



Aspectos actuales del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada

M.V. Velasco Cano e Isabelle Runkle de la Vega*

Servicio de Endocrinología, Metabolismo y Nutrición, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

ADH;
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética;
Hiponatremia;
Encefalopatía hiponatrémica;
Síndrome de desmielinización osmótica

Resumen

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)/síndrome de antidiuresis inadecuada se caracteriza por una hiponatremia hipotónica con una insuficiente dilución urinaria para la hipoosmolalidad plasmática existente, en ausencia de un descenso del volumen circulante eficaz (con o sin tercer espacio), hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, vómitos prolongados, u otros estímulos fisiológicos no osmóticos de la ADH. Hay 4 tipos, en función de la respuesta de la ADH a la perfusión de salino hipertónico, de las cuales el tipo D no presenta alteración de la secreción de ADH, sino que se caracteriza por una apertura renal mantenida de los canales de aquaporina 2, en algunos casos por una mutación activadora del gen del receptor V2, y se denomina síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada. La causa más frecuente de la SIADH es la provocada por fármacos y la edad avanzada es un factor de riesgo para el desarrollo del cuadro. Se infradiagnostica y el ingreso hospitalario con frecuencia agrava el cuadro por aporte iatrogénico de un exceso de líquido, con frecuencia hipotónico, junto a una disminución en el aporte de sal. Los objetivos de su tratamiento son la normalización de la natremia, cuando es posible, además de evitar tanto la encefalopatía hiponatrémica como el síndrome de desmielinización osmótica. Deberán ser tratados con la misma agresividad cuadros de secreción "adecuada" de la ADH con hiponatremia normovolémica y elevada morbimortalidad, como la hiponatremia posquirúrgica.

© 2010 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

ADH;
Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone;
Hyponatremia;
Hyponatremic encephalopathy;

Current considerations in syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone/syndrome of inappropriate antidiuresis

Abstract

The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)/syndrome of inappropriate antidiuresis is characterized by a hypotonic hyponatremia, with an insufficiently diluted urine given the plasmatic hypoosmolality, in the absence of hypovolemia (with or without a third space), hypotension, renal or heart failure, cirrhosis of the liver, hypothyroidism, adrenal insufficiency, vomiting, or other non-osmotic stimuli of ADH secretion. The response of ADH to the infusion of hypertonic saline divides SIADH into 4 different types. In type D, there is no alteration in ADH secretion. Rather, the defect is the maintained permeability of kidney

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: irunkle.hcsc@salud.madrid.org (I. Runkle de la Vega).

Osmotic demyelination syndrome

aquaporin-2 channels to water. Activating mutations of the V2 receptor have been identified. The most frequent cause of SIADH is the use of drugs that induce secretion of the hormone. Old age is per se a risk factor for its development. SIADH is underdiagnosed, and hospitalization often *worsens* the clinical situation, due to a iatrogenic excess in the use of oral and iv liquids, often hypotonic, together with a reduction in salt intake. Treatment is directed towards normalization of natremia when possible, together with the avoidance of both hyponatremic encephalopathy as well as the osmotic demyelination syndrome. Cases of "appropriate" secretion of ADH with normovolemic hyponatremia and high mortality rates should be treated with the same urgency as SIADH - such is the case of post-surgical hyponatremia.

© 2010 SEEN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El síndrome de la secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es un cuadro de hiponatremia hipotónica en el que se aprecia una insuficiente dilución urinaria para la hipoosmolalidad plasmática existente, en ausencia de un descenso del volumen circulante eficaz (con o sin tercer espacio), hipotensión, insuficiencia renal, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, vómitos prolongados u otros estímulos fisiológicos no osmóticos de la ADH. Es decir, en el SIADH, un descenso en la osmolalidad plasmática por debajo de 280 mOsm/kg no resulta en la esperada inhibición de la secreción o de la acción de la ADH con acuareisis consiguiente, sino que se caracteriza por una reabsorción de agua libre en el túbulo colector renal que induce una mayor hemodilución e hiponatremia, a la vez que da lugar a una osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada. En este contexto, el aporte de líquido, sobre todo si es hipotónico, intravenoso (i.v.) u oral, agravará o pondrá de manifiesto el cuadro.

Para hablar de SIADH, debemos descartar patologías que, aun cumpliendo con las premisas iniciales de la definición, se consideran inductores de elevaciones fisiológicas de la ADH: situaciones con déficit del volumen circulante eficaz, déficit de cortisol, hipotiroidismo, o el estímulo de la secreción de ADH por la náusea, el vómito y/o el dolor. En el caso de un descenso en el volumen circulante eficaz, los barorreceptores estimulan la secreción de ADH, aun en presencia de hipoosmolalidad, como ocurre en cuadros que cursan con hipovolemia y un déficit de líquido corporal. Esta respuesta tan importante en caso de hemorragia o deshidratación puede ser terriblemente nociva si hay patología con tercer espacio, en cuyo caso el agua total corporal está incrementada pero mal distribuida, con descenso del volumen circulante eficaz. Así, en la cirrosis hepática (CH), la insuficiencia cardíaca (IC) y el síndrome nefrótico con hipoproteinemia marcada, el intento de la ADH de incrementar el volumen circulante eficaz mediante un aumento en la reabsorción renal de agua libre puede ser francamente perjudicial para el paciente. A diferencia de lo que ocurre en esas situaciones (hiponatremia hipovolémica o hipervolémica), en el SIADH se trata de una hiponatremia con "normovolemia clínica" (sin datos clínicos de tercer espacio, aunque se pueda detectar un incremento del volumen circulante eficaz). En la insuficiencia renal, es la propia filtración glomerular la que está disminuida, con retención de líquido. En la insufi-

