

Hiponatremia posquirúrgica

A. Tejedor¹, S. Alexandru¹, M. Tejedor Bravo²

¹ Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

² Servicio de Gastroenterología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nefrología Sup Ext 2011;2(6):35-47

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011.Sep.11147

En memoria de Carlos Caramelo

RESUMEN

La cirugía condiciona una situación de antidiuresis precoz, que se inicia con la inducción de la anestesia y que se prolonga hasta las primeras horas del postoperatorio. Esta antidiuresis es inadecuada, y no obedece a cambios en la tonicidad o en la volemia. Se correlaciona más bien con factores como el dolor o el aumento de presión intraabdominal y se traduce en una elevación de las cifras de ADH, mayor en personas jóvenes que en ancianos, mayor en mujeres menstruantes que en posmenopáusicas. La administración de sueros glucosados o hipotónicos en esta fase con frecuencia se acompaña de la generación de hiponatremia. La administración de sueros salinos puede acompañarse, en función del volumen administrado, de una expansión de volumen que causa una fase tardía de natriuresis forzada. En ausencia de expansión de volumen se sigue observando natriuresis $[Na^+]_o + [K^+]_o > [Na^+]_p$, y esta «desalinación» puede perpetuar una hiponatremia pese a reponer sueros isotónicos (salino, Ringer, etc.). El fenómeno de desalinación parece aumentar con la edad, y es responsable de las hiponatremias posquirúrgicas en los ancianos. La práctica de indicar pautas fijas de administración de sueros intravenosos (i.v.) en el postoperatorio sin tener en cuenta edad, sexo o peso, pone de manifiesto el mayor riesgo de hiponatremia grave en mujeres de <50 años (más hormona antidiurética [ADH], más agua infundida/kg de peso), y en pacientes con >75 años (balance de Na^+ más negativo, menor eliminación de agua libre de electrolitos). La sintomatología de la hiponatremia aguda depende de la capacidad de adaptación rápida del cerebro: los estrógenos y la hipoxemia impiden la actividad de la Na,K -ATPasa y aumentan la morbimortalidad de las hiponatremias. La desnutrición reduce la hipertonicidad medular y la adaptación cerebral al tratamiento de la hiponatremia.

CASO CLÍNICO

Una paciente de 40 años de edad y 50 kg de peso es intervenida de modo programado para extirpar un mioma de 2 kg de peso. Durante la cirugía, la paciente recibe 500 ml de suero salino antes de realizar la inducción anestésica, y 500 ml/hora en las dos horas subsiguientes. A pesar de que la cirugía no se complica y de que la paciente muestra una presión arterial estable de 125/80 mmHg, el volumen de diuresis de la paciente se reduce a 20 ml/hora, con una $[Na^+]_o = 90$ y $[K^+]_o = 50$.

La concentración de Na^+ al acabar la cirugía es de 128 mEq/l (antes de la cirugía: 138 mEq/l); tras la extubación, la paciente se queja de dolor y se mantiene con sedoanalgesia. Su volumen de diuresis, forzada con diuréticos, es de 35 ml/h, presentaba discreta reducción del nivel de conciencia y respiración

lenta. El Na^+ es de 122 mEq/l. El nivel de saturación de hemoglobina (Hgb) por pulsioximetría es del 81%. La paciente recibe 2 litros de suero salino y es reintubada. Al cabo de tres horas, su saturación de O_2 ha subido al 89%, y su respiración se normaliza. En las primeras 24 horas, recibe un total de seis litros de suero salino, con una diuresis de 4.000 ml, y unas concentraciones urinarias de Na^+ de 130 mEq/l y K^+ de 80 mEq/l. El Na_p sigue siendo de 122 mEq/l cuando la paciente, con un sobrepeso de tres kg, es transferida a la planta. En las 48 horas siguientes, mantiene el mismo volumen de diuresis, pero la concentración de Na^+ y K^+ en orina comienza a reducirse hasta alcanzar valores respectivos de 45 y 30 mEq/l. El Na_p se va corrigiendo espontáneamente, y al cuarto día del postoperatorio alcanza valores normales, superiores a 135 mEq/l. La paciente no volvió a presentar alteraciones.

Correspondencia: A. Tejedor

Servicio de Nefrología.

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

atejedor@nefro.hggm.es

atejedor@senefro.org

IMPACTO DE LA CIRUGÍA SOBRE EL MANEJO DE AGUA Y SAL

Como se ha descrito en el primer artículo de esta monografía, la ingesta hídrica y electrolítica determina cuántos de los 20 li-

CONCEPTOS CLAVE

1. El acto quirúrgico es una situación que predispone a la hiponatremia. En su prevención deben tenerse en cuenta tanto la tonicidad como el volumen de líquidos administrados durante y después de la cirugía.
2. Los colectivos de mayor riesgo para desarrollar hiponatremia posquirúrgica son las mujeres en edad fértil, los pacientes malnutridos, o con importante comorbilidad, y las neurocirugías.
3. Se consideran factores de riesgo para el desarrollo de hiponatremia sintomática grave la hipoxemia, la analgesia superficial, la manipulación visceral extrema, los altos requerimientos transfusionales y las cirugías prolongadas.
4. La monitorización del volumen de diuresis y los electrolitos en sangre y en orina en el postoperatorio inmediato, especialmente en los colectivos en riesgo, es fundamental para detectar precozmente la aparición de hiponatremia en el postoperatorio.

tros de orina que alcanza el asa ascendente de Henle se van a reabsorber y cuántos se van a eliminar formando la orina con su volumen y concentración final. Pero ambas ingestas (de agua y de sal) se regulan por mecanismos muy diferentes, que pueden resultar alterados durante el acto quirúrgico.

Durante la cirugía se van a producir una serie de cambios sucesivos en el medio interno, cuya intensidad, secuencia y tratamiento por parte del anestesta, cirujano e intensivista pueden condicionar la aparición de hiponatremia:

1. La necesidad de mantener el estómago vacío obliga a una dieta absoluta durante las 8-12 horas previas a la cirugía.
2. La producción de urea, determinada por la ingesta proteica basal y el funcionamiento del ciclo de la urea hepático, será relevante en la osmolalidad máxima que puede alcanzar la orina¹.
3. La preparación del intestino con soluciones evacuantes hipértónicas puede modificar la volemia y la tonicidad del medio interno antes incluso de iniciar la cirugía.
4. La vasoplejía asociada a la inducción de la anestesia reduce la presión arterial sensada en el árbol arterial, obligando a infundir alrededor de 500 ml de soluciones cristaloides.
5. La apertura de la piel y la tracción de vísceras desencadena reflejos simpáticos y parasimpáticos de intensidad variable, pero proporcional a la agresión del acto quirúrgico. Las nuevas técnicas de suturas automáticas y laparoscopia, en la medida en que reducen el tiempo e intensidad del traumatismo, han hecho variar la fisiopatología del acto quirúrgico.
6. Los anestésicos inhalados y parenterales derivados de la morfina estimulan la secreción de ADH.
7. La apertura de las cavidades celómicas produce una pérdida por evaporación de agua sin electrolitos de alrededor de 6-8 ml/kg/h en la apertura del tórax y de 8-12 ml/kg/h en la apertura del abdomen. La apertura de otros compartimentos musculares determina pérdidas de 2-4 ml/kg/h.
8. La pérdida de sangre y fluidos transcelulares y la formación de un «tercer espacio»² (edema en la pared intesti-

nal, íleo parálitico, hematoma retroperitoneal) condicionan una hipovolemia que puede ocurrir agudamente durante la cirugía, o desarrollarse en las horas que siguen a la misma, de modo subagudo.

9. El aumento del catabolismo asociado a la activación adrenérgica aumenta la producción de agua libre, en una cantidad que se estima en 0,6 ml/kg/h.
10. Cuando pasa el efecto de la anestesia, la aparición de dolor o náuseas no controlados estimula fuertemente la producción de ADH.
11. En su conjunto, el acto quirúrgico produce una situación de antidiuresis independiente de la existencia o ausencia de hipovolemia, ante la que cirujano y anestesta reaccionan intentando mantener un «flujo de orina adecuado». Durante la reposición hidroelectrolítica que sigue a la cirugía se pueden producir trastornos de la volemia y de la tonicidad.
12. La recuperación tardía de un íleo parálitico supone una inyección tardía de líquido hipotónico al torrente circulatorio.
13. La hipoxemia intercurrente puede modificar la actividad del transporte activo de sodio en la glía, interfiriendo con la capacidad del encéfalo de adaptarse a cambios bruscos en la natremia.
14. Últimamente están aumentando las evidencias que apuntan a que la interleukina 6 puede tener un papel importante en la secreción no osmótica de vasopresina en la hiponatremia postoperatoria³. Se ha detectado la expresión de receptores a interleukina 6 colocalizados con vasopresina, oxitocina y ACTH en los núcleos supraóptico y paraventricular. Aún no está claro si la interleukina 6 atraviesa la barrera hematoencefálica o si tan sólo estaría implicada en la hiponatremia inflamatoria y posquirúrgica cuando dicha barrera esté alterada (neurocirugía, meningitis).

