

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética y disminución de densidad mineral ósea

Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion and decreased bone mineral density

Jesse Jiménez-Bulnes,* Hugo De Anda-Maldonado,** Gloria Cruz-Sandoval,***
César Andrés Chavero-Flores,+ Anahí Gabriela Guerrero-Reyna,++
Natasha Castro-Lizano,+++ Itzel Nayar Becerra-Alvarado,§ Miriam Fabiola Alcaraz-López,§§
Edsaul Emilio Pérez-Guerrero,§§§ Ana Miriam Saldaña-Cruz||

RESUMEN. El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética se define por la liberación mantenida de hormona antidiurética. Se caracteriza por una hiponatremia hipotónica con una insuficiente dilución urinaria. El tejido óseo es un gran reservorio de iones de sodio, por lo que se puede considerar la posibilidad de que su deficiencia estimule la resorción ósea y así su liberación, con la consecuente pérdida de densidad mineral ósea aumentando el riesgo de fractura.

Palabras clave: SIADH, densidad mineral ósea, sodio, resorción ósea.

* Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, Universidad de Colima, Colima, México.

** Programa tutorías por pares, Hospital «Dr. Juan I Menchaca», Guadalajara, Jalisco.

*** Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, Unidad de Investigación Biomédica 02, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Guadalajara, México.

+ Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud, Unidad Departamento de Salud Pública, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

++ Programa Nacional del Servicio Social, Secretaría de Salud, Departamento de Fisiología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

+++ Departamento de Reumatología, UMAE, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco.

§ Becaria en investigación, Unidad de Investigación Biomédica 02, UMAE, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Doctorado en Farmacología, CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, México.

§§ Departamento de Reumatología, Hospital General Regional Núm. 45, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, México.

§§§ Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco.

|| Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco.

Correspondencia:

Dra. Ana Miriam Saldaña-Cruz

Avenida Aviación No. 4310, San Juan de Ocotán,
CP 45010, Zapopan, Jalisco, México.

E-mail: sunday_mzt@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 24 de Marzo de 2019.

Aceptado: 25 de Mayo de 2019.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

ABSTRACT. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is defined by the constant release of anti-diuretic hormone (ADH). It is characterized by an hypotonic hyponatremia accompanied by an insufficient dilution of urine. Bone tissue is a great reservoir of sodium (Na) ions, which is why it can be considered as a possibility that the lack of Na could lead to a resorption of bone tissue and a consequential release of this ion, therefore leading to a diminished bone mineral density and an increased risk of fracture.

Keywords: SIADH, bone mineral density, sodium, bone resorption.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) se define por la liberación mantenida de hormona antidiurética (ADH) en ausencia de sus estímulos habituales (hiperosmolaridad, hipotensión e hipovolemia).¹

SIADH se caracteriza por una hiponatremia hipotónica con una insuficiente dilución urinaria que no guarda relación con la hipoosmolaridad plasmática existente.² Representa una de las causas más frecuentes de hiponatremia siendo responsable del 22-34% de las hiponatremias hospitalarias.³ La hiponatremia se observa en el 9% de las determinaciones de sodio sérico en las muestras de laboratorio, constituyendo el trastorno hidroelectrolítico más frecuente, tanto en el medio hospitalario como en la comunidad.²

La hiponatremia se define como sodio sérico < 135 mmol/L y se acompaña de hipoosmolaridad plasmática (< 280 mOsm/kg), lo que provoca el paso de agua a las células cerebrales y condiciona la mayoría de sus síntomas.¹ La hiponatremia cobra relevancia clínica en relación con la densidad mineral ósea, ya que el tejido óseo es un gran reservorio de iones de sodio, por lo que se puede considerar la posibilidad de que su deficiencia estimule la reabsorción ósea y así su liberación, con la consecuente pérdida de densidad mineral ósea aumentando el riesgo de fractura.⁴

La hiponatremia severa secundaria a SIADH se asocia con un incremento de la mortalidad tanto a corto como a largo plazo, por lo tanto, se requieren importantes esfuerzos para prevenir y tratar adecuadamente esta entidad.²

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El SIADH es un diagnóstico de exclusión, de etiología muy variada (*Cuadro I*), en el cual es preciso descartar otras situaciones que cursen con disminución de la volemia eficaz. Se requiere demostrar la normalidad del potasio, estado ácido-base, función cardíaca, renal, suprarrenal y tiroidea.³

Entre las causas más frecuentes de SIADH se encuentran algunos fármacos antidepresivos, antihipertensivos y antibióticos (*Cuadro I*),³ por lo que se considera que este síndrome va en incremento dado el uso cada vez mayor de estos fármacos.⁵

