | 340 | 1.100 | ACVA.- Tipo Trombosis Cerebral media izquierda. |
| 2 | V | 60 | 322 | 1.100 | ACVA.- Tipo Hematoma Subdural. |
| 3 | H | 35 | 631 | 1.600 | Porfiria Aguda Intermitente (PAI). |
| 4 | V | 65 | 330 | 1.050 | Tuberculosis Pulmonar fibrocaciosa. |
| 5 | H | 58 | 310 | 1.050 | Tuberculosis pulmonar fibrocaciosa. |
| 6 | H | 50 | 400 | 1.100 | Adenocarcinoma Pulmonar. |
| 7 | V | 57 | 410 | 1.150 | Carcinoma de Páncreas. |
| 8 | V | 32 | 525 | 1.550 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 9 | V | 44 | 535 | 1.600 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 10 | H | 58 | 420 | 1.620 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |

| Nº Caso | <u>S</u> | <u>E</u> | Cortisol | Acl. Creatinina | Diagnóstico |
|---------|----------|----------|----------|--------------------|--|
| 1 | V | 74 | 14 | 105 | ACVA.- Tipo Trombosis Cerebral media izquierda. |
| 2 | V | 60 | 16 | 100 | ACVA.- Tipo Hematoma Subdural. |
| 3 | H | 35 | 15 | 95 | Porfiria Aguda Intermitente (PAI). |
| 4 | V | 65 | 18 | 110 | Tuberculosis Pulmonar fibrocavosa. |
| 5 | H | 58 | 19 | 98 | Tuberculosis Pulmonar fibrocavosa. |
| 6 | H | 50 | 20 | 100 | Adenocarcinoma Pulmonar, |
| 7 | V | 57 | 18 | 115 | Carcinoma de Páncreas, |
| 8 | V | 32 | 15 | 105 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell") |
| 9 | V | 44 | 17 | 110 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"). |
| 10 | H | 58 | 22 | 96 | Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat.cell"). |

R E S U L T A D O S
=====

1.- En el Accidente Cerebro Vascular Agudo:

En dos enfermos de la serie total de 10, se confirmó el diagnóstico de ACVA, uno tipo trombosis cerebral media -- izquierda y el otro tipo hematoma subdural.

Cuadro: hemiplejia contralateral, hemianestesia y hemianopsia homónima, afasia sensitivomotora total, apraxia, agnosia, afasia sensitiva sin parálisis.

La hipertensión combinada con aterosclerosis provoca oclusión trombótica de cada una de las ramas penetrantes que -- van a la cápsula interna y al putamen y producen lesiones lacunares de 2 a 15 mm.de extensión.- La hemiplejia pura, su recuperación es casi completa.- No se producen alteraciones del nivel de la conciencia.- Espasmos de llanto o risa exagerada, marcha a pequeños pasos y mengua las funciones mentales superiores.

Laboratorio: Ligero aumento de leucocitos del LCR (de 3 a 8 polimorfo-nucleares.- Al tercer día pleocitosis intensa y transitoria (400 a 2.000 polimorfonucleares/mm.).- Ligero aumento de las proteínas totales (50 a 80 mg. % ml.).

2.- En la Porfiria Aguda Intermitente (PAI).

En un enfermo de la serie total de diez, se confirmó el diagnóstico de PAI.

Proceso hereditario, que se transmite con carácter autosómico dominante de presentación irregular.

Clínica:

- 1.- Ataques de cólico abdominal intenso, generalmente acompañado de náuseas y vómitos, junto con estreñimiento rebelde forman la triada de Gunther.
- 2.- Comportamiento neurótico e incluso psicótico.
- 3.- Trastornos neuromusculares.

El síntoma más frecuente es el dolor abdominal, que es de tipo cólico y muy intenso; se acompaña de espasmo sin signos de localización, pero con fiebre, taquicardia y leucocitosis.

Las manifestaciones neurológicas son variadas, entre ellas se incluyen neuritis de las extremidades, zonas de hipoestesia y parestesia y caída del pié o de la mano.- Paraplejia o cuadriplejia fláccida completa, seguida de parálisis bulbar y muerte.

En el momento del ataque se muestran confusos e incluso psicóticos y en ocasiones hay hipertensión, pérdida transitoria de la visión y convulsiones.

Síndrome psíquico: accidentes de apariencia pitiática.- Regresión mental y negativismo de forma confusional o psicótica.- Síndrome de Korsakoff.- Delirios de interpretación.- Comportamiento paranoide.- Estados de ansiedad.

La orina recién emitida es de color normal, pero al exponerla a la luz solar adquiere un color rojo de vino de Borgoña o negro. Esto indica que por la orina se excreta porfobilinógeno, que es incoloro y no uroporfirina que es de color rojo.- Se excreta -- además cantidades excesivas de uroporfirina (tipos I y III), co proporfirina (tipos I y III).

Las principales manifestaciones clínicas de la porfiria aguda-intermitente se explican como el resultado de la sobreproducción de precursores de porfirina secundaria a la inducción de-sintetasa de AAL hepática.

3.-En la tuberculosis pulmonar fibrocaseosa.

En dos enfermos de la serie total de diez se confirmó el diagnóstico de tuberculosis pulmonar fibrocaseosa.

Características:

- a) Falta de exposición reciente a un caso de tuberculosis manifiesta.
- b) Tendencia a la cronicidad con necrosis y licuefacción.
- c) Producción de tejido fibroso de reparación.

La necrosis caseosa es sólida y pseudobacilar, la caseificación produce licuefacción cuando afecta tejidos previamente sensibilizados.- Este material líquido contiene abundantes bacilos y puede diseminar la infección a otras partes de los pulmones, y se expulsa en forma de aerosol que contamina el ambiente.

Síntomas: En la mayoría de los casos el principio de la tuberculosis pulmonar crónica es insidioso y el paciente puede encontrarse totalmente asintomático. Muchos de los casos se -- descubren en las radiografías tomadas sistemáticamente en el examen periódico de salud, o cuando la persona es admitida a un hospital para el tratamiento de cualquier otra enfermedad.

Los primeros síntomas son generales y es probable que se deban, principalmente, a la absorción de tuberculoproteína de una lesión activa en el huesped hipersensible.- Los sínto--mas abdominales pueden dominar el cuadro clínico.- En la --tarde o la noche se eleva la temperatura, pero es común que pase inadvertida para el paciente.- El antecedente de sudores nocturnos es meramente un índice de fiebre vespertina.- Es común, que el paciente no se percate de fiebres de 39 a 39, 50 C.- El paciente puede sentir fatiga y malestar, pero a veces las únicas molestias pueden ser irritabilidad, de--presión o una urgente necesidad de reposo al final del día, atribuidos a excesos de trabajo.

Pérdida de peso.- Síntomas abdominales.- Anorexia.- Cefalalgia, especialmente en las mañanas.- Pueden aparecer palpi--taciones durante el ejercicio moderado.- Amenorrea en la mu--jer.

La tos es frecuente pero no invariable y con frecuencia se la considera simplemente como "tos de fumador".- El esputo--carece de color, puede ser de color verde o amarillo y se produce principalmente al levantarse por la mañana.- La --tos puede acompañarse de hemoptisis y habitualmente el es--puto tiene estrías de pequeñas cantidades de sangre.

Exploración física y radiológica: Las infiltraciones asintomá--ticas del comienzo de la enfermedad pasan, generalmente, de--sapercibidas en una exploración física sistemática, pero --pueden descubrirse extensas infiltraciones en el examen ra--diológico de los pulmones.- Se pueden percibir estertores--inspiratorios crepitantes cuando la inspiración va precedi--da por una espiración forzada y un poco de tos (estertores post-tusivos).Cavitación crónica hay matidez a la percu--sión y sonidos respiratorios bronquiales anfóricos, pero --las áreas de cavitación recientes no dan estos signos.

Radiografía del torax: el primer infiltrado se localiza generalmente en las áreas apical y subapical.- La cavitación se demuestra mediante planigrafía o tomografías.

Cavitación: cuando las lesiones nodulares de la tuberculosis se vuelven activas y coalescen, se forman áreas de necrosis líquida. Cuando la necrosis afecta un pequeño bronquio el material líquido escapa al interior del árbol bronquial y es expectorado, dejando una cavidad en el parénquima pulmonar.- El esputo generalmente contiene muchos bacilos tuberculosos.

Diagnóstico:

- Prueba cutánea con Tuberculina: la tuberculina(o su derivado proteínico purificado el DPP).- Reacción positiva inducción(zona de eritema de 8 mm. o más), a las 48-72 horas.
- Diagnóstico bacteriológico: cultivo del tejido o de una secreción adecuada: esputo, lavado gástrico, orina, LCR, derrame seroso o pus de un absceso o seno.
- Laboratorio: Hematología: aumento de la velocidad de sedimentación eritrocítica.- Parámetros restantes normales.- Análisis de orina, no hay cambios específicos.

4.- En el Adenocarcinoma pulmonar.

En un enfermo de la serie total de diez se confirmó el diagnóstico de Adenocarcinoma pulmonar.

Presentación central, visible con el broncoscopio.

Características: localización central, crecimiento lento y -vascularidad acentuada.

Clínica:

- a) Hemotipsis recidivante.
- b) Estertores silbantes localizados.
- c) Infección distal a la obstrucción bronquial.
- d) Antecedentes que preceden al diagnóstico por 5 o más años.
No se presentaron metástasis sanguíneas.
- e) Crecimiento en el interior de los bronquios.
- f) Metástasis y capacidad para elaborar 5-hidroxitriptamina.