Por último, diversas maniobras médicas en el perioperatorio que interfieren con la función del hipotálamo, del corazón, del hígado o del riñón, contribuyen y a veces son determinantes de la aparición de trastornos hidroelectrolíticos. Así, el

efecto torniquete sobre el retorno venoso que tiene la respiración asistida con presión espiratoria positiva (PEEP), los cambios en la presión intracraneal que siguen a disfunciones de una válvula ventricular, el uso de fármacos que varían la producción del líquido cefalorraquídeo (LCR) por los cuerpos co-roideos (la espirolactona aumenta la producción, el resto de diuréticos la disminuye), el uso de uno u otro tipo de sueros, el volumen de líquido empleado en el postoperatorio y su relación con el peso (y el volumen extracelular) del sujeto, son factores no siempre bien controlados, capaces de alterar el equilibrio hidroelectrolítico en el postoperatorio.

PRIMERAS DESCRIPCIONES DE LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA: LA CONTROVERSIA DE SHIRES/MOORE

Al comenzar el siglo XX, la mortalidad tras cualquier cirugía mayor no complicada era del 2-5% en las mejores manos⁴. Se reconocían bien los signos y los síntomas derivados de la pérdida de sangre y de fluidos, y la situación de antidiuresis que seguía en horas al inicio de la cirugía.

En 1938, Collier observó una notable reducción en la morbi-mortalidad al administrar suero salino isotónico tras la cirugía⁵, y recomendó utilizar 1 l de suero salino más el volumen por pérdidas externas como reposición diaria inicial hasta la recuperación del postoperatorio. Sin embargo, en 1944 comunicó que con su pauta se producían frecuentes edemas y alteraciones hidroelectrolíticas.

En 1953, Lequesne y Lewis describen en detalle el fenómeno de la *retención de líquidos posquirúrgica* e identifican dos fases en la misma⁶:

1. Una primera fase de *antidiuresis obligada* que dura 24-36 horas tras la cirugía. En esta fase, ni la infusión de Na⁺ ni la infusión de agua (con el objeto de inhibir ADH) conseguían evitar la reducción de la diuresis^{7,8}. Se atribuyó esta fase a la activación simultánea de ADH^{7,8} y de aldosterona⁹, responsables de la retención respectiva de agua y de sal.
2. Una segunda fase de retención hidrosalina, observable entre las 36 y 120 horas tras la cirugía, menos estudiada hasta entonces. En esta fase, la expansión con suero salino no causa la inhibición esperada de ADH^{10,11}. Algunos autores lo atribuyen a alteraciones en el balance glomérulo-tubular (dependiente de angiotensina II), o en la reabsorción distal de Na⁺ (dependiente de aldosterona). Pero Cochrane no encontró ninguna relación con la renina, la aldosterona o el cortisol⁹. Se postuló la existencia de un factor natriurético (aún no se conocían el óxido nítrico ni el péptido natriurético auricular) cuya secreción estaría inhibida transitoriamente.

El uso de métodos de dilución de isótopos en los años sesenta permitió conocer el efecto de la cirugía sobre los cambios en el volumen y composición de los compartimentos hídricos del or-

ganismo², y se definió por vez primera el «tercer espacio» al detectar reducciones en el volumen extracelular de hasta un 28% no explicables por las pérdidas externas de sangre o fluidos.

En 1959, Moore acuña por vez primera el término «inapropiada» para referirse a la antidiuresis precoz observada tras la cirugía¹² y muestra de nuevo que dicha fase no se revierte con expansión con suero salino isotónico. Observa que la intensidad de la antidiuresis es extremadamente proporcional a la intensidad de la cirugía, a la manipulación de las vísceras y al dolor experimentado por el paciente.

En cambio, Shires² afirma que toda la antidiuresis no es más que un reflejo fisiológico ante la pérdida de sangre y de fluidos, y el desarrollo de terceros espacios.

Esta controversia dura hasta nuestros días, y produce reacciones terapéuticas muy diferentes: en el primer caso, la expansión de volumen no modificaría la evolución temporal de la antidiuresis; en el segundo, la expansión de volumen con suero salino para frenar la activación adrenérgica y del eje renina-angiotensina-aldosterona, y con suero glucosado para frenar la ADH sería obligada.

En 1969, Roth muestra que la hipovolemia real no es suficiente por sí misma para justificar la antidiuresis¹³, y sus hallazgos se ven reforzados por la descripción de las primeras hiponatremias posquirúrgicas asociadas con el uso de sueros isotónicos en el postoperatorio.

En 1978, con nuevas técnicas para medir ADH¹⁴, Haas y Glick demuestran la aparición de dos picos de ADH en el postoperatorio. Aunque en su artículo no especifican la edad, el sexo ni el peso de sus 10 pacientes, y tienen una variabilidad importante entre sujetos, sus hallazgos son claros:

1. Hay un aumento inicial de ADH intraoperatorio que baja en las horas que siguen.
2. Se produce una segunda elevación con picos máximos a las tres-siete horas, que se va normalizando en los tres-cuatro días que siguen.

La osmolalidad plasmática media descendía a las 24 horas de la cirugía de 283 ± 7 mOsm/kg a 274 ± 13 mOsm/kg. La entrada de líquidos media durante las primeras 24 horas fue de 4.640 ml, y las salidas de 1.160 ml (725 ml de diuresis, 325 de drenajes y sondas nasogástricas).

Los cambios en los niveles de ADH eran tan amplios que no eran explicables en términos de reducción en el aclaramiento hepático de la hormona, lo que indicaba claramente un aumento en su secreción, y comparados con la osmolalidad plasmática, los niveles elevados de ADH parecían más causa que la consecuencia de la hipotonicidad. El estímulo de ADH siguió incluso después de extubar a los pacientes, y se observó en condiciones en las que la hipovolemia (muy inferior al 8-15% necesario para estimular ADH por hipovolemia)^{15,16} no podía ser la respon-

sable. La incisión de la piel no influyó en el estímulo de ADH, pero sí lo hicieron el aumento de la presión abdominal¹⁷ y el dolor. Resulta interesante comparar las cifras máximas de estímulo de ADH encontradas por los autores con las halladas en un estudio similar llevado a cabo por Caramelo, et al.¹⁸⁻³⁴ (figura 1). Se observa que, a pesar de las mejores técnicas quirúrgicas y diferentes pautas de reposición hidroelectrolítica, el cambio en ADH durante las primeras 24 horas poscirugía sigue siendo similar 30 años después. A las concentraciones de ADH descritas entonces y ahora no se produce aún el estímulo vasopresor (receptores V1), pero se facilita el efecto de otras hormonas vasoconstrictoras sobre la célula muscular lisa¹⁴.

Durante los años ochenta y noventa, se mantuvo la discusión acerca del tipo y del volumen de sueros que deben utilizarse durante el postoperatorio. Los defensores del uso de suero salino lo hacían basándose en la hipovolemia esperada por la inducción anestésica y las pérdidas de fluidos, y en la activación simpática y del eje renina-angiotensina-aldosterona esperados, pero no siempre encontrados. Los defensores de una reposición hipotónica lo hacían en función de los hallazgos de sobrecarga de volumen y edemas que se producían con el uso exagerado de soluciones isotónicas. Finalmente, los cirujanos infantiles utilizaban con frecuencia el suero glucohiposalino (suero salino al 0,2% en suero glucosado al 5%). Este suero fue propuesto por vez primera por Holliday y Seger en 1957 basándose en un estudio orientado a cubrir el gasto energético del niño, y basado en la composición hidroelectrolítica de la leche de vaca^{19,20}.

