

PERDIDA CEREBRAL DE SAL  
MEDIO SIGLO DE UN SINDROME NO BIEN DEFINIDO

OSVALDO D. LOPEZ GASTON, MIGUEL JORGE

*División Terapia Intensiva, Policlínica Bancaria, Buenos Aires*

**Resumen** La descripción original del síndrome perdedor de sal cerebral (SPSC) fue realizada por Peters en 1950 en tres pacientes con hiponatremia que interpretó secundaria a natriuresis de mecanismo «cerebral». Pocos años después, Schwartz describe el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) en dos pacientes con carcinoma bronquial, con características similares al SPSC. Wijdicks le da entidad clínica al SPSC al referir que es la causa preponderante de hiponatremia en la hemorragia subaracnoidea, y que esta enfermedad presentaba el riesgo de sufrir infarto cerebral secundario por el uso de planes de hidratación hidrosalinos restrictivos, en caso de ser erróneamente diagnosticada. Sin embargo, el SPSC ha sido recientemente cuestionado debido a sus características atípicas, no compartidas por cuadros de depleción salina de otras etiologías, lo que genera dudas sobre su existencia. El estado de la volemia ha sido utilizado para diferenciar el SPSC y el SIHAD en pacientes con hiponatremia y natriuresis. Sin embargo, la natriuresis, osmolaridad plasmática y el dosaje de ADH considerados en forma aislada, son parámetros insuficientes para descartar el diagnóstico de SIHAD, y la medición del volumen intravascular mostró resultados contradictorios. En esta revisión se examinan los aspectos del SPSC que se asocian o contraponen con el SIHAD y la depleción salina. Se concluye que los trabajos que sustentan el SPSC son insuficientes en su metodología y la interpretación de los resultados resulta muchas veces contradictoria. La ausencia de estrictos estudios metabólicos, ha quedado negativamente reemplazada por la información original, insuficientemente analizada. Una vez establecido el paradigma, se generan conflictos éticos infundados que dificultan realizar investigaciones ulteriores con controles apropiados.

**Palabras clave:** SIHAD, síndrome de pérdida de sal cerebral, depleción salina, hemorragia subaracnoidea.

**Abstract** *Cerebral salt wasting. Half a century of a largely undefined syndrome.* Peters made the original description of the cerebral salt wasting syndrome (CSWS) in 1950 in three patients with hyponatremia that he assumed to be secondary to natriuresis of cerebral mechanism. Few years later, Schwartz describe the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in two patients with bronchial carcinoma, with characteristics similar to CSWS. Wijdicks gave clinical entity to CSWS when referring that it is the prevalent cause of hyponatremia in patients with subarachnoid hemorrhage, and stressed the risk of secondary cerebral infarction if restrictive plans of water and salt were used as a consequence of a miss diagnosis. However, CSWS has been recently questioned because of its atypical characteristics, not shared by other saline wasting syndromes. The volume status of patients with hyponatremia and natriuresis determines whether the cause of this disorder is SIADH or CSWS. Nevertheless the evidence are contradictory, the vasopressin level can be recognized only in relation to the tonicity of body fluids, and the natriuresis is a common final pathway for both syndromes. In this literature review, some issues of CSWS that are associated or opposed with SIADH and other saline wasting syndrome are discussed. We conclude that the reports that sustain CSWS are insufficient in their methodology and interpretation of the results. The absence of strict metabolic studies has been negatively replaced by the original information casually quoted, and the strength of tradition. Thereafter, the paradigm generates unfounded ethical dilemmas which render difficult any further investigations with appropriate controls.