Secundariamente: tos persistente, bronquiectasias, enfisema y -atelectasia.- Metástasis a ganglios regionales produciendo -- aumento del volumen de los ganglios hiliares.- Metástasis en hígado dando hepatomegalia.

5.- En el Carcinoma de Páncreas.

En un enfermo de la serie total de diez, se confirmó el diagnóstico Carcinoma de Páncreas.

Diagnóstico:

- a) Determinaciones de amilasa sérica y urinaria.
- b) Serie gastruodenal.
- c) Prueba de tolerancia a la glucosa.
- d) Pruebas de funcionamiento hepático.

Arteriograma celiaco selectivo o un pancreatograma.- Confirma ción mediante exploración quirúrgica.

Síntomas : pérdida de peso, dolor, e ictericia constante.- Trastornos digestivos incluyendo anorexia, náusea, heces sueltas o más comunmente estreñimiento, Prurito.- Malestar abdominal vago y sensación de llenura que empeora o mejora por la ingestión de alimentos. Depresión y sensación de muerte inminente antes de que aparezca el dolor.

Exploración física: ictericia, excoriaciones por el rascado.

Laboratorio: la orina, la sangre y las heces con ictericia tienen bilirrubinemia progresiva y coluria.- Las heces son grasosas, abundantes, de consistencia pultácea, deficientes en bilis y fétidas.- Hipoprotrombinemia.- Amilasas y lipasas séricas son anormales, la excreción de amilasa urinaria en una hora está aumentada.- Las pruebas de tolerancia a la glucosa o a la talbutamida intravenosa son anormales.

Evolución: obstrucción biliar, invade hígado, bazo, estómago, duodeno, colon, sistema venoso porta o peritoneo. Hemorragias intestinales.- Lesiones en ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones, ganglios linfáticos del mediastino y cervicales y lesiones en el hueso.

Diagnóstico: procedimientos radiológicos.- Arteriografía celiaca selectiva.- Colangiografía percutánea.- Gammagrafía del páncreas.

6.- En el Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña.

En tres enfermos de la serie total de diez, se confirmó el diagnóstico de Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña (" oat cell ").

Clínica: tos.- Obstrucción local bronquial e inflamación circundante, fiebre, escalofríos, producción de esputo, silbido localizado o hemoptisis.- Silbido localizado en un bronquio segmentario que se descubre mediante una maniobra espiratoria -- forzada o de jadeo.- Atelectasia, neumonitis, formación de abscesos y pérdida del volumen pulmonar.

En un estadio tardío, puede aparecer:

- a) Síntomas sistémicos inespecíficos: pérdida de peso, anorexia, náuseas, vómitos y debilidad. Síndrome constitucional
- b) Signos y síntomas causados por la diseminación intratorácica: disfonía debida a la participación del nervio laríngeo recurrente; pleuritis con derrame debido a extensión pleural; un diafragma paralizado de manera unilateral, con movimiento paradójico, por participación del nervio frénico; disfagia por padecimiento del exófago; síndrome de Horner por estar involucrados los nervios simpáticos torácicos -- cervicales y obstrucción de la vena cava superior causada por entrapamiento de ella.
- c) Signos y síntomas por extensión extratorácica: ganglios -- linfáticos preescalenos, cerebro, hígado, glándulas suprarrenales y huesos.
- d) Síndromes sistémicos clásicos: categorías:
 - Metabólica: hipercalcemia, SIADH, síndrome de Cushing, ginecomastia y síndrome carcinóide.
 - Neuromuscular: neuropatía periférica, degeneración corticocerebelar y miopatía inespecífica.
 - Anormalidades dermatológicas: Acanthosis nigricans y dermatomiositis.

- Anormalidades del tejido conjuntivo como osteoartr_opatía pulmonar hipertrófica, dedos en palillo de -- tambor y artralgi_as inespecíficas.
- Anormalidad vasculares: púrpura trombocitopénica, - reacción leucemoide, anemia mieloptísica y endocardi_itis trombótica no bacteriana.

Valoración diagnóstica: el enfoque diagnóstico inicial es radio_lógico.- Signos radiológicos tempranos son el nódulo pulmonar solitario, áreas de superinflación localizada debida a obs- - trucción intrabronquial, atelectasia con pérdida unilateral - del volumen y aspecto de alteraciones inflamatorias localiza- das.- Hay engrosamiento pleural y derrame, elevación de un -- diafragma, erosión de una costilla, metástasis hiliares y obs_o trucción linfática con líneas B de Kerley.- Presencia de cal- cificación en los nódulos pulmonares solitarios.

MECANISMO DE APARICION DEL "SIADH" EN CADA UNA DE LAS ENFERMEDADES SIGUIENTES.

1.- Accidente Cerebro Vascular Agudo (ACVA).

Tanto en el tipo de trombosis cerebral media izquierda, como en el tipo de hematoma subdural (104, 11, 114); en la fase aguda apareció SIADH intermitentemente.- Se comprobó una secreción débil de ADH de la neurohipófisis o de la irritabilidad del ADH para ejercer su efecto antidiurético sobre el túbulo renal.- Esto es debido a una disfunción en el eje hipotalámico-hipofisario.- Se presentó en un 20 %.

2.- Porfiria Aguda Intermitente (PAI).

Se comprobó en la enferma con PAI un SIADH por la persistencia del ADH en plasma (106,110,112); así como la evidencia de material antidiurético durante la fase hiponatémica- - (106,110).- Es evidente, por lo tanto, que se debe a una alteración en el eje hipotálamo-hipofisario, como consecuencia a un aumento de excreción de ADH.- Se presentó en un -- 10 %.

3.- Tuberculosis Pulmonar.

En esta enfermedad pulmonar los dos casos estudiados de tuberculosis pulmonar fibrocásica, mostraron una hiponatremia severa (117).- Parece probable que a partir del cuadro clínico completo, se deba a la secreción inadecuada de ADH por disfunción del eje hipotálamo-hipofisario, con pérdida abundante de ADH de la pituitaria posterior.-Apareció en 20%.

4.- Adenocarcinoma Pulmonar.

En la enferma con hiponatremia severa, se comprobó la formación "insitu" de 5-hidroxitriptófano(98), con lo que se produjo una inadecuada secreción de ADH, produciéndose el SIADH. Se presentó en un 10%.

5.- Carcinoma de Páncreas.

En el enfermo diagnosticado de Carcinoma de Páncreas se evidenció hiponatremia severa como consecuencia de la producción de ADH por el tumor, siendo responsable del desorden con la consiguiente aparición del SIADH.- Se presentó en un 10%.

6.- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat cell").

En los tres casos que se estudiaron con carcinoma pulmonar de célula pequeña se evidenció hiponatremia severa, debido a la producción de ADH o de un pelipéptido relacionado cercanamente al tumor mismo, siendo responsable del desorden, más que de una pérdida a bundante de hormona de la pituitaria posterior. Se presentó en un 30%.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

E S T A D I S T I C A

=====

* Media del Sodio sérico " 124,4 mEq/l. "

| | |
|-----|-----|
| 129 | 124 |
| 130 | 130 |
| 120 | 120 |
| 125 | 118 |
| 126 | 122 |

- Máximo 130 mEq/l.

- Mínimo..... 118 mEq/l.

* Media de Osmolaridad sérica..... " 258,6 mosm/kg.agua "

| | |
|-----|-----|
| 260 | 260 |
| 265 | 265 |
| 255 | 252 |
| 264 | 250 |
| 260 | 255 |

- Máximo 265 mosm/kg.agua

- Mínimo 250 mosm/kg.agua

* Media del Sodio en orina..... " 422,3 mEq/24 h. "

| | |
|-----|-----|
| 340 | 400 |
| 322 | 410 |
| 631 | 525 |
| 330 | 535 |
| 310 | 420 |

- Máximo 631 mEq/24 h.

- Mínimo 310 mEq/24 h.

* Media de Osmolaridad de sodio en orina.. " 1.292 mosm/kg.agua "

| | |
|-------|-------|
| 1.100 | 1.100 |
| 1.100 | 1.150 |
| 1.600 | 1.550 |
| 1.050 | 1.600 |
| 1.050 | 1.620 |

- Máximo 1.620 mosm/kg.agua.
- Mínimo 1.050 mosm/kg.agua.

DIAGNOSTICO.-* Sodio sérico.

- ACVA: Dos casos.- 129 - 130

. Media : 129,5 mEq/l.

- Porfiria Aguda Intermitente: Un caso

120 mEq/l.

- Tuberculosis pulmonar: Dos casos.- 125 - 126

. Media : 125,5 MEq/l.

- Adenocarcinoma Pulmonar: Un caso

124 mEq/l.

- Carcinoma de Páncreas: Un caso

130 mEq/l.

- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell"):

Tres casos.- 120 - 118 - 122

. Media : 120 mEq/l.

* Osmolaridad sérica.

- ACVA: Dos casos.- 260 - 265

. Media : 262,5 mosm/kg. de agua.

- Porfiria Aguda Intermitente: Un caso

255 mosm/Kg.de agua

- Tuberculosis Pulmonar: Dos casos.- 264 - 260

. Media : 262 mosm/kg.agua

- Adenocarcinoma Pulmonar: Un caso

260 mosm./kg.agua

- Carcinoma de Páncreas : Un caso

265 mosm/kg.de agua

- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell").

Tres casos.- 250 - 250 - 255

. Media : 252,3 mosm/kg.agua

* Sodio en orina.

- ACVA: Dos casos.- 340 - 322

. Media : 331 mEq/24 h.

- Porfiria Aguda Intermitente: Un caso

631 mEq/24 h.