ciencia adrenal, tanto la hipotensión como el propio déficit de cortisol (inhibidor de la secreción de la ADH hipotalámico) estimulan la secreción de la ADH, hipersecreción que se verá agravada en el caso de la insuficiencia adrenal primaria, por náuseas y vómitos, así como por hipovolemia. La náusea y el vómito, así como el dolor, son estímulos especialmente potentes de la secreción de ADH y se consideran fisiológicos. Pero esas respuestas fisiológicas pueden inducir cuadros con la misma morbimortalidad que el SIADH y, a la hora de tratarlos, deberán ser abordados con la misma agresividad. Asimismo, hay cuadros que cumplen estrictamente la definición de SIADH sin valores detectables circulantes de ADH. Se hablaría del síndrome de antidiuresis inadecuada (SAI) en vez del SIADH.

La violencia de la respuesta de la ADH a determinados estímulos fisiológicos (p. ej., en la hiponatremia poscirugía), puede parecer sorprendente, pero la ADH es una de las hormonas de mayor importancia en los seres vivos, esencial tanto en organismos unicelulares acuáticos como en mamíferos terrestres, y responde con elevaciones marcadas en los momentos clave. Tradicionalmente, la mayor amenaza a la supervivencia de la especie humana ha sido la mortalidad infantil. Hoy en día, la segunda causa de mortalidad de niños por debajo de 5 años de edad en el mundo sigue siendo la gastroenteritis, relacionada ante todo con la ingesta de agua no potable. Según la Organización Mundial de la Salud, 2.000 millones de personas sufren enfermedades diarreicas cada año y 1,5 millones de niños mueren por ello¹. Incluso en Europa, unos 13.500 niños por debajo de 14 años de edad mueren cada año como consecuencia de gastroenteritis relacionadas con el déficit de agua potable². La violenta subida de la ADH al iniciarse la náusea en caso de gastroenteritis comenzaría a ahorrar líquido corporal *antes* de su pérdida por vómito y/o diarrea, pudiendo ser esta retención precoz de agua en el riñón decisiva para la supervivencia.

Epidemiología del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

El SIADH es habitualmente un diagnóstico hospitalario. Se infradiagnostica con frecuencia, sobre todo en sus cuadros más leves, y cursa con una elevada morbimortalidad en los cuadros más graves. El propio ingreso hospitalario facilita el desarrollo de hiponatremia severa de instauración rápi-

da en el paciente con SIADH. El estudio pionero de Anderson et al³, en 1985, halló criterios de SIADH en un 34% de los pacientes que presentaban hiponatremia en un hospital general, definiendo hiponatremia por sodio < 130 mmol/l. No obstante, eliminando los pacientes que podrían presentar hiponatremia normovolémica “fisiológica” (por náusea, dolor, etc.), el porcentaje máximo sería del 22%. La mayoría de estas hiponatremias francas fueron de desarrollo hospitalario (67%). La ADH plasmática estaba elevada en el 97% de los pacientes en los que se determinó. Tras la hiponatremia normovolémica, las causas más frecuentes de hiponatremia fueron hipovolemia —incluyendo el uso de diuréticos— (19%), edema (17%), insuficiencia renal (9%) y facticia por hiperglucemia (16%). Los autores señalaron que la natremia no se determinó en todos los pacientes con riesgo de hiponatremia, pudiendo haber quedado sin detectar un 20-50% de los casos. Aunque actualmente se vean más casos de SIADH de origen medicamentoso que entonces, las conclusiones más importantes del estudio siguen siendo válidas:

- *La mayoría de los casos de hiponatremia grave en pacientes hospitalizados no son causados por SIADH como tal.* Clayton et al⁴, al estudiar pacientes hospitalizados con natremias < 125 mmol/l, encontraron que la etiología era multifactorial en más del 75% de los casos, con tratamiento diurético, cirrosis hepática y/o insuficiencia cardíaca congestiva entre las causas más frecuentes.
- *El ingreso hospitalario es un factor de riesgo para el desarrollo de hiponatremia severa per se.* En un hospital holandés, el 49% de los pacientes que desarrollaron natremias < 125 mmol/l durante su ingreso, lo hicieron postadmisión, pero su natremia media en el momento del ingreso ya estaba ligeramente descendida (133 mmol/l)⁵, lo que reafirma hasta qué punto se infravalora la hiponatremia leve/moderada en el medio hospitalario a pesar de ser un factor de riesgo para la hiponatremia grave aguda: el aporte de líquidos hipotónicos o líquidos que se comportan como tales por vía i.v., por sonda nasogástrica u oral a un paciente con la concentración plasmática de ADH ya elevada, junto con la dieta hiposódica hospitalaria, podrían justificar per se el empeoramiento agudo de la hiponatremia. En la lista de riesgo están el agua, la alimentación parenteral, el suero glucosado al 5%, el suero salino hipotónico e isotónico, las sopas y caldos sin sal, el café y el té. Si se añade el incremento del estímulo fisiológico de la ADH por náusea, vómito o dolor, frecuentes en el medio hospitalario, se puede entender la importancia de una detección precoz de la hiponatremia en el paciente ingresado en vez de su infradiagnóstico sistemático⁶.
- *La detección de valores plasmáticos inadecuadamente elevados de ADH en plasma no sirve para distinguir una elevación inadecuada de la ADH de una secundaria.*
- *La hiponatremia es un factor de mal pronóstico.* La mortalidad fue 60 veces mayor en los pacientes con hiponatremia³. Más recientemente, Gill et al detectaron una mortalidad del 28 frente al 9% en pacientes con natremia < 125 mmol/l⁷.

