

## Oxitocina y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética neonatal. Reporte de un caso de hiponatremia severa temprana y revisión de la bibliografía

Carlos Aldana-Valenzuela,\* José Alfredo Prieto-Pantoja,\*\* Angélica Hernández-Acevedo\*\*

Nivel de evidencia: III

### RESUMEN

La hiponatremia dilucional asociada con sobrecarga hídrica materna y la aplicación de oxitocina para la inducción-conducción del trabajo de parto es una causa poco común de convulsiones neonatales tempranas. Reporte del caso de un recién nacido con hiponatremia dilucional severa y temprana, asociada con sobrehidratación materna y altas dosis de oxitocina para conducción del trabajo de parto. Los signos de actividad antidiurética en el recién nacido fueron muy prominentes, por lo que sugerían que se trataba de un caso de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD), quizá debido al paso transplacentario de oxitocina y su efecto en el sistema renal neonatal. Este efecto no se ha reconocido suficientemente en la bibliografía. Las pruebas sanguíneas iniciales reportaron: glucosa, calcio, pH y gases, urea y creatinina en los límites normales. Bilirrubina de 8 mg. Líquido cefalorraquídeo con examen citoquímico normal, cultivo negativo. El ultrasonido de cráneo sin anomalías. Severa hiponatremia de 117 mEq/L, osmolaridad plasmática de 243 mOsm/L y densidad urinaria alta de 1.010. Este reporte intenta atraer la atención sobre la intoxicación perinatal de agua, que aún ocurre y que puede representar riesgos significativos a la madre y a su hijo. Es una complicación evitable si el médico sigue las recomendaciones vigentes sobre administración de líquidos y dosis de oxitocina a la mujer en trabajo de parto. El pediatra debe considerar siempre a la hiponatremia como parte del diagnóstico diferencial de convulsiones tempranas en el recién nacido.

**Palabras clave:** oxitocina, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética neonatal, hiponatremia dilucional.

### ABSTRACT

This is a clinical case presentation of a full term newborn infant who suffered severe hyponatremia and early seizures, associated with maternal fluid overload with electrolyte free solutions and high doses of oxytocin for labor augmentation. Although this condition has been recognized since the 1960's with isolated reports, this particular case has features that needs further investigation, not only for the unusually severe hyponatremia, but most importantly we think, for the prominent signs of fluid retention, the infant had, that suggest excessive antidiuretic activity probably due to oxytocin. These findings are consistent with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Although until now there is no proof that oxytocin by itself produces this syndrome. We think the association is possible in certain clinical circumstances, such as those found in this case. We also, briefly discussed the pathophysiology of perinatal hyponatremia, the neonatal treatment of this condition and the current guidelines for the women in labor. Hyponatremia should not be considered a benign condition, since in the neonate, it may affect brain function.

**Key words:** oxytocin, inappropriate secretion of antidiuretic neonatal hormone syndrome, dilutional hyponatremia.

### RÉSUMÉ

L'hyponatrémie dilutionnelle associée avec surcharge hydrique maternelle et l'application d'ocytocine pour l'induction-conduction du travail d'accouchement est une cause peu commune de convulsions néonatales précoces. Rapport du cas d'un nouveau-né avec hyponatrémie dilutionnelle sévère et précoce, associée avec surhydratation maternelle et doses élevées d'ocytocine pour conduction du travail d'accouchement. Les signes d'activité antidiurétique dans le nouveau-né ont été très proéminents, ce qui suggérait qu'il s'agissait d'un cas de syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SSIHAD), peut-être due au passage transplacentaire d'ocytocine et son effet sur le système rénal néonatal. Cet effet n'a pas été suffisamment reconnu dans la bibliographie. Les tests sanguins du début ont rapporté: glucose, calcium, pH et gaz, urée et créatinine dans les limites normaux. Bilirubine de 8 mg. Liquide céphalorachidien avec examen cytochimique normal, culture négative. L'ultrason du crâne sans anomalies. Hyponatrémie sévère de 117 mEq/L, osmolarité plasmatique de 243 mOsm/L et densité urinaire élevée de 1.010. Ce rapport essaie d'attirer l'attention sur l'intoxication périnatale d'eau, qui se présente encore et qui peut représenter des risques significatifs pour la mère et son enfant. C'est une complication évitable si le médecin suit les recommandations en vigueur sur l'administration de liquides et de doses d'ocytocine à la femme en travail d'accouchement. Le pédiatre doit considérer toujours l'hyponatrémie comme partie du diagnostic différentiel de convulsions précoces dans le nouveau-né.