- Tuberculosis Pulmonar: Dos casos 330 - 310

. Media : 320 mEq/24 h.

- Adenocarcinoma pulmonar: Un caso

400 mEq/24 h.

- Carcinoma de Páncreas: Un caso

410 mEq/24 h.

- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell").

Tres casos.- 525 - 535 - 420

. Media : 413,3 mEq/24 h.

* Osmolaridad en orina.

- ACVA: Dos casos.- 1.100 - 1.100

. Media : 1.100 mosm/Kg.agua

- Porfiria Aguda Intermitente: Un caso

1.600 mosm/Kg.agua

- Tuberculosis Pulmonar: Dos casos.- 1.050 - 1.050

. Media : 1.050 mosm/Kg.agua

- Carcinoma de Páncreas : Un caso

1.150 mosm/Kg.agua

- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat-cell")

Tres casos.- 1.550 - 1.600 - 1.620

. Media : 1.590 mosm/Kg.agua

- Adenocarcinoma Pulmonar: Un caso

1.100 mosm/Kg.agua

S E X O :

De los diez casos:

4 hembras (40 %)

6 varones (60 %)

Edad media global 53,3 años

74 50

60 57

35 32

65 44

58 58

Máxima : 74 años varón

Mínima : 32 años varón

Edad media varones : 55,3 años

74 57

60 32

65 44

Máxima : 74 años

Mínima : 32 años

Edad media hembras : 50,2 años

35 58

58 50

Máxima : 58 años

Mínima : 35 años

ENFERMEDADES :

- ACVA: Dos varones : 74 y 60 años (20 %)
Media : 67 años
- Porfiria Aguda Intermitente: Una hembra (10 %)
35 años
- Tuberculosis Pulmonar : Una hembra y un varón (20 %)
58 - 65
Media : 61,5 años
- Adenocarcinoma Pulmonar: Una hembra (10 %)
50 años.
- Carcinoma de Páncreas : Un varón (10 %)
57 años.
- Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña (oat-cell")
Dos varones y una hembra: 32 - 44 y 58 (30 %)
Media V : 38 años
Media global : 44,6 años

* Todos estaban con dieta libre en sodio.

* No se produjeron:

- ni edemas
- ni deshidratación

ESTUDIO ESTADISTICO.

TEORIA :Definición de Coefficiente de correlación lineal:

Es la media geométrica de los coeficientes de regresión de las rectas de regresión:

$$C_{ce} = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sqrt{\sum (x - \bar{x})^2 \cdot \sum (y - \bar{y})^2}}$$

El coeficiente de correlación lineal puede oscilar entre -1 y + 1.

- a) Si $C_{ce} = 0$ las variables x e y diremos que están incorreladas, es decir, son independientes aleatoriamente.
- b) Si $C_{ce} = 1$, la correlación entre x e y es máxima y, por tanto, las variables x e y son dependientes -- funcionalmente.
- c) Si $-1 < C_{ce} < 1$ y distinto de cero, existe entre las variables x e y una cierta correlación, es decir, dependen aleatoriamente. Esta correlación es más fuerte cuando más se acerque hacia 1.

Por tanto, el coeficiente de correlación lineal nos permite saber que relación existe entre las variables y esto lleva implícito el saber como se ajusta el diagrama de dispersión a la recta de regresión.

Regresión lineal :Recta de regresión:

Dada una nube de puntos, llamamos recta de regresión a - una línea recta que se ajusta a esta nube de puntos.

a) Recta de regresión de la y sobre la x :

$$y - \bar{y} = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2} \cdot (x - \bar{x})$$

b) Recta de regresión de la x sobre la y.:

$$x - \bar{x} = \frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (y - \bar{y})^2} \cdot (y - \bar{y})$$

Esquemmatizamos el cálculo de las rectas de regresión:

- 1.- Cálculo de la media \bar{x} .
- 2.- Cálculo de la media \bar{y} .
- 3.- Cálculo de la desviación respecto de la media \bar{x} .
- 4.- Cálculo de la desviación respecto de la media \bar{y} .
- 5.- Cálculo del producto de dichas desviaciones.
- 6.- Cálculo de los cuadrados de dichas desviaciones.

Coefficientes de regresión:

· Coeficiente de regresión de y sobre x:

$$\frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (x - \bar{x})^2}$$

· Coeficiente de regresión de x sobre y:

$$\frac{\sum (x - \bar{x}) \cdot (y - \bar{y})}{\sum (y - \bar{y})^2}$$

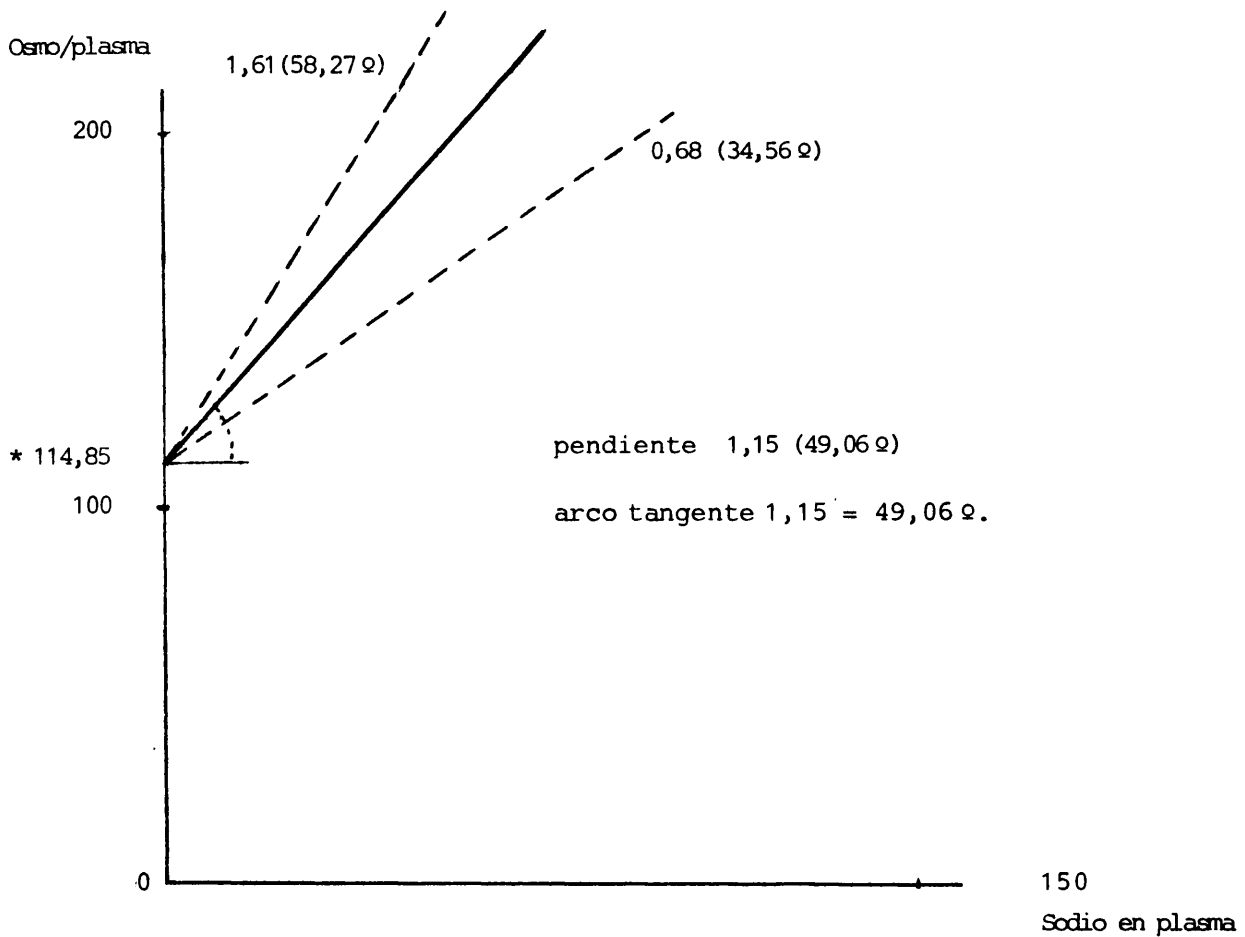
Estos coeficientes de regresión representan la variación de la variable y (o de la variable x) en relación con una variación de la variable x (o de la variable y).

OSMOLARIDAD/SODIO PLASMAAnálisis de Correlación.

Coeficiente de correlación

0,889 con $p < 0,0001$ R. es $< > 0$ Es significativo este valor. De cada 10.000 veces hay un posible error.

el nivel 0,05 r. está entre : 0,556 y 0,971

Análisis de la Regresión.. Punto de intersección recta: 114,85 es $< > 0$ con $p < 0,0001$. Pendiente de la recta: 1,153 es $< > 0$ con $p < 0,0001$

a nivel 95 % intersección está entre 112,92 y 116,77.

a nivel 95 % pendiente está entre 0,688 y 1,617.