**Key words:** CSWS, SIADH, salt wasting, subarachnoid hemorrhage

La descripción original del síndrome perdedor de sal cerebral (SPSC) fue hecha por Peters en 1950 en tres pacientes con patología neurológica e hiponatremia, que

interpretó era secundaria a pérdida salina por el riñón y originada por la lesión del sistema nervioso<sup>1</sup>. Pocos años después, Schwartz y col. describen el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) en dos pacientes con carcinoma bronquial, con características bioquímicas similares al SPSC<sup>2</sup>. Este síndrome no tuvo mayor repercusión clínica hasta el trabajo de Nelson y col<sup>3</sup> que encuentran hipovolemia en pacientes

Recibido: 8-V-2001

Aceptado: 28-IX-2001

**Dirección postal:** Dr. Osvaldo D. López Gastón, Tucumán 3424, 1189 Buenos Aires, Argentina.  
Fax: (54-11) 4861-5652

e-mail: odlopez@intramed.net.ar

que cumplieran con los criterios del SIHAD, lo que resultaba contradictorio con la fisiopatología propuesta para explicarlo. Posteriormente, Wijdicks y col. le dan entidad clínica al SPSC al referir la alta incidencia de hiponatremia en la hemorragia subaracnoidea (HSA) y proponer a la natriuresis de origen cerebral como causa prevalente<sup>4</sup>. En un trabajo retrospectivo atribuyen al uso de planes restrictivos la mayor incidencia de infartos cerebrales secundarios, por confundirse el diagnóstico de ambos síndromes<sup>5</sup>. El péndulo de esta historia cambió: el paciente neurológico con hiponatremia tiene un SPSC hasta que se demuestre lo contrario. Sin embargo, este síndrome presenta características atípicas y no compartidas por cuadros de depleción salina de otras etiologías y sigue generando suficientes dudas como para que Oh y Carroll, luego de cincuenta años, sinteticen su opinión en el título de su trabajo *Cerebral Salt-Wasting Syndrome. We Need Beter Proof of Its Existence*<sup>6</sup>.

El objetivo de la presente revisión es examinar la literatura del SPSC, enfatizando los puntos que lo asocian o contraponen con el SIHAD y la depleción salina de otras causas. Esto conlleva la intención de mejorar la precisión diagnóstica, lo que puede implicar cambios significativos en la terapéutica hidrosalina.

En primer lugar debe destacarse que existen evidencias experimentales sobre el rol de ciertas áreas del cerebro en la regulación de la excreción de sodio<sup>7</sup>, esta relación es de causa / efecto y no una simple asociación. La mayoría de las observaciones del SPSC se hicieron en pacientes con HSA<sup>3,8,9</sup> aunque también fue referido en la cirugía de hipófisis<sup>10,11</sup>, trauma craneoencefálico<sup>3,10</sup>, meningitis carcinomatosa<sup>12</sup>, pacientes añosos<sup>13</sup> e infecciones del SNC<sup>10</sup>.

Los criterios diagnósticos que comparten ambos síndromes resultan notorios:

- La hiponatremia hipoosmolar ( $[Na]_p < 135$ ,  $Osm_p < 280$  mOsm) es el gatillo para sospechar la presencia del cuadro, sin embargo, ha sido cuestionada como dato diagnóstico ya que su instalación es consecuencia de la relación entre el balance de agua y solutos<sup>14,15</sup>.
- La concentración del Na urinario  $> 20$  mEq/L es señalada en casi todos los protocolos como criterio común a ambos síndromes, aunque es difícil encontrar la lógica de este parámetro. Una de las características del SIHAD es la conservación del balance de sodio y en el SPSC, teniendo presente que el riñón normal puede llevar casi a cero la excreción de sodio, un balance negativo de sal independiente del valor urinario sería suficiente.
- La osmolaridad urinaria inapropiadamente alta: valores por debajo de 100 mOsm/Kg es lo esperable en presencia de hiponatremia. En el SIADH el trastorno de dilución es consecuencia de la secreción inapropiada de HAD (ausencia de estímulos osmóticos / volumétricos) y en el SPSC por elevación apropiada de la HAD a la hipovolemia por depleción salina.

- Ausencia de alteración primaria en el eje renina-angiotensina II-aldosterona, enfermedad intrínseca renal orgánica / genética o disminución de hormonas tiroideas / glucocorticoides. Este criterio excluye otras causas de pérdida salina o situaciones específicas donde la HAD es un partícipe más en la patogenia de la hiponatremia.
- La ausencia de edemas es un criterio establecido en el SIADH que descarta las hiponatremias con expansión del volumen extracelular. En el SPSC, resulta obvio que no pueden coexistir edemas con depleción salina.