Hoy en día, la edad avanzada es per se un factor de riesgo para el desarrollo del SIADH, fundamentalmente por el uso

creciente de medicamentos que estimulan la secreción de ADH. De 179 pacientes con más de 65 años de edad que ingresaron en un hospital israelí con natremias < 135 mmol/l, el 44% cumplía criterios de SIADH y la primera causa fue la medicamentosa⁸.

Etiología

Las causas más frecuentes de SIADH son la medicamentosa, la neoplásica, la relacionada con patología cerebral y con patología miscelánea pulmonar y abdominal, así como la idiopática (tabla 1).

Fármacos

Dentro de la larga lista de fármacos que pueden inducir un SIADH, hay grupos terapéuticos que lo causan con especial frecuencia, como los que incrementan la acción de la serotonina, estimuladora de la secreción de ADH. Tras seguir a pacientes en tratamiento con fluoxetina o paroxetina durante 3,5 años, Wilkinson et al⁹ hallaron una incidencia de hiponatremia franca (natremia < 130 mmol/l) de 6,3/1.000 pacientes/año en el primer caso y de 3,5/1.000 pacientes/año en el segundo, siendo una mayor edad y una menor masa corporal factores de riesgo para su desarrollo⁹. Pero la inducción de hiponatremias más leves puede ser bastante más frecuente, afectando hasta 1 de cada 4 pacientes en tratamiento con inhibidores de la recaptación de la serotonina¹⁰. Determinados fármacos que pueden causar hiponatremia mediante más de un mecanismo, como los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), que, además de disminuir la secreción de aldosterona, también pueden causar un SIADH mediante un mecanismo desconocido pero, posiblemente, relacionado con su acción dipsogénica mediada por la bradicinina¹¹.

Secreción ectópica tumoral

Del 1 al 2% de los pacientes oncológicos presentan SIADH por secreción ectópica que puede verse agravado por quimioterapia que estimula la ADH, así como por los vómitos asociados^{12,13}. Los tumores que con mayor frecuencia segregan ADH son los carcinomas bronquiales. La hiponatremia es de mal pronóstico: un estudio halló que el 19,5% de los pacientes oncológicos ingresados que la presentaban murió durante el ingreso, comparado con el 6,3% de la totalidad de los pacientes oncológicos hospitalizados¹³.

Patología cerebral

Etiquetar la etiología de la hiponatremia en pacientes neurológicos y neuroquirúrgicos puede ser complejo, porque suele ser multifactorial, con la insuficiencia adrenal secundaria o terciaria y la encefalopatía pierde-sal en el diagnóstico diferencial. Un estudio retrospectivo identificó el SIADH como causa de la hiponatremia en el 62% de los pacientes neuroquirúrgicos con concentraciones séricas de sodio < 130 mmol/l, siendo la hiponatremia especialmente frecuente en la patología hipofisaria, la tumoral, los traumatismos craneoencefálicos y la hemorragia subaracnoidea¹⁴. Sorprendentemente, un estudio prospectivo reciente, que

Tabla 1 Causas del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)/síndrome de antidiuresis inadecuada (SAI)

- Medicamentos: clofibrato; vincristina; vinblastina; cisplatino; IMAO; éxtasis; tiacidas; tricíclicos; ciclofosfamida; inhibidores de la recaptación de serotonina; fenotiazina; nicotina; antipsicóticos; ciprofloxacina; maxepina; carbamacepina; amiodarona; oxitocina; análogos de la AVP; opiáceos; etionamida; omeprazol; ácido valproico; IECA
- Patología cerebral/neurológica: patología y cirugía hipotálamo-hipofisaria; patología vascular cerebral hemorrágica o isquémica; traumatismo craneoencefálico; tumores cerebrales; hidrocefalia; patología infecciosa cerebral; esclerosis múltiple; síndrome de Guillain-Barré; esclerosis lateral amiotrófica; *delirium tremens*; síndrome de Shy-Drager
- Secreción ectópica tumoral: carcinoma bronquial; cáncer de próstata, páncreas, vejiga, duodeno, ovario; timoma; sarcoma; mesotelioma; linfomas; leucemia linfocítica crónica; cáncer gástrico, de esófago, de colon; melanoma; neuroblastoma
- Patología pulmonar: neumonía (sobre todo de lóbulos inferiores); abscesos pulmonares; trombosis pulmonar; bronquiectasias; asma; fibrosis quística; cirugía torácica; presión positiva
- Patología y procedimientos infradiafragmáticos: cirugía abdominal; colecistitis; laparoscopia; cirugía uterina, urológica; lavados vesicales
- Patología metabólica: porfiria aguda intermitente
- Patología congénita: agenesia del cuerpo calloso; malformaciones de la línea media; paladar hendido; mutación activadora del gen *V2* de línea germinal
- Miscelánea: sida
- Idiopático

IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa.

sometió a los pacientes a un estudio minucioso, detectó hiponatremia por SIADH, aislado o posdiabetes insípida (DI) (respuesta trifásica), en un 40% de los pacientes tras cirugía transfenoidal por tumores hipofisarios¹⁵. Detectar el giro de DI a SIADH postsección del tallo hipofisario es especialmente importante, ya que el tratamiento de la DI con desmopresina pautada podría agravar peligrosamente la hiponatremia de la fase de SIADH.

Patología diversa pulmonar y abdominal

Prácticamente cualquier enfermedad o procedimiento pulmonar o abdominal puede inducir un SIADH, incluyendo la mera introducción de aire en el abdomen —lo que sugiere que todo cuadro que irrite o presione el diafragma pueda cursar con una elevación de la ADH, posiblemente por el mismo mecanismo desconocido de la náusea—.

Patología congénita

Como mutaciones del gen *V2* o alteraciones de la línea media cerebral también puede causar SIADH/SAI.

Secreción adecuada con hiponatremia y normovolemia

Tanto la náusea como el dolor, potentes estimuladores de la secreción de ADH, aparecen conjuntamente en el postoperatorio y forzar la ingesta de agua o el aporte de sueros glucosados o sueros salinos hipotónicos, e incluso isotónicos, puede inducir hiponatremia grave aguda y muerte¹⁶. La hiponatremia grave del deportista se ha clasificado como SIADH, pero parece ser una variante de la elevación fisiológica de la ADH ante la hipovolemia, junto con el estímulo de la ADH por el estrés. En deportes de resistencia, como en la maratón, el atleta presenta una pérdida importante de líquido y electrolitos por el sudor. Si bebe suficiente agua u otro líquido hipotónico en presencia de una concentración plasmática de ADH elevada, su eliminación renal de agua no será suficiente para evitar una hiponatremia aguda y la posible muerte. En una maratón del año 2002, un 13% de los participantes desarrolló natremias < 135 mmol/l. Tres corredores (el 0,6%) desarrollaron hiponatremia aguda grave¹⁷. Es más frecuente en mujeres¹⁸ y, posiblemente, tras la toma de antiinflamatorios no esteroideos¹⁹.

Tipos de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética/síndrome de antidiuresis inadecuada

Se han identificado 4 diferentes patrones de secreción de ADH en pacientes que cumplen estrictamente la definición del SIADH tras la administración de salino hipertónico i.v.²⁰.

- *Tipo A*. Se ven importantes oscilaciones en los valores plasmáticos circulantes de ADH, con picos y valles sucesivos, sin que ello responda a cambios en la osmolalidad plasmática ni en la natremia inducidas por la perfusión de suero salino hipertónico. Esas fluctuaciones no alteran el grado de antidiuresis ni la osmolalidad urinaria al estar la ADH en rangos muy superiores a lo que induce una antidiuresis máxima. Es típico de la secreción ectópica, aunque no se limite a ello, y podría caracterizar en torno al 30% de los casos.
- *Tipo B*. La ADH plasmática circulante se mantiene en concentraciones inadecuadamente detectables, pero bastante constantes, incrementándose solamente tras subir la osmolalidad y la natremia hasta alcanzar límites normales. La osmolalidad urinaria también es relativamente constante, aunque más baja que en el tipo A. Podría ser consecuencia de un "goteo" de ADH por la neurohipófisis o por el hipotálamo, o por un mal funcionamiento de elementos reguladores de la secreción de la hormona. Causaría un 30% de los casos.
- *Tipo C*. La ADH presenta una respuesta adecuada ante una osmolalidad plasmática inadecuadamente baja: se trataría de una alteración del *set-point* de respuesta de la hormona. Con el valor basal de hiponatremia, la concentración plasmática de ADH circulante estaría indetectable.

table. Pero la perfusión de salino hipertónico, al elevar esa osmolalidad plasmática y la natremia, induciría un incremento proporcional de la ADH. La osmolalidad urinaria partiría de valores bajos a inadecuadamente elevados. Como esa alteración del *set-point* recuerda a lo que ocurre en la hipotensión o la hemorragia, se ha postulado su relación con defectos en los estímulos aferentes al hipotálamo desde el tronco. De nuevo, corresponde aproximadamente a un 30% de los casos²¹.

- *Tipo D* (o “síndrome nefrogénico de antidiuresis inadecuada”). Es el único en el que no se observa una respuesta inadecuada de la ADH, sino una antidiuresis inadecuada en presencia de valores indetectables de la hormona. Una de las causas sería una mutación activadora del gen del receptor V2 de línea germinal^{22,23}. Entre los familiares de afectados se han hallado heterocigotos que solamente presentan hiponatremia cuando incrementan su ingesta de agua o disminuyen la ingesta de sal²⁴. La etiología del tipo 4 parece diversa, dado que unos pacientes responden a tratamiento con antagonista del receptor V2 y otros no²⁴.