De los diversos estudios que se publicaron comparando el resultado de la infusión de sueros isotónicos frente a hipotónicos, uno de los más relevantes fue el de Tindall y Clark en 1981²¹. Doce pacientes de sexo masculino de edades comprendidas entre 35 y

60 años que iban a ser intervenidos de vagotomía, vagotomía y piloroplastia o colecistectomía fueron tratados con idénticos volúmenes de suero salino isotónico (n = 6) o de suero glucosado al 5% (n = 6). Recibieron 500 ml durante las cuatro horas que duró la cirugía, seguidos de 3.000 ml/día durante los cinco días siguientes. A los 12 se les comenzó a administrar agua por vía oral desde el segundo día del postoperatorio: 30 ml/h los días 1-4 y 120 ml/h los días 4-5. Los resultados fueron reveladores:

1. El grupo tratado con suero salino isotónico tuvo una ganancia de peso de $2,23 \pm 0,77$ kg (sobre una basal de $72,8 \pm 4,2$ kg) al tercer día, sin cambios en su natremia, que se mantuvo similar a la preoperatoria ($140 \pm 0,7$ mEq/l).
2. El grupo tratado con suero glucosado tuvo un balance neto negativo, con pérdida de $-2,72 \pm 1,60$ kg (sobre una basal de $73,8 \pm 1,63$ kg) al cuarto día, con aparición de hiponatremia de $131,8 \pm 0,6 \pm 0,1$ mEq/l desde el primer día. Al tercer día, la natremia se había corregido parcialmente de modo espontáneo: $136,0 \pm 0,4$ mEq/l. El volumen de diuresis fue mucho mayor que en el grupo anterior desde el primer día (figura 2).

La observación de Tindall y Clark era compatible con una situación de antidiuresis inicial, no modificable por expansión de volumen. Pero llamaban la atención acerca de la posibilidad de que dicha fase inicial se siguiese de un período de «desalinización», tal vez mediado por factores natriuréticos o no, que podría causar hiponatremia cuando los niveles de ADH están ya volviendo a la normalidad.

APARICIÓN DE LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA: ¿PREDISPOSICIÓN INDIVIDUAL O IATROGENIA?

En las dos últimas décadas, el desarrollo de hiponatremia posquirúrgica conocido desde 1952²² y puesto en relación con in-

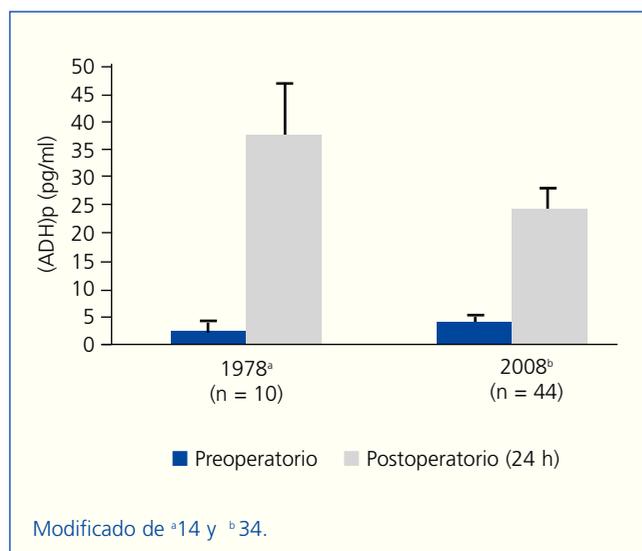


Figura 1. Evolución de la [ADH] p en las primeras 24 horas tras la cirugía. Comparación entre cirugías de 1978 y 2008.

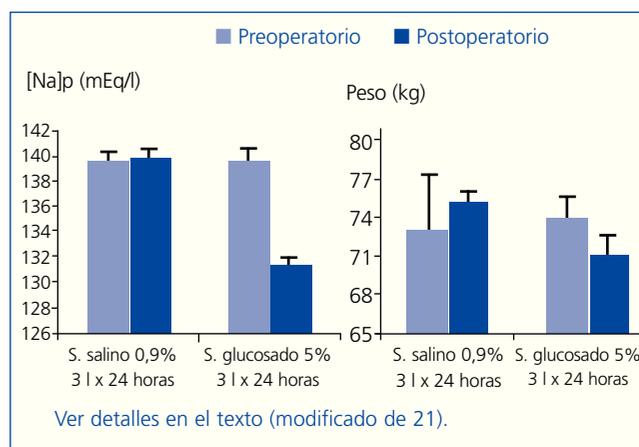


Figura 2. Reposición intra y posquirúrgica con suero salino o con suero glucosado. Efectos sobre la [Na]p y el peso.

toxicación acuosa, era más un epifenómeno que un proceso patológico relevante.

Los cirujanos tomaban decisiones respecto a la reposición hidroelectrolítica más dirigidas a obtener «un buen ritmo de diuresis» que a mantener el equilibrio en el medio interno.

Ya existían varias comunicaciones acerca del potencial letal de la intoxicación acuosa en pacientes psiquiátricos y en intentos autolíticos²³⁻²⁸, así como asociada a la cirugía^{22,29}.

Aunque había un acuerdo general acerca de que era necesaria la conjunción de una situación de antidiuresis más la infusión de agua libre de electrolitos (suero glucosado, sueros hiposalinos) para la aparición de hiponatremia posquirúrgica, varios aspectos levantaron y siguen levantando una controversia importante:

1. ¿Es igual la antidiuresis en todas las cirugías?
2. ¿De qué depende la hiponatremia: de la tonicidad de los sueros o del volumen total infundido, independientemente de su composición?
3. ¿Cuál es la incidencia real de la hiponatremia posquirúrgica?
4. ¿Cuál es su impacto real en la morbimortalidad de los pacientes intervenidos quirúrgicamente?
5. ¿Qué papel desempeña la susceptibilidad individual frente a la posible iatrogenia durante la prescripción de sueros?
6. ¿Existe una pauta de reposición de sueros intraoperatoria y postoperatoria segura para evitar el desarrollo de trastornos de la tonicidad?

INCIDENCIA DE LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA Y FACTORES PREDISONENTES

Casi todos los datos relativos a la incidencia de hiponatremia en pacientes sometidos a cirugía proceden de estudios retrospectivos.

En un artículo excepcional, Ayus, et al.³⁰ identifican 674 hiponatremias ($[Na]_p < 130$ mEq/l) en 76.670 cirugías consecutivas (0,87%). En su serie, no encuentran diferencias en la incidencia de hiponatremia entre hombres y mujeres (0,98 frente al 0,78%). En general, observan menos incidencia de hiponatremia postoperatoria en pacientes jóvenes (<50 años), que en pacientes mayores (>50 años).

En la serie de 515 cirugías secuenciales recogida por Guy en Newcastle en 1987³¹, la incidencia de hiponatremia posquirúrgica es del 27,5%, pero utiliza como definición de hiponatremia la presencia de $[Na]_p < 137$ mmol/l.

En una de las pocas series prospectivas disponibles, Caramelo, et al.¹⁸ recogen 97 cirugías sucesivas y descubren una incidencia de hiponatremias postoperatorias ($[Na]_p < 135$ mmol/l) del 5,1%, más elevada en mujeres (8,3%) que en hombres.

Recientemente, Stelfox, et al.³² han publicado una serie de 6.727 pacientes (>18 años de edad) secuenciales intervenidos en la unidad de cirugía cardíaca entre 2000 y 2006, con natriemias normales antes de la cirugía. Se observó hiponatremia ($[Na]_p < 133$ mEq/l) en el 12% de los casos (intervalo de confianza [IC] 95%: 11-12%).

El estudio prospectivo más reciente³³ estudia a 81 niños sometidos secuencialmente a cirugía. La incidencia de hiponatremia (definida como $[Na]_p < 135$ mEq/l) fue del 21% (IC 95%: 3,7-38,3) a las 48 horas.

Por tanto, es difícil hacer afirmaciones taxativas acerca de la incidencia real de la hiponatremia posquirúrgica, ya que:

1. La mayoría de los estudios son descripción de casos o pequeñas series de casos y controles o de cohortes arbitrarias.
2. No hay acuerdo en qué nivel de la $[Na]_p$ postoperatoria establecer como punto de definición de hiponatremia.
3. El valor de $[Na]_p$ preoperatoria no siempre está disponible, ni se tiene en cuenta al establecer la aparición de hiponatremia.

En el estudio de Caramelo³⁴ se aprecia bien el desplazamiento de la distribución de valores del Na^+ plasmático hacia la izquierda en los 97 pacientes estudiados secuencialmente antes y después de la cirugía (figura 3).

