Medicina Clínica 159 (2022) 139–146

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Revisión

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

Esteban Poch[a,b,c,*], Alicia Molina[a] y Gastón Piñeiro[a]

[a] *Servicio de Nefrología y Trasplante Renal, Hospital Clínic, Barcelona, España*
[b] *IDIBAPS*
[c] *Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 5 de octubre de 2021
Aceptado el 17 de febrero de 2022
On-line el 31 de mayo de 2022

Palabras clave:
Hiponatremia
Sodio
Hormona antidiurética
Vaptanes
Vasopresina

RESUMEN

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en pacientes hospitalizados y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), la causa más frecuente de hiponatremia con volumen extracelular clínicamente normal. Se trata de un trastorno de la regulación del agua corporal que obedece a diferentes causas, entre las que destacan las neoplasias, las enfermedades pulmonares, los trastornos del sistema nervioso central y diversos fármacos. Como en cualquier hiponatremia, es importante un conocimiento fisiológico de la regulación del agua y del sodio corporal y aplicar unos criterios diagnósticos precisos de cara a un tratamiento eficaz. Los datos disponibles hasta el momento demuestran que el diagnóstico clínico de SIADH realizado por profesionales no se sustenta sobre los criterios establecidos por expertos y esta carencia probablemente impacta en los resultados terapéuticos. La base del tratamiento del SIADH es corregir su causa, la restricción hídrica con el aporte de solutos (cloruro sódico) y el uso de vaptanes en caso de falta de respuesta a las medidas anteriores.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion

Keywords:
Hyponatremia
Sodium
Antidiuretic hormone
Vaptans
Vasopressin

ABSTRACT

Hyponatremia is the most frequent electrolytic disorder in hospitalized patients, and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), the most frequent cause of hiponatremia with clinically normal extracellular volume. It consists of a disorder of the regulation of body water that obeys to different causes, mainly cancer, pulmonary illnesses, disorders of the central nervous system and diverse drugs. As in any hiponatremia it a physiological knowledge of the regulation of body water and sodium is essential as well as the application of precise diagnostic criteria in order to manage the problem with an effective treatment. The available data until the moment show that the clinical diagnosis of SIADH made by professionals is mainly not supported on the established criteria drawn by experts and this lack of accuracy probably hits in the therapeutic result. The basis of the treatment of the SIADH is to correct its cause, water restriction, solutes (sodium chloride) and the use of vaptans in case of failure of the previous measures.

© 2022 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Definición y patogenia

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) es un trastorno de la regulación en la excreción renal de agua libre. Está causado por la incapacidad de suprimir la secreción de hormona antidiurética (ADH), aunque no siempre se asocia a una secreción aumentada de dicha hormona, por lo que también se ha dado en llamar síndrome de antidiuresis inapropiada (ver más abajo).

En condiciones normales la ADH, también conocida como vasopresina, regula la excreción variable de agua del riñón. Se sintetiza en el hipotálamo y se libera desde la hipófisis posterior al torrente circulatorio. Existen diversos receptores para la ADH. Los receptores V_1 se encuentran localizados sobre todo en la fibra muscular lisa

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: epoch@clinic.cat (E. Poch).

https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.02.015
0025-7753/© 2022 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

vascular y son responsables de la acción vasoconstrictora (acción no osmótica). Por otro lado, los receptores V_2 se encuentran localizados principalmente en el túbulo colector renal y son los mediadores de la acción osmótica de la ADH. Al ser activados, son responsables de la inserción del canal aquaporina 2 en la membrana apical de túbulo colector, lo que permite la reabsorción de agua libre. Así, la ADH desempeña un papel fundamental en la regulación del agua corporal y, por ende, de la osmolalidad plasmática. Cuando la osmolalidad plasmática (determinada en su mayor parte por el sodio plasmático) aumenta por encima de 284 mOsm/kg, se estimula la ADH para concentrar la orina (aumentar la osmolalidad en orina), evitar la pérdida de agua corporal y, así, devolver la omolalidad plasmática a su nivel normal. Por el contrario, una osmolalidad por debajo de 275 mOsm/kg, que refleja un plasma diluido, debería, en condiciones normales, suprimir completamente la secreción de ADH[1].

El SIADH debe sospecharse en todo paciente con una hiponatremia hipoosmótica (osmolalidad plasmática baja) y una osmolalidad en orina >100 mOsm/kg. Esta osmolalidad en orina refleja la acción de la ADH, que es inadecuada en este caso, ya que tendría que estar suprimida por el estado de hipoosmolalidad plasmática. Se ha considerado el SIADH un trastorno exclusivo del agua plasmática, con expansión del volumen extracelular e hiponatremia por dilución. No obstante, la expansión transitoria de volemia que produce promueve la excreción urinaria de sodio, fénomeno conocido como desalinización. Este proceso favorece la normalización de la volemia, pero, por otro lado, empeora la hiponatremia. Aunque en el SIADH existe un aumento de la volemia, los pacientes no suelen presentar edemas, porque el sodio corporal total está normal o bajo, el aumento de la volemia no suele superar los 4 L y, por último, el aumento de agua corporal total se concentra en el espacio intracelular. La expansión de la volemia no es ilimitada, ya que tendría consecuencias clínicas catastróficas, y deja de producirse a un cierto nivel debido a lo que se conoce como escape del efecto de la ADH, que parece estar mediado por una reducción de la expresión de los canales aquaporina 2 en el túbulo colector[2].

Evaluación clínica y criterios diagnósticos

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica, ya que ocurre en entre el 15 y el 30% de los pacientes hospitalizados[3]. Además, se asocia a una elevada morbimortalidad en diferentes contextos clínicos[4]. Por ello, el clínico debe estar familiarizado en la detección y el manejo de este trastorno. Cuando se detecta un sodio plasmático por debajo de 135 mmol/L y la causa no es obvia, la medida de la osmolalidad es muy útil (fig. 1). En caso de encontrarse elevada, se debe descartar la presencia de osmoles activos en plasma, como glucosa en exceso, manitol o cantidades elevadas de contraste, que causan hiponatremia por traslocación. Si la osmolalidad plasmática es normal, debe descartarse la pseudohiponatremia, que es producida principalmente por un exceso de triglicéridos en plasma, que reducen el agua plasmática, porque afectará a la medida cuando el método de laboratorio incluya la dilución de la muestra. No tiene lugar si el laboratorio mide el sodio de forma directa con electrodos sensibles a los iones. Otra causa de pseudohiponatremia es la acumulación de gammaglobulinas (son catiónicas) en el caso de paraproteínas o la administración de grandes cantidades de gammaglobulinas (2 g/kg en 2-5 días)[5,6].