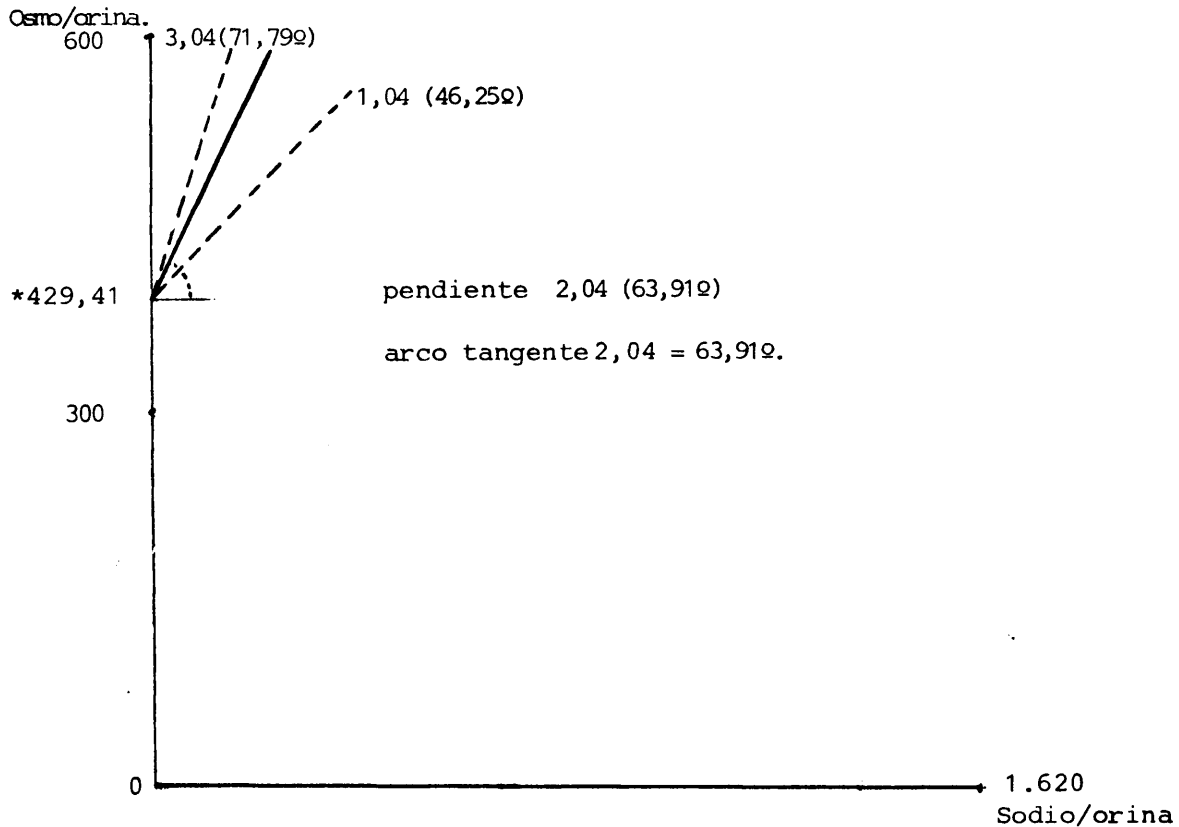
* Resumen: Hay una cierta correlación, es decir, dependen aleatoriamente.

La correlación es fuerte, ya que está próxima a 1. Esto lleva implícito el que todos los puntos se encuentran concentrados sobre la recta de regresión.

OSMOLARIDAD/SODIO ORINAAnálisis de la Correlación:

Coefficiente de correlación 0,848 con $p < 0,001$ R es $< > 0$
al nivel 0,05 r. está entre 0,431 y 0,960.

Este valor de 0,848 es significativo. De cada 1.000 veces hay un posible error.

Análisis de la Regresión.

Punto de intercepción recta 429,41 es $< > 0$ con $p < 0,001$ pendiente de la recta 2,04 es $< > 0$ con $p < 0,002$ a nivel 95 % de intercepción está entre 326,96 y 531,86, a nivel 95 %, pendiente está entre 1.044 y 3.040

* Resumen: Hay una cierta correlación, es decir, dependen aleatoriamente. La correlación es fuerte ya que está próximo a 1. Esto lleva - implícito el que todos los puntos se encuentran concentrados - sobre la recta de regresión.

C O R R E L A C I O N

=====

* OSMOLARIDAD / SODIO PLASMA.

. Análisis de la Correlación:

Coeficiente de correlación 0,889 con $p < 0,001$ Res $\langle \rangle 0$
al nivel 0,05 r esta entre 0,556 y 0,971

. Análisis de la Regresión

punto de intercepción recta 114.850348 es $\langle \rangle 0$ con $p < 0,0001$
pendiente de la recta 1.15313225 es $\langle \rangle 0$ con $p < 0,001$
a nivel 95% intercepción está entre 112,922807 y 116.777889
a nivel 95% pendiente está entre 0.688900332 y 1.61736417

. Análisis de la varianza de la regresión

| | <u>Regresión</u> | <u>Residual</u> | <u>Total</u> |
|------|------------------|-----------------|--------------|
| s.c. | 229.243 | 60.85 | 290.1 |
| g.l. | 1 | 8 | 9 |
| m.c. | 229.243 | 7.607 | |

razón F.30.135 con 1 y 8 grados libertad nivel sig. 0,001

. Estadísticos usuales.

| | <u>Var. x = Sodio/plasma</u> | <u>Var. y = osmolaridad/plasma</u> |
|------------------|------------------------------|------------------------------------|
| media | 124.400 | 258.600 |
| std error..... | 1.384 | 1.795 |
| límites 95 % ... | 121.687 | 254.781 |
| y | 127.113 | 261.819 |
| varianza | 19.156 | 32.233 |
| desviación..... | 4.377 | 5.677 |
| núm. casos | 10 | 10 |

* OSMOLARIDAD / SODIO ORINA.. Análisis de la Correlación.

coeficiente de correlación 0.848 con $p < 0.001$ R es $\langle \rangle 0$
 al nivel 0.05 r está entre 0.431 y 0.960

. Análisis de la regresión.

punto de intercepción recta 429.414753 es $\langle \rangle 0$ con $p < 0.0001$
 pendiente de la recta 2.04258879 es $\langle \rangle 0$ con $p < 0.002$
 a nivel 95 % intercepción está entre 326.964749 y 531.864757
 a nivel 95 % pendiente está entre 1.04478271 y 3.04039488

. Análisis de la varianza de la regresión.

| | <u>Regresión</u> | <u>Residual</u> | <u>Total</u> |
|------|------------------|-----------------|--------------|
| s.c. | 439838.814 | 171921.186 | 611760 |
| g.l. | 1 | 8 | 9 |
| m.c. | 439838.814 | 21490.148 | |

razón F. 20.467 con 1 y 8 grados libertad nivel sig. 0.002

. Estadísticos usuales.

| | <u>Var. x = Sodio/plasma</u> | <u>Var. y = osmolaridad/plasma</u> |
|------------------|------------------------------|------------------------------------|
| media | 422.300 | 1292.000 |
| std error | 34.225 | 82.446 |
| límites 95 % ... | 355.219 | 1130.406 |
| y | 489.381 | 1453.594 |
| varianza | 11713.567 | 67973.333 |
| desviación..... | 108.229 | 260.717 |
| núm. casos..... | 10 | 10 |

CONCLUSIONES.

CONCLUSIONES.-

- 1.- En el grupo de pacientes estudiado se objetivó un descenso de los niveles de sodio en plasma estadísticamente -- significativo, sin hipovolemia clínica.
- 2.- En el grupo de pacientes estudiado, se objetivó un des--censo de los niveles de la osmolaridad sérica estadísticamente significativa.
- 3.- En el grupo de pacientes estudiado, con respecto a la correlación entre los niveles de osmolaridad sérica y los niveles de sodio en plasma, el coeficiente de correla--ción estadísticamente es significativo.
- 4.- En el grupo de pacientes estudiado, se objetivó un aumento de los niveles de sodio en orina estadísticamente sig--nificativo.
- 5.- En el grupo de pacientes estudiado, con respecto a la correlación entre los niveles de osmolaridad en orina y -- los niveles de sodio en orina, el coeficiente de correla--ción es estadísticamente significativo.

6.- En el grupo de pacientes afectos de Carcinoma Pulmonar de Célula pequeña ("oat cell"), los niveles de la osmolaridad en orina estaban elevados estadísticamente significativos.

En el resto de los pacientes los niveles de la osmolaridad en orina estaban dentro del rango de la normalidad.

BIBLIOGRAFIA.

BIBLIOGRAFIA

- 1).- ARTHUR C.GUYTON: Tratado de Fisiología Humana. 6ª Edición: 467-478, 497-514, 521-529. 1.983.
- 2).- ABRAHAM WHITE, Ph. D. PHILIP HANDLER, Ph. D.EMIL L.SMITH , Ph. D.ROBERT L.HILL, Ph. D.I.ROBERT LEHMAN, Ph. D.-Principios de Bioquímica. 6ª.Edición: 1122 - 1126, 1130 - 1134, 1136 - 1141, 1357 - 1361.- 1.983.
- 3).- FRANK H.NETTER: Riñones, uréteres y vejiga urinaria: 38-64 1.978.
- 4).- P.FARRERAS VALENTI. CIRIL ROZMAN: Medicina Interna. 1ª Edición. Tomo II 618-620. 1.978.
- 5).- BERL, T. y CAL: "Clinical disorders of water metabolismo. Kidney Int. 10:117, 1.976.
- 6).- BARTTER, F.C.; SCHWARTZ, W.B. : "The Syndrome of inappropriate/Reaction of ADH".- Am. J.Med, 42: 790-806, 1.967.
- 7).- A. ACHULLER PEREZ: Medicina Interna 1ª. Edición Tomo III: 790 - 794. 1.980.
- 8).- SCHWARTZ, W.E., BENNETT, W., CURELOP, S. and BARTTER, F.C. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably-resulting form inappropriate secretion of antidiuretic hormone. (Am. J.Med., 23:529, 1957).
- 9).- KAYE, M. An investigation into the cause of hyponatremia - in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. (Am. J. Med., 41:910, 1966).