El mecanismo de producción del SIADH por fármacos no es del todo conocido y muchos parecen trabajar a través de una combinación de mecanismos, todos ellos confluyen en la disminución en la presión osmótica de los líquidos. Se han descrito mecanismos de interacción de los fármacos previamente mencionados con ADH a nivel de los receptores renales V2 (receptor vasopresina), efecto directo en las células tubulares renales influenciando la excreción de sodio y agua,⁶ síntesis de vasopresina, aumento de la producción hipotalámica de ADH o el incremento del efecto de la vasopresina.³

Existe un particular interés en torno a los inhibidores selectivos de la recepción de serotonina (ISRS). Los antidepresivos son fármacos prescritos con gran frecuencia, los ISRS son los fármacos de primera elección en el tratamiento de las depresiones leves-moderadas y de los trastornos de ansiedad por su fácil manejo, buena tolerancia en general y seguridad en caso de sobredosis.⁵

Se ha descrito mayor riesgo cuando se asocia el uso de ISRS y edad avanzada, sexo femenino y uso concomitante con diuréticos tiazídicos. Bouman y colaboradores en 2013 observaron una alta incidencia de hiponatremia por SIADH en una serie de casos psiquiátricos de 32 adultos mayores tratados con ISRS.⁷ Por otro lado, Martínez-Cortés M y su equipo describieron en 2013 el caso de una paciente de 57 años de edad, VIH, VHC positivos bajo tratamiento con diurético tiazídico, venlafaxina, citalopram, olanzapina, haloperidol, enalapril y escitalopram.⁸ Puras Rico y colaboradores en 2014 reportaron el caso de un masculino de 88 años de edad tratado con sertralina y diurético tiazídico y posteriormente citalopram,⁵ Arizon y su equipo describieron el caso de una paciente de 87 años de edad tratada con fluvoxamina y paroxetina.⁹

Una importante causa de SIADH son algunos tumores malignos asociados a la producción ectópica de ADH. Otras causas son las infecciones virales y bacterianas tanto neumológicas como sistémicas (*Cuadro I*).³

Fisiología y acción de la vasopresina (ADH)

La vasopresina u hormona antidiurética es una hormona que se produce por neuronas ubicadas en el núcleo supraóptico del hipotálamo, desciende por los axones y es depositada en la pituitaria posterior, donde puede pasar a la circulación sistémica por los capilares cercanos.¹⁰

Sus funciones principales se asocian al control del balance osmótico del cuerpo, regulación de la presión arterial y el correcto funcionamiento de los riñones, afectando su habilidad para reabsorber agua a nivel de los túbulos proximales de la nefrona.¹⁰

Las neuronas que se encuentran en el hipotálamo expresan osmorreceptores, los cuales son capaces de reaccionar contra variaciones diminutas de hasta 2 mOsm/L en la osmolaridad sanguínea.¹⁰ Razón por la que ante un estado de hiperosmolaridad se libera ADH, la cual tendrá

su función en el riñón aumentando la reabsorción de agua.¹⁰

También se ve involucrada en situaciones de hipovolemia. Los barorreceptores de la aurícula izquierda, las carótidas y el seno aórtico estimulan el nervio vago, el cual se encargará de mandar la señal para liberar ADH.¹¹ Su efecto en la reabsorción de agua en el riñón, más su efecto en la contracción arterial (de aquí su nombre vasopresina) en altos niveles logran un control homeostático de la presión arterial y mantienen la perfusión tisular.¹⁰

La vasopresina actúa a través de tres diferentes receptores de proteína G: V1 localizados en su gran mayoría en células de músculo liso activando fosfolipasa C, favoreciendo la liberación de calcio y generando vasoconstricción.¹² Los receptores V2 localizados en células del epitelio del sistema colector tubular renal median la reabsorción de agua a través de adenilciclase y del incremento del adenosín monofosfato cíclico (AMPc), lo que induce fosforilación de acuaporinas y formación de canales apicales de agua, de este modo permiten un equilibrio osmótico entre la orina y el intersticio medular hipertónico.¹³ El efecto neto de este proceso es extraer el agua de la orina hacia los vasos sanguíneos medulares del intersticio, lo cual resulta en una orina concentrada y en una disminución en el volumen urinario.¹¹

La ADH se une a receptores V2 a nivel renal provocando la reabsorción de agua sin reabsorción de sodio. No obstante, un estudio realizado por Peruca y colaboradores demostró que la ADH influye en el movimiento del agua porque afecta tanto el transporte del sodio como la permeabilidad del agua.¹²

Es importante establecer que la acción de la vasopresina en la excreción renal de sodio a través del receptor V2 depende del estado de hidratación.¹³ La vasopresina genera un aumento en la reabsorción de sodio en la nefrona mediada por la activación del canal de Na (+) epitelial (ENaC), el cual disminuye la excreción de sodio manteniendo así el gradiente osmótico córtico medular axial necesario para la máxima reabsorción del agua.¹⁴