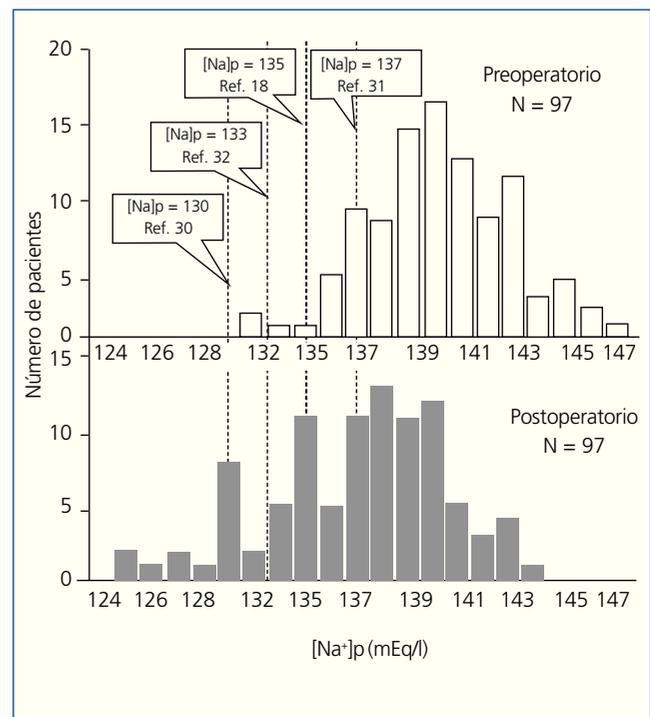


Figura 3. Distribución de frecuencias de la $[Na]_p$ antes y después de la cirugía en una cohorte de 97 cirugías consecutivas³⁴. Influencia del criterio diagnóstico de hiponatremia en la incidencia.

Puede verse, asimismo, el efecto de cambiar el límite de definición de hiponatremia. Es interesante observar que tras la cirugía no aparece una distribución bimodal, sino que toda la población se desplaza hacia la izquierda. La retención de agua es un fenómeno intrínsecamente asociado a la cirugía.

Sin embargo, varios factores van a ser determinantes en la magnitud de dicha condición:

1. Edad.
2. Sexo.
3. ADH, factores natriuréticos.
4. Sueros: volumen y composición.
5. Generación de urea.

PAPEL DE LA EDAD Y EL SEXO EN LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA

Ayus y Arieff fueron los primeros en llamar la atención acerca de la diferente morbimortalidad asociada al desarrollo de hiponatremia en función de la edad y del sexo, tanto en animales de experimentación³⁵ como en seres humanos³⁰. Aunque no todos los autores coincidían³⁶, hay evidencias cada vez más fuertes en apoyo de que los pacientes más jóvenes, y más concretamente las mujeres menstruantes, están en situación de mayor riesgo tanto para desarrollar hiponatremia como para que ésta sea sintomática.

Situación de anti diuresis

En las 24 horas que siguen a la cirugía, se produce una situación de antiacuarensis que es observable en la mayoría de los pacientes. La comparación de las concentraciones urinarias de Na⁺ y K⁺ con la concentración plasmática de Na⁺ antes y después de la cirugía es reveladora: antes de la cirugía, la [Na⁺]_p se mantiene constante a lo largo de un amplio rango de valores de [Na⁺]_o + [K⁺]_o, indicando la capacidad renal de eliminar cargas variables de agua³⁴ (figura 4).

En cambio en el postoperatorio, a medida que la orina contiene menos agua (valores mayores de [Na⁺]_o + [K⁺]_o), la [Na⁺]_p cae (figura 4).

La retención de agua libre de electrolitos es especialmente notable en mujeres y varía con la edad. Los pacientes de edad más avanzada presentan una retención de agua notablemente menor, similar en hombres y mujeres³⁴ (figura 5).

Los niveles de ADH se elevan, pero la elevación es notablemente mayor en los pacientes más jóvenes, y se reduce de manera progresiva la intensidad de la respuesta con la edad³⁴ (figura 6).

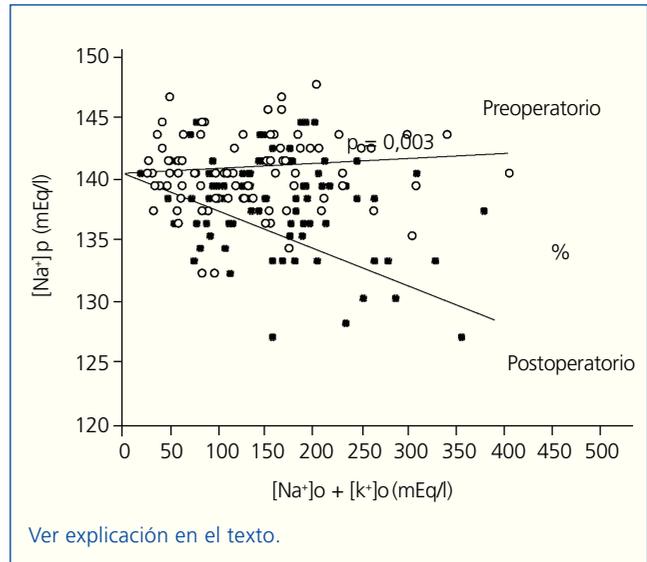


Figura 4. Relación entre la [Na]_p y la [Na]_o+ [K]_o urinarias antes y después de la cirugía. Efecto de desalinación posquirúrgico.

Situación de «desalinación»

En condiciones fisiológicas, la excreción fraccional de Na⁺ depende básicamente del grado de escape aldosterónico y de la presencia de factores natriuréticos. Existe una relación no lineal inversa entre el gradiente transtubular de K⁺ (reflejo de la acti-

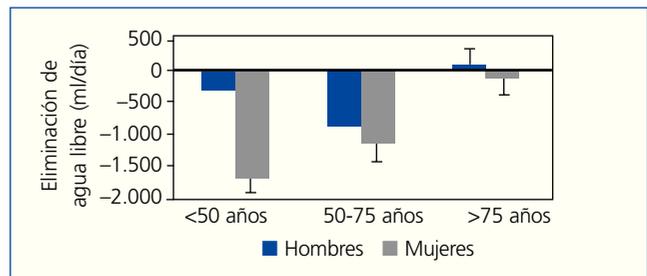


Figura 5. Antiacuarensis en el postoperatorio. Efecto del género y la edad.

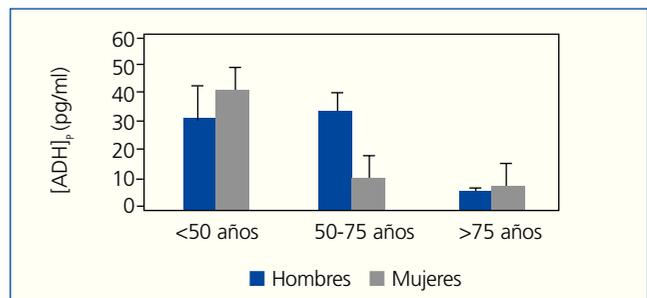


Figura 6. Niveles de ADH en el postoperatorio. Variaciones con el género y la edad³⁴.

vidad aldosterónica en el túbulo colector cortical) y la excreción fraccional de Na^+ . Tras la cirugía, algunos pacientes presentan mayores excreciones fraccionales de Na^+ , en presencia de gradientes transtubulares de K^+ en torno a siete, indicativos de una pérdida primaria de Na^+ por orina (figura 7).

Las mujeres presentan mayores excreciones fraccionales de Na^+ que los hombres, y esta tendencia aumenta con la edad³⁴ (figura 8).

Este fenómeno de «desalinación» ha sido apuntado por varios autores como un factor de riesgo de hiponatremia añadido a la antiacuarenesis, y es hoy en día ampliamente aceptado, aunque no bien explicado. En 1988, Steele y Halperin³⁷ llevaron a cabo un estudio de balance hidrosalino en 22 mujeres con cirugía ginecológica no complicada, manejadas intraoperatoria y posoperatoriamente con sueros salinos isotónicos. En 21 de los 22 pacientes la $[\text{Na}^+]_p$ bajó por término medio $4,2 \pm 0,4$ mEq/l en las primeras 24 horas tras la cirugía. En dos pacientes, la

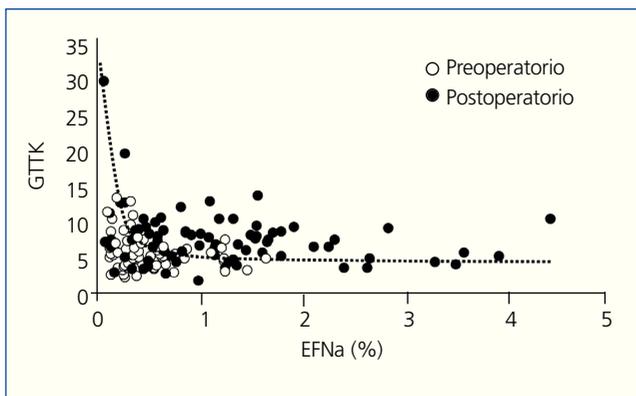


Figura 7. Relación no lineal entre el gradiente transtubular y la excreción fraccional de Na^+ . Independencia de la natriuresis posquirúrgica del intercambio distal por potasio. Se presentan los datos pre y postoperatorios.

