

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

Presentación de dos casos.

Dr. Sergio A. Herra Sánchez*

RESUMEN

Se presentan dos casos de pacientes masculinos, el primero con linfoma diseminado en tratamiento con antineoplásicos y el segundo portador de un tumor de células pequeñas de pulmón, también tratado con quimioterapia.

Ambos pacientes desarrollan hiponatremia asintomática, planteándose en ambos casos la posibilidad de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética, causada ya sea por el tumor per se o por el uso de quimioterapia.

En ambos pacientes se descartan otras causas de hiponatremia y se logra demostrar incapacidad para diluir la orina, concluyéndose que efectivamente se trata de un cuadro de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética. Ambos pacientes respondieron adecuadamente a la restricción de líquidos, sin embargo su evolución fue mortal, dada por su patología de fondo.

Se discuten las causas, mecanismos, diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

SUMMARY

We present two males, the first with disseminated lymphoma in treatment with chemotherapy and the second with oat cell tumor of the lung also in treatment with chemotherapy.

Both patients present with asymptomatic hyponatremia, and we think in the possibility of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone, caused by the tumor or by the chemotherapy.

In both patients we try to rule out other causes of hyponatremia and we can demonstrate the incapacity to dilute the urine, we conclude that there are two cases of Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Both patients were treated with water restriction.

We discuss the causes, mechanisms, diagnosis and treatment of this entity.

INTRODUCCION

Desde la descripción original en 1957 por Schwartz y colaboradores (1) de dos pacientes con carcinoma broncogénico invasivo y metastásico, el Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética ha sido asociado con una gran cantidad de patologías. (Cuadro No. 1).

La común alteración en estos pacientes es una secreción continua de Hormona Antidiurética o una sus-

tancia parecida a ella, en presencia de hipotonicidad extracelular (2).

La vasopresina o ADH es sintetizada en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo, almacenada en gránulos y transportada por axones y almacenada en las terminaciones nerviosas de la pars nervosa de la neurohipófisis.

Existen diversos estímulos fisiológicos para la liberación de ADH (4):

- Estímulo adrenérgico, náuseas, vómitos.
- Estímulo de osmorreceptores intracraneanos.

* Residente de Nefrología, Hospital San Juan de Dios, C.C.S.S.

CUADRO No. 1

CAUSAS DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA
ANTIDIURÉTICA.

Tipo	
NEOPLÁSICAS	Tumores broncogénicos (1-9). Tumores del tracto gastro intestinal (Esófago, duodeno, páncreas (9-10). Otros tumores: Suprarrenal, próstata, uretero, timoma, Enf. de Hodgkin (9), Linfoma (4).
SNC	Meningitis (purulentas, virales). Encefalitis. Absceso cerebral. Trauma craneo encefálico, hematoma subdural. Hemorragia subaracnoidea, S. Guillain-Barré Porfiria, Lupus con afectación cerebral.
TORÁXICAS	Tuberculosis, neumonía (9-13). Absceso pulmonar, aspergilosis, asma bronquial aguda, ventilación mecánica prolongada, EPOC con falla respiratoria aguda.
OTROS	Aumento secreción ADH: nicotina, diuréticos, morfina, ciclofosfamida, clofibrato, carbamacepina, antineoplásicos. Aumento de la sensibilidad renal al efecto de ADH: Clorpropamida, indometacina, tolbutamida, acetaminofén. Desconocido: vincristina, amitriptilina. Por efecto anticolinérgico, con aumento de la ingesta de líquidos y de la sed: tioridacina. (4-18).

**STRESS
IDIOPÁTICOS**

- Contracción del volumen extracelular.
- Acetilcolina y Prostaglandina E.
- Fiebre, dolor, ansiedad, hipoglicemia (5).
- Renina - Angiotensina (6).
- Hipoxia, hipercapnia (7).
- Fármacos (8)
- Disminución del pulso carotídeo y del volumen del atrio izquierdo.

Los estímulos más importantes de la ADH son (2-4):

- Aumento de reabsorción tubular distal de sodio, urea y cloruro.
- Se une a receptor específico con activación de adenilciclasa y aumento del AMP cíclico.

En conclusión: Facilita la reabsorción de agua, permitiendo elaborar una orina concentrada al establecer un intersticio medular renal hipertónico.