Fisiopatología

Mecanismos generales

En el SIADH, una elevación inadecuada de la ADH mantiene abiertos los canales de aquaporina 2 en las células del túbulo colector, aun en presencia de osmolalidades plasmáticas < 280 mOsm/kg, a partir de las cuales la secreción de ADH normalmente está inhibida. La consiguiente reabsorción de agua libre reduce la acuaresis y provoca hemodilución e hiposmolalidad plasmática con hiperosmolalidad urinaria. La ADH actúa uniéndose a receptores específicos transmembrana en la membrana plasmática de la célula del túbulo colector, denominados V2, con generación de cAMP (adenosina monofosfato cíclico) y proteincinasa C y fosforilación de la aquaporina 2, lo que provoca la introducción de canales de aquaporina en la membrana apical plasmática —abriendo los túbulos colectores al paso de agua—^{25,26}. Aunque se hable de “hiponatremia normovolémica,” realmente hay un incremento del agua corporal con incremento de peso y aumento del volumen circulante eficaz. Ante la mayor perfusión renal, se reduce la reabsorción de sodio y ácido úrico en el túbulo proximal: la natremia y la uricemia resultantes y, por lo tanto, la osmolalidad plasmática serán más bajas que lo que correspondería simplemente al grado de hemodilución por la reabsorción de agua.

Encefalopatía hiponatrémica

Como las osmolalidades de los espacios intra y extracelular deben estar equiparadas en condiciones de hiposmolalidad plasmática, el agua seguirá el gradiente osmótico al espacio intracelular. En el caso de las neuronas, ese incremento en el tamaño celular, el edema cerebral, será sintomático al estar limitada la capacidad de expansión del cerebro por una estructura rígida, el cráneo. La compresión de pequeños vasos inducirá isquemia e infartos. Se puede llegar a la herniación cerebral con compresión del tronco y muerte. Los niños, las mujeres en edad fértil y las personas con pa-

tología cerebral expansiva presentarán mayor riesgo de complicaciones graves y muerte al tener el cerebro poco espacio para expandir. Por el contrario, personas de edad avanzada con atrofia cerebral tendrán menos riesgo ante reducciones bruscas de la natremia.

Mecanismos de compensación

En cuanto aumenta su volumen, la célula hinchada comienza un sistema de compensación que le permite reducir de nuevo su tamaño: se desarrollan extrusiones desde la célula con solutos y agua. Los osmolitos iónicos más importantes de la célula —potasio y cloro— serán los primeros en ser eliminados de la célula y del cerebro. Tras las primeras horas, se iniciará la eliminación de osmolitos orgánicos, como aminoácidos, polialcoholes y aminos²⁷, un paso crucial para recuperar un volumen celular casi normal; tarda de 2 a 3 días y define la adaptación a la “hiponatremia crónica,” cuya sintomatología neurológica es más sutil que la de la aguda. Al corregirse la natremia, los osmolitos orgánicos tardarán aún más días en volver a las células²⁸⁻³⁰ y este retraso se ha implicado en el desarrollo del síndrome de desmielinización osmótica (SDO)³¹ que puede presentarse tras una corrección brusca de la hiponatremia, sobre todo en pacientes con hiponatremia crónica previa. Otro sistema de adaptación a la hiponatremia se inicia a los 5-6 días del principio de la hiponatremia, el llamado “*escape a la ADH*”: se incrementa la natriuresis y la diuresis y se estabiliza la natremia y el peso corporal, aunque aún pueda empeorar el cuadro si se incrementa el aporte de líquido hipotónico o se reduce el aporte de sodio^{32,33}. Estaría causado por una reducción en la transcripción del gen aquaporina 2 por una disminución en la expresión del gen del propio receptor V2³⁴. El fenómeno de escape sería menos frecuente en pacientes con SIADH tipo A, y ausente en el D.

Clínica y diagnóstico

Además de la clínica propia de la hiponatremia y de la causa del cuadro, se deben valorar los siguientes datos indispensables para el diagnóstico del SIADH/SAI:

- Se caracteriza por la normovolemia clínica. No hay datos de tercer espacio ni de hipovolemia. En la historia y exploración clínica se debe descartar pacientes con patología conocida que lo altere: insuficiencia renal o cardíaca, cirrosis con ascitis y edemas, marcada hipoproteïnemia, hemorragia reciente, deshidratación conocida. En la exploración, es necesario asegurar que el volumen circulante eficaz no esté disminuido ni que haya datos de edema, ascitis, edema pulmonar, ni elevación de la presión venosa central (PVC). Tristemente, son frecuentes los errores en la exploración física de la deshidratación y la hipovolemia en general⁶. Además de valorar la sequedad de piel y mucosas, la hipotensión, el ortostatismo y la taquicardia, se recomienda siempre explorar la presión ocular manualmente —que desciende en caso de un bajo volumen circulante eficaz (no será valorable en caso de asimetría, historia de glaucoma o incremento de la excavación fisiológica en el fondo de ojo)—, y la PVC. En caso de duda, puede ser útil examinar las venas externas de la mano (las de la muñeca en personas mayores). Con el

miembro superior en extensión, en la hipovolemia podremos ver cómo se rellenan y colapsan esas venas por debajo del nivel de la aurícula derecha. Los errores en la valoración de la hipovolemia también pueden ser subsanados viendo el efecto del aporte de 1 l en 24 h de suero salino isotónico i.v., o bien, con el "truco de la guardia": perfundiendo 500 ml en 3 a 4 h. Si mejora claramente la natremia, no se trataba de SIADH. Conviene señalar que no se deben usar en caso de hiponatremia aguda grave, al poder inducir un descenso de la natremia en personas con SIADH.