Una osmolalidad efectiva en plasma reducida define la hiponatremia verdadera. La osmolalidad plasmática efectiva se obtiene de restar a la osmolalidad medida la concentración de nitrógeno ureico en mmol/L o la misma dividida por 2,8 si está expresada en mg/dL. En este caso, la medida de la osmolalidad urinaria nos ayudará a identificar la polidipsia primaria o la baja ingesta de solutos cuando esta es inferior a 100 mOsm/kg. Una hiponatremia verdadera con una osmolalidad en orina por encima de 100 puede responder a diversas causas. En este caso, un sodio bajo en orina reciente nos identifica la depleción de volumen de origen extraterrenal y los estados edematosos con disminución del volumen arterial eficaz. Un sodio en orina por encima de 20 o 30 mEq/L descarta de forma razonable la depleción de volumen de origen extrarrenal y, si se descarta el uso de diuréticos o la insuficiencia renal y el paciente se encuentra normovolémico, el diagnóstico más probable es el de SIADH. La presencia de hipovolemia con un sodio en orina elevado debe hacer sospechar una pérdida renal de agua y sal, ya sea por un déficit de aldosterona, por resistencia a dicha aldosterona o por una nefropatía perdedora de sal.

El diagnóstico de SIADH es de exclusión, pero se deben cumplir una serie de criterios que, en la actualidad, siguen siendo los originales descritos por Schwartz y Bartter en la publicación de los primeros casos, reeditada en Schwartz et al.[7]. Los criterios más importantes son la osmolalidad en orina >100 mOsm/kg y la presencia de euvolemia clínica[8] (tabla 1). Esta osmolalidad en orina es un marcador subrogado de niveles elevados de ADH, que en un paciente hiponatrémico y normovolémico es del todo inadecuado. En los estados hipovolémicos, la activación de la ADH es apropiada y en los estados hipervolémicos esta hormona forma parte de la activación neurohumoral propia de estos cuadros. Por ello, los niveles de ADH no son imprescindibles para el diagnóstico, dado que una osmolalidad en orina >100 mOsm/kg ya indica un exceso circulante.

La copeptina, un precursor de la ADH, se ha postulado como una herramienta útil en el diagnóstico de los trastornos del agua como marcador de la ADH, ya que refleja bien los niveles esta hormona, tiene una estabilidad molecular mayor que la ADH y es más fácil y fiable de medir. No obstante, su valor en el diagnóstico de los estados hipoosmolares, como el SIADH, es bajo, ya que los niveles suelen ser erráticos[9]. Parece que su utilidad es mucho mayor en el diagnóstico de la diabetes insípida nefrogénica[9].

Dado que, en ocasiones, es difícil discernir entre euvolemia clínica e hipovolemia por la escasa sensibilidad de la exploración física en la evaluación de una hiponatremia[10], los datos de laboratorio son un apoyo útil pero no diagnósticos en sí mismos. Aunque un sodio en orina ≤30 mEq/L identifica a la mayoría de los pacientes que responderán a suero salino por estar deplecionados, en ocasiones puede ser mayor de 30 en estos pacientes. En estos casos, una fracción de excreción (FE, proporción excretada respecto a la filtrada) de sodio (FENa) <0,5% identifica a todos los pacientes deplecionados de volumen. Por el contrario, una FENa > 1% apoya la euvolemia y, por ende, el SIADH, aunque existe cierto solapamiento[6]. Al existir en el SIADH una expansión de la volemia, al menos en los primeros días, antes de ser «compensada» por la desalinización, existe un aumento en la FE de urea y ácido úrico, por lo que encontraremos concentraciones bajas de ácido úrico y de BUN (aunque esto es más típico que frecuente o constante). Por ello, vale la pena insistir en que los datos de laboratorio adicionales solo sirven como apoyo a los criterios fundamentales. En cuanto a la sobrecarga oral, no se suele urtilizar en la práctica clínica debido al peligro potencial de empeorar la hiponatremia.

Para complicar un poco las cosas, un paciente con SIADH, sobre todo en casos crónicos y graves, puede presentarse como deplecionado de sal y, por ello, no presentar las características diagnósticas en un inicio[6]. Además, un paciente con SIADH puede tener un Na en orina bajo si está en dieta muy hiposódica.

Cuando existan dudas sobre el estado hipovolémico o euvolémico de un paciente, se puede probar la perfusión de suero salino isotónico a razón de 2 L en 24 o 48 h, siempre que el paciente lo pueda tolerar, y analizar la respuesta (Na sérico y FENa)[5,6,8]. En los pacientes con depleción salina, incluido el síndrome de pierde sal cerebral (CSW, de *cerebral salt wasting,* ver más abajo) se elevará el sodio sérico con un aumento mínimo de la FENa (menor de 0,5), ya