**Mots-clés:** ocytocine, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique néonatale, hyponatrémie dilutionnelle.

## RESUMO

A hiponatremia dilucional asociada con sobrecarga hídrica materna e a aplicação de oxitocina para a indução-condução do trabalho de parto é uma causa pouco comum de convulsões neonatais precoce. Comunicado de um caso de um recém-nascido com hiponatremia dilucional severa e precoce, associada com sobre-hidratação materna e altas doses de oxitocina para condução do trabalho de parto. Os signos de atividade antidiurética no recém-nascido foram muito proeminentes, o qual sugeria que se tratava de um caso de síndrome de secreção inapropiada de hormônio antidiurética (SSIHAD), talvez devido ao passo transplacentário de oxitocina e seu efeito sobre o sistema renal neonatal. Esse efeito não foi reconhecido suficientemente na bibliografia. As amostras sanguíneas iniciais resultaram: glicose, cálcio, ph e gases, e uréia e creatinina dentro dos limites normais. Bilirrubina de 8 mg. Líquido cefalorraquideo com exame citoquímico normal, cultivo negativo. O ultrassom de cráneo sem anormalidades. Severa hiponatremia de 117 mEq/L, osmolaridade plasmática de 243 mOsm/L e densidade urinaria alta de 1,010. Este comunicado tenta atrair a atenção sobre a intoxicação perinatal de água, o qual ainda ocorre e que pode representar riscos significativos da mãe e do filho. É uma complicação evitável se o médico segue as recomendações vigentes sobre administração de líquido e doses de oxitocina na mulher que está em trabalho de parto. O pediatra deve considerar sempre a hiponatremia como parte do diagnóstico diferencial de convulsões precoces no recém-nascido.

**Palavras-chave:** oxitocina, síndrome de secreção inapropiada de hormônio antidiurética neonatal, hiponatremia dilucional.

**L**a hiponatremia dilucional asociada con sobrecarga hídrica materna y la aplicación de oxitocina para la inducción-conducción del trabajo de parto son causas poco comunes de convulsiones neonatales tempranas. La hiponatremia se reconoce desde la década de 1960,<sup>1</sup> aunque los reportes de casos son aislados.

Con frecuencia, la hiponatremia no se considera en el diagnóstico diferencial de convulsiones neonatales tempranas, cuando otras causas son más reconocidas, como la asfisia perinatal, hipoglucemia, hipocalcemia o las meningitis, que de inmediato las toma en cuenta el clínico. La mayoría de los pacientes hiponatrémicos son asintomáticos porque para que haya manifestaciones clínicas se requiere que la hiponatremia sea inferior a 125 mEq/L o, bien, que se haya desarrollado muy rápido.<sup>2</sup>

Cuando durante el trabajo de parto se infunden a la mujer cantidades excesivas de líquidos libres de electrolitos y dosis altas de oxitocina —que posee acción antidiurética—, el riesgo de hiponatremia se eleva.<sup>1,3,4</sup> Debido a que la concentración de agua se equilibra pa-

sivamente a través de la placenta, el feto —en situaciones de hiponatremia materna— estará también hiponatrémico. De hecho, se ha encontrado que las concentraciones de sodio en la sangre materna y en la sangre del cordón umbilical son iguales.<sup>4,5</sup>

La hiponatremia causa hipotonicidad plasmática, lo que facilita la entrada de agua al cerebro, con el consiguiente edema cerebral, que es el responsable —en última instancia— de las manifestaciones clínicas de este trastorno iónico.<sup>2,6</sup> La hiponatremia crónica se asocia con problemas de neurodesarrollo,<sup>6</sup> aunque los efectos a largo plazo de la hiponatremia aguda en el recién nacido no se conocen debidamente.

Otras morbilidades neonatales, como la taquipnea transitoria del recién nacido y la hiperbilirrubinemia, se han relacionado con la hiponatremia transplacentaria, aunque no hay actualmente una comprobación firme de estas asociaciones.<sup>7,8</sup>

En este reporte se describe el caso de un recién nacido de término, con convulsiones tempranas asociadas con hiponatremia severa. Se discuten los factores causales de esta última y la sobrecarga hídrica materna y, en especial, se insiste en la contribución que, quizá, tuvo la oxitocina, con sus efectos semejantes a la vasopresina, y que aún en la actualidad son insuficientemente entendidos. Este último hecho se considera de interés porque en los reportes clínicos publicados, hasta donde sabemos, no se ha considerado.