Cuadro I. Etiología síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.³

Oncológicas

Carcinoma microcítico de pulmón, timoma, mesotelioma, tumor gastrointestinal, páncreas, vejiga, uréter, uretra, próstata, útero, recto, linfoma, neuroblastoma, sarcoma de Ewing, nasofaringe

Infecciones

Virus de la inmunodeficiencia humana, varicela, listeriosis, mononucleosis infecciosa, criptococosis, lepra

Neumológicas

Infecciones (tuberculosis, neumonía bacteriana y vírica, absceso, empiema), aspergilosis, asma, atelectasia, fallo respiratorio agudo, neumotórax, ventilación mecánica con presión positiva, fibrosis quística

Neurológicas

Infecciones (encefalitis, absceso, meningitis), accidente cerebrovascular, traumatismo craneoencefálico, tumores cerebrales, hematoma subdural, hemorragia subaracnoidea, esclerosis múltiple, arteritis de la temporal, epilepsia, síndrome de Guillain-Barré, lesiones de la médula espinal, sección del tallo pituitario, adenomectomía transesfenoidal, hidrocefalia

Farmacológicas

Oxitocina, clorpropamida, tolbutamida, rosiglitazona, clofibrato, enalapril, teofilina, carbamazepina, oxcarbazepina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, paroxetina, levetiracetam, venlafaxina, viloxazina, haloperidol, valproato, quetiapina, barbitúricos, lormetazepam, morfina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoamino oxidasa, nicotina, «éxtasis», tiazidas, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, cotrimoxazol, ciprofloxacino, etionamida, omeprazol, piroxicam, diclofenaco, indometacina

Postquirúrgicas

Cirugía mayor abdominal o torácica, e hipofisaria transesfenoidal

Otras

Enfermedades psiquiátricas (psicosis aguda, etc.), *delirium tremens*, autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren), porfiria aguda intermitente, pericarditis, estrés, dolor, náuseas, atrofia senil, ejercicio muy prolongado, idiopático

Aunque la acción de la vasopresina en el riñón al retener agua ayuda al reemplazo de volumen, la mayor regulación hormonal para controlar el volumen involucra al sistema renina-angiotensina-aldosterona, el cual estimula la reabsorción de sodio en el riñón.¹³ Además de la regulación renal de sodio, los receptores V2 regulan la acción no tradicional de la vasopresina para estimular la producción del factor VIII, se piensa que también ejercen efectos en el metabolismo óseo a través de los receptores V1 y V2.¹³ Los receptores V3 se localizan en la hipófisis y median la producción de ACTH a través del sistema de proteína G y del incremento de AMPc intracelular.¹¹

Fisiopatología SIADH

Del aporte hídrico total ingerido por los pacientes con SIADH la hiponatremia es resultado de la retención hídrica inducida por ADH.¹⁵ La natriuresis queda intacta gracias a que no existe alteración en los mecanismos de regulación del volumen como el del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el péptido natriurético auricu-

lar (*Figura 1*).^{14,15} En la mayoría de los casos de SIADH, los niveles plasmáticos de vasopresina se encuentran en rangos fisiológicos, con sólo la observación de algunas anormalidades relativas en la osmolaridad.¹⁵

Cuando la secreción de ADH genera hiponatremia sintomática puede considerarse que su secreción fue inapropiada para mantener la osmolaridad.¹⁶ Este síndrome ocasiona la reducción de sodio sérico a través de un aumento en la reabsorción de agua y a su vez un incremento en la excreción de solutos (sodio y potasio) (*Figura 1*).¹⁶

La excreción aumentada del sodio renal es una de las manifestaciones cardinales del SIADH. Leaf y colaboradores demostraron que la natriuresis que acompaña a la administración de la ADH no se debe a la vasopresina por sí misma, sino a la expansión volumétrica producida como resultado de la retención de agua.¹⁷

La pérdida de sodio renal se debe a una excreción de sodio a pesar de la hiponatremia, existiendo un nuevo estado basal con un balance neutro de sodio.¹⁷ Los riñones de pacientes

con SIADH todavía son capaces de excretar sodio normalmente porque su excreción está regulada por la aldosterona y el péptido natriurético auricular (PNA).¹⁵

La retención de agua inducida por la ADH ocasiona niveles circulantes elevados de PNA, el cual exagera la natriuresis secundaria producida en forma primaria por ADH.¹³ Este proceso da como resultado una orina concentrada, con un nivel elevado de sodio y aumento de la osmolaridad (*Figura 1*).¹³ En el SIADH, la osmolaridad urinaria permanece constante porque los cambios en la ingesta de agua/osmolaridad no afectan la secreción de ADH, por lo tanto, la cantidad de agua excretada en la orina no se modifica.¹³

La acción crónica de la ADH en el SIADH produce un aumento de acuaporinas-2 y su inserción en las membranas de las células epiteliales incrementa la eficiencia para retener agua, empeorando así la patología.¹⁶ Sin embargo, cuando induce la expansión del volumen y la hipotonicidad, se establece un nuevo mecanismo compensatorio para adquirir un nuevo estado basal en el balance de agua y sodio.¹³ Este