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

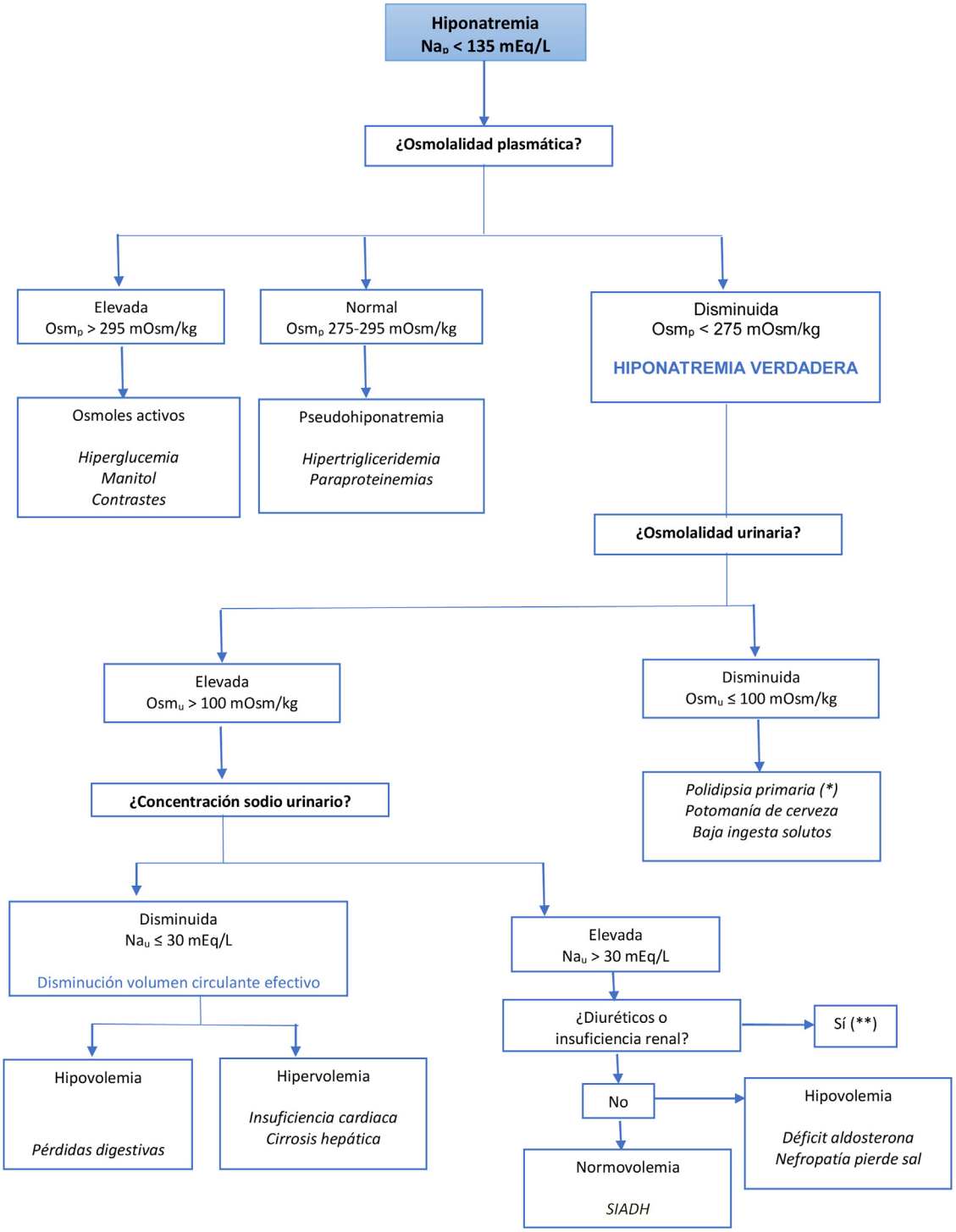


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de hiponatremia
* En la polidipsia primaria la ingesta de agua sobrepasa la capacidad de eliminación renal de agua. Se produce una inhibición de la ADH, por lo que la osmolalidad urinaria es muy baja.
** En la enfermedad renal crónica se produce inicialmente una incapacidad para concentrar la orina (se pierde Na) y, en fases avanzadas, dificultad para la dilución.
Na_p: sodio plasmático o sérico; Na_u: sodio urinario; Osm_p: osmolalidad plasmática; Osm_u: osmolalidad urinaria.

que estos pacientes suelen conservar ávidamente todo el sodio que se les administra. Por el contrario, en los pacientes con SIADH, la respuesta del sodio sérico es variable, pero de forma típica aumentan la FENa en más del 0,5%, ya que suelen estar en balance de sodio y excretan prácticamente toda la sal que reciben. Esto tiene una importancia crítica, ya que, en los pacientes con SIADH, la administración de suero salino isotónico puede empeorar la hiponatremia y tener consecuencias clínicas adversas. En este sentido, la osmolalidad urinaria es básica para predecir la respuesta al suero salino en un paciente con sospecha de SIADH. Si es cercana a 300 mOsm/kg, es probable que el sodio sérico aumente algo o que no se modifique y el paciente excrete la sal administrada (308 mOsm en un litro de suero salino isotónico) en un volumen de orina similar al administrado. Sin embargo, si la osmolalidad urinaria es superior

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Tabla 1
Criterios diagnósticos del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Criterios	
Mayores	Sodio plasmático < 135 mEq/L Sodio en orina > 30 mEq/L con dieta normosódica Osmolalidad plasmática efectiva (sin urea) < 275 mOsm/kg Osmolalidad en orina > 100 mOsm/kg Euvolemia clínica (sin signos de hipervolemia ni de hipovolemia) Ausencia de tratamiento con diuréticos Ausencia de insuficiencia suprarrenal o hipotiroidismo
Accesorios	Uricemia < 4 mg/dL, FE úrico >12% BUN < 10 mg/dL FENa > 1%; FEUrea > 55% Fracaso en corregir la hiponatremia con perfusión de suero salino isotónico (0,9%) Corrección de la hiponatremia cos restricción hídrica Test de sobrecarga hídrica patológico. Excreción < 90% de una sobrecarga de 20 mL/kg de agua en 4 h o bien dilución inadecuada de orina (Osm < 100 mOsm/kg) Nivel de ADH elevado a pesar de la hipotonicidad y la euvolemia

ADH: hormona antidiurética; BUN: nitrógeno ureico en sangre; FE: fracción de excreción; mOsm: miliosmoles.

a 500 mOsm/kg, los 308 mOsm de sal administrados se eliminarán en 600 mL de orina, con una retención de 400 mL de agua libre debido a la acción de la ADH y, por lo tanto, con un empeoramiento de la hiponatremia. Así, el test de suero salino no se debería realizar si se sospecha un SIADH y la osmolalidad en orina es superior a 500 mOsm/kg[5].