- 10).- POYART, Cl. and POCIDALO, J.J. Hyponatrémie avec natriurie conservée par trouble de l'élimination de l'eau libre au cours d'un syndrome de Guillain-Barré. (Rev.Franc. étud. - clin. et biol., 9: 1068, 1964.)
- 11).- L.GON ZALEZ VILLARON, E; F.DE PABLO DAVILA; SANCHEZ SANCHEZ R.: " Síndrome de secreción inadecuada de ADH ". Rev. Clin. Esp. 155, 1. 1979.
- 12).- DINGMAN J.F. BENIRSCHKE K, THORN GW: Studies of neurohyphyseal function in man. Amer J.Med 23: 226. 1957.
- 13).- DE TROYER, A., y DEMANET, J.C.- Clinical biological and pathogenic feature of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone.- Quart. J. Med 180, 521,1976.
- 14).- ARIEFF A. I., y GUISADO R.- Effects on the central nervous system of hypernatremic and hyponatremic states.- Kidney - Internat., 10, 104, 1976.
- 15).- LEAF, A., BARTTER, F.C., SANTOS, R.F. and WRONG, O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. J.Clin.Invest., 32 : 868, 1953.
- 16).- JAENIKE, J.R. and WATERHOUSE, C. The renal response to sustained administration of vasopressin and water in man. J. Clin. Endocrinol., 21: 231, 1.961.
- 17).- VERNEY, E.B. Croonian lecture: antidiuretic hormone and factors which determine its release. Proc.Roy. Soc. London s. B., 135: 25, 1.947.

- 18).- BARTTER, F.C., LIDDLE, G.W., DUNCAN, L.E., Jr., BARBER, J.K. and DELEA, C. The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. *J.Clin.Invest.*, 35: 1306, 1.956.
- 19).- STORMONT, J.M. and WATERHOUSE, C. The genesis of Hyponatremia associated with marked over-hydration and water intoxication. *Circulation*, 24: 191, 1961.
- 20).- RAPOPORT, S., BRODSKY, W.A., WEST, C.D. and MACKLER, B. Urinary flow and excretion of solutes during osmotic diuresis in hydropenic man. *Am. J. Physiol.*, 156: 433, 1.949.
- 21).- SAUCIER, G. and BARTTER, F.C. Unpublished observations.
- 22).- CARTER, N.W., RECTOR, F.C., Jr. and SELDIN, D.W. Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New England J. Med.*, 264 :67, 1.961.
- 23).- GRUMER, H.A., DERRYBERRY, W., DUBIN, A. and WALDSTEIN, S.S. Idiopathic, episodic inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am. J. Med.* 23: 954, 1962.
- 24).- LUDWING, G.D. and GOLDBERG, M. Hyponatremia in acute intermittent porphyria probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann. New York Acad. Sci.*, 104: 710, 1.963.
- 24).- SCHWARTZ, E., FOGEL, R.L., CHOKAS, W. V. and PANARIELLO, V. A. Unstable osmolar homeostasis with and without renal sodium wastage. *Am. J. Med.*, 33: 39, 1.962.
- 26).- HELLMAN, E.S. TSCHUDY, D.P. and BARTTER, F.C. Abnormal electrolyte and water metabolism in acute intermittent porphyria. *Am. J. Med.*, 32: 734, 1.962.

- 27).- GRANTHAM, J.J., BROWUN, R. W. and SCHLOERB, P.R. Aysmpto-
matic hyponatremia and bronchogenic carcinoma: the dele--
terious effects of diretics. Am. J.M. Sc., 249 : 273,1.965.
- 28).- DE SOUSA, R.C. DELAERE, J., TAHON, A., RUDLER, J.C. and -
MACH, R.S. Le syndrome de Schwartz Bartter : Carcinome du
poumon avec sécrétion inadéquate d'hormone antidiurétique.
Schweiz. med. Wchnschr., 94: 1805, 1.964.
- 29).- CLIFT, G.V., SCHLETTER, F.E., MOSES, A.M. and STREETEN, D.
H. P. Syndrome of inappropriate vasopressin secretion.- -
Arch. Int. Med. 118: 453, 1.966.
- 30).- HADEN, H.T. and KNOX? G.W. Cerebral hyponatremia with ina-
ppropriate antidiuretic hormone syndrome. Am. J.M. Sec.,-
249: 381, 1.965.
- 31).- STORMONT, J.M. and WATERHOUSE, C. Severe hyponatremia - -
associated with pneumonia. Metabolism, 11: 1181, 1.962.
- 32).- DELAERE, J., DE SOUSA, R.C. RUDLER, J.C. and MACH, R.S.A
propos d'un cas de carcinoma bronchique et syndrome de -
Schwartz-Bartter. Presse méd-. 73 : 109, 1.965.
- 33).- UTIGER, R.D. Inappropriate antidiuresis and carcinoma of
the lung: detectionof arginine vasopressin in tumor ex- -
tracts by immunoassay. J. Clin Endocrinol., 26: 970,1.966.
- 34).- WEISS, H. and KATZ, S. Hyponatremia resulting from appa-
rently inappropriate secretion of antidiuretic hormone in
patients with pulmonary tuberculosis. Am. Rev. Resp.Dis.,
92: 609, 1.965.

- 35).- LEBACO, E., VERBERCKMOES, R. and MALDAGUE, P. La sécrétion inappropriée d'hormone antidiuretic dans les cas de tumeurs thoraciques anaplastiques de type oat-cell. Ann. endocrinol., 25: 361, 1.964.
- 36).- JONES, N.F., BARRACLOUGH, M.A. and MILLS, I.H. The mechanism of increased sodium excretion during water loading - with 2.5 per cent dextrose and vasopressin. Clin. Sc., 25: 449, 1.963.
- 37).- DE WARDENER, H.E., MILLS, I.H., CLAPHAM, W.F. and HAYTER, C.J. Studies on the efferent mechanism of the sodium diuresis which follows the administration of intravenous saline in the dog. Clin. Sc., 21: 249, 1.961.
- 38).- DIRKS, J.H. CIRKSNA, W.J. and BERLINER, R.W. The effect - of saline infusion on sodium reabsorption by the proximal tubule of the dog. J.Clin. Invest., 44: 1160, 1.965.
- 39).- CIRKSENA, W.J., DIRKS, J.H. and BERLINER, R.W. Effect of - thoracic cava obstruction on response of proximal tubule - sodium reabsorption to saline infusion. J.Clin. Invest., 45: 179, 19.66.
- 40).- DAVIS, J.O. HOWELL, D.S. and HYATT, R.E. Effect of chronic pitressin administration on electrolyte excretion in normal dogs and in dogs with experimental ascites. Endocrinology, 55: 409, 1.954.
- 41).- HEINEMANN, H.O. and LARAGH, J. H. Inappropriate renal sodium loss reverted by vena cava obstruction. Ann. Int.Med., 65: 708, 1.966.

- 42).- SCHWARTZ, W.B., TASSEL, D. and BARTTER, F.C. Further observations on hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic -- hormone. New England J. Med., 262: 743, 1.960.
- 43).- LEVINSKY, N.G., DAVIDSON, D.G. and BERLINER, R.W. Changes in urine concentration during prolonged administration of vasopressin and water. Am. J. Physiol., 196: 451, 1.959.
- 44).- RECTOR, F.C., Jr., BRUNNER, F.P. SELLMAN, J.C. and SELDIN D.W. Pitfalls in the use of micropuncture for the localization of diuretic action. Ann. New York Acad. Sc., 139: 400, 1.966.
- 45).- BOSSERT, W. and SCHWARTZ, W.B. Relation of pressure and - flow to control of sodium reabsorption in proximal tubule. Am. J. Physiol., in press.
- 46).- ROSS, E.J. Hyponatremia syndromes associated with carcinoma of the bronchus. Quart. J. Med., 32: 297, 1.963.
- 47).- TURNER, P. and WILLIAMS, R. Unexplained steatorrhoea in - the syndrome of hyponatraemia and carcinoma of bronchus. Brit. M.J., 1: 287, 1.962.
- 48).- BRANSON, J., OLEESKY, S. and TURNBERG, L.A.A. case of carcinoma of the bronchus associated with hormonal abnormalities. Postgrad. M.J., 42: 518, 1.966
- 49).- BARRACLOUGH, M.A., JONES, J.J. and LEE, J. Production of vasopressin by anaplastic oat cell carcinoma of the bronchus. Clin. Sc., 31: 135, 1.966.
- 50).- ROVIT, R.L. and SIGLER, M.E. Hyponatremia with herpes simplex encephalitis. Arch. Neurol., 10: 595, 1.964.

- 51).- COOPER, W.C., GREEN, I.J. and WANG, S. Cerebral salt-wasting associated with the Guillain-Barré syndrome. Arch.Int.Med., 116: 113, 1.965.
- 52).- BOWER, B.F., MASON, D.M. and FORSHAM, P.H. Bronchogenic carcinoma with inappropriate antidiuretic activity in plasma and tumor. New England J.Med., 271: 934,1.964.
- 53).- BERNARD-WEIL, E. Effets de l'ocytocine dans les syndromes de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, et en particulier chez des malades cancéreux. Schweiz. med. Wchnschr., 96: 212, 1.966.
- 54).- LEE, W.Y., GRUMER, H.A., BRONSKY, D. and WALDSTEIN, S.S. Acute water loading as a diagnostic test for the inappropriate ADH syndrome. J. Lab. Clin. Med., 58: 937, 1.961.
- 55).- BELL, N.H., SCHEDL, H.P. and BARTTER, F.C. An explanation for abnormal water retention and hypoosmolality in congestive heart failure. Am. J.Med., 36: 351, 1.964.
- 56).- SCHEDL, H.P. and BARTTER, F.C. an Explanation for and experimental correction of the abnormal water diuresis in cirrhosis. J.Clin.Invest., 39:248, 1.960.
- 57).- KLEEMAN, C.R., RUBINI, M.E. LAMDIN, E. and EPSTEIN, F.H.- Studies on alcohol diuresis. II. The evaluation of ethylalcohol as an inhibitor of the neurohypophysis. J.Clin. Invest., 34: 448,1.955.
- 58).- O'Neal LW. Lipnis DM, Luse SA. Lacy PE, Jarett L: Secretion of various endocrine substances by ACTH-secreting tumors-gastrin, melanotropin, norepinephrin, serotonin, parathormone, vasopressin, glucagon. Cancer 21: 1219, 1.968.