La diferencia entre ambos síndromes se acotó al estado de la volemia: hipovolemia en el SPSC y normo / hipervolemia en el SIADH.

### El «pecado original»

La similitud de los criterios diagnósticos que comparten ambos síndromes presagiaba la polémica, ya expresada en el título de los trabajos originales: *A Salt-Wasting Syndrome Associated with Cerebral Disease*<sup>1</sup> y *A Syndrome of Renal Sodium Loss and Hyponatremia Probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone*<sup>2</sup>. Peters presenta tres casos clínicos, en uno no refiere balances hidrosalinos, en otro solo el de agua (que fue casi siempre positivo) y en el tercero agrega el balance de sodio. Sorprende al autor la asociación de hiponatremia con sodio urinario inapropiadamente alto y el hecho de no poder corregirla administrando sal: a medida que aumenta el aporte se excreta más en orina. Este comportamiento no era “fisiológico” y la duda resulta comprensible para la época que se hizo el trabajo. Analizando los datos que ofrece la publicación, **no** se puede concluir que los pacientes tuvieran un síndrome de pérdida salina. Schwartz refiere dos pacientes con hiponatremia secundaria a una “insuficiencia inexplicable de conservación renal del sodio”. Con un estricto estudio de balance concluyó que se trata de pacientes con función adrenal y renal normal que presentan hiponatremia, con orinas hipertónicas y escape salino; pero con ausencia de signos de depleción hidrosalina. El patrón era similar a sujetos normales tratados con Pitressin\* y líquidos “ad libitum”, por lo cual dedujo que se trataba de una secreción inapropiada de HAD<sup>16</sup>. Los gráficos de ambos autores se pueden intercambiar, lo que genera la pregunta ¿quién se equivocó o los dos hablaban de lo mismo?

### Fundamentos y contradicciones del SPSC

- *Depleción salina.* La depleción hidrosalina se expresa con signos de hipovolemia (taquicardia, hipotensión, shock), hemoconcentración (elevación del

hematocrito y la albuminemia), deterioro de la función renal (elevación de la urea, creatinina, con disminución del filtrado glomerular). A este contexto se agrega oliguria con sodio urinario bajo cuando la causa es extrarrenal. Ninguna de estas manifestaciones clínicas forman parte del SPSC.

- *Natriuresis elevada sin contracción del espacio extracelular*: Es la que se observa en la resolución de los síndromes con tercer espacio o situaciones de antiuresis, y en pacientes que recibieron o reciben alto aporte hidrosalino. En el SPSC la concentración de sodio en orina es el parámetro regularmente referido, con valores que oscilan entre los 20 - 587 mEq/L. Con menos frecuencia se refiere la natriuria/día y más raramente el aporte de sodio que es la única manera de confeccionar el balance seriado y poder valorizar la excreción.
- *Hiponatremia*: Excluyendo los casos de transferencia de sodio entre compartimientos (de rara ocurrencia), la natremia es el resultado de la relación entre el balance de agua y de solutos (sodio y potasio) y esto es válido tanto para su instalación como corrección. En las referencias del SPSC los datos son insuficientes, siendo difícil interpretar la razón por la que se normaliza la natremia.
- *Función renal*: Nunca se dio una explicación clara sobre la conservación de la función renal en el SPSC, tratándose de un síndrome de pérdida salina. En algún momento se atribuyó al efecto vasodilatador renal que ejercerían los péptidos natriuréticos, posibles (pero no demostrados) mediadores del síndrome. La disminución del filtrado glomerular es un mecanismo prioritario de defensa que permite disminuir la carga filtrada de sodio y su excreción urinaria a medida que comienza la contracción extracelular, por otro lado su sostén debería magnificar los signos clínicos de depleción salina.
- *Uricemia*: Otra herramienta referida para diferenciar ambos síndromes es la medida de la uricemia y la fracción excretada de ácido úrico<sup>17,18</sup>. Tanto en el SPSC como en el SIHAD, la uricemia está disminuida (< 4 mg %) y elevada la fracción excretada (>10 %), pero corregida la hiponatremia, estas alteraciones persisten en el SPSC y no en el SIHAD. Maesaka<sup>17</sup> fué más lejos, al considerar que en un paciente normonatremico las alteraciones del ácido úrico sugieren el diagnóstico de SPSC. Resulta bastante atípico apelar a esta variable en un síndrome de pérdida salina.
- *Hipovolemia*: La literatura que sustenta el SPSC considera que la medición de la volemia es el único parámetro de utilidad no discutible para diferenciarlo del SIHAD. Nelson la encontró disminuida en 10 de 12 casos<sup>3</sup> y planteó la importancia de estudiar el balance negativo de sal que debería preceder a la hipovolemia. Lo concreta en un segundo trabajo ex-