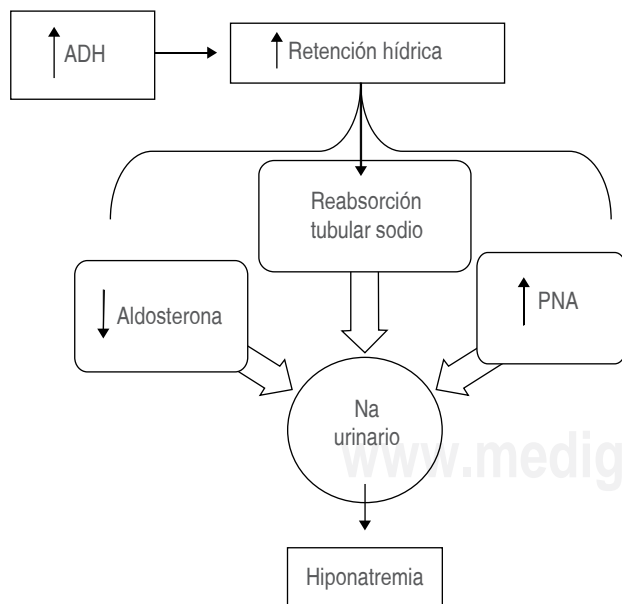


Figura 1. Fisiopatología SIADH.

Na urinario: Sodio urinario. PNA: Péptido natriurético auricular. ADH: Hormona antidiurética.

Cuadro II. Regulación del metabolismo óseo.

Calcio	• Mineral esencial en hueso
Paratohormona	• Regulación de niveles de calcio sérico
	• Formación y resorción ósea
Calcitriol	• Derivado de vitamina D
	• Absorción de calcio a nivel intestinal
Estrógenos	• Inhiben resorción ósea
Testosterona	• Estimula proliferación de osteoblastos
Hormonas tiroideas	• Formación y resorción ósea

mecanismo involucra la acción sobre células del túbulo colector disminuyendo la acción y cantidad de acuaporinas-2, lo que se traduce en una reducción del agua reabsorbida a pesar de una ADH elevada.¹⁶

DENSIDAD MINERAL ÓSEA (METABOLISMO ÓSEO)

El hueso es un tejido muy activo que se remodela de forma constante realizando adaptaciones óseas a fuerzas mecánicas, reparaciones e intercambio fluctuante de calcio y fósforo.¹⁸

La integridad y fortaleza del hueso dependen del funcionamiento normal de los osteoclastos, osteoblastos y osteocitos, los cuales tienen una relación directa con diversas hormonas involucradas en el metabolismo óseo¹⁹ (*Cuadro II*).

La remodelación ósea es el resultado de la acción coordinada entre las células encargadas de la resorción ósea, los osteoclastos, y las células encargadas de la formación ósea, los osteoblastos.²⁰

Los osteoblastos son las células formadoras de hueso y se encargan de sintetizar la matriz orgánica e intervienen en la mineralización, se diferencian en osteocitos o bien sufren apoptosis.¹⁹ Los osteoclastos se convierten en osteoclastos maduros multinucleados mediante un proceso conocido como osteoclastogénesis.²⁰ Su función es la resorción ósea mediante iones de hidrógeno, pero actúan removiendo tejido óseo por acidificación y digestión proteolítica por enzimas como catepsinas y colagenasas.²⁰

La hormona paratiroidea, las prostaglandinas, las interleucinas 1 y 6 pueden favorecer la formación de osteoclastos estimulando la osteoclastogénesis.²¹

El ciclo de remodelación ósea se divide en:

- Resorción ósea: degradación del hueso por los osteoclastos.
- Formación ósea: síntesis de la matriz extracelular ósea por los osteoblastos.

Los osteocitos que derivan de osteoblastos actúan como sensores del esqueleto, determinan dónde y cuándo debe hacerse la remodelación ósea en función de la demanda estructural y mecánica del hueso. De esta manera el proceso se perpetúa haciendo del hueso un órgano dinámico.²¹

Homeostasis del calcio sérico

El calcio total del organismo resulta del balance entre la ingesta y la excreción, tanto intestinal como urinaria.²² En el equilibrio el balance es igual a cero.²⁰ El tejido óseo contiene un 99% del calcio total del organismo, mientras que el calcio intracelular representa un 1% y el calcio extracelular 0.1%.²² La ingesta normal de calcio varía entre 500 a 1,000 mg de calcio elemental en 24 horas.²² El rol de la función excretora renal en el balance de calcio es el de una regulación fina, eliminándose entre 100 y 200 mg en 24 horas, mientras que por vía fecal la excreción es del orden de 400 a 800 mg al día.²²