- 59).- VAN DYKE, H.B. and AMES, R.G. Alcohol diuresis. Acta endocrinol., 7: 110, 1.951.
- 60).- TOMAN, J.E.P. Drugs effective in convulsive disorders. In: The Pharmacological Basis of therapeutics, p. 215. Edited by Goodman, L.S. and Gilman, A. New York, 1.965. The Macmillan Co.
- 61).- IVY, H.K. Renal sodium loss and bronchogenic carcinoma. Arch. Int. Med., 108: 47, 1.961.
- 62).- WILLIAMS, M.J. BARNER, R.N. and SOMMERS, S.C. Hyponatremia, antidiuretic hormone secretion and oat cell carcinoma of the lung. Dis Chest. 44: 95, 1.963.
- 63).- LINDSEY, D.C. and BARNES, R.N. Hyponatremia probably due to inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with bronchogenic carcinoma. Southern M.J., 55: 337, 1.962.
- 64).- ALEXANDER, C.S. The effect of antidiuretic hormone on thirst regulation. J. Lab. Clin. Med., 54: 785, 1.959.
- 65).- RUCH, W. Estimation of antidiuretic hormone in the urine of healthy subjects and patients with inappropriate secretion of vasopressin (Schwartz-Bartter syndrome). Acta endocrinol., 54: 113, 1.967.
- 66).- HALLPIKE J.F. and MORGAN-HUGHES, J.A. Dilutional hyponatraemia and myasthenic syndrome in a patient with bronchial carcinoma. Brit. M.J., 2: 1.573, 1.966.

- 67).- DE SOUSA, R.C., BERDE, B. and MACH, R.S. Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (syndrome de - - Schwartz-Bartter). Sécrétion intratumorale de l'arginine - vasopressine ou d'analogues des vasopressines? Ann endocrinol., 25:756, 1.965.
- 68).- LEBAQ, E. and DELAERE, J. Origine des substances antidiurétiques et explication de l'hyponatriurie dans le syndrome de Schwartz-Bartter. Ann. endocrinol., 26: 375, 1.965.
- 69).- AMATRUDA, T.T., MULROW, P.J. GALLAGHER, J.C. and SAWYER, W. H. Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis.- Demonstration of antidiuretic-hormone-like activity in tumor extract. New England J. Med., 269: 544, 1.963.
- 70).- LEE, J. JONES, J.J. and BARRACLOUGH, M.A. Inappropriate secretion of vasopressin. The Lancet, 2: 792, 1.964.
- 71).- DE SOUSA R.C. and MACH, R.S. Syndrome d'antidiuresis inappropriée avec hyponatrémie par dilution. In: Actualités néphrologiques de l'Hopital Necker, p. 286. Paris, 1.965. Flammarion.
- 72).- DE SOUSA, R.C. DELAERE, J. and BERDE, B. Inappropriate secretion of vasopressin. Lancet, 1: 436, 1.965.
- 73).- MENANO, H.P.R., DE SOUSA, R.C. and FERREIRA H.G. Estudos sobre a patogenia da hyponatrémia na meningite tuberculosa. Gaz. med. Portuguesa. 15: 53, 1.962.
- 74).- WESSON, L.G., Jr., ANSLOW, W., Jr., RAISZ, L.G., BOLOMEY - A.A. and LADD, M. Effect of sustained expansion of extracellular fluid volume upon filtration rate, renal plasma flow and electrolyte and water excretion in the dog. Am. J. Physiol., 162: 677, 1.950.

- 75).- WRONG, O. The relationship between water retention and - - electrolyte excretion following administration of antidiuretic hormone. Clin. Sc., 15: 401, 1.956.
- 76).- WILLIAMS, R.T. Carcinoma of bronchus with hyponatraemia and dermatomyositis. Brit. M.J. 1: 233, 1.963.
- 77).- REES, J/R., ROSALKI, S.B. and MACLEANS, A.D.W. Hyponatraemia and impaired renal tubular function with carcinoma of bronchus. The Lancet, 2:1005, 1.960.
- 78).- VOGEL, J.H.K. Aldosterone in cerebral salt wasting. Circulation, 27: 44, 1.963.
- 79).- NELSEN, B. and Thorn, A. Transient excess urinary excretion of antidiuretic material incaute intermittent porphyria - - with hyponatremia and hypomagnesemia. Am. J. Med., 38: 345, - 1.965.
- 80).- LEVINSKY, N.G. and LALONER, R.C. The Mechanism of sodium -- diuresis afther saline infusion in the dog. J.Clin. Invest. 42: 1261, 1.963.
- 81).- LINTON, A. L. and HUTTON, I. Hyponatremia and bronchial -- carcinoma: Therapy with nitrogen mustard. Brit. M.J., 2: 277, 1.965.
- 82).- DAVID, M. BERNARD-WEIL, E. and PRADAT, P. Clearance de - - l'eau libre en neuro-chirurgie et en neurologie. Fréquence de l'hyperpituitarisme posterieur en pathologie cérébrale. Rev. Neurol., 111:73, 1.964.
- 83).- ROBERTS, H.J. The syndrome of hyponatremia and renal sodium loss probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Ann. Int. Med., 51: 1420, 1.959.

- 84).- PORTWOOD, R.M. VERNER, J.V. and MENEFEEM E.E. Abnormal -- water retention associated with carcinoma of the lung: report of a case with hyponatremia. North Carolina M.J., 21: 106, 1.960.
- 85).- DOSSETOR, J.B., VENNING, E.H. and BECK, J.C. Hyponatremia associated with superior vena cava obstruction. Metabolism 10: 149, 1.961.
- 86).- VAN'T LAAR, D.A. Hyponatremie, vermoedelijk door overpro--duktie van antidiuretisch hormon. Nederl. tijdschr.geneesk 106: 106.1.962.
- 87).- DALY, J.J., NELSON, M.A. and ROSE, D.P. Hyponatraemia with carcinoma of the bronchus. Postgrad. M.J., 39: 158, 1.963.
- 88).- PFENNINGER, A. Antidiurèse inappropriée ou sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique?. Thèse No. 2991. de l'Uni--versite de Genève 1.966.
- 89).- THORN, N.A. and TRANSBØL, I. Hyponatremia and bronchogenic carcinoma associated with renal excretion of large amounts of antidiuretic material. Am. J.Med., 35: 257, 1.963.
- 90).- LIPSCOMB, H., WARD, D.N., RETIENE, C., WILSON, C., MATSEN, R. and JOHNSTON, R. Isolation and characterization of an-antidiuretic-like material from an oat-cell carcinoma of-the lung. In: Proceedings of the 47th Meeting of the Endo--crine Society, June 17-19, 1.965. New York, N.Y.
- 91).- LINQUETTE, M., FOSSATI, P., LEFEBVRE, J., RACADOT, A. and VOISIN, C. Sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez deux malades porteurs de cancers bronchiques à peti--tes cellules. Ann. endocrinol., 25: 779, 1.965.

- 92).- DE SOUSA, R.C., JENNY, M. and DELAERE, J. Effet diureti-
que de l'acide ectacrynique dans des états d'hypervaso--
pressinisme. Rev. Franc. étud. clin. et biol., 11:189, 1.966.
- 93).- CLAXTON, C/P., Jr., McPHERSON, H.T., SEALY, W.C. and - -
YOUNG, W.G., Jr. Hyponatremia from inappropriate antidiu
retic hormone elaboration in carcinoma of the lung. J. -
Thoracic Cardiovasc. Surg., 52: 331, 1.966.
- 94).- LEEAQ, E. and DELAERE, J. Hyponatrémie avec dilution plas
matique, par sécrétion inadéquate de vasopressine, dans
un cas de tumeur duodénale. Rev. Méd.-chir. mal. foie., 40:
169, 1.965.
- 95).- MARKS, L.J., BERDE, B., KLEIN, L. and NABSETH, D. Personal
communication.
- 96).- DE SOUSA, R.C. and JENNY, M. Hyponatrémie para dilution -
dans un cas de carcinome pancréatique. Schweiz. med. - -
Wchnschr., 94: 930, 1.964.
- 97).- SPITTLE, M.F. Inappropriate antidiuretic hormone secre--
tion in Hodgkin's disease. Postgrad. M.J., 42:523, 1.966.
- 98).- GOWENLOCK, A.H. PLATT, D/S. CAMPBELL, A.C.P., and WORMSLEY,
K.G. Oat-cell carcinoma of the bronchus secreting 5-hydro-
xytryptophan. Lancet. 1:304, 1.964.
- 99).- GREENBERG, E., DIVERTIE, M.B. and WOOLNER, L.B.A. review
of unusual systemic manifestations associated with carci-
noma. Am. J. Med. 36: 106, 1.964.
- 100).- BOWER, B.F. and GORDAN, G.S. Hormonal effects of nonendo-
crine tumors. Ann. Rev. Med., 16: 83, 1.965.