perimental<sup>19</sup> donde la mayoría de los animales con HSA tuvieron hiponatremia con balance negativo de sodio; pero el hallazgo contradictorio es que la volemia no se modificó en ninguno. La incidencia referida de hipovolemia ha sido variable, Wijdicks y col<sup>4</sup> la encontraron en el 50 % de los pacientes con HSA, mientras Sivakumar<sup>10</sup> en el 100 %. Llamativo fue el hallazgo de volemia normal en los varones y disminuida en mujeres, todos con enfermedad similar<sup>20</sup>. Tampoco existen otros parámetros secundarios de hipovolemia por pérdida salina como la elevación del hematocrito o de la masa globular<sup>10</sup>. Raramente son referidos signos clínicos de hipovolemia como la variación de la tensión arterial y pulso con el cambio de postura<sup>11,17</sup>. Se refieren algoritmos donde el valor de la presión venosa central es el parámetro diferencial<sup>21</sup>: < 6 cm de agua (SPSC) y entre 6-10 cm de agua (SIHAD), en base a lo cual se hace restricción o aporte hidrosalino. Sin embargo, esta sorprendente aproximación no considera las múltiples variables que influyen este parámetro fuera de la hidratación.

Las dos hipótesis que se han referido sobre la patogenia del síndrome, tampoco escapan a las contradicciones:

- *Péptidos natriuréticos*: Wijdicks<sup>8</sup> consideró al péptido natriurético atrial (ANP) como responsable de la natriuresis / hipovolemia, al encontrar que sus picos plasmáticos coinciden con el balance negativo de sodio (del día de la medida). Presenta casos ejemplo y no refiere el balance de los días previos, sin resaltar que el paciente que tuvo el pico más elevado de ANP, fue el que más sodio recibió e hizo balance positivo. Utilizando los valores que refiere, la relación entre el ANP y el balance de sodio de todo el grupo, **no** es significativa. Otros autores<sup>22,23</sup> refirieron que el péptido natriurético cerebral (BNP) sería el responsable de la hiponatremia, lo que también fue discutido<sup>24</sup>. Se piensa que la alteración renal en el manejo del sodio estaría en el túbulo colector proximal, no obstante que los péptidos natriuréticos actúan en el colector medular interno.
- *Variaciones del tono simpático*: Palmer<sup>18</sup> considera que una disminución de los estímulos simpáticos al riñón puede explicar la natriuresis: menor efecto tónico sobre el túbulo contorneado proximal (escape de sodio) y el aparato yuxtglomerular (bloqueo de la compensación del eje renina-angiotensina II-aldosterona). Por otro lado, el aumento del tono simpático en la HSA ha sido bien establecido<sup>25</sup>, llevando a Gowrishankar y col<sup>14</sup> a especular que generaría el fenómeno de natriuresis por presión, causa suficiente de hipovolemia, no siendo necesaria la participación de un péptido para explicarla.
- La elevación de la ADH fué considerada una secreción apropiada. Esta hipótesis se sustentó en el ha-

llazgo de hipovolemia<sup>3</sup> y las curvas de respuesta con sobrecarga de agua y salina hipertónica<sup>20</sup>. Sin embargo no se encontró correlación con la natriuresis<sup>20,26</sup> y el balance de sodio<sup>8</sup>. Se han referido valores plasmáticos «normales» de ADH que Wijdicks<sup>8</sup> considera es por la acción inhibitoria del péptido natriurético, pero en su trabajo no hay correlación que lo demuestre.