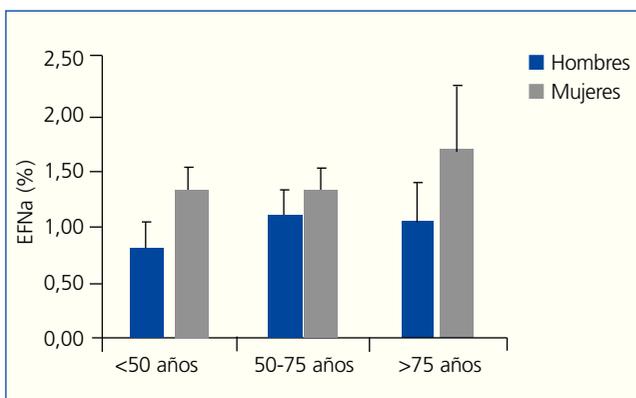


Figura 8. Excreción fraccional de Na^+ tras la cirugía. Influencia del género y la edad³⁴.

$[\text{Na}^+]_p$ fue inferior a 131 mEq/l. En todos los casos la $[\text{Na}^+]_o + [\text{K}^+]_o$ (294 ± 9 mEq/l) fue superior a los valores plasmáticos de $[\text{Na}^+]_p$ durante las dos horas que siguieron a la cirugía.

Como se detalló en el primer artículo de esta monografía, el cociente $[\text{Na}^+]_o + [\text{K}^+]_o / [\text{Na}^+]_p$ es útil para deducir el manejo de agua que hace el sujeto:

$$\text{Si } \frac{([\text{Na}^+]_o + [\text{K}^+]_o)}{[\text{Na}^+]_p} > 1$$

el sujeto está en una situación de antiacuarenesis, reabsorbiendo agua libre de electrolitos.

$$\text{Si } \frac{([\text{Na}^+]_o + [\text{K}^+]_o)}{[\text{Na}^+]_p} < 1$$

el sujeto está eliminando agua libre de electrolitos. Es una situación acuaretica, e indica que la hiponatremia se está corrigiendo.

Steele observó que de sus 22 pacientes, ocho comenzaban a eliminar orina con agua libre de electrolitos a las 16 horas de la cirugía, mientras que otros 14 continuaron excretando orina hipertónica durante todo el período de observación.

El principal estímulo para este fenómeno de desalinación es, precisamente, la expansión de volumen, que resulta en la activación de circuitos natriuréticos. La expansión de volumen es tanto mayor cuanto mayor es la proporción de fluidos administrados con respecto al volumen extracelular (al peso) del sujeto.

Volumen cerebral

La edad y el sexo influyen no sólo en las variaciones de ADH o de la respuesta renal al estrés quirúrgico. También desempeñan un papel importante en la sintomatología esperable del desarrollo agudo de hiponatremia en el postoperatorio. El cráneo tiene una capacidad interna que es un 5% superior, por término medio, al volumen del encéfalo. Cuando se produce una hiponatremia aguda, el edema cerebral puede llegar a aumentar un 8% el volumen del encéfalo, superando, por tanto, la capacidad del continente. Cuando el encéfalo comienza a aumentar de volumen y a incrementarse la presión del líquido cefalorraquídeo, se frena la formación y aumenta la reabsorción del LCR. Las zonas del cerebro que sufren inicialmente el aumento de presión son las que están en contacto con el LCR: la corteza y el tejido periependimario y periventricular. Las lesiones de desmielinización localizadas a dichos niveles se deben al edema cerebral, y no deben ser confundidas con las lesiones de desmielinización osmótica, que ocurren predominantemente en el puente³⁸. Éstas suelen ocurrir habitualmente tras una corrección excesivamente rápida de una hiponatremia crónica. De los más de 200 casos de mielinólisis osmótica centropontina descritos hasta 1992, todos tenían asociadas enfermedades graves como enfermedad hepática avanzada, quemaduras extensas, sepsis, linfomas de Hodgkin u otros tumores³⁸.

Las reducciones en el volumen de LCR y de sangre son mecanismos compensadores iniciales, que se siguen del bombeo activo hacia fuera de la célula de solutos por las ATPasas de los astrocitos, arrastrando agua a través de la acuaporina 4, y reduciendo el edema cerebral.

La hipoxemia inhibe la función de las ATPasas, lo que limita la capacidad de adaptación del encéfalo a la sobrecarga aguda de agua. De igual manera, los estrógenos inhiben la Na,K-ATPasa del astrocito y afectan a la expresión de acuaporina 4³⁹. En cambio, los andrógenos favorecen la adaptación cerebral al edema.

Los niveles de ADH que se alcanzan durante la cirugía, más elevados en las mujeres menstruantes, no alcanzan las concentraciones necesarias para estimular la vasoconstricción de la célula muscular lisa, pero facilitan la acción vasoconstrictora de otros mediadores, como la alcalosis metabólica o respiratoria. La secreción de ADH es estimulada directamente por estrógenos^{40,41}.

Por último, la edad modifica la adaptación al edema cerebral por la variación que existe en la relación contenido-continente craneoencefálico a las distintas edades: con la edad, la atrofia córtico-subcortical y el aumento de los ventrículos hace que pacientes con hiponatremias con edemas cerebrales importantes sean oligosintomáticos hasta etapas muy avanzadas. En los niños, la presencia de fontanelas abiertas posee un efecto adaptativo similar.

PAPEL DE LOS SUEROS EN LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA

Como hemos visto, durante y después de la cirugía existe una situación transitoria de antiacuairesis y antiidiuresis, en relación con estímulo no fisiológico de ADH, supresión de factores natriuréticos y activación adrenérgica. Pero incluso en esta situación no se produce hiponatremia si no hay una fuente interna o externa de agua libre de electrolitos⁴².

Agua endógena

El aumento del catabolismo asociado con el estrés quirúrgico, la hipertermia o la sepsis incrementa la producción de agua endógena. Dicho aumento puede llegar a ser de *0,6 ml/kg/hora, y aumenta un 20% por cada grado centígrado que aumenta la temperatura sobre 38 °C*. Aunque el agua endógena no suele ser suficiente por sí misma para inducir una hiponatremia importante, puede ser suficiente para desequilibrar una hiponatremia previa, y hacerla sintomática.

Se ha propuesto, asimismo, la posibilidad de un desplazamiento isosmótico brusco de volumen del compartimento intracelular al extracelular por aumento de permeabilidad celular en situaciones de estrés orgánico extremo (síndrome de la célula enferma)⁴³⁻⁴⁵. Este síndrome se exacerbaría con el uso de solu-

ciones hipotónicas. Aunque el síndrome de la célula enferma no se ha demostrado, en la práctica clínica diaria el médico se enfrenta a conceptos similares en tres condiciones con potencial para agravar o hacer sintomática una hiponatremia:

Íleo paralítico

La manipulación intestinal condiciona con frecuencia el edema de asas intestinales, que acumulan líquido tanto en la luz como en sus células. El desarrollo de íleo paralítico forma parte del concepto de «tercer espacio». Pero cuando el íleo se recupera, se inyecta en la circulación una cantidad considerable de agua y electrolitos, con un contenido en Na⁺ inferior al plasmático, capaz de desencadenar la aparición de una hiponatremia posquirúrgica tardía, a partir del tercer o cuarto día.

Traumatismo muscular extenso

En el síndrome de aplastamiento, así como en las rabdomiólisis extensas observadas en pacientes que pasan largos períodos de tiempo inmóviles a la intemperie (intoxicaciones alcohólicas, intoxicaciones por heroína, crack, etc.), extensas áreas musculares resultan lesionadas, y sus sistemas celulares de extrusión de Na⁺ y Ca⁺⁺ resultan dañados. El músculo se carga de sodio, agua y calcio, con edema celular progresivo que puede causar un síndrome compartimental, al tiempo que se observa hipocalcemia plasmática. Días después (habitualmente después de una fasciotomía), el músculo se recupera extruyendo todo el calcio y el agua acumulados. Con frecuencia se observa una hipercalcemia transitoria, que puede o no acompañarse de hiponatremia.