PRESENTACION DE CASOS

Primer caso:

Masculino que en 1982, a los 34 años, presenta endurecimiento de mejilla izquierda, con posterior abscedación: tumor de antro maxilar izquierdo, cuya biopsia revela Carcinoma Indiferenciado de células pequeñas, además se encuentra bocio multinodular y diabetes mellitus tratada con hipoglicemiantes orales.

En 1983 presenta ictericia obstructiva, con neoplasia de cabeza de páncreas, y neoplasia gástrica multicéntrica, se le realiza colecistoyeyunoanastomosis y resección del tumor, cuya biopsia revela Tumor indiferenciado similar en estómago, antro maxilar y páncreas, concluyéndose que se trata de un linfoma. Se le inicia quimioterapia y radioterapia. Recibe Prednisolona, Metrotexate, Vincristina, Leucoverín y bicarbonato.

En 1985 se mantiene con quimioterapia, Gamma óseo revela hipercaptación en tercio distal de fémur derecho, tercio proximal de tibia derecha y ulna derecha.

En 1986 se detecta hiponatremias de 131, 128, 121 y 126 meq/lit. Función renal, proteínas, cortisol, función tiroidea normales, función hepática normal.

Se plantea posibilidad de Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética. Se realizan pruebas de concentración y dilución urinarias:

PRUEBA DE CONCENTRACION URINARIA (96 horas de privación de agua):

Examen	Plasma	Orina
Sodio	130 meq/lit	86 meq/lit
Potasio	4.8 meq/lit	83 meq/lit
Cloruro	92 meq/lit	67 meq/lit
Osmolaridad	278 mOsm/kg	881 mOsm/kg.

CONCLUSION

Es capaz de concentrar adecuadamente su orina, tras restricción de líquidos.

PRUEBA DE DILUCION URINARIA (carga de 750 cc de agua por vía oral):

Examen	Plasma	Orina
Sodio	127 meq/lit	20 meq/lit
Potasio	4.6 meq/lit	36.3 meq/lit
Osmolaridad	278 mOsm/kg	503 mOsm/mg.

CONCLUSION

Es incapaz de diluir adecuadamente su orina, posterior a una carga de líquidos, excretando menos del 70% del volumen recibido en 5 horas, y con incapacidad de disminuir la osmolaridad de la orina.

Como tratamiento, se manejó con restricción hídrica, llevando su sodio a valores mayores de 130 meq/lit.

Posteriormente el paciente reingresa el 20 de marzo de 1986 por cuadro séptico, falleciendo.

Segundo caso:

Masculino de 66 años, con antecedente de tabaquismo de 1 1/2 paquetes de cigarro al día desde los 10 años. Ingresa el 19 de febrero de 1986 al Hospital San Juan de Dios por cuadro de 3 meses de malestar general, astenia, adinamia, hiporexia, 8 días de tos con expectoración blanquecina, disnea progresiva. Al examen físico como datos positivos se encuentran adenopatía móvil

supraclavicular de 4 por 4 cms, izquierda, crépitos pulmonares abundantes, disminución del murmullo vesicular apical derecho e imagen de condensación paraaórtica izquierda. Se documenta hiponatremia de 123 meq/lit. BRONCOSCOPIA: Se le realiza el 25 de febrero 1986, con carina engrosada con mucosa de bronquio principal izquierdo engrosado, infiltrado en forma concéntrica, con una masa que protruye el bronquio superior irregular, que sangra fácilmente y es sugestiva de malignidad. Biopsia muestra células pequeñas con núcleo denso y citoplasma escaso, con tumor indiferenciado.

Además se documenta obstrucción de vena subclavia izquierda, circulación colateral incipiente. Pruebas de Función respiratoria con defecto obstructivo severo que no mejora con broncodilatadores.

Exámenes muestran función hepática, renal, coagulación normales calcio, fósforo, colesterol, triglicéridos, cortisol normales.

Ante la presencia de hiponatremia e hiposmolaridad plasmática se plantea posibilidad de Síndrome de Secreción Inapropiada de Hormona Antidiurética, por lo que se realizan pruebas de concentración y dilución.

PRUEBA DE CONCENTRACION URINARIA (18 horas de restricción hídrica):

Examen	Plasma	Orina
Sodio	128 meq/lit	90 meq/lit
Potasio	5.1 meq/lit	67.2 meq/lit
Osmolaridad	255 mOsm/kg	762 mOsm/kg.