La medición de la vasopresina en la década del 70 permitió realizar nomogramas, relacionando su valor con el de la osmolaridad plasmática. Zerbe y col<sup>27</sup> refirieron que el 80 % de sus pacientes diagnosticados como SIHAD tenían valores de ADH similares a los encontrados en adultos normales hidratados, pero eran inapropiadamente elevados para el nivel de osmolaridad plasmática. En una de las cuatro variantes que describe del síndrome, el «reseteo del osmostato», la relación osmolaridad/ADH mantiene la misma tendencia que en los normales pero con valores más bajos de osmolaridad.

La duración del síndrome no ha sido definida<sup>18</sup>, mientras que algunos autores refieren la corrección en menos de 48 horas en la mayoría de los casos<sup>10</sup> otros señalan varias semanas<sup>13</sup>.

El aporte salino requerido por estos pacientes también ha sido variable, desde planes restrictivos<sup>3</sup> hasta aportes masivos de más de 2000 mEq/día de Na para compensar la elevada natriuresis (...?)<sup>28</sup>. Cabe preguntarse, ¿son pacientes similares?. Al-Mufti y Arief<sup>29</sup> refirieron un case report como SPSC en un paciente con **SIADH** y enfermedad tubular renal **intrínseca** perdedora de sal, lo que **no** cumple el concepto del síndrome. Los signos de hipovolemia eran manifiestos y los autores resaltan el valor de la biopsia renal en casos similares.

Ante tantas dificultades para diferenciar los síndromes y planear el tratamiento adecuado, se ha llegado a sugerir la administración de sal y «ver que ocurre»<sup>18</sup>. Quiénes siguieron esta conducta observaron que incrementando el ingreso de sodio solo lograban elevar la excreción urinaria<sup>30</sup>. El ejemplo más notorio es el de un paciente con una pérdida de 2630 mEq/día de sodio y 21 Lts de diuresis, que difícilmente pueda ser atribuido a pérdida cerebral<sup>28</sup>, temática que señalara el título de un trabajo: Is "Cerebral hyponatraemia" iatrogenic?<sup>31</sup>. En el SIHAD la natriuresis se atribuye a la expansión del volumen extracelular por la retención hídrica, con valores medios de 68 mEq/L<sup>32</sup>, y la administración de una solución isotónica de cloruro de sodio la aumenta sin corregir la hiponatremia. Surge, que la natriuresis, la osmolaridad plasmática y el dosaje de ADH considerados en forma aislada, son parámetros insuficientes para descartar el diagnóstico de SIHAD, aunque no es el objetivo del presente trabajo profundizar en las características de este síndrome.

En conclusión: las referencias del SPSC surgen básicamente de *case report* y cuando se presenta un grupo de pacientes se comentan ejemplos y no valores del conjunto. Es un síndrome de depleción salina pero sin sus manifestaciones clínicas y no se exige para su diagnóstico y seguimiento un balance seriado de sodio. El diagnóstico diferencial con el SIHAD se realiza con el estado de la volemia, a través de métodos indirectos comprobadamente insuficientes, y sin trabajos comparativos entre ambos síndromes. La ausencia de estrictos estudios metabólicos, ha quedado negativamente reemplazada por la aceptación y la fuerza de la tradición que establecen los paradigmas y el dilema ético que genera realizar estudios con grupos controles.