Hipoxemia

Gracias a las observaciones de Ayus sobre hiponatremias en maratonianos⁴⁶, hoy conocemos a la hipoxemia como uno de los principales factores que impiden a la glía bombear electrolitos fuera de la célula neural durante la adaptación rápida cerebral a una hiponatremia agua, acelerando la aparición de edema cerebral, con resultados muchas veces letales. La hipoxemia ha pasado a ser la consideración obligada en la evaluación de toda hiponatremia.

Agua exógena

Aunque la fuente principal de agua exógena en el postoperatorio son los sueros intravenosos administrados antes, durante o después de la cirugía, se deben tener en consideración algunas situaciones especiales:

1. Uso de líquidos hipotónicos en las resecciones transuretrales (RTU). En éstas es necesario distender la vejiga con un líquido que sea transparente, no conductor de la electricidad y no hemolizador. El líquido utilizado habitualmente es glicina al 2,5%, aunque está siendo sustituido por Cytal, una mezcla de sorbitol al 2,7% y manitol al 0,54%. El síndrome post-RTU⁴⁷ consistía en un descenso de la na-

tremia, confusión postoperatoria, bradicardia e hipotensión. Se atribuyó inicialmente a la hiponatremia secundaria a la reabsorción del líquido hipotónico^{48,49}, aunque posteriormente se ha incluido en su fisiopatología la hiperamoniemia producida por el metabolismo hepático de la glicina⁵⁰. La mortalidad dependiente del desarrollo de hiponatremia alcanza el 25%⁵¹.

2. Uso de suero glucosado caliente como vehículo de aplicación peritoneal de quimioterapia local durante la QIO (quimioterapia intraoperatoria). La hiponatremia observada con la instilación intraperitoneal de grandes volúmenes de suero glucosado caliente tiene un componente de pseudohiponatremia hipertónica debido a la hiperglucemia. Debe hacerse siempre la corrección de la natremia por la cifra de glucosa para evitar que verdaderas hiponatremias intraoperatorias pasen desapercibidas.
3. Sueros intravenosos: todos los grupos que trabajan en hiponatremias posquirúrgicas están de acuerdo en el papel central de la reposición de fluidos intravenosos durante y después de la cirugía para el desarrollo de hiponatremia aguda postoperatoria, con desenlaces fatales de muerte o daño cerebral irreversible en muchas ocasiones.

Pero la controversia existe acerca de si es la tonicidad de los sueros (isotónicos frente hipotónicos) o más bien el volumen administrado el verdadero factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia y sus complicaciones.

Ayus y Arieff han sido los primeros, pero no los únicos, defensores de evitar el uso de sueros hipotónicos en las primeras 24-48 horas del postoperatorio. Hoy día los sueros glucosados están proscritos de los anfiteatros quirúrgicos. Probablemente es una medida prudente, pero deben hacerse ciertas consideraciones de importancia:

1. Incluso cuando existe el antecedente de infusión de sueros hipotónicos, pocas veces la cantidad de sueros infundidos justifica el grado de hiponatremia observado.
2. El uso de soluciones isotónicas no garantiza en absoluto la prevención de la aparición de hiponatremia. Es posible que al usar volúmenes excesivos de coloides y cristaloides, a cambio de reducir el riesgo de hiponatremia se produzca un aumento generalizado del volumen extracelular, con efectos deletéreos en la recuperación posquirúrgica. Cada vez hay más evidencias de que la fuente de agua libre de electrolitos responsable del desarrollo de hiponatremia posquirúrgica puede no proceder de fluidos hipotónicos intravenosos, sino ser fabricada por el propio riñón a partir de soluciones isotónicas.
3. Evaluar el estado de volumen en función de la diuresis postoperatoria en lugar de los signos físicos apropiados es un error que suele seguirse de una sobreutilización de sueros en el postoperatorio.
4. El mecanismo de desalinación responsable de la retención tardía de agua probablemente está condicionado por la secreción de factores natriuréticos segregados en respuesta a la utilización poco juiciosa de coloides y cristaloides para expandir el volumen.

5. Cuando se administra suero salino isotónico en un paciente con antiuresis, una parte se retiene como suero isotónico, sin cambios en la $[Na^+]_p$. Del resto, una parte se elimina en forma de orina hipertónica, lo que deja libre el agua correspondiente, que es retenida como agua libre de electrolitos causando hiponatremia³⁷. Evidentemente, si en lugar de suero salino lo que se administró fue suero glucosado, la cantidad de agua libre de electrolitos disponible se multiplica⁵².

¿La infusión de sueros salinos isotónicos va a producir entonces hiponatremia de modo indefectible? La respuesta es no, ya que depende del volumen administrado, o más exactamente de la relación con el volumen extracelular del sujeto. En otras palabras, del volumen de infusión por kilo de peso.

En cuatro estudios sucesivos sobre la inducción de hiponatremia con sueros salinos fisiológicos^{7,21,31,53}, sólo en el primero y en el último se demostró la inducción de hiponatremia.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por vía telefónica en el año 2000 sobre los hábitos de prescripción de sueros por los cirujanos, se obtuvieron algunas respuestas sorprendentes:

1. El 22% de los cirujanos adjuntos y el 38% de los interinos no conocían los requerimientos diarios de Na^+ .
2. El 54% de los cirujanos adjuntos y el 66% de los interinos no conocían el contenido en Na^+ del suero salino isotónico.
3. Nadie tenía en consideración el peso preoperatorio para hacer la prescripción de sueros, y menos del 10% sabía que la medida regular del peso es el mejor estimador del balance de fluidos.
4. El 61% de los interinos nunca habían oído hablar de la antiuresis del postoperatorio temprano.

En cuanto a las pautas de administración de sueros, el 100% de los interinos recién contratados pautaban 3 litros/día: el 67%, 1 litro de salino y 2 litros de glucosado; el 29% 2 litros de suero salino y 1 litro de suero glucosado. Entre los cirujanos adjuntos, el 78% mantenía una pauta de 3 litros (1 litro de salino y 2 litros de suero glucosado), un 20% reducía la pauta a 2,5 litros y un 2% pautaba regularmente 2 litros/día.

Hay pocos estudios que analicen el balance hidrosalino sobre series amplias de pacientes. En el trabajo último de Caramelo³⁴ se muestra una de las claves que subyacen a la mayor susceptibilidad de las mujeres al desarrollo de hiponatremia (figura 9):

En los paneles A y C puede verse la infusión media de agua libre y CIna en los 97 pacientes analizados por Caramelo, et al.³⁴. Aparentemente no hay diferencias ni en las entradas de agua ni en las de CIna entre los distintos grupos, ni por edad ni por sexo. Las entradas medias se corresponden por término medio con 1,5 litros de suero glucosado más tres litros de sueros isotónicos. Sin embargo, si se tienen en cuenta las pérdidas correspondientes de agua libre de electrolitos o de CIna para hacer el *balance externo*, y además se corrige en función del *peso del pa-*