Entre los criterios diagnósticos, se establece que se deben descartar, mediante determinaciones hormonales, los casos de hiponatremia asociada a déficit de glucocorticoides y al hipotiroidismo grave[11], ya que pueden producir hiponatremia euvolémica clínica y bioquímicamente indistinguibles del SIADH.

A pesar de que el SIADH es la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica, la realidad clínica es que no está bien diagnosticado en la mayoría de los casos. Así, en un registro internacional que incluía a 1.524 pacientes con hiponatremia euvolémica, se detectó que, de los pacientes con el diagnóstico de SIADH adjudicado por el clínico, solo el 47% tenía determinados los criterios originales de Schwartz y Bartter (osmolalidad sérica y de orina, sodio en orina), mientras que el 21% tenía, además, las determinaciones hormonales de TSH y cortisol. Lo más sorprendente fue que el 11% de los casos con el diagnóstico clínico de SIADH no tenían ni un solo test realizado[12]. Por ello, existe mucho margen de mejora en el diagnóstico de este síndrome que, como veremos, es fundamental para un correcto tratamiento de la hiponatremia.

Etiología

El SIADH es una manifestación clínica de una gran variedad de trastornos y fármacos, y constituye la causa más frecuente de hiponatremia euvolémica en la práctica hospitalaria. Las causas más frecuentes de SIADH son los tumores, las enfermedades del sistema nervioso central, la enfermedades pulmonares y los fármacos (tabla 2).

Entre las neoplasias causantes de SIADH se encuentra, como más frecuente, el carcinoma pulmonar de células pequeñas. El SIADH es la causa más común de hiponatremia en los pacientes oncológicos: se estima que supone alrededor de un 30% de todas las causas. La relación entre cáncer en diversos órganos y SIADH es tan robusta que cualquier paciente con hiponatremia por SIADH y algún síntoma o signo sospechoso, como la pérdida de peso, debe inducir a la búsqueda de una neoplasia subyacente. La hiponatremia impacta en la morbimortalidad de los pacientes oncológicos, como ocurre

Tabla 2
Causas más frecuentes del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)

Tumores	Carcinomas: pulmón (sobre todo microcítico), orofaringe, gastrointestinal, genitourinario Linfomas y sarcomas
Alteraciones pulmonares	Infecciones, sobre todo *Legionella, Mycoplasma,* tuberculosis, abscesos EPOC, asma Fibrosis quística Ventilación mecánica no invasiva Vasculitis
Alteraciones del sistema nervioso central	Infecciones: encefalitis, mielitis, absceso Hemorragias y masas: HSA, TCE, LOE Alteraciones neurológicas: síndrome de Guillain-Barré, esclerosis múltiple Vasculitis
Fármacos y tóxicos	Estimulan la liberación de ADH: Antidepresivos: ISRS, ADT, IMAO Antipsicóticos: fenotiazinas, haloperidol Antiepilépticos: carbamazepina, levetiracetam, valproato AINE Opiáceos Agentes citotóxicos: vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino Nicotina 3,4, metilenodioximetanfetaminas Opiáceos Potencian el efecto antidiurético de la ADH: vasopresina, oxitocina, carbamazepina, lamotrigina, clopropamida, tolbutamida Inhibidores de la síntesis de prostaglandinas Producen un reset de la osmorregulación de la ADH Venlafaxina Carbamazepina
Miscelánea	VIH Postoperatorio Dolor, náuseas y vómitos Ejercicio prolongado Idiopática

No se incluyen los diuréticos, al ser criterio de exclusión para el diagnóstico de SIADH. No obstante, dada la elevada incidencia de hiponatemia por diuréticos, se comenta brevemente en el texto.
ADH: hormona antidiurética; ADT: antidepresivos tricíclicos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HSA: hemorragia subaracnoidea; IMAO: inhibidores de la monoaminaoxidasa; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LOE: lesiones ocupantes de espacio; TCE: traumatismo craneoencefálico; VIH: infección por el virus de la immunodeficiencia humana.

en la población general. Así, en un estudio realizado en población oncológica, los pacientes con hiponatremia presentaron una mortalidad del 19,5% frente al 6,3% en los pacientes normonatrémicos[13]. También la hiponatremia tiene un valor predictivo sobre la respuesta al tratamiento o la evolución del paciente. En un estudio de cohorte de 120 pacientes afectos de carcinoma renal avanzado, se evaluaba la posibilidad del uso de la hiponatremia como factor predictivo independiente y fue estadísticamente significativa en su cohorte de pacientes[14]. En el caso de producción ectópica de ADH, el tratamiento de elección es el de la enfermedad neoplásica. Así, en respuesta a la quimioterapia, la hiponatremia se suele corregir tras una mediana de 4 semanas[15].

La enfermedad del sistema nervioso central es una causa relativamente frecuente de SIADH, sobre todo, los traumatismos craneoencefálicos, las hemorragias, los tumores y la cirugía esfenoidal. El 35% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea presentan hiponatremia durante la primera semana, el 70% de los cuales corresponden a SIADH[16]. En el caso de la cirugía pituitaria transesfenoidal, la incidencia puede ir del 25 al 35%[17].

La enfermedad del sistema nervioso central puede ser causa de SIADH, pero también de CSW, también llamado de pérdida renal de Na (*renal salt wasting*), ya que puede presentarse como complicación de procesos del sistema nervioso central y fuera de él. El CSW

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

tiene una fisiopatología no aclarada del todo y se manifiesta como hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria alta y natriuresis excesiva, que favorece la depleción de volumen. Su diagnóstico diferencial con el SIADH es complejo, ya que ambos cuadros se presentan inicialmente con hiponatremia euvolémica. No obstante estar bien descrito, parece ser que la incidencia de CSW en pacientes neurocríticos con hiponatremia es bastante residual: del 5% frente a más del 60% de SIADH[18]. Además, en un porcentaje pequeño de pacientes (3%) el CSW puede coexistir con un SIADH. Hay que tener en cuenta que la habitual perfusión de soluciones salinas para prevenir el edema cerebral y el vasoespasmo en pacientes neurocríticos provoca un aumento de la natriuresis y de la diuresis, que no deben ser confundidas con el CSW. La ausencia de depleción de volumen, en este caso, descarta el CSW.