## Bibliografía

1. Peters JP, Welt LG, Sims EAH. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63:57-64.
2. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1957; 23:529-43.
3. Nelson PB, Seif SM, Maroon JC, Robinson AG. Hyponatremia in intracranial disease: perhaps not the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Neurosurg* 1981; 55:938-41.
4. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Ten Haaf JA, Hijdra A, Bakker WH, Van Gijn J. Volume depletion and natriuresis in patients with a ruptured intracranial aneurysm. *Ann Neurol* 1985; 18:211-6.
5. Wijdicks EFM, Vermeulen M, Hijdra A, Van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful?. *Ann Neurol* 1985; 17:137-40.
6. Oh MS, Carroll HJ. Cerebral salt-wasting syndrome. *Nephron* 1999; 82:110-4.
7. Bealer SL. Hemodynamic mechanisms in CNS-induced natriuresis in the conscious rat. *Am J Physiol* 1983; 244: F376-F382.
8. Wijdicks EFM, Ropper AH, Hunnicutt EJ, Richardson GS, Nathanson JA. Atrial natriuretic factor and salt wasting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1991; 22:1519-24.
9. Sviri GE, Feinsod M, Soustiel J. Brain natriuretic peptide and cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage: clinical and TCD correlations. *Stroke* 2000; 31:118-22.
10. Sivakumar V, Rajshekhar V, Chandy MJ. Management of neurosurgical patients with hyponatremia and natriuresis. *Neurosurgery* 1994; 34:269-74.
11. Andrews BT, Fitzgerald PA, Tyrell B, Wilson ChB. Cerebral salt wasting after pituitary exploration and biopsy: case report. *Neurosurgery* 1986; 18: 469-71.
12. Oster JR, Perez OG, Larios O, Emery WE, Bourgoignie JJ. Cerebral salt wasting in man with carcinomatous meningitis. *Arch Int Med* 1983; 143:2187-8.
13. Tanneau RA, Pennec YL, Jouquan J, Le Menn G. Cerebral salt wasting in elderly persons. Letter. *Ann Int Med* 1987; 107:120.
14. Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its

- pathophysiology and recommendations for management. *Clin Nephrol* 1998; 50:352-60.
15. Laredo S, Yuen K, Sonnenberg B, Halperin ML. Coexistence of central diabetes insipidus and salt wasting: The difficulties for diagnosis, changes in natremia, and treatment. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7:2527-32.
  16. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is function of water retention. *J Clin Invest* 1953; 32:868-78.
  17. Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S. Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist?. *Nephron* 1999; 82:100-9.
  18. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:262-8.
  19. Nelson PB, Seif S., Gutai J, Robinson AG. Hyponatremia and natriuresis following subarachnoid hemorrhage in a monkey model. *J Neurosurg* 1984; 60:233-7.
  20. Solomon RA, Post KD, McMurtry III JG. Depression of circulating blood volume in patients after subarachnoid hemorrhage: implications for the management of symptomatic vasospasm. *Neurosurgery* 1984; 15:354-61.
  21. Docci D, Cremonini AM, Nasi MT et al. Hyponatraemia with natriuresis in neurosurgical patients. Letter. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1707-8.
  22. Berendes E, Walter M, Cullen P et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *The Lancet* 1997; 349:245-9.
  23. Tomida M, Muraki M, Uemura K, Yamasaki K. Plasma concentrations of brain natriuretic peptide in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1998; 29:1584-7.
  24. Okuchi K, Fujioka M, Fujikawa A et al. Rapid natriuresis and preventive hypervolemia for symptomatic vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 1996; 138:951-6.
  25. Benedict CR, Loach AB. Sympathetic nervous system activity in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1978; 9:237-44.
  26. Winand ME, O Boynick PL, Goetz KL. A study of serum antidiuretic hormone and atrial natriuretic peptide levels in a series of patients with intracranial disease and hyponatremia. *Neurosurgery* 1989; 25:781-5.
  27. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin function in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Ann Rev Med* 1980; 31:315-27.
  28. Mulleners WM, Vehagen W, Bartels R. Cerebral salt wasting syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 234-5.
  29. Al-Mutfi H, Arieff AI. Hyponatremia due to cerebral salt-wasting syndrome. Combined cerebral and distal tubular lesion. *Am J Med* 1984; 77:740-6.
  30. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1999; 91:947-52.
  31. Bouzarth WF, Shenkin HA. Is «cerebral hyponatraemia» iatrogenic?. *The Lancet* 1982; 1:1061-2.
  32. Arieff AI. Hyponatremia, convulsions, respiratory arrest, and permanent brain damage after elective surgery in healthy women. *N Engl J Med* 1986; 314:1529-35.

-----

... a concept of science drawn from textbooks is no more likely to fit the enterprise that produced them than an image of a national culture drawn from a tourist brochure.

... sacar el concepto de ciencia de los libros de texto tiene tanto que ver con las experiencias que lo originaron como la imagen de una cultura nacional extraída de un folleto para turistas.

Thomas Kuhn (1922-1996)

*Structure of Scientific Revolutions*