- 101).- NYHAN, W.L. and COOKE, R.E. Symptomatic hyponatremia in acute infections of the central nervous system. Pediatrics, 18: 604, 1.956.
- 102).- RAPOPORT, S., WEST, C.D. and BRODSKY, W.A. Salt-losing conditions; the renal defect in tuberculous meningitis. J.Lab. Clin.Med., 37: 550, 1.951.
- 103).- KNOCHEL, J.P., OSBORN, J.R. and COOPER, E.B. Excretion of aldosterone in inappropriate secretion of antidiuretic hormone following head trauma. Metabolism., 14:715, - 1.960.
- 104).- GOLDBERG, M. and HANDLER, J.S. Hyponatremia and renal wasting of sodium in patients with mal function of the central nervous system. New England J.Med., 263: 1037, - 1.960.
- 105).- VAN'T HOFF, W. and ZILVA, J.F., Chromophobe adenoma and hyponatremia. Clin. Sc., 21: 345, 1.961.
- 106).- MANGOS, J.A. and LOBECK, C.C. Studies of sustained hyponatremia due to central nervous system infection. Pediatrics, 34: 503, 1.964.
- 107).- JOYNT, R.J. AFIFI, A. and HARBISON, J. Hyponatremia in subarachnoid hemorrhage. Arch. Neurol., 13: 633, 1.965.
- 108).- PERLROTH, M.G., TSCHUDY, D.P., MARVER H.S., BERARD, C. W., ZEIGEL R.F., RECHCICL, M. and COLLINS, A. Acute intermittent oirohyria. Am. J. Med., 41: 149, 1.966.

- 109).- CORNIL, A., DEMANET, C., VAN GEEL, P. and BASTENIE, P.A. Syndrome de Schwartz-Bartter au cours d'une prophyrie - aiguë intermittente. Acta clin.belg., 20:286, 1.965.
- 110).- PERLROTH, M.G., TSCHUDY, D.P., WASMAN, A., ODELL, W., - DINGMAN, J. and BERARD, C.W. ADH: persistent elevation before and after a water load. Submitted for publication.
- 111).- DIZTEL, J. Hyponatremia in an elderly woman and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Acta med. scan_ dinaw., 179: 407, 1.966.
- 112).- EPSTEIN, F.H. LEVITIN, H. GLASER, G. and LAVIETES, P. Cerebral hyponatremia. New England J.Med., 265: 513, 1.961.
- 113).- FINE, R.N. CLARKE, R.R. and SHORE, N.A. Hyponatremia and vincristine therapy. Syndrome possibly resulting from - - inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am. J. Dis. Child., 112: 256, 1.966.
- 114).- McCORRY, W.W. and MACAULAY, D. Idiopathic hyponatremia in an infant with diffuse cerebral damage. Pediatrics, 20: - 23, 1.957.
- 115).- UTZ, J.P., GERMAN, J.L., LOURIA, D.B. EMMONS, C.W. and - BARTTER, F.C. Pulmonary aspergillosis with cavitation. - Idoide therapy associated with an unusual electrolyte -- disturbance. New England J.Med. 260: 264, 1.959.
- 116).- SIMS, E.A. H., WELT, L.G., ORLOFF, J. and NEEDHAM, J.W. Asymptomatic hyponatremia in pulmonary tuberculosis, J. Clin. Invest. 29: 1545, 1.950.

- 117).- SUNDERMAN, R.W. Studies of serum electrolytes. IV. The chloride and nitrogen balances, and weight changes in pneumonia. J. Clin. Invest., 7: 313, 1.929.
- 118).- WALDVOGEL, F., DE SOUSA, R.C. and MACH, R.S. Intoxication à l'eau due a un syndrome de Schwartz-Bartter d'origine idiopatique. Schweiz. med. Wchnschr. In press.
- 119).- LEAF, A. and MAMBY, A.R. An antidiuretic mechanism not regulated by extracellular fluid tonicity. J.Clin. Invest. 31: 60, 1.952.
- 120).- SLESSOR, A. Studies concerning the mechanism of water retention in Addison's disease and in hypopituitarism, J. Clin. Endocrinol., 11: 700, 1.951.
- 121).- KLEEMAN, C/R., CZACZKES, J.W. and CUTLER, R. Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. IV. Antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficiency. J.Clin. Invest., 43:1641, 1.964.
- 122).- AHMED, A.B.J., GEORGE, B.C. GONZALEZ AUVERT, C. and DINGMAN, J.F. Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids. J.Clin. Invest., 46: 111, 1.967.
- 123).- GARROD, O. and BURSTON, R.A. The diuretic response to ingested water in Addison's disease and panypopituitarism and the effect of cortisone theron. Clin.Sc., 11:113,1.952.

- 124).- KLEEMAN, C.R., MAXWELL, M.H. and ROCKNEY, R.E. Mechanisms of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. I. The role of altered glomerular filtration rate and solute excretion. J.Clin Invest., 37:1.799, 1.958.
- 125).- DINGMAN, J.F., GONZALEZ-AUVERT, C., AHMED, A.B.J. and AKIMURA, A. Plasma antidiuretic hormone in adrenal insufficiency. J.Clin. Invest., 44: 1.041, 1.965.
- 126).- LAMDIN, E., KLEEMAN, C.R., RUBINI, M. and EPSTEIN, F.H.- Studies on alcohol diuresis. III. the response to ethyl alcohol in certain disease states characterized by impaired water tolerance. J.Clin. Invest., 35:386, 1.956.
- 127).- GILL, J.R., Jr., GANN, D.S. and BARTTER, F.C. Restoration of water diuresis in Addisonian patients by expansion of the volume of extracellular fluid. J.Clin. Invest., 41:1078 1.962.
- 128).- STRAUSS, M.B., ROSENBAUM, J.D. and NELSON, W.P., III. The effect of alcohol on the renal excretion of water and -- electrolyte. J.Clin. Invest., 29:1053, 1.950.
- 129).- WEINSTEIN, H. BERNE, R.M. and SACHS, Vasopressin in blood: effect of hemorrhage. Ann. Surg., 154: 712, 1.961.
- 130).- SHARE, L. Vascular volume and blood level of antidiuretic hormone. Am. J. Physiol., 202: 791, 1.962.

- 131).- GABRILOVE, L. Discussion of paper by Gross, F. and Lichtlen, P. Further evidence for a qualitative difference between - aldosterone and cortexone. In: Aldosterone, p.53. Edited - by Muller, A.F. and O'Connor, C.M. Boston, 1.958. Little, - Brown and Co.
- 132).- CRISPELL, K.R., PARSON, W. and SPRINKLE. P.A. cortisone-resistant abnormality in the diuretic response to ingested water in primary myxedema. *J. Clin. Endocrinol.*, 14:640, 1.954.
- 133).- VOGT, J.H. Impaired water excretion capacity in primary - myxoedema improved by corticosteroids, corticotrophin and thyroid substitution. *Acta endocrinol.*, 35:277, 1.960.
- 134).- PETTINGER, W.A., TALNER, L. and FERRIS, T.F. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to myxedema. *New England J. Med.*, 272: 362, 1.965.
- 135).- BUHLER, U.K., SAVARY, A., KRAUER, B. and STALDER, G.R. - Water intoxication in a cretinoid infant. *J. Clin. Endocrinol.*, 26: 111, 1.966.
- 136).- CHINITZ, A. and TURNER, F.L. The association of primary - hypothyroidism and inappropriate secretion of the antidiu-
retic hormone. *Arch. Int. Med.*, 116: 871, 1.965.
- 137).- GOLDBERG, M. and REIVICH, M. Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema. *Ann Int. Med.*, 56: 120, 1.962.
- 138).- WILLIAMS, G.A., CRISPELL, K.R. and PARSON, W. Adrenocorti-
cal function in myxedema. *J. Clin. Endocrinol.*, 17:1347, 1.957.

- 139).- PETERSON, R.E. The influence of the thyroid on adrenal - cortical function. J.Clin.Invest., 37: 736, 1.958.
- 140).- BETHUNE, J.E. and NELSON, D.H. Hyponatremia in hypopituitarism. New England J.Med., 272: 771, 1.965.
- 141).- GOLDBERG, M. and ELKINTON, J.R. The role of vasopressin in the antidiuresis of anterior pituitary insufficiency. Tr. A.Am.Physicians, 75: 129, 1.962.
- 142).- COOPER, D/R., IOB, V. and COLLIER, F.A. Response to parenteral glucose of normal kidneys and of kidneys of postoperative patients. Ann. Surg., 129: 1, 1.949.
- 143).- DEUTSCH, S., GOLDBERG, M. and DRIPPS, R.D. Postoperative hyponatremia with the inappropriate release of antidiuretic hormone. Anesthesiology, 27: 250, 1.966.
- 144).- DUDLEY, H.F., BOLING, E.A., LEQUESNE, L.P. and MOORE, F.D. Studies on antidiuresis in surgery: effects of anesthesia, surgery and posterior pituitary antidiuretic hormone on water metabolism in man. Ann.Surg., 140: 354, 1.954.
- 145).- BERLINER, R.W. and DAVIDSON, D.G. Production of hypertonic urine in the absence of pituitary antidiuretic hormone. J. Clin. Invest., 36: 1.416, 1.957.
- 146).- MORAN, W.H., MILTENBERGER, F.W., SHUAYB, W.A. and ZIMMERMANN, B. The relationship of antidiuretic hormone secretion to surgical stress. Surgery, 56: 99, 1.964.
- 147).- BENNETT, N.B., MACKAY, W.D. and MATHESON, N.A. The effect of alcohol on postoperative antidiuresis. The Lancet, 1: 1.073, 1.964.