En cuanto a las enfermedades respiratorias, la hiponatremia puede presentarse en torno al 10% de los casos con neumonía adquirida en la comunidad y es un factor de morbimortalidad y de mayor estancia hospitalaria[19]. Virtualmente cualquier infección pulmonar, ya sea bacteriana, vírica o fúngica, se ha asociado a hiponatremia atribuible a SIADH. Más recientemente se ha asociado a infección pulmonar producida por SARS-CoV-2[20].

Por último, los fármacos son una causa relativamente frecuente de hiponatremia. Es probable que los diuréticos constituyan la causa más frecuente de hiponatremia por fármacos, con una incidencia estimada del 11%[21]. Los principales causantes de hiponatremia son las tiazidas[22] y se deben descartar como causa antes de diagnosticar al paciente de SIADH, debido a que la clínica y la bioquímica suelen ser indistinguibles: los pacientes con hiponatremia por tiazidas suelen estar euvolémicos debido a una ganancia de agua, ya sea por ingesta o por un efecto del fármaco sobre el túbulo colector[22].

A diferencia de los diuréticos, el resto de los fármacos pueden producir hiponatremia por SIADH, ya que afectan solo a la homeostasis del agua y no del sodio. Como se describe en la tabla 2, los mecanismos incluyen un aumento de la producción de ADH por el hipotálamo, una potenciación del efecto de la ADH en el túbulo colector y, por último, un reajuste de la osmorregulación por el cual baja el umbral de osmolalidad para el estímulo de la ADH. En el primer grupo, destacan los antidepresivos y los antipsicóticos. Entre los antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los más implicados. La incidencia de hiponatremia, generalmente por SIADH, es variable según los estudios, puede ir del 0,5 al 32%, suele producirse después de pocas semanas de iniciado el tratamiento y suele corregirse unas 2 semanas después de la retirada del fármaco[23]. En cuanto a los antipsicóticos, la situación es más compleja, debido a la frecuente asociación de SIADH con polidipsia primaria y con ingesta abundante de agua por la sensación de sequedad de boca que dan estos fármacos. Los antiepilépticos son otra clase de fármacos asociados a hiponatremia, sobre todo la carbamacepina y, más recientemente, la lamotrigina, esta a través de una sensibilización del túbulo renal a la ADH[24]. La edad avanzada y la toma conjunta de otros fármacos inductores de hiponatremia, como los diuréticos, son factores de riesgo.

De los fármacos antineoplásicos, los alcaloides de la vinca (vincristina más que vinblastina) se han descrito asociados a hiponatremia. Los compuestos de platino (más cisplatino que carboplatino) también se asocian a hiponatremia[25,26]. El mecanismo implica un aumento de la secreción de ADH, aunque en el caso de los compuestos de platino hay que añadir su efecto tóxico sobre el túbulo renal que, con frecuencia, ocasiona hipomagnesemia, hipocalcemia e hipopotasemia. La incidencia de hiponatremia secundaria a cisplatino puede llegar hasta el 43%[26]. La ciclofosfamida, sobre todo a dosis elevadas por vía intravenosa, puede producir hiponatremias graves por la potenciación del efecto renal de la ADH y, probablemente, un aumento de la síntesis, todo ello agravado por la hidratación intensiva aplicada a estos pacientes para prevenir la cistitis hemorrágica[26]. Suele aparecer a las pocas horas de administrado el fármaco y suele remitir a las 24-48 h.

Tratamiento de la hiponatremia por el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética

En general, el tratamiento de la hiponatremia dependerá, sobre todo, de la causa y de la clínica acompañante. Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia no son específicas y dependenderán de la rapidez de instauración y de la magnitud de descenso de las cifras de sodio sérico. Las manifestaciones neurológicas son el reflejo de la formación de edema cerebral y comprenden desde cefalea, náuseas, vómitos e inestabilidad en la marcha, hasta convulsiones, coma y muerte por enclavamiento[8]. El edema intracelular es un reflejo de la hipoosmolalidad plasmática y, ante esta situación, las células se adaptan expulsando osmoles, primero inorgánicos, sobre todo potasio y después inorgánicos como el mio-inositol; este proceso suele tardar unas 48 h hasta equilibrar la osmolalidad intracelular a la hipoosmolalidad plasmática y aliviar así el edema celular[27,28]. Debido a esta adaptación, se considera hiponatremia aguda aquella que se ha instaurado dentro de las 48 h previas y crónica aquella de más de 48 h de evolución. Esta consideración es crítica en el momento de decidir el ritmo de corrección de una hiponatremia[29].

Una corrección demasiado rápida de una hiponatremia crónica que sobrepase la capacidad de los astrocitos de recuperar sus osmolitos puede producir lo que se conoce como desmielinización osmótica, mielinolisis pontina y extrapontina o síndrome de desmielinización osmótica (SDO)[29-31]. La presentación clínica del síndrome suele seguir a una mejoría inicial de la clínica de hiponatremia, para a los pocos días desarrollar nuevas focalidades neurológicas, sobre todo motoras, que, a menudo, son irreversibles y cuyas lesiones en la sustancia blanca pueden ser detectadas a los pocos días o semanas por resonancia magnética[31]. El riesgo de desarrollar SDO es variable; se han descrito como factores de riesgo una concentración sérica de sodio $\leq$ 105 mmol/L, la coexistencia de hipopotasemia y una serie de comorbilidades no cuantificadas, como el alcoholismo, la malnutrición y la hepatopatía avanzada[29]. Por el contrario, la probabilidad de SDO es muy baja en pacientes con una hiponatremia documentada de menos de 24 h de evolución o con una natremia superior o igual a 120 mmol/L. A mediados de la década pasada salieron a la luz diversas guías clínicas multidisciplinares sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia[29,32,33]. En ellas se hace hincapié en que el incremento máximo de sodio sérico en las primeras 24 h (10-12 mmol/L) y 48 h (18 mmol/L) son límites, y no objetivos. Así, el objetivo del tratamiento de la hiponatremia aguda grave es aliviar el edema cerebral y reducir los síntomas, lo que se suele conseguir con un aumento de la natremia unos 4-5 mmol/L, estableciendo así los objetivos de tratamiento en las primeras 24 h en un incremento de 4-8 mmol/L en sujetos con riesgo bajo de SDO y de 4-6 mmol/L en sujetos con riesgo alto[29].