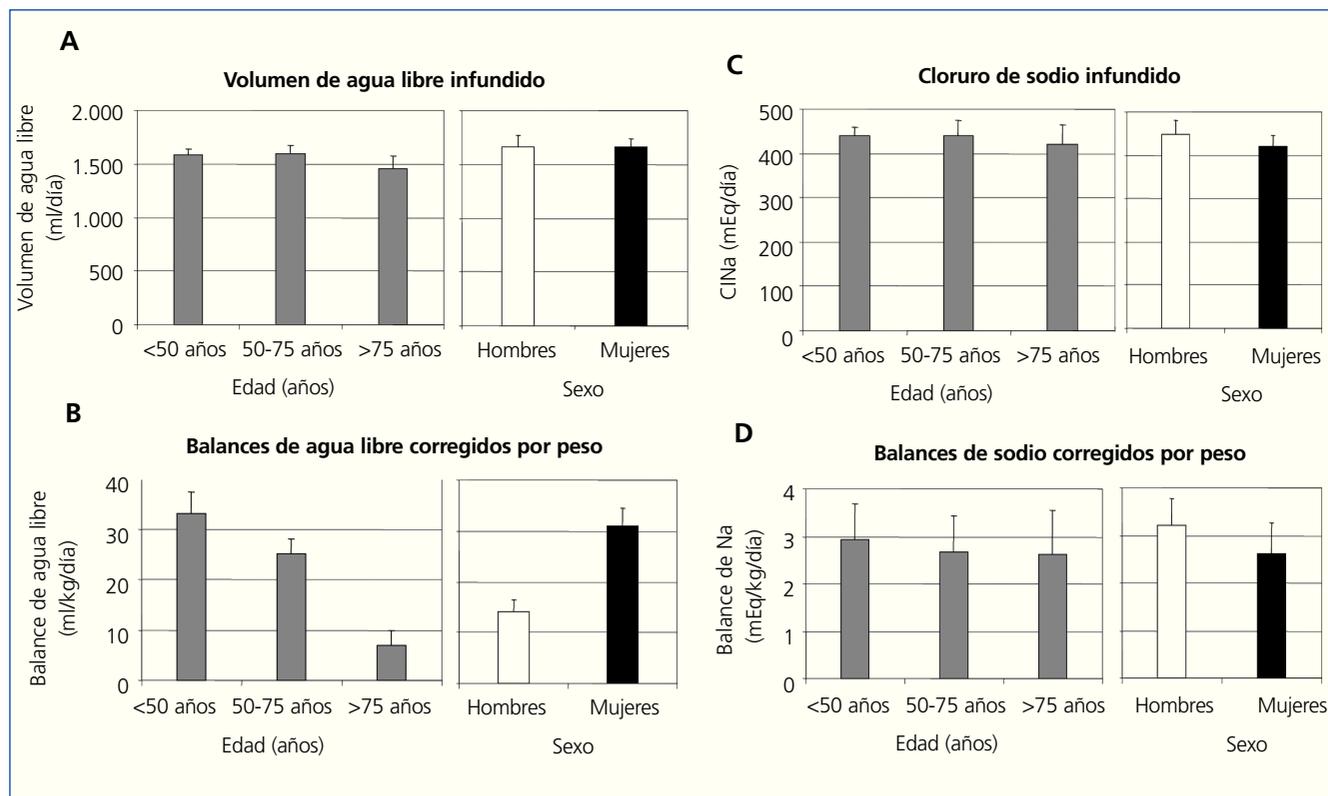


Figura 9. Infusiones de agua libre (A) y cloruro de sodio (C) en las 24 horas que siguieron a la cirugía en una cohorte de 97 pacientes³⁴. Corrección de los balances externos de agua libre (B) y cloruro sódico (D) en función del género, la edad y el peso.

ciente, los resultados (mostrados en B y D) no son tan homogéneos: el grupo de <50 años hace un balance de agua cinco veces más positivo que el de mayor edad, y un balance de sodio un 20% más positivo, pese a haber recibido las mismas infusiones. En el caso del sexo, las mujeres tienen un balance de agua libre de electrolitos corregido por peso más de dos veces superior al de los hombres. Asimismo, tienen un balance neto de Na⁺ corregido más desfavorable (mayores pérdidas de Na⁺), a pesar de que las entradas de agua y sal fueron similares entre los sexos.

Por tanto, cuando no se corrige por el peso la pauta de infusión de sueros en el postoperatorio se favorece el riesgo de desarrollo de hiponatremia en las mujeres jóvenes.

RECOMENDACIONES PARA EVITAR LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA

Antes de la cirugía

1. Obtener el peso del paciente, para ajustar los líquidos según el peso.
2. Obtener determinaciones de creatinina plasmática.
3. Obtener determinaciones de electrolitos en sangre y en una muestra de orina.

4. Considerar como un factor más de riesgo prequirúrgico la existencia de cifras de [Na⁺]_p superiores a 150 mEq/l o inferiores a 130 mEq/l. Valorar la posibilidad de retrasar la cirugía hasta diagnosticar y corregir el trastorno.
5. Si se pautan sueros junto a la dieta absoluta, asegurarse de que se administran *al menos* 50 mEq de Na⁺ (y 50 mEq de Cl⁻) por cada litro de sueros. Utilizar volúmenes de infusión no superiores a 15-20 ml/kg de peso durante las 24 horas previas a la cirugía en los pacientes más jóvenes, y no inferiores a 0,6-0,8 ml/kg de peso en los mayores.

Durante la cirugía

Prestar atención a:

1. Utilizar los volúmenes necesarios para evitar baches hipotensivos, pero utilizar como guía la hemodinámica del sujeto antes que su volumen de diuresis.
2. La infusión de 350 ml de Ringer lactato dos minutos después de la inducción anestésica o de la punción intradural es más efectiva que la hidratación previa y previene la hipotensión arterial.
3. Monitorizar los electrolitos urinarios para controlar la evolución de la antiacuareisis.
4. No utilizar fluidos hipotónicos durante la cirugía.

- Usar siempre los volúmenes mínimos imprescindibles para reponer pérdidas y salvaguardar la hemodinámica.
- Considerar como riesgos para el desarrollo de hiponatremias sintomáticas la presencia de hipoxemia, la analgesia superficial, la manipulación visceral extrema, los altos requerimientos transfusionales y las cirugías prolongadas. Monitorizar electrolitos en sangre y orina de modo correspondiente en el postoperatorio.
- Desde el punto de vista de evitar hiponatremia, suero salino al 0,9% y Ringer o Plasmalyte son igual de útiles, pero los dos últimos evitan, además, la hipoproteinemia y la acidosis por dilución.

Tras la cirugía

- Detectar y corregir adecuadamente la existencia de náuseas y dolor.
- En caso de oliguria persistente, medir electrolitos en orina. No considerar fracaso prerrenal las oligurias con excreciones elevadas de Na^+ , sin elevación de la creatinina plasmática. En cualquier caso, evitar la sobreexpansión de volumen.
- Si el paciente pertenece a un colectivo de riesgo (mujeres menstruantes, pacientes malnutridos, cirróticos, insuficiencias cardíacas, renales o respiratorias, pacientes con neoplasias, neurocirugías, portadores del virus de inmunodeficiencia, etc.), realizar la primera determinación de electrolitos en sangre y orina a las dos horas de la intervención. Si no hay alteraciones, repetir a las ocho horas.
- En caso de íleo paralítico prolongado, prestar atención a posibles sintomatologías neurológicas cuando el íleo comienza a recuperarse.
- En caso de empeoramientos del estado general tras una evolución favorable inicial, cambios en el humor, alteraciones psiquiátricas, desconexión con el medio, etc., sospechar siempre una hiponatremia antes que ningún otro diagnóstico y confirmarla mediante analítica en sangre y orina.

TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA POSQUIRÚRGICA

En caso de confirmarse la existencia de una hiponatremia en el postoperatorio que no existía antes, el paciente debe ser tratado con suero salino isotónico o hipertónico. La restricción hídrica aislada no corrige adecuadamente la hiponatremia posquirúrgica y suele causar complicaciones:

- Suero salino isotónico: si el paciente tiene, además de la hiponatremia, signos de depleción de volumen.
- Suero salino hipertónico: en caso contrario.

El tratamiento con suero salino isotónico va encaminado a corregir la hipovolemia, y la velocidad de reposición depende de la situación clínica.

El tratamiento con suero salino hipertónico (3%) se pauta inicialmente a 10 ml/hora.

En caso de no disponer de suero salino hipertónico, se prepara añadiendo tres ampollas de ClNa al 20% (10 ml) a una botella de 250 ml de suero salino isotónico al 0,9%. La velocidad de infusión inicial es la misma (10 ml/hora).

Asegurarse de que no existe hipoxemia mediante un pulsioxímetro.

De existir, identificar la causa y corregir la hipoxemia.

La natremia debe controlarse cada dos horas, ya que no se debe subir al $[\text{Na}^+]_p$ más de 8 mEq/l en el primer día. El límite horario de seguridad es de 0,5 mEq/l/hora de incremento en la natremia. En caso de sintomatología grave, se puede incrementar la velocidad de infusión o la concentración del suero salino hipertónico para aumentar la $[\text{Na}^+]_p$ hasta 2 mEq/l/hora, cuidando de no superar el límite establecido de 8 mEq/l en las primeras 24 horas.

Si los síntomas remiten, se supera el límite de seguridad o la $[\text{Na}^+]_p$ es >130 mEq/l, debe frenarse la reposición y reevaluar al paciente cada seis horas.

De momento no se ha planteado la utilización de tolvaptán para corregir la fase antiacuareética de la cirugía, pero es una alternativa que debe considerarse en pacientes con estancias largas postoperatorias en las salas de reanimación, con balances muy positivos de líquidos, que comienzan a presentar hiponatremia.