## CASO CLÍNICO

Recién nacida de término (38 semanas de edad gestacional) e hija de una madre de 20 años, primigesta, que

\* Departamento de Neonatología.

\*\* Departamento de Pediatría.

Hospital Materno Infantil de León. León, Guanajuato.

Correspondencia: Dr. Carlos Aldana Valenzuela. Bosques de Chapultepec 118, colonia Bosques del Parque, León 37130, Gto. Correo electrónico: caldnfp@prodigy.net.mx  
Recibido: julio, 2010. Aprobado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Aldana-Valenzuela C, Prieto-Pantoja JA, Hernández-Acevedo A. Oxitocina y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética neonatal. Reporte de un caso de hiponatremia severa temprana y revisión de la bibliografía. Ginecol Obstet Mex 2010;78(12):692-696.

ingresó a nuestra institución con trabajo de parto irregular y membranas íntegras. La conducción del trabajo de parto fue mediante una infusión intravenosa de oxitocina de 33 mUs/min, diluida en solución glucosada al 5%, con un volumen infundido total de 2,000 mL en cinco horas. Debido a la no progresión del trabajo de parto, a pesar de la conducción del mismo, se realizó operación cesárea con bloqueo peridural. Se le administraron 500 mL de solución Hartmann, justo antes del nacimiento.

La niña nació vigorosa y se calificó con Apgar de 8-9 en tiempos convencionales. En la evaluación clínica inicial resultó normal, con peso de 3,650 g, por lo que se envió, junto con su madre, al servicio de Alojamiento Conjunto. En ese servicio permanecieron 30 horas y fueron dadas de alta en buenas condiciones, con cita médica general en siete días en su unidad de atención primaria correspondiente.

Ya en casa, horas más tarde, la recién nacida rechazó el seno materno y empezó a mostrar irritabilidad cada vez más acentuada, llanto incesante. La madre advirtió falta de producción de orina, por lo que fue llevada al servicio de Urgencias de nuestro hospital, donde cumplió tres días de edad. Justo a su llegada a este servicio presentó una crisis convulsiva generalizada, por lo que se le administraron 20 mg/kg de difenilhidantoína por vía intravenosa. La paciente mostró leve ictericia y peso de 3,900 kg, 250 gramos más que el peso al nacer.

Las pruebas sanguíneas iniciales reportaron: glucosa, calcio, pH y gases, y urea y creatinina dentro de los límites normales. Bilirrubina de 8 mg. Líquido cefalorraquídeo con examen citoquímico normal, cultivo negativo. El ultrasonido de cráneo sin anormalidades. Severa hiponatremia de 117 mEq/L, osmolaridad plasmática de 243 mOsm/L y densidad urinaria alta de 1.010.

La niña se ingresó a la sección de Pediatría y se trató con restricción hídrica de 50 mL/kg/día y una reposición intravenosa de sodio de 9.7 mEq/kg/día, durante 40 horas. El sodio sérico se incrementó lentamente a 122,130 y se normalizó (140 mEq) a las 48 h de tratamiento. Presentó oliguria de 0.7 mL/kg/h durante las primeras 24 h de internamiento, así como náuseas, vómito ocasional y somnolencia, pero no más convulsiones. La niña se recuperó muy bien, se suspendió la difenilhidantoína y fue dada de alta, después de tres días de estancia hospitalaria.

Volvió a evaluarse ocho días después, en el hospital, y se encontró asintomática y en buenas condiciones clínicas.

## DISCUSIÓN

Aunque la frecuencia de hiponatremia perinatal puede ser tan alta como 47% en hospitales que usan soluciones libres de electrolitos para la inducto-conducción del trabajo de parto con oxitocina, la alteración generalmente es leve y asintomática.<sup>9</sup> No obstante, hay reportes de casos incluso fatales que han ocurrido en mujeres en trabajo de parto expuestas a grandes cantidades de soluciones glucosadas con o sin oxitocina.<sup>10</sup> Actualmente, para evitar la hiponatremia se recomienda diluir esta hormona en solución salina o Ringer lactado.<sup>4,11</sup>

Este reporte muestra a un recién nacido de término que resultó con hiponatremia inusualmente severa y convulsiones y que es ilustrativo, por la coexistencia de varios factores contribuyentes.