La absorción intestinal de calcio es activa, siendo promovida por la vitamina D activa; sin embargo, existe un mecanismo intrínseco de saturación que limita en forma importante la absorción de calcio en situaciones de una ingesta exagerada.²²

El espacio extracelular comprende los espacios vascular e intersticial.²¹ En relación con el calcio existe diferencia entre estos dos espacios debido a la presencia de proteínas en el intravascular, principalmente albúmina que liga al calcio haciéndola no ionizable ni difusible.²² En cambio, el calcio libre (iónico) tiene concentra-

ciones idénticas en ambos espacios, representando aproximadamente 55% del calcio sérico total.²²

Eliminación renal de calcio

La vía más importante en la eliminación del calcio en el organismo es la renal. El riñón regula la excreción de calcio por tres mecanismos:

- a) Filtración glomerular.
- b) Reabsorción en el túbulo proximal.
- c) Reabsorción en el túbulo distal.

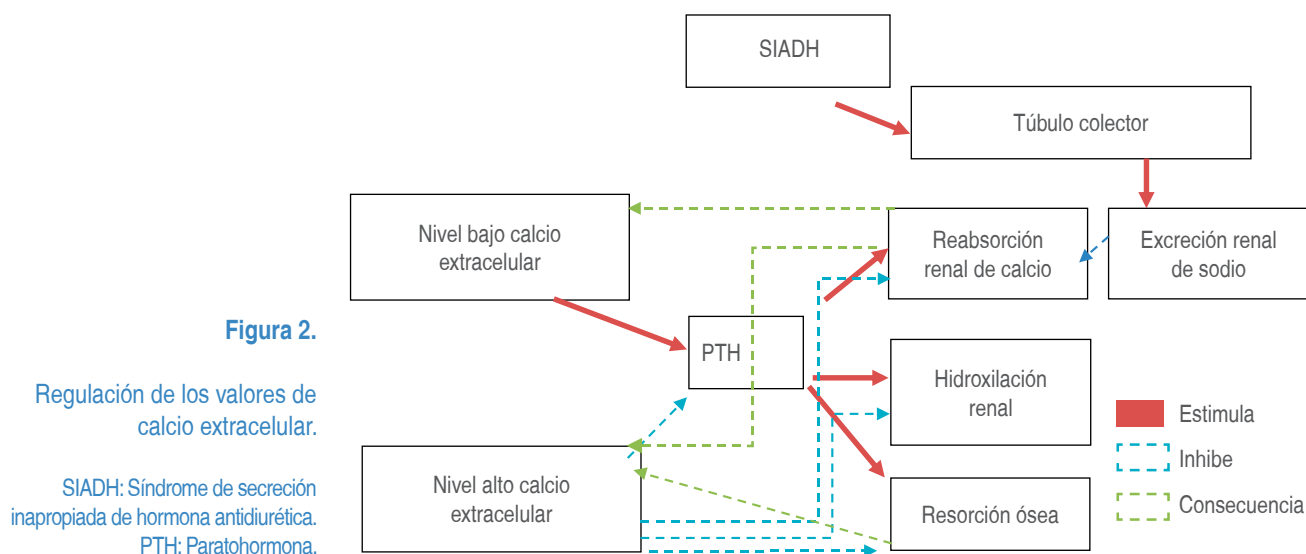
El calcio filtrado por el glomérulo es aproximadamente un 50% del calcio sérico, ya que el resto está unido a proteínas. El calcio que es filtrado por el glomérulo se reabsorbe aproximadamente en 98%. De esto, 70% se reabsorbe en la nefrona proximal, un 20% en el asa de Henle y un 10% en el túbulo distal y colector. Dicha reabsorción parece estar asociada con la de sodio, y los factores que influyen en la resorción de sodio también lo hacen en el calcio.²³

La reabsorción tubular de calcio está regulada principalmente por la actividad de la paratohormona (PTH), que la incrementa en el túbulo distal, y está en parte ligada a la reabsorción tubular de sodio e inversamente relacionada con el aporte proteico¹³ (*Figura 2*).

Papel de sodio en el hueso

Existe clara evidencia en la relación entre la hiponatremia con los niveles de séricos elevados de vasopresina, pero de manera relevante ésta puede llevar a la pérdida de densidad ósea y alto riesgo de fractura.⁴ Tomando en cuenta que el tejido óseo es un gran reservorio de iones de sodio, se puede considerar la posibilidad de que la hiponatremia estimule la reabsorción ósea y así libere sodio,⁴ aunque aún no se cuenta con una base molecular que pueda determinar este mecanismo.⁴

En 2012 se publicó un reporte de caso de un paciente con diagnóstico previo de SIADH, quien presentaba osteoporosis idiopática, sin ningún factor de riesgo claro del padecimiento,



mostraba niveles séricos de vasopresina elevados junto con una hiponatremia, lo cual apoya la teoría de la relación entre los niveles séricos de sodio bajos y la pérdida de densidad ósea.⁴

Encontramos que la vasopresina es uno de los reguladores clave de la reabsorción y la formación ósea. Ambos receptores de la vasopresina V1 y V2 se expresan en los osteoclastos y osteoblastos, lo cual produce un aumento de la resorción y una disminución en la formación de tejido óseo⁴ (Figura 3).