CONCLUSIONES

- La cirugía produce una situación transitoria de antiacuarenesis y de anti diuresis, en relación con un estímulo no fisiológico de ADH, supresión de factores natriuréticos y activación adrenérgica, independiente de la existencia o de la ausencia de hipovolemia que favorece la aparición de hiponatremia.
- En la génesis de la hiponatremia es importante no sólo la tonicidad, sino también el volumen de los líquidos administrados durante y tras la cirugía. Debe evitarse la sobreutilización de sueros en el postoperatorio.
- La identificación de los colectivos en riesgo, una elección adecuada del tipo y volumen de sueros que deben administrarse y una monitorización adecuada de la diuresis y de los electrolitos en sangre y en orina durante el postoperatorio son las principales medidas para prevenir y detectar precozmente la hiponatremia posquirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berl T. Impact of solute intake on urine flow and water excretion. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1076-8.
- Shires T, Williams J, Brown F. Acute changes in extracellular fluid associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961;154:803-10.
- Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietse R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol* 2011;118:45-51.
- Crile G. Phylogenetic association in relation to certain medical problems. *Boston Med Surg J* 1919;163:893-904.
- Coller FA, Bartlett RM, Bingham DLC. The replacement of sodium chloride in surgical patients. *Ann Surg* 1938;108:769-82.
- Lequesne LP, Lewis AAG. Post-operative water and sodium retention. *Lancet* 1953;1:153-8.
- Thomas TM, Morgan DB. Postoperative hyponatremia: the role of intravenous fluids and arginine vasopressin. *Br J Surg* 1979;66:540-2.
- Sinnatamby C, Edwards CRW, Kitau M. Antidiuretic hormone response to high and conservative fluid regimes in patients undergoing operation. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:715-9.
- Cochrane JPS. The aldosterone response to surgery and the relationship of this response to postoperative sodium retention. *Br J Surg* 1978;65:744-7.
- Johnson JA, Zehr JE, Moore WW. Effects of separate and concurrent osmotic and volume stimuli on plasma ADH in sheep. *Am J Physiol* 1970;218:1273-80.
- Sehr JE, Johnson JA, Moore WW. Left atrial pressure, plasma osmolality and ADH levels in the unanaesthetized ewe. *Am J Physiol* 1969;217:1672-80.
- Moore FD. The metabolic care of the surgical patient. London: Saunders; 1959.
- Roth E, Lax IC, Maloney JV. Ringer's lactate solution and extracellular fluid volume in the surgical patient: a critical analysis. *Ann Surg* 1969;169:149-64.
- Haas M, Glick SM. Radioimmunoassayable plasma vasopressin associated with surgery. *Arch Surg* 1978;113:597-600.
- Shade RE, Share I. Volume control of plasma anti-diuretic hormone concentration following acute blood expansion in the anesthetized dog. *Endocrinology* 1975;7:1048-57.
- Robertson GL, Athar S. The interaction of blood osmolality and blood volume in regulating plasma vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:613-29.
- Husain MK, Manger WM, Weiss R. Vasopressin release in the rat after manual restraint: An effect of abdominal compression and not of "stress". Read before the Fifth International Congress of Endocrinology. Hamburg, West Germany: July 18-24; 1976.
- Caramelo C, Tejedor A, Criado C, Alexandru S. Sueros empleados en enfermos quirúrgicos: composición y efectos sobre el medio interno. *Nefrología* 2008;1:37-42.
- Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics* 1957;19:823-32.
- Playfor SD. Hypotonic intravenous solutions in children. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3:67-73.
- Tindall SF, Clark RG. The influence of high and low sodium intakes on postoperative antidiuresis. *Br J Surg* 1981;68:639-44.
- Zimmermann B, Wangenstein OH. Observations on water intoxication in surgical patients. *Surgery* 1952;31:654-69.
- Helwig FC, Schultz CB, Curry DE. Water intoxication: report of a fatal human case, with clinical, pathologic and experimental studies. *JAMA* 1935;104:1569-75.
- Helwig FC, Schutz B, Kuhn HP. Water intoxication: moribund patient cured by administration of hypertonic salt solution. *JAMA* 1938;110:644-5.
- Swanson AG, Iseri OA. Acute encephalopathy due to water intoxication. *N Engl J Med* 1958;258:831-4.
- Raskind M. Psychosis, polydipsia, and water intoxication. *Arc Gen Psychiatry* 1974;30:112-4.
- Demant JC, Bonnyns M, Bleiberg H, Rocmans CS. Come due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet* 1971;2:1115-7.
- Lipsmeyer E, Ackerman GL. Irreversible brain damage after water intoxication. *JAMA* 1966;196:286-8.
- Scott JC Jr, Welch JS, Berman IB. Water intoxication and sodium depletion in surgical patients. *Obstet Gynecol* 1965;26:168-75.
- Ayus JC, Wheeler JM, Arieff AI. Postoperative hyponatremic encephalopathy in menstruant women. *Ann Intern Med* 1992;117:891-7.
- Guy AJ, Michaels JA, Flear CTG. Changes in the plasma sodium concentration after minor, moderate and major surgery. *Br J Surg* 1987;74:1027-30.
- Stelfox HT, Ahmed SB, Zygun D, Khandwala F, Laupland K. Characterization of intensive care unit acquired hyponatremia and hypernatremia following cardiac surgery. *Can J Anesth* 2010;57:650-8.
- Eulmesekian PG, Pérez A, Mincez PG, Bohn D. Hospital-acquired hyponatremia in postoperative pediatric patients: prospective observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2010;11(4):528-9.
- Caramelo C, Alexandru S, Alcázar R, Tejedor A. *Nephrol Dial Transplant* 2011 (submitted).
- Arieff AI, Kozniowska E, Roberts TP, Vexler ZS, Ayus JC, Kucharczyk J. Age, gender and vasopressin affect survival and brain adaptation in rats with metabolic encephalopathy. *Am J Physiol* 1995;268(L5 Pt2):R1143-52.
- Wijdicks EFM, Larson TS. Absence of postoperative hyponatremia syndrome in young, healthy females. *Ann Neurol* 1994;35:626-8.
- Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer D, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med* 1997;126(1):20-5.
- Tien R, Arieff A, Kucharczyk W. Hyponatremic encephalopathy: is central pontine myelinolysis a component? *Am J Med* 1992;92:513-22.
- Ayus JC, Achinger SG, Arieff A. Brain cell volume regulation in hyponatremia: role of gender, age, vasopressin and hypoxia. *AJP-Renal Physiol* 2008;295(3):F619-F624.
- Barron W, Schreiber J, Lindheimer MD. Effect of ovarian sex steroids on osmoregulation and vasopressin secretion in the rat. *Am J Physiol* 1986;240:E352-E361.

41. Lim ATW, Lolait SJ, Barlow JW. Immunoreactive arginine-vasopressin in battleboro rat ovary. *Nature* 1984;310:61-4.
42. Flear CTG, Bhattacharya SS, Singh CM. Solute and water exchanges between cells and extracellular fluids in health and disturbances after trauma. *J Parent Enter Nutr* 1980;4:98-119.
43. Flear CTG, Singh CM. The sick cell concept and hyponatraemia. In: Bain WH, Taylor K, ed. *Handbook of Intensive Care*. Bristol: John Wright; 1983. p. 165-95.
44. Flear CTG, Singh CM. Hyponatraemia and sick cells. *Br J Anaesth* 1973;45:976-94.
45. Flear CTG, Singh CM. The sick cell concept and hyponatraemia in congestive heart failure and liver disease. *Lancet* 1982;2:101-2.
46. Ayus JC, Varn J, Arieff AI. Hyponatremia, cerebral edema, and noncardiogenic pulmonary edema in marathon runners. *Ann Intern Med* 2000;133(12):1010-1.
47. Creevy CD, Webb EA. A fatal hemolytic reaction following transurethral resection of the prostate gland. *Surgery* 1947;21:56-66.
48. Harrison RH, Boren JS, Robinson JR. Dilutional hyponatremic shock: another concept of the transurethral prostatic resection reaction. *J Urol* 1956;75:95-109.
49. Bernstein GT, Loughlin KR, Gittes RF. The physiologic basis of the TUR syndrome. *J Surg Res* 1989;46:135-41.
50. Ayus JC, Arieff AI. Glycine-induced hypo-osmolar hyponatremia. *Arch Intern Med* 1997;157(2):223-6.
51. Radal M, Bera AP, Leisner C. Adverse effects of glucolic irrigation solutions. *Therapie* 1999;54:233-6.
52. Goldman HB. Postoperative hyponatremia. *Neurology* 1997;48:547-8.
53. Irvin TT, Modgill VK, Hayter CJ, et al. Plasma-volume deficits and salt and water excretion after surgery. *Lancet* 1972;2:1159-61.