La madre recibió 400 mL/hora de solución glucosada al 5% en un periodo breve de cinco horas, lo que excede —con mucho— los requerimientos de líquidos recomendados para la mujer en trabajo de parto. Si bien la restricción hídrica se asocia con trabajo de parto prolongado y disfuncional, no se recomienda exceder 200-250 mL/hora.<sup>4,12</sup> A diferencia de la mujer no gestante, la embarazada, y sobre todo en trabajo de parto, tiene una capacidad limitada para eliminar las cargas de agua. La oxitocina endógena, que se eleva mucho durante el parto, puede contribuir a este efecto, que es potenciado por su administración exógena.<sup>13</sup>

En este escenario clínico de uso de soluciones sin electrolitos en cantidad considerable en la infusión de oxitocina llama la atención que el clínico no considere la posibilidad de hiponatremia, quizá por eso no midió la natremia materna ni la del cordón.

Un aspecto especialmente relevante en este caso fueron los signos, muy evidentes, de retención de líquidos que la recién nacida tenía al momento de su admisión al hospital. En los reportes previos revisados los niños hiponatremicos tuvieron la pérdida de peso habitual después del nacimiento,<sup>14</sup> pero nuestro paciente presentaba oliguria, ganancia de peso de 6% al tercer día de edad, hiponatremia severa, densidad urinaria elevada y pruebas de función renal normales. Todo lo anterior es compatible con una actividad antidiurética importante, tal como ocurre en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. La información actual en relación con la oxitocina es limitada y no concluyente;<sup>15</sup> sin embargo, en este caso se considera que existen suficientes elementos clínicos para pensar que

dicha relación sí puede, en ciertas circunstancias, existir. Se requiere más investigación en este sentido.

La oxitocina es un nonapéptido muy similar a la vasopresina. Algunos autores sugieren que, fisiológicamente, actúa como una hormona antidiurética, aunque de menor potencia, y que este mecanismo es dosis-dependiente.<sup>16</sup> Aunque en la práctica clínica no hay un consenso uniforme y bien establecido en relación con la dosis máxima de oxitocina, en general se recomienda mantenerla por debajo de las 20 mUs/min, ya que con dosis superiores a 16 mUs/min se ha observado incapacidad para la depuración de agua por medio de la interacción con los receptores renales de vasopresina.<sup>4,17</sup> En el caso de la paciente que aquí se reporta la madre recibió una infusión de oxitocina de 33 mUs/min, lo cual –muy probablemente– afectó su habilidad para controlar el exceso de fluidos que recibió. Este efecto generalmente es breve porque la mujer en trabajo de parto tiene una depuración rápida y eficaz de la hormona.<sup>17</sup> Sin embargo, esto no es necesariamente cierto para el feto. Por una parte, la oxitocina atraviesa con facilidad la barrera placentaria y alcanza la circulación fetal<sup>18</sup> y, por la otra, no hay información acerca de la farmacocinética de la misma en el feto-recién nacido, pero es factible, como sucede con tantos fármacos administrados al recién nacido, que la depuración sea más lenta debido a sus sistemas enzimáticos inmaduros, como el bajo filtrado glomerular, que ocurre en los primeros días de vida extrauterina. Todo esto, hipotéticamente, podría explicar que los efectos antidiuréticos puedan ser más prolongados en el recién nacido.

Un caso reportado<sup>19</sup> de administración de oxitocina directa a un recién nacido es interesante porque ésta se confundió con vitamina K y porque el recién nacido sufrió hiponatremia, lo cual –en efecto– vuelve a sugerir que la oxitocina, incluso sola, puede causar hiponatremia dilucional.

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en recién nacidos se ha reportado en distintas circunstancias clínicas, como asfisia al nacer, infecciones pulmonares bacterianas y virales y neumotórax,<sup>20</sup> todas ellas ausentes en el caso que aquí se reporta. Hace poco se reportó un caso de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética neonatal por exposición *in utero* a antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina,<sup>21</sup> lo cual tiene que ser considerado por el clínico. En el caso que se comunica no hubo exposición a estos fármacos.