- Descartar la insuficiencia adrenal, el hipotiroidismo y el uso previo de diuréticos (sobre todo de tiazidas).
- Comprobar una osmolalidad plasmática descendida: < 275 mOsm/kg, en presencia de una osmolalidad urinaria inadecuadamente incrementada (> 100 Osm/kg).
- Constatar una natriuresis inadecuadamente alta: > 40 mmol/l en presencia de la toma de sal. Se debe señalar que la natriuresis puede ser equívoca en personas mayores: al perder capacidad de reabsorber sodio, pueden presentar natriuresis inadecuadamente elevadas en presencia de hiponatremia con deshidratación, sobre todo en caso de tratamiento con suero salino i.v.

Ayudas al diagnóstico

La sed y la sal. Es frecuente que un paciente con SIADH e hiponatremia aguda no tenga sed y solamente beba agua en caso de insistir su médico. Este dato no es constante —no ocurre en la hiponatremia crónica por SIADH— y, en pacientes con tipo C, la sed aparecerá con el tratamiento de la hiponatremia e interferirá con él. Pero la ausencia de sed del SIADH puede ayudar a distinguir el cuadro del de la hipovolemia. Otro dato llamativo puede ser que el paciente sienta la necesidad de incrementar su toma de sal, sobre todo en la hiponatremia aguda. Los autores han observado pacientes que comían siempre sin sal que, en el marco de un SIADH por neumonía, han pedido un salero por primera vez en su vida. **La hipouricemia** es característica del SIADH no sólo por hemodilución, sino también por aumento de la uricosuria.

Árbol de decisiones

Con frecuencia, será muy útil hacer una tabla que permita valorar la hemodilución y consiguiente descenso de parámetros bioquímicos, como el hematocrito, la hemoglobina y la bilirrubina en suero, y su respuesta al aporte de líquidos y al tratamiento. **La oligoanuria** no es un criterio diagnóstico: la diuresis será función no solamente de la ADH, sino del aporte de líquido, de sal y de proteínas al paciente. No obstante, el control estricto de la diuresis será de gran ayuda en la detección del giro de DI a SIADH en la respuesta trifásica tras la cirugía hipotálamo-hipofisaria al ser muy notable el descenso de la diuresis (y de la ingesta voluntaria de agua).

El diagnóstico diferencial de la SIADH con la encefalopatía pierde-sal (o la patología pierde-sal) puede ser difícil al presentar ambos hiponatremia con hipouricemia. Se distinguen por caracterizarse esta última por deshidratación y mejora tras aporte de salinos isotónicos, la ausencia de datos de hemodilución en la bioquímica y diuresis más elevadas que las que solemos ver en la SIADH. Además, la eliminación de sodio y ácido úrico en orina de 24 h en nuestra experiencia es claramente mayor que en el caso de SIADH y alcanza cifras muy por encima de los límites normales.

Deficiencias diagnósticas

Clayton et al⁴ no encontraron un solo caso de hiponatremia con sospecha de SIADH correctamente estudiado. En la mayoría de pacientes ingresados ni siquiera constaba el diagnóstico de hiponatremia en su historia a pesar de la presencia de concentraciones séricas de sodio disminuidas⁶.

Tratamiento

Los objetivos serán:

- Corregir la hiponatremia en la medida de lo posible.
- Evitar la encefalopatía hiponatrémica por descenso rápido del sodio.
- Evitar el SDO por corrección excesiva de la hiponatremia en poco tiempo.

Cuanto más rápidamente descienda la natremia, mayor es el riesgo de encefalopatía hiponatrémica y menor el riesgo de SDO, al permanecer aún en la neurona suficientes osmolitos orgánicos. El temor al SDO no debe influir en la decisión de cuándo, cómo ni a qué velocidad iniciar la terapia de la hiponatremia, sino en cuándo parar o frenar esa corrección. **La base principal del tratamiento** es dar al paciente un total de líquido y soluto con mayor osmolalidad que la orina del paciente: más sal que agua. El cómo y a qué ritmo serán en función de la gravedad del cuadro. La hiponatremia posquirúrgica, como el SIADH, y la hiponatremia del deportista se tratarán de forma similar.

Restricción hídrica. Será la base del tratamiento de la hiponatremia por SIADH en casos leves y en la hiponatremia crónica. Se dan unos 500 ml menos de líquido hipo o isotónico que el volumen de diuresis o menos de 1 l en 24 h, lo que es difícil en un hospital. Se debe incluir **todos** los líquidos aportados: sueros que diluyen la medicación i.v., líquidos con los que se toma la medicación oral, café, sopa, gelatina, zumos, además de los sueros pautados.