Osteoporosis

La osteoporosis es un proceso caracterizado por una pérdida neta de hueso. Se define como una enfermedad en la que hay un incremento en la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura debido a un detrimento en la densidad mineral ósea (cantidad de tejido óseo) y en la calidad del hueso (estructura y composición del hueso) (Cuadro III).²⁰

Los procesos fisiopatológicos que intervienen en la osteoporosis son todos los que alteran el desarrollo y la formación de hueso durante el crecimiento (pico de masa ósea) y los que aceleran su pérdida posteriormente (Figura 4 y Cuadro IV). Existen variaciones individuales respecto al pico de masa ósea que se logra alcanzar, determinado por factores hereditarios.²⁴

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico SIADH

Al originar retención hídrica el SIADH da como resultado hiponatremia dilucional. El síndrome se define como:

- Osmolaridad plasmática < 280 mOsm/L.
- Natremia <130 mEq/L.

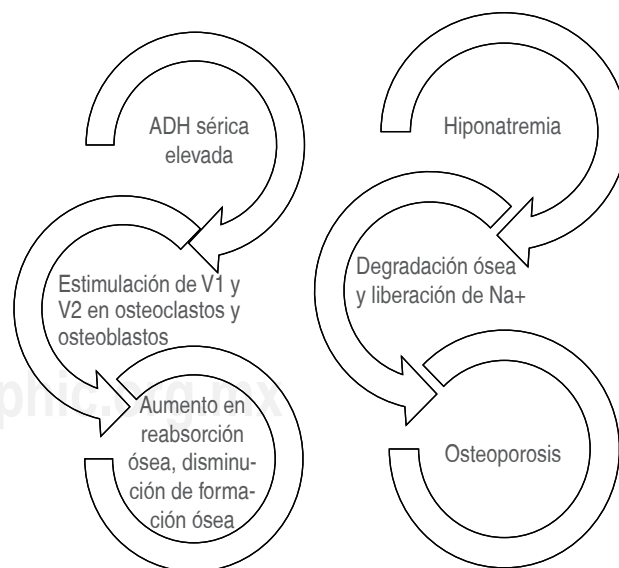


Figura 3. Fisiopatología de la pérdida de densidad mineral ósea por ADH elevada.

Cuadro III. Definición densitométrica de la osteoporosis según la OMS.

Normalidad	DMO superior a -1 DE
Osteopenia	DMO entre -1 y -2.5 DE
Osteoporosis	DMO inferior a -2.5 DE
Osteoporosis establecida	Osteoporosis + fractura por fragilidad
DMO = Densidad mineral ósea. DE = Desviación estándar.	

- Sodio urinario elevado >25 mmol/L.
- Osmolaridad urinaria mayor que osmolaridad plasmática en ausencia de disfunción tiroidea, adrenal, renal, hepática o cardíaca.²⁵

TRATAMIENTO

La evaluación adecuada de la causa de SIADH es esencial para un manejo óptimo. Una vez realizado el diagnóstico, el objetivo prioritario no es normalizar la natremia, sino conseguir valores de sodio dentro de unos límites razonablemente seguros (por lo general, superiores a 120 mmol/L). Existen varias estrategias para la corrección de la hiponatremia que incluyen: restricción de líquidos, demeclociclina, litio, diuréticos de asa en combinación con tabletas de sal, tabletas de urea y solución salina hipertónica (NaCl al 3%), sólo está indicado ante hiponatremias graves (110-115 mmol/L) o con sintomatología llamativa.²⁶

Corrección de hiponatremia leve o crónica

La restricción de líquidos ha sido tradicionalmente el pilar del tratamiento en el manejo de SIADH, principalmente en casos leves o crónicos, ésta consiste en: 500-1,000 mL/día.²⁶

Sin embargo, la implementación correcta es a menudo difícil, ya que los pacientes pueden encontrarla desagradable y esto lleva a un cumplimiento deficiente.²⁶

Si fracasan estas medidas se considera iniciar con tratamiento farmacológico:

Fármaco	Dosis	Mecanismo	Efectos secundarios
Demeclociclina	600-1,200 mg/día	Induce diabetes insípida	Nefrotóxico
Litio	900 mg/día	Induce diabetes insípida	Perfil tóxico elevado
Urea	3-6 g/día	Induce diuresis osmótica	Sabor y olor desagradable, náuseas, vómitos, cefalea, desorientación y uremia

Los vaptantes en el SIADH se prescriben principalmente cuando no responden a restricción hídrica o si tienen una hiponatremia importante.²⁷