- 148).- LUTTWAK, E.M. and SALTZ, N.J. Studies on postoperative antidiuresis in adrenalectomized patients. Surg. Gynec. Obst., 115: 312, 1.962.
- 149).- WISE, B. Hyponatremia following craniotomy. Arch. Neurol 2: 391, 1.960.
- 150).- DASHE, A.M. and HENKIN, R. Water intoxication after - - hipophysectomy: an unusual case. Am. J. Sc., 241: 752,- 1.961.
- 151).- JAENIKE, J.R. and WATERHOUSE, C. Body fluid alterations - during the development of and recovery from hyponatremia in heart failure. Am. J. Med., 26: 862, 1.959.
- 152).- MURDAUGH, H.V. Production of diuresis in hyponatremic -- edematous states with alcohol. J. Clin. Invest., 35: 726, 1.956.
- 153).- CHAUDHURY, R/R., CHUTTANI, H.K. and RAMALINGASWAMI, V. The antidiuretic hormone and liver damage. Clin. Sc., 21: 199, 1.961.
- 154).- SELF, J. WATER intoxication induced by oxytocin adminis-- tration. Am. J/M. Sc., 252, 573, 1.966.
- 155).- PITTMAN, J.G. Water intoxication due to oxytocin. New England J. Med., 268: 481, 1.963.
- 156).- WALLEY, P.J. and PRITCHARD, J.A. Oxytocin and water into- xication. J.A.M.A., 186: 601, 1.963.

- 157).- ROSENBAUM, J.D., NELSON, W.P., III, STRAUSS, M.B., DAVIS, R.K. and ROSSMEISL, E.C. Variation in the diuretic response to ingested water related to the renal excretion of solutes. J. Clin. Invest., 32:394, 1.953.
- 158).- SWANSON, A. G. and ISERI, O.A. Acute encephalopathy due to water intoxication. New England J. Med., 258:831, 1.958.
- 159).- LANGGARD, H. and SMITH, W.O. Self-induced water intoxication without predisposing illness. New England J. Med., 266:378, 1.962.
- 160).- HOBSON, J.A. and ENGLISH, J.T. Self-induced water intoxication. Ann. Int. Med., 58: 324, 1963.
- 161).- BEWLEY, T.H. Acute water-intoxication from compulsive water-drinking. Brit. M.J., 2:864, 1.964.
- 162).- MURPHY, F.J. and ZELMAN, S. Water metabolism and the psychiatric patient. J. Urol., 92:60, 1.964.
- 163).- SCHWARTZ, W.B. Unpublished data.
- 164).- ALBRINK, M.J., HALD, P.M., MAN, E.B. and PETERS, J.P. The displacement of serum water by the lipids of hyperlipemic serum. A new method for the rapid determination of serum water. J. Clin. Invest., 34:1483, 1.955.
- 165).- TRAIL, R., BUCHWALD, K.W., HOLLAND, J.F. and SELAWRY, O. S. Misleading reductions of serum sodium and chloride associated with hyperproteinemia in patients with multiple myeloma. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 110:145, 1.962.

- 166).- TISHER, C.C. Correction of an ADH syndrome by resection of a bronchogenic carcinoma with demonstration of tumor-antidiuretic activity. Clin.Res., 14: 185, 1.966.
- 167).- MOSES, A.M., y MILLER, M. - Drug induced dilutional hyponatremia.- New Engl. J.Med., 291, 1.234, 1.974.
- 168).- MILLER, M., y MOSES, A.M.- Drug-induced states of impaired water excretion.- Kidney Internat., 10, 96, 1976.
- 169).- VORHERR H, KLEEMAN CR, HOGHONGHI, M: Factors influencing the sensitivity of rats under ethanol anesthesia to anti-diuretic hormone. Endocrinology 82: 218, 1.968.
- 170).- MYRON MILLER, M.D., F.A. C.P., and ARNOLD M.MOSES, M.D., F.A.C.P., Syracuse. New York: Urinary antidiuretic hormone in polyuric Disorders and in inappropriate ADH. Syndrome.- Annals of Internal Medicine 77: 715-721, 1.972.
- 171).- MOSES AM, STREETEN DHP: Differentiation of polyuric states by measurement of responses to changes in plasma osmolality induced by hypertonic saline infusions. Am. J.Med. 42:368-377, 1.967.
- 172).- MILLER M.DALAKOS T.MOSES AM. et al: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann Intern. Med. 73:721-729, 1.970.
- 173).- MASUZAWA H, ITAYAKAWA I, SATIO T.YOSHIDA S: A case of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone - with positive ADH bioassay. Brain Nerve (Tokyo) 21:1383, 1.969.

- 174).- VAN DYKE HB, ADAMSONS K.ENGEL SL: Aspects of the biochemistry and physiology of the neurohypophyseal hormones. - Recent. Prog. Hom res 11:1-35, 1.955.
- 175).- SAWYER WH: Biologic assays for oxytocin and vasopressin, - in *Methodos in Medical Research*, vol. 9, edited by QUASTEL JH. Chicago, Yearbook Medical Publishers, Inc., 1961, pp. 210-219.
- 176).- LEE J: The estimation of vasopressin in the blood and -- urine of hydrated and dehydrated subjects. *J.Physiol(Lond)* 167: 256-262, 1.963.
- 177).- CHAUDHURY RR: Formation and excretion of ADH in Indian -- subjects. *Clin. Sci* 19:641-644, 1.960.
- 178).- MILLER M.MOSES AM: Radioimmunoassay of urinary antidiuretic hormone in man: response to water load and dehydration in normal subjects. *J.Clin. Endocrinol Metab* 34:537-545, 1.972.
- 179).- TISHER CC: Correction of an inappropriate ADH Syndrome by tumor resection. *Arch Intern Med (Chicago)* 121:163, 1.968.
- 180).- VORHERR H, MASSRY SG, FALLET R, et al: Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. *Ann. Intern. Med.* 72: 383-387, 1.970.
- 181).- ROBERTSON GL: Radioimmunoassay of plasma vasopressin in - man (abstract.) *Clin.Res.* 19: 562, 1.971.
- 182).- BAUMANN G, DINGMAN JF: Plasma arginine vasopressin (AVP) in the inappropriate ADH syndrome (SIADH) (abstract). - *Clin Res* 18: 354, 1.970.

- 183).- JACK M.GEORGE, CHARLES C.CAPEN, and AVDRA. S.PHILLIPS, -
Biosynthesis of vasopressin invitro and ultrastructure of
a Bronchogenic Carcinoma:Journal Clini. Inv. 51:141-148 --
1.972.
- 184).- RUSSUK, J.A., G.J. RACE, H.C. J.A. MARTIN, J.J. McNAMURA,
and D.L. Paulson. 1.970. Mitochondrial peculiarities in -
bronchogenic carcinoma. J.Thorac. Cardiovasc. Surg.60:291.
- 185).- MARTIN G.WHITE, M.D., and CRISTOPHER D.FEINER, M.D.: - -
Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of -
antidiuretic hormone with lithium carbonate. New. Engl.J.
Med. 292: 390-392, 1.975.
- 186).- FORREST JN.Jr. COHEN AD. TORRETTI, J. et al: On the mecha
nism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the
rat. J.Clin Invest. 53: 1115-1123, 1.974.
- 187).- KNOCHEL JP, OSBORN JR. COOPER EB: Excretion of aldostero
ne in inappropriate secretion of antidiuretic hormone - -
following head trauma. Metabolism 14: 715-725, 1.965.
- 188).- SINGER I, ROTENBERG D: Mechanisms of lithium action. N.
Engl J.Med. 289: 254-260, 1.963.
- 189).- GRANTHAM JJ, BURG MB, ORLOFF J: The nature of transtubular
Na and K transport in isolated rabbit renal collecting tu
bules. J.Clin. Invest. 49: 1815-1826, 1.970.
- 190).- SCHOU M. Amdisen A, Trap-Jensen J: Lithium poisoning. Am
J. Psychiatry 125: 520-527, 1.968.
- 191).- HURTIG HI, DYSON WL: Lithium toxicity enhabced by diuresis.
N.Engl. J.Med. 290: 748-749, 1.974.

- 193).- DECAUX G. et coll.- Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Jama.* 471-474. 22/29 janver 1.982
- 194).- DAVID A. CHERRILL, M.D., ROBERT M. STOTE, M.D., JAMES. R. BIRGE, M.D., and IRWIN SINGER, M.O., F.A.C.P.: Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Annals of Internal Medicine* 83: -- 654-656, 1.975.
- 195).- CASTELL DO, SPACKS HA: Nephrogenic diabetes insipidus -- dueto demethylchlortetracycline hydrochloride. *Arch. Inter Med* 79: 679-683, 1.973.
- 196).- SINGER I, ROTENBERG D: Demeclocycline-induced nephrogenic diabetes insipidus. In-vivo and in-vitro studies. *Ann Intern. Med.* 79: 679-683, 1.973.
- 197).- FELDMAN HA, SINGER I: Comparative effects of tetracyclines on water flow across urinary toad bladders. *J. Pharmacol - Exp. Ther* 190: 358-364, 1.974.
- 198).- GERHARD BAUMANN. M.D., EZEDUIEL LOPEZ-AMOR, M.D., JOSEPH F. DINGMAN, M.D.,: Plasma arginine vasopressin in the -- syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: *A.J. Med.* 52: 19-24, 1.972.
-