El tratamiento de la hiponatremia dilucional es la restricción hídrica; sin embargo, cuando los signos de disfunción neurológica son severos –como en nuestra paciente–, la recomendación es elevar rápidamente la natremia con solución salina hipertónica. La corrección completa de la hiponatremia debe hacerse más gradual en 24-48 h, para evitar la desmielinización osmótica.<sup>21</sup>

Con la información disponible en la actualidad no podemos considerar a la hiponatremia, aun a la asintomática, como una condición benigna, ya que puede propiciar problemas en el neurodesarrollo del niño.

## CONCLUSIONES

Se reportó el caso de un recién nacido con hiponatremia dilucional severa y temprana, asociada con sobrehidratación materna y altas dosis de oxitocina para conducción del trabajo de parto. Los signos de actividad antidiurética en el recién nacido fueron muy prominentes, por eso sugerían que se trataba de síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SSIHAD), quizá debido al paso transplacentario de oxitocina y su efecto en el sistema renal neonatal. Este efecto no se ha reconocido suficientemente en la bibliografía.

Este reporte intenta atraer la atención sobre la intoxicación perinatal de agua, que aún ocurre y que puede representar riesgos significativos a la madre y a su hijo. Es una complicación evitable si el médico sigue las recomendaciones vigentes de administración de líquidos y dosis de oxitocina a la mujer en trabajo de parto. El pediatra debe considerar siempre a la hiponatremia como parte del diagnóstico diferencial de convulsiones tempranas en el recién nacido.

## REFERENCIAS

1. Pittman JG. Water intoxication due to oxytocin. *N Engl J Med* 1963;268:481-482.
2. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
3. Tarnow-Mordi WO, Shaw JC, Liu D, Gardner DA, Flynn FV. Iatrogenic hyponatraemia of the newborn due to maternal fluid overload: a prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;283:639-642.
4. Ophir E, Solt I, Odeh M, Bornstein J. Water intoxication-a dangerous condition in labor and delivery rooms. *Obstet Gynecol Surv* 2007;62:731-738.

5. West CR, Harding JE. Maternal water intoxication as a cause of neonatal seizures. *J Paediatr Child Health* 2004;40:709-710.
6. Modi N. Hyponatraemia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1998;78:F81-F84.
7. Buchan PC. Pathogenesis of neonatal hyperbilirubinaemia after induction of labour with oxytocin. *Br Med J* 1979;17:1255-1257.
8. Singhi SC, Chookang E. Maternal fluid overload during labour; transplacental hyponatraemia and risk of transient neonatal tachypnoea in term infants. *Arch Dis Child* 1984;59:1155-1158.
9. Singhi SC, Chookang E, Hall JS, Kalghatgi S. Iatrogenic neonatal and maternal hyponatraemia following oxytocin and aqueous glucose infusion during labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:356-363.
10. Lilien AA. Oxytocin-induced water intoxication: report of a maternal death. *Obstet Gynecol* 1968;32:171-173.
11. Ruchala PL, Metheny N, Essenpreis H, Borcharding K. Current practice in oxytocin dilution and fluid administration for induction of labor. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2002;31:545-550.
12. Garite J, Weeks J, Peters-Phair K, Pattillo C, Brewster WR. A randomized controlled trial of the effect of increased intravenous hydration on the course of labor in nulliparous women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1544-1548.
13. Wasserstrum N. Issues in fluid management during labor: general considerations. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:505-513.
14. Johansson S, Lindow S, Kapadia H, Norman M. Perinatal water intoxication due to excessive oral intake during labour. *Acta Paediatr* 2002;91:811-814.
15. Sasaki S. Is oxytocin a player in antidiuresis? *J Am Soc Nephrol* 2008;19:189-190.
16. Chou CL, DiGiovanni SR, Mejia R, Nielsen S, Knepper MA. Oxytocin as an antidiuretic hormone. I. Concentration dependence on action. *Am J Physiol* 1995;269:F70-77.
17. Smith JG, Merrill DC. Oxytocin for induction of labor. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49:594-608.
18. Malek A, Blann E, Mattison DR. Human placental transport of oxytocin. *J Matern Fetal Med* 1996;5:245-255.
19. Hoff DS, Maynard RC. Accidental administration of oxytocin to a premature infant. *Neonatal Netw* 2002;21:27-29.
20. Gross P. Treatment of hyponatremia. *Intern Med* 2008;47:885-891.
21. Moritz ML, Ayus JC. Hyponatremia in preterm neonates: not a benign condition. *Pediatrics* 2009;124:e1014-1016.