La hiponatremia sintomática se trata con la infusión de suero salino hipertónico al 3% (513 mmol/L). La administración de suero hipertónico se hace mediante bolo de 100 mL en 10 min, que se puede repetir 2 veces más, o mediante infusión continua a razón de 0,5 a 2 ml/kg por hora, según la gravedad[29,32,34]. Opcionalmente se añade furosemida (20-40 mg) para tratar la hipervolemia o prevenirla. Existen diversas fórmulas para estimar el incremento esperado de natremia con la infusión, pero la más utilizada es la de Verbalis, que estima que una infusión, por ejemplo de 1 ml/kg a la hora incrementará la natremia en 1 mmol/L en una hora[8]. En general, estas fórmulas no toman en cuenta cambios en la ADH ni en el volumen, ni las pérdidas y ganancias extras de sodio. Por ello, una perfusión continua requiere de un seguimiento y una monitorización estrecha, con controles de natremia cada 2 h para ajustar el ritmo (para más detalles, ver Runkle et al.[34]).

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

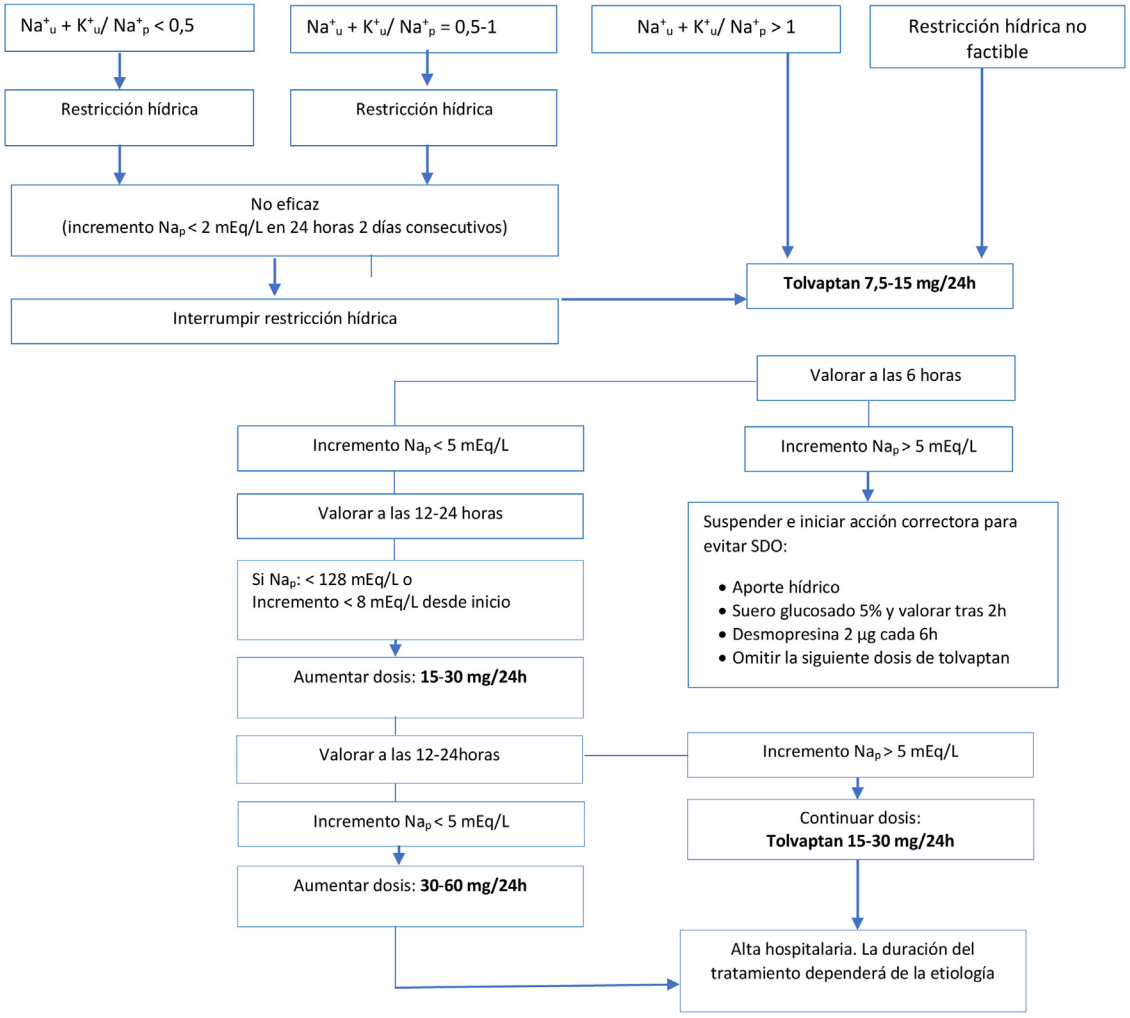


Figura 2. Algoritmo de corrección de la hiponatremia con uso de tolvaptan en contexto de SIADH.
K_u: potasio urinario; Na_p: sodio plasmático o sérico; Na_u: sodio urinario.

Diversos estudios retrospectivos han demostrado que la sobrecorrección con la administración de suero hipertónico es relativamente frecuente: puede llegar al 41%[35-37]; no obstante, las complicaciones graves, como el SDO, no llegan al 1%. Los principales factores de riesgo de sobrecorrección fueron ser mujer joven, tener trastornos psiquiátricos (esquizofrenia), un índice de Charlson más bajo, unas cifras de natremia iniciales más bajas y un sodio en orina menor a 30 mmol/L[35]. Esto refleja que, en ocasiones, un mal diagnóstico nos puede llevar a una situación de sobrecorrección, como puede ser la no identificación de una potomanía o de una depleción de volumen, un fármaco causal que ha dejado de tener efecto, una hipopotasemia o la instauración rápida de una diuresis acuosa.