Asociar suficiente soluto. Un incremento en el aporte de cloruro sódico tendrá 2 diferentes efectos beneficiosos: primero, se observará una subida transitoria de la natremia con el paso consiguiente de agua desde el espacio intra al extracelular; segundo, aumentará la natriuresis, lo que arrastrará agua, incrementando la diuresis. Para ello, aseguraremos que el paciente tenga una dieta libre en sal si tiene dieta oral, a ser posible con salero (recordar que las dietas hospitalarias suelen ser francamente bajas en sal y, a menudo, llevan menos de los 5 g de cloruro sódico/día, que se considera dieta hiposódica y que la ingesta de sal en España llega hasta los 12 a 15 g/día). Y se podrá dar suplementos de sal, precisándose a veces añadir desde 12 a 18 g de cloruro sódico/día. Una alternativa al aporte de sal como soluto es dar urea oral, lo que también incrementa la diuresis³⁵. Es especialmente útil en el tratamiento de la hiponatremia crónica por SIADH, en el tipo D, y si el aporte de sodio debe estar limitado, la dosis de urea será de 15 a 30 mg 1 a 2 veces al día²⁴.

Salinos hipertónicos. Si la hiponatremia es aguda, grave (natremia ≤ 115 mmol/l) y/o hay convulsiones o alteraciones claras del nivel de conciencia (desde somnolencia a coma), indicativos de encefalopatía hiponatrémica aguda, se deben administrar de inmediato salinos al 3% i.v. con

monitorización del sodio cada 2 h. En el caso de mujeres en edad fértil, niños, personas con patología cerebral expansiva, hiponatremia poscirugía o del deportista, aunque la sintomatología sea menor (desorientación-confusión) y la natremia oscile entre 115 y 120 mmol/l, también se debe dar suero hipertónico. Si los síntomas neurológicos son leves, las natremias > 115 mmol/l y la hiponatremia no parece aguda, se puede iniciar tratamiento con restricción hídrica y aporte de sal, con control de la natremia cada 4 h, pasando a hipertónicos i.v. en caso de que no haya mejoría.

En caso de somnolencia o desorientación aguda, el ritmo de corrección buscado será de en torno a 1 mmol/l cada 2 h, lo que se puede lograr perfundiendo 1 ml × el peso del paciente cada 2 h (p. ej., 50 kg, 25 ml/h), no debiendo habitualmente pasar en 24 h más hipertónico que el peso × 10 ml.

En caso de convulsiones o coma, el ritmo recomendado es de 2 mmol/l/h o 2 ml × peso/h las primeras 2-4 h, subiendo a 4-6 ml/kg/h si no mejora el cuadro clínico³⁶.

En caso de signos de herniación cerebral (midriasis asimétrica, alteraciones respiratorias), se inicia a chorro. *La hiponatremia del deportista* responde bien a bolos i.v. de 100 ml de salino al 3% cada 10 min hasta 3 veces³⁷.

Para evitar el SDO, se debe detener la perfusión cuando llegue el primero de los siguientes: *a)* que cedan los síntomas neurológicos; *b)* que suba la natremia cerca de 10 mmol/l (no debe subir más de 10 mmol/l en 24 h ni 18 mmol/l en 48 h), o *c)* que llegue a un sodio de 120 mmol/l. Si sube más la natremia, se debe volver a disminuir aportando suero glucosado al 5% i.v. asociando, si es necesario, desmopresina: 1 a 2 µg i.v. o subcutáneo cada 6-8 h.

Tras el suero salino hipertónico, se inicia restricción hídrica y aporte de sal.

La furosemida. Se puede asociar la administración i.v. de 20-40 mg de furosemida al suero salino hipertónico y 40 mg oral a la restricción hídrica.

Los antagonistas de la ADH se tratan en otro capítulo.

Conviene señalar que el tipo C responde mal al tratamiento y que, en la hiponatremia poscirugía, se debe asegurar analgesia adecuada y valorar el uso de antieméticos.

En caso de desarrollo del SDO a los 2-6 días de la corrección de la natremia, el paciente presentará un cuadro que va desde la disartria, la paraparesia, la cuadriparesia o la letargia al coma. Se trata con medidas de apoyo aunque, en animales de experimentación con el síndrome ya instaurado, la inducción de hiponatremia haya mejorado claramente el cuadro³⁸.