Éstos actúan uniéndose a los receptores V2 en el riñón y bloqueando así la ADH. Este proceso causa la excreción de agua libre, por lo tanto, estos fármacos son denominados acuaréticos. Se dispone de varios vaptantes:

Fármaco	Selektividad receptor	Vía	Dosis	Efectos secundarios
Tolvaptán	V2	Oral	15-60 mg	Constipación, sequedad bucal y aumento de la micción
Conivaptán	V1/V2	Oral/iv	40-80 mg	Reacciones en el sitio de la infusión, edema, hipopotasemia, aumento de diuresis y sed
Lixivaptán	V2	Oral	50-100 mg	Aumento de sed
Satavaptán	V2	Oral	5-25 mg	Buena tolerancia

Corrección de hiponatremia aguda, grave y sintomática

La hiponatremia grave sintomática precisa un tratamiento pronto y enérgico, basado en suero salino hipertónico y de forma controlada para evitar correcciones excesivamente rápidas, ya

que las secuelas neurológicas están asociadas con tasas de corrección más rápidas.²⁶

Hay que utilizar soluciones hipertónicas:

- Cloruro de sodio al 3%, estimando la cantidad que se va a administrar con la siguiente fórmula:

Cantidad Na a administrar = $0.6 \times \text{peso} \times (\text{Na deseado} - \text{Na actual})$

* 0.5 en mujeres y ancianos

- Furosemda: 1 mg/kg 4-6 horas especialmente en estados edematosos y/o si la osmolaridad urinaria es superior a 400 mOsm/kg.²⁸

Detener la perfusión de suero para evitar el síndrome de desmineralización osmótica cuando: se resuelvan los síntomas, haya un Na seguro $> 120 \text{ mEq/L}$ o se alcance una corrección total de 18 mEq/L .²⁸

Este síndrome puede evitarse limitando la corrección de la hiponatremia a $< 10\text{-}12 \text{ mEq/L}$ en 24 horas y a $< 18 \text{ mEq/L}$ en 48 horas; sin embargo, hay que individualizar el tratamiento, ya que existen pacientes más susceptibles a esto como son los pacientes con desnutrición grave, con grandes quemaduras, alcoholismo o hepatopatía crónica. Esta grave complicación se caracteriza por paraparesia o cuadriparesia, disartria, disfagia, convulsiones o coma.²⁸



Figura 4. Fisiopatología de la osteoporosis.

Cuadro IV. Causas y patologías asociadas a densidad mineral ósea disminuida.

Endocrinas	Hipogonadismo Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Síndrome de Cushing Diabetes mellitus tipo 1 Hiperprolactinemia SIADH
Fármacos	Corticosteroides Litio Anticonvulsivantes Tiroxina a altas dosis Heparina
Amenorrea (> 1 año)	Deportistas Anorexia nerviosa
Neoplasias	Mieloma múltiple Metástasis (pulmón, próstata, mama, riñón, tiroides)
Otras	Gastrectomía Resección intestinal Enfermedad inflamatoria intestinal Síndromes de malabsorción Tiroidectomía Hepatopatía crónica Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Artritis reumatoide Trasplantados Alcoholismo Insuficiencia renal crónica Osteomalacia

Tratamiento para osteoporosis secundaria

La osteoporosis secundaria a una hiponatremia crónica como consecuencia de SIADH puede llegar a presentar un reto terapéutico. El tratamiento de la osteoporosis se centra en inhibir la resorción ósea o estimular la formación ósea, por lo que el principal objetivo para el tratamiento en la osteoporosis secundaria a SIADH

es corregir la hiponatremia para reducir el riesgo de fracturas.²⁷

Las opciones de tratamiento de primera línea son los bifosfonatos (alendronato, risendronato), raloxifeno y calcitonina. El ranelatano es un fármaco de segunda línea para el tratamiento de la osteoporosis.²⁸

CONCLUSIÓN

Al ser una estructura que funge como reservorio de iones de sodio, el hueso está sujeto a cambios en su remodelación con respecto a la homeostasis del mismo. Al condicionar una hiponatremia el SIADH estimula la resorción ósea con el objetivo de incrementar los niveles séricos de dicho ion.

Existen dos mecanismos por los que SIADH es capaz de generar hiponatremia, el primero se caracteriza por la unión de ADH a receptores V2 a nivel renal provocando la

reabsorción de agua y estableciendo hiponatremia dilucional. Los receptores de la vasopresina V2 se expresan en los osteoclastos y osteoblastos, lo cual produce un aumento de la resorción y una disminución en la formación de tejido óseo.

Por otra parte, el SIADH incrementa la excreción renal de sodio que a su vez condiciona la inhibición tubular renal de calcio, este proceso genera una disminución en los niveles séricos de calcio poniendo en marcha mecanismos de retroalimentación positiva que estimulan la liberación de parathormonal, lo que favorece la reabsorción de calcio a nivel del túbulo proximal y resorción ósea.