En el caso de que se produzca una sobrecorreción de la natremia por encima de las cifras recomendadas, deberemos bajar la natremia con suero glucosado al 5% (6 ml/kg por hora durante 2 h con control de natremia) con la administración de desmopresina (1-2 µg por vía subcutánea o intravenosa cada 6-8 h) o sin ella[29,34].

El tratamiento de una hiponatremia crónica o una hiponatremia asintomática o *pauci* sintomática no se debe hacer con suero hipertónico. Si no conocemos el tiempo de instauración de la hiponatremia, es muy recomendable tratarla como si fuera crónica. Siempre se ha de dirigir el tratamiento a la causa que ha producido la hiponatremia, como es la corrección de un hipocortisolismo o un hipotiroidismo. En el caso del SIADH, la base del tratamiento es la restricción hídrica, bien entendido que debe incluir no solo la restricción del agua, sino de todos los líquidos por vía oral y los fluidos intravenosos. En general, el volumen de la ingesta de líquidos aceptado sería 500 mL por debajo de la diuresis diaria. El efecto de la restricción hídrica sobre la natremia es lento, de manera que suele tardar al menos 48 h y dependerá de la capacidad de excretar agua libre de electrólitos. Esta capacidad se puede estimar mediante la fórmula de Furst o el cociente entre la suma de Na^+ y K^+ en orina y el Na^+ plasmático[38]. Hay que indicar que si es ≤0,5, la diuresis será acuosa y, por lo tanto, la restricción se reflejará en un aumento de la natremia, pero que si es ≥1, no existirá capacidad de excretar agua libre y, por lo tanto, la restricción hídrica será ineficaz[29,34].

Factores predictores establecidos de fracaso en la restricción hídrica son una osmolalidad en orina >500 mOsm/kg, una diuresis inferior a 1,5 L al día y el incremento de natremia de menos de 2 mmol/L tras 24 h de restricción de líquidos a menos de un litro al día. En el caso de que la osmolalidad urinaria sea superior a 350 mOsm/kg, se pueden añadir 20-40 mg/d de furosemida por vía oral por su efecto limitador de la dilución urinaria[34]. Un estudio prospectivo reciente demuestra que de una cohorte de 183 pacientes con diagnóstico de SIADH, el 59% tenía un criterio de no respuesta a la restricción hídrica, el 37% 2 criterios y el 3%, 3 criterios. Esto enfatiza que la medida principal recomendada por las guías tiene una probabilidad *a priori* muy alta de fracaso primario[39].

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

Además, el volumen de la diuresis depende de la cantidad de osmoles que el riñón se ve obligado a excretar. Por ello, se recomienda un aporte alto de osmoles, bien en forma de cloruro sódico (2 g/8 h), si no existe contraindicación, con dieta rica en proteínas o urea (15-60 g/día). El uso de urea oral ha sido controvertido, ya que en un principio fue propuesta por un reducido grupo de investigadores[40,41] y finalmente recogida en las guías europeas como segunda opción después de la restricción hídrica[32], aspecto no contemplado en las guías estadounidenses[29]. La urea induce una diuresis osmótica, lo que incrementa la excreción de agua libre. Aunque no elimina el riesgo de sobrecorrección ni de hipernatremia, parece que *a priori* debería producir menos lesión cerebral, como se ha visto en animales de experimentación[42], y por la conocida protección que confiere la insuficiencia renal (uremia) frente a las consecuencias cerebrales de la sobrecorrección.

El tratamiento farmacológico del SIADH aprobado por las diferentes agencias de medicamentos es tolvaptan, un antagonista de los receptores V_2 de la ADH y, por lo tanto, bloqueador de la reabsorción de agua en el túbulo colector, que actúa sobre la diana de la fisioenfermedad del SIADH. En los estudios pivotales SALT se demostró que tolvaptan era eficaz en corregir la natremia frente a placebo en la hiponatremia hipervolémica y euvolémica, con capacidad de mantener el sodio corregido a largo plazo, aunque sin modificar la supervivencia[43,44]. No obstante, por su eficacia y su perfil de seguridad, diferentes guías y expertos lo recomiendan como segunda línea en el tratamiento del SIADH, una vez fracasa la restricción hídrica[29,33,34]. Se debe considerar siempre en el paciente sin síntomas graves y con natremias iniciales no inferiores a 120 mmol/L, ya que existe riesgo de sobrecorreción por la inducción de una rápida diuresis acuosa. También por este motivo, debe iniciarse el tratamiento en el contexto de ingreso hospitalario para hacer un seguimiento estrecho.

En la figura 2 se ilustra el algoritmo de tratamiento de la hiponatremia crónica, adaptado de Runkle et al.[34], en el que se pueden seguir de forma secuencial las diferentes opciones según el resultado de los electrólitos en orina y la respuesta secuencial a las diferentes maniobras. El esquema es orientativo, ya que se deben tener en cuenta las características del paciente y los efectos adversos sobre la nutrición y la calidad de vida que puede ocasionar la restricción hídrica estricta en pacientes susceptibles (oncológicos y ancianos). Si bien en principio la dosis inicial ha sido de 15 mg, muchos clínicos empezaban con dosis menores para evitar la sobrecorrección, hasta que en la actualidad ya disponemos de la presentación de 7,5 mg.

Otro aspecto es que no se debe empezar con tolvaptan justo después de acabar una perfusión de hipertónico para evitar la sobrecorrección. Debido a que después de la primera dosis se produce una diuresis acuosa abundante en las primeras horas, se debe insistir en la ingesta de agua abundante según la sed. La sobrecorrección con el uso de vaptanes es variable y puede llegar al 25%, como se ha descrito en una serie pequeña con una natremia inicial media de 120,6 mmol/L[45]. La duración del tratamiento se debe ajustar a la duración prevista del SIADH, ya que en muchos casos este es reversible.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés en relación con este trabajo por declarar.