La poca importancia otorgada a la hiponatremia leve junto a un abordaje diagnóstico de la hiponatremia y del SIADH/SAI frecuentemente inadecuado, facilitan el empeoramiento iatrogénico de la hiponatremia. El reconocimiento de la importancia de la hiponatremia leve en el medio hospitalario es un paso crucial para un correcto diagnóstico y tratamiento del SIADH/SAI y la reducción de su morbimortalidad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. World Health Organization, fact sheet 330, August 2009.
2. World Health Organization: European Environment and Health Committee. Press backgrounder on children's exposure to unsafe water and sanitation. Issued for the fourth meeting of the CEHAPE Task Force, Cyprus, 16-17 October 2006.
3. Anderson R, Chung H, Kluge R, Schrier R. Hyponatremia. A prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Int Med.* 1985;102:164-68.
4. Clayton JA, LE Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatraemia in medical in-patients: aetiology, assesment and outcome. *Q J Med.* 2006;99:505-11.
5. Hoor n E, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatremia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:70-6.
6. Hoorn E, Van del Lubbe N, Zietse R. SIADH and hyponatremia: why does it matter? *NDT Plus.* 2009;2 Suppl 3:iii5-11.
7. Gill G, Huda B, Boyd A, Skagen K, Wile D, Watson I, et al. Characteristics and mortality of severe hyponatremia — A hospital-based study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;65:246-9.
8. Arinon Z, Feldman J, Jarchowsky J, Fidelman Z, Krasnyansky I, Adunsky A. A comparative study of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in community-dwelling patients and nursing home residents. *Aging Clin Exp Res.* 2003;15:6-11.
9. Wilkinson T, Begg E, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211-7.
10. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 1998;13:12-5.
11. Cadnapaphornchai MA, Rogachev B, Summer SN, Chen YC, Gera L, Stewart JM, et al. Evidence for bradykinin as a stimulator of thirst. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004;286:F875-80.
12. Glover DJ, Glick JS. Metabolic oncologic emergencies. *CA Cancer J Clin.* 1987;37:302-20.
13. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer.* 1999;8:192-7.
14. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al. Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J.* 2009;85:171-5.
15. Kristof RA, Rother M, Neuloh G, Klingmüller D. Incidence, clinical manifestations, and course of water and electrolyte metabolism disturbances following transsphenoidal pituitary adenoma surgery: a prospective observational study. *J Neurosurg.* 2009;111:555-62.
16. Cosmo L, Allen A. Fatal central diabetes mellitus and insipidus resulting from untreated hyponatremia: a new syndrome. *Ann Intern Med.* 1990;112:113-9.
17. Almond C, Shin A, Fortescue EB, Mannix RC, Wypij D, Binstadt BA, et al. Hyponatremia among runners in the Boston Marathon. *N Engl J Med.* 2005;352:1550-6.
18. Hew T, Chorley J, Cianaca J, Hew TD, Chorley JN, Cianca JC, et al. The incidence, risk factors, and clinical manifestations of hyponatremia in marathon runners. *Clin J Sport Med.* 2003;13:41-7.
19. Wharam PC, Speedy DB, Noakes TD, Thompson JM, Reid SA, Holtzhausen LM. NSAID use increases the risk of developing hyponatremia during an Ironman triathlon. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:618-22.
20. Robertson GL. Antidiuretic hormone: normal and disordered function. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2001;30:671-94.

21. Robertson GL. Regulation of arginine vasopressin in the syndrome of inappropriate antidiuresis. *Am J Med.* 2006;119: S36-42.
22. Feldman BJ, Rosenthal SM, Vargas GA, Fenwick RG, Huang EA, Matsuda-Abedini M, et al. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med.* 2005;352:1884-90.
23. Gitelman SE, Feldman BJ, Rosenthal SM. Nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis: a novel disorder in water balance in pediatric patients. *Am J Med.* 2006;119 Suppl 7A:S54-8.
24. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Seminars in Nephrology.* 2009;29:239-56.
25. Nielsen S, Chou CL, Marples D, Christensen EI, Kishore BK, Knepper MA. Vasopressin increases water permeability of kidney collecting duct by inducing translocation of aquaporin-CD water channels to plasma membrane. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92:1013-7.
26. Hoffert JD, Nielsen J, Yu MJ, Pisitkun T, Schleicher SM, Nielsen S, et al. Dynamics of aquaporin-2 serine-261 phosphorylation in response to short-term vasopressin treatment in collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;292:F691-700.
27. Pasantés-Morales H, Lezama R, Ramos-Madujano E. Mechanisms of cell volume regulation in hypo-osmolality. *Am J Med.* 2006; 119:S4-11.
28. Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia: implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest.* 1991;88:303-9.
29. Verbalis JG, Gullans SR. Hyponatremia causes large sustained reductions in brain content of multiple organic osmolytes in rats. *Brain Res.* 1991;567:274-82.
30. Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Ross BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest.* 1995;95:788-93.
31. Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis: a topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest.* 1995;95:1579-86.
32. Leaf A, Bartter FC, Santos RF, Wrong O. Evidence in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* 1953;32:868-78.
33. Verbalis J. Whole-body volume regulation and escape from antidiuresis. *Am J Med.* 2006;119:S21-9.
34. Ecelbarger CA, Nielsen S, Olson BR, Murase T, Baker EA, Knepper MA, et al. Role of renal aquaporins in escape from vasopressin-induced antidiuresis in rat. *J Clin Invest.* 1997;99:1852-63.
35. Decaux G, Unger J, Brimiouille S, Mockel J. Hyponatremia in the syndrome of inappropriate secretion of ADH: rapid correction with urea, sodium chloride, and water restriction therapy. *JAMA.* 1982;247-4:471-4.
36. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Schrier R, Sterns R. Hyponatremia treatment guidelines 2007: expert panel recommendations. *Am J Med.* 2007;120 Suppl 1:S1-21.
37. Hew-Butler T, Ayus JC, Kipps C, Maughan RJ, Mettler S, Meeuwisse WH, et al. Statement of the Second International Exercise-Associated Hyponatremia Consensus Development Conference, New Zealand, 2007. *Clin J Sport Med.* 2008;18: 111-21.
38. Gankam Kengne F, Soupart A, Pochet R, Brion JP, Decaux G. Re-induction of hyponatremia after rapid overcorrection of hyponatremia reduces mortality in rats. *Kidney Int.* 2009;76: 614-21.