Estos mecanismos fisiopatológicos ponen en evidencia una relación entre la disminución de la densidad mineral ósea y el SIADH, por lo que el tratamiento adecuado de esta enfermedad es necesario para disminuir el riesgo de osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ybarra MJ, De Leiva HA. Enfermedades de la neurohipófisis y la epífisis. En: Rodés TJ, Guardia MJ, editores. Medicina interna. 2ª ed. Barcelona: Ed. Masson; 2004. pp. 2447-2448.
2. Velasco CM, Runkle VL. Current considerations in syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone/syndrome of inappropriate antidiuresis. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57 (S2).
3. Franco HS, Prieto PJ, Nalotto L. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. *SEMERGEN.* 2011; 37 (3): 497-498.
4. Sejling AS, Pedersen-Bjergaard U, Eiken P. Syndrome of inappropriate ADH secretion and severe osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (12): 4306-4310.
5. Puras RP, Gómez RE. Hiponatremia recurrente secundaria a ISRS. *Rev Asoc Esp Neuropsiq.* 2014; 30(11); 31 (112).
6. Branten AJ, Wetzel M. Hyponatremia due to. *Ann Neurol.* 1998; 43 (2).
7. 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 (1).
8. Martínez-Cortés M, Ogando-Portilla N, Pecino-Esquerdo. Hiponatremia recurrente inducida por antidepresivos: a propósito de un caso. *Actas Esp Psiquiatr.* 2013; 41(6).
9. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky I. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Ann Pharmacotherapy.* 2002; 36 (7-8).
10. Cuzzo B, Lappin SL. Vasopressin (antidiuretic hormone, ADH). *StatPearls.* 2018;
11. Carrillo ER, Carvajal RR, Hernandez AC. Vasopresina: una nueva alternativa terapéutica en el. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.* 2003; 17 (5).
12. Perucca J, Bichet DG, Bardoux P et al. Sodium excretion in response to vasopressin and selective vasopressin receptor antagonists. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 1721-1731.
13. Gutierrez VI. Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. In: Isauro G. La fisiopatología como base fundamental del diagnóstico clínico. México: Panamericana; 2011. pp. 580-582.
14. Loffing J, Korbmacher C. Regulated sodium transport in the renal. *Pflugers Arch.* 2009; 458 (111-135).
15. Burton R, Theodor P. Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders. 2001: McGraw-Hill Education. 992.
16. Murase T, Ecelbarger CA, Becker EA et al. Kidney aquaporin-2 expression during escape from antidiuresis is not related to plasma or tissue osmolality. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 2067-2075.
17. Leaf A, Bartter FC, Santos RF et al. Syndrome in man that urinary electrolyte loss induced by pitressin is a function of water retention. *J Clin Invest.* 1953; 32: 868-878.
18. Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. Functional histology. New York: Churchill Livingstone ed.; 1987. pp. 142-60.
19. Man Z, Larroude MS. Osteoporosis. In: Molina J, Alarcón-Segovia D, Molina JF, Anaya JM, Cardiel MH. Texto de

- reumatología. Fundamentos de Medicina (CIB). 6 ed, 2005. pp. 456-481.
20. Becker C. Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. Clin Cornerstone. 2006; 8: 19-27.
21. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med. 2006; 354: 2250-2261.
22. Aurbach GD, Marx SJ, Spiegel AM. Parathyroid hormone, calcitonin and the calciferols in Wilson y Foster, Williams Textbook of Endocrinology, 7th edition, WB Saunders 1985, p. 1136.
23. Mineral metabolism and metabolic bone disease. In: Greenspan FS, Strewler GJ, eds. Basic and clinical endocrinology. 5a ed. New Jersey: Appleton & Lange, 1997. pp. 263-274.
24. Pietschmann P, Rauner M, Sipos W, Kersch-Schindl K. Osteoporosis: an age-related and gender-specific disease--a mini-review. Gerontology. 2009; 55: 3-12. 2.
25. Bussmann C, Bast T. Hyponatraemia in children with acute CNS disease: SIADH or cerebral salt wasting? Child's Nervous System. 2001; 17 (1-2): 58-62.
26. Laville M, Burst V, Peri A, Verbalis JG. Hyponatremia secondary to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH): therapeutic decision-making in real-life cases. Clinical Kidney Journal. 2013; 6 (Suppl 1): i1-i20. doi:10.1093/ckj/sft113.
27. Alcázar R, Albalete P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. Madrid Nefrología Sup Ext. 2011; 2 (6): 75-83.
28. Albalade M, Alcázar R, De Sequera P. Alteraciones del sodio y del agua. In: Lorenzo V, López-Gómez JM, Martín de Francisco AL, Hernández D, eds. Nefrología al Día (1st ed.). Barcelona: Grupo Editorial Nefrología; 2010. pp. 163-80.