CONCLUSION

Es capaz de concentrar adecuadamente la orina, con restricción de líquidos.

PRUEBA DE DILUCION URINARIA (Carga de 1000 cc de líquidos).

Examen	Plasma	Orina
Sodio	116 meq/lit	45 meq/lit
Potasio	4.6 meq/lit	75.5 meq/lit
Osmolaridad	243 mOsm/kg	698 mOsm/kg.

CONCLUSION

Es incapaz de diluir adecuadamente la orina, posterior a carga de líquidos, no pudiendo tampoco excretar el 70% del volumen recibido.

Se decide manejo con restricción hídrica, mejorando sus niveles de sodio.

Tiene un nuevo ingreso en abril por proceso flebítico en brazo izquierdo, además dificultad respiratoria importante y bronco-espasmo. Sodio en 130 meq/lt. Se documentan además metástasis óseas en frontal, ambos fémur y húmero derecho. El 10 de abril presenta edema pulmonar, del cual no sale.

DISCUSION

Se ha documentado hiponatremia en 1-2.5% de los pacientes hospitalizados (14).

Ante la presencia de una paciente con hiponatremia se debe descartar:

- 1- Exceso de administración o consumo de líquidos.
- 2- Agentes farmacológicos, especialmente diuréticos, sulfonamidas y antidepressivos.
- 3- Estados edematosos (insuf. cardíaca, cirrosis, s. nefrótico).
- 4- Disminución del volumen extracelular.
- 5- Trastornos endocrinos.
- 6- Síndrome de secreción inapropiada de hormona anti-diurética.

En ambos pacientes no había evidencia clínica de exceso de líquidos, ni pérdida de volumen extracelular. También se descartaron endocrinopatías.

En ambos casos la causa de su secreción inapropiada de hormona anti-diurética pudo estar asociada a su proceso neoplásico de fondo o a la quimioterapia recibida. No hubo evidencia de metástasis al sistema nervioso central como causa de su hiponatremia.

En ambos pacientes se documentó la presencia de hiposmolaridad sérica, hiponatremia, orina inapropiadamente concentrada en relación a la osmolaridad sérica, incapacidad para diluir la orina (no disminuyendo su osmolaridad y no pudiendo excretar al menos el 70% del volumen recibido), mantienen capacidad de concentración urinaria, precia de hipouricemia (ac. úrico menor de 5.8 mg/dl), función renal normal. Todos estos datos son prácticamente diagnósticos de exceso de ADH.

La fisiopatología del síndrome incluye (1-2-9-18).

- Inactivación osmótica de solutos intracelulares.
- Leve retención de agua.
- Inhibición de la secreción del aldosterona (motivo de controversia) dado por aumento de prostaglandinas y disminución de la reabsorción fraccionada de sodio.
- Pérdida de la conservación renal de agua.
- Aumento de la filtración glomerular.
- Aumento de la excreción de ADH o una sustancia similar, en presencia de hipotonicidad extracelular con un líquido extracelular normal o aumentado.

El tratamiento con restricción de líquidos, especialmente en casos de hiponatremia leves, da buen resultado. En casos más severos el uso de soluciones hipertónicas o diversos medicamentos como litio (bloqueador de ADH), fenitoína (bloqueador de ADH), demociclina (causa diabetes insípida), urea (ahorrador de sodio), Manitol (disminuye volumen extracelular), furosemida (que disminuye volumen) han sido usadas en diversos casos. (20-21-22).