Bibliografía

1. Verbalis JG. Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab [Internet]. 2003;17:471–503.
2. 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.
3. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Incidence and prevalence of hyponatremia. Am J Med. 2006;119 7 SUPPL. 1:30–5.
4. Wald R, Jaber BL, Price LL, Upadhyay A, Madias NE. Impact of hospital-associated hyponatremia on selected outcomes. Arch Intern Med. 2010;170:294–302.
5. Decaux G. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Semin Nephrol. 2009;29:239–56.
6. Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3:1175–84.
7. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2860–70.
8. David H, Ellison MD, Tomas Berl MD. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med. 2007;356:2064–72.
9. Refardt J, Winzeler B, Christ-Crain M. Copeptin and its role in the diagnosis of diabetes insipidus and the syndrome of inappropriate antidiuresis. Clin Endocrinol (Oxf). 2019;91:22–32.
10. Chung H-M, Kluge R, Schrier RWA. Clinical assessment of extracellular fluid volume in hyponatremia. Am J Med. 1987;83:905–8.
11. Janicic N, Verbalis JG. Evaluation and management of hypo-osmolality in hospitalized patients. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003;32:459–81.
12. Verbalis JG, Greenberg A, Burst V, Haymann JP, Johannsson G, Peri A, et al. Diagnosing and treating the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am J Med. 2016 May 1;129:537.
13. Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: Epidemiology, aetiology and differential diagnosis. Support Care Cancer. 2000;8:192–7.
14. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. Br J Cancer [Internet]. 2010;102:867–72.
15. Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. Lung Cancer. 2006;53:211–5.
16. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. Clin Endocrinol (Oxf). 2006;64:250–4.
17. Dong KK, Kwon WJ. Hyponatremia in patients with neurologic disorders. Electrolyte Blood Press. 2009;7:51–7.
18. 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.
19. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C, et al. Hyponatremia and hospital outcomes among patients with pneumonia: A retrospective cohort study. BMC Pulm Med. 2008;8:1–7.
20. Gheorghe G, Ilie M, Bungau S, Mihaela A, Stoian P, Bacalbasa N, et al. Is there a relationship between COVID-19 and hyponatremia? Med [Internet]. 2021;57:55.
21. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J R Soc Med. 1990;83:704–8.
22. Hix JK, Silver S, Sterns RH. Diuretic-associated hyponatremia. Semin Nephrol. 2011;31:553–66.
23. Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiamont PPG, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: A case-control study. Br J Clin Pharmacol. 2002;53:363–9.
24. Mewasingh L, Aylett S, Kirkham F, Stanhope R. Hyponatraemia associated with lamotrigine in cranial diabetes insipidus. Lancet. 2000;356:656.
25. Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer. 2007;15:1341–7.
26. Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. Support Care Cancer. 1996;4:341–50.
27. Adrogue Horacio JM. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342:1581–9.
28. Ayus JC, Armstrong D, Arieff A. Hyponatremia with hypoxia: Effects on brain adaptation, perfusion, and histology in rodents. Kidney Int. 2006:691319–25.
29. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: Expert panel recommendations. Am J Med. 2013;126 10 SUPPL.1.
30. Sterns RH, Riggs JE. Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med. 1986;314:1535–42.
31. Sterns RH, Cappuccio JD, Silver SM, Cohen EP. Neurologic sequelae after treatment of severe hyponatremia: A multicenter perspective. J Am Soc Nephrol. 1994;4:1522–30.
32. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Nephrol Dial Transplant. 2014;29 Suppl 2:1–39.
33. Grant P, Ayuk J, Bouloux PM, Cohen M, Cranston I, Murray RD, et al. The diagnosis and management of inpatient hyponatraemia and SIADH. Eur J Clin Invest. 2015;45:888–94.
34. Runkle I, Villabona C, Navarro A, Pose A, Formiga F, Tejedor A, et al. European Hyponatremia Network. El tratamiento de la hiponatremia secundaria al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética. Med Clin (Barc). 2013;141:507.
35. George JC, Zafar W, Dan Bucaloiu I, Chang AR. Risk factors and outcomes of rapid correction of severe hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13:984–92.
36. Mohmand HK, Issa D, Ahmad Z, Cappuccio JD, Kouides RW, Sterns RH. Hypertonic saline for hyponatremia: Risk of inadvertent overcorrection. Clin J Am Soc Nephrol. 2007;2:1110–7.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.

37. Geoghegan P, Harrison AM, Thongprayoon C, Kashyap R, Ahmed A, Dong Y, et al. Sodium correction practice and clinical outcomes in profound hyponatremia. Mayo Clin Proc [Internet]. 2015;90:1348–55.
38. Furst H, Hallows KR, Post J, Chen S, Kotzker W, Goldfarb S, et al. The urine/plasma electrolyte ratio: A predictive guide to water restriction. Am J Med Sci. 2000;319:240–4.
39. Cuesta M, Ortolá A, Garrahy A, Pascual ALC, Runkle I, Thompson CJ. Predictors of failure to respond to fluid restriction in SIAD in clinical practice: Time to re-evaluate clinical guidelines? QJM. 2017;110:489–92.
40. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, et al. Successful long-term treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR 121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1:1154–60.
41. Soupart A, Coffernils M, Couturier B, Gankam-Kengne F, Decaux G. Efficacy and tolerance of urea compared with vaptans for long-term treatment of patients with SIADH. Clin J Am Soc Nephrol. 2012;7:742–7.
42. Kengne FG, Couturier BS, Soupart A, Decaux G. Urea minimizes brain complications following rapid correction of chronic hyponatremia compared with vasopressin antagonist or hypertonic saline. Kidney Int [Internet]. 2015;87:323–31.
43. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. N Engl J Med. 2006;355:2099–112.
44. Verbalis JG, Adler S, Schrier RW, Berl T, Zhao Q, Czerwiec FS. Efficacy and safety of oral tolvaptan therapy in patients with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Eur J Endocrinol. 2011;164:725–32.
45. Morris JH, Bohm NM, Nemecek BD, Crawford R, Kelley D, Bhasin B, et al. Rapidity of correction of hyponatremia due to syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following tolvaptan. Am J Kidney Dis [Internet]. 2018;71:772–82. A.

Descargado para Anonymous User (n/a) en National Library of Health and Social Security de ClinicalKey.es por Elsevier en agosto 29, 2022. Para uso personal exclusivamente. No se permiten otros usos sin autorización. Copyright ©2022. Elsevier Inc. Todos los derechos reservados.