El uso de soluciones hipertónicas es muy controversial, y podríamos decir que ante la posibilidad de la mielolisis pontina central asociada a corrección de hiponatremia, especialmente en sujetos alcohólicos, desnutridos o hepatopatas, debemos utilizar dichas soluciones únicamente en aquellos casos de hiponatremia sintomática, con niveles habitualmente por debajo de 115 meq/lt, además dichas soluciones hipertónicas conllevan el riesgo de sobrecarga de volumen. (22-23-24-25-26).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC: A Syndrome of renal sodium loss and Hyponatremia probably Resulting from Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. *American Journal of Medicine* 1957; 23: 529.
- 2.- Cooke CR, Turin MD, Walker LG: The Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH): Pathophysiologic Mechanisms in Solute and Volume Regulation. *Medicine* 1979; 58: 240.
- 3.- Robertson GL, Berl T: Water Metabolism in Brenner BM and Rector FC: *The Kidney*, Saunders, Philadelphia, 1986. p. 390.
- 4.- Friedman AL, Segar WE: Antidiuretic Hormone Excess. *The Journal of Pediatrics* 1979; 94 (4): 521.
- 5.- Baylis PH, Heath DA: Plasma Arginine-Vasopressin Response to Insulin-Induced Hypoglycemia. *Lancet* 1977; II: 428.
- 6.- Bonjour JP, Malvin RC: Stimulation of ADH Release by the Renin-Angiotensin System. *American Journal of Physiology* 1970; 218: 1555.
- 7.- Anderson RJ, Pluss RG, Berns AS, et al: Mechanism of Effect of Hypoxia in Renal Water Function. *Journal of Clinical Investigation* 1978; 62: 769.
- 8.- Miller M, Moses AM: Drug Induced States of Impaired Water Excretion. *Kidney International* 1976; 10: 96.
- 9.- González-Villarion I, De Pablo Dávila F, Sánchez-Sánchez R: Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH. *Revista Clínica Española*, 1979; 155: 1.
- 10.- Marks LS, Nasbeth DO: Inappropriate Vasopressin Secretion and Carcinoma of the Pancreas. *American Journal of Medicine* 1968; 45: 967.
- 11.- Hellman ES, Bartter FC: Abnormal Electrolyte and Water Metabolism in Acute Intermittent Porphyria. *American Journal of Medicine* 1962; 32: 734.

- 12.- Carter NW, Rector FC, Seldin DW: Hyponatremia in Cerebral Disease Resulting from the Inappropriate Secretion of ADH, *The New England Journal of Medicine* 1961; 264: 67.
- 13.- Rosenow EC, Segar WE, Zehn JE: Inappropriate ADH Secretion in Pneumonia, *Mayo Clinic Proceedings* 1972; 47: 169.
- 14.- Anderson RJ: Hospital Associated Hyponatremia, *Kidney International* 1986; 29: 1237.
- 15.- Pettinger WA, Talver L, Ferris TF: Inappropriate secretion of ADH due to Myxedema, *The New England Journal of Medicine* 1965; 272: 362.
- 16.- Skowsky WR, Kikuchi TA: The role of Vasopressin in the Impaired Water Excretion of Myxedema, *The American Journal of Medicine* 1978; 64: 613.
- 17.- Dubovsky SL, Gnabon S, Berl T, Schrier RW: Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone with Exacerbated Psychosis, *Annals of Internal Medicine* 1973; 79: 551.
- 18.- Martínez-Maldonado M: Inappropriate ADH Secretion of Unknown Origin, *Kidney International*, 1980; 17: 554.
- 19.- Narins RG: Therapy of Hyponatremia. Does haste make waste? *The New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1573.
- 20.- Schrier RW: Treatment of Hyponatremia, *The New England Journal of Medicine* 1985; 312: 1121.
- 21.- Ayus JC, Krothapalli RK, Arieff AI: Changing Concepts in Treatment of Severe Symptomatic Hyponatremia, *The American Journal of Medicine*. 1985; 78: 897.
- 22.- Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier RW: Rapid Correction of Hyponatremia in the Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH, An Alternative Treatment to Hypertonic Saline. *Annals of Internal Medicine* 1973; 78: 870.
- 23.- Arieff AI: Hyponatremia, Convulsions, Respiratory Arrest and Permanent Brain Damage After Elective Surgery in Health Women, *The New England Journal of Medicine* 1986; 314: 1529.
- 24.- Sterns RH, Riggs JE, Schochet SJ: Osmotic Demyelination syndrome following correction of Hyponatremia, *The New England Journal of Medicine*. 1986; 314: 1535.
- 25.- Norenberg MD: A hypothesis of osmotic endothelial injury. A pathogenetic mechanism in central pontine myelinolysis. *Archives of Neurology* 1983; 40: 66.
- 26.- Messert B, Orrison WW, Hawkins, Quaglieri Che. Central pontine myelinolysis. Considerations on etiology, diagnosis and treatment. *Neurology* 1979; 29: 147.

AGRADECIMIENTO

Al personal del Laboratorio de Nefrología del Hospital San Juan de Dios, especialmente a la Dra. Marta Sánchez Molina por la determinación de las osmolaridades.