

SÍNDROME DE SECRECIÓN INADECUADA DE ADH (SIADH)

Amparo Iraola Lliso

R4 Oncología Médica. Hospital General Valencia



Una iniciativa de la SEOM para
Residentes y Adjuntos Jóvenes

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

Contenido



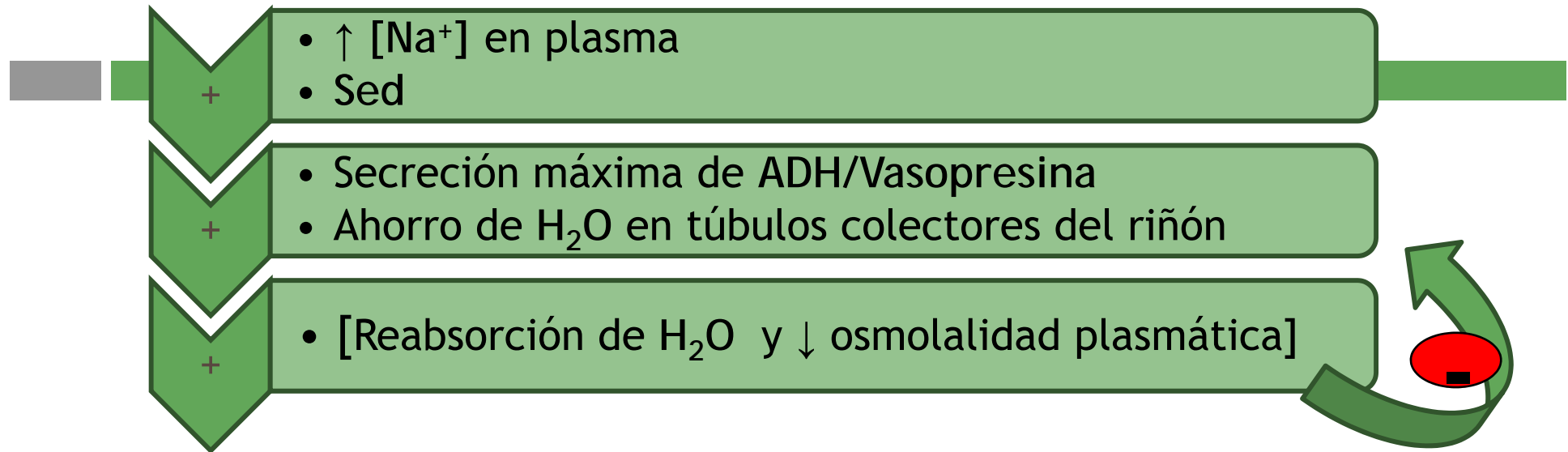
1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

Contenido

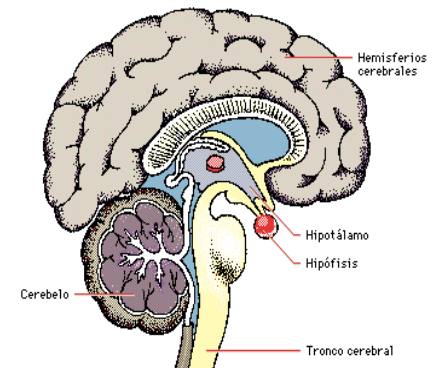


1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

Regulación del H₂O en el organismo- ADH



- ✓ El gen de la ADH está localizado en el cromosoma 20
- ✓ Síntesis: Hipotálamo → Almacenamiento: Hipófisis
- ✓ Regula la excreción de H₂O en los riñones
- ✓ Interactúa con 3 tipos de receptores:
 1. V_{1a} → (vascular y hepático)
 2. V_{1b} → (hipófisis anterior)
 3. V₂ → (riñón) → ↑ de la reabsorción de H₂O en túbulo colector



Contenido



1. Regulación del agua en el organismo-ADH
- 2. Hiponatremia**
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

Hiponatremia: $[\text{Na}^+] < 135 \text{ meq/L}$

- Anomalía electrolítica más frecuente → infradiagnosticada!
- Más frecuente en mayores y pacientes hospitalizados ~ 30%⁹
- Puede observarse
 - Aislada: asociada a diuréticos, 1% postoperatorios, etc
 - Complicación de otras enfermedades:

	% de pacientes que desarrollan hiponatremia
SIDA	38%*1
Cirrosis hepática	
Neumonía	
Insuficiencia cardíaca	
Posoperatorios	4.4%**7
Cáncer general	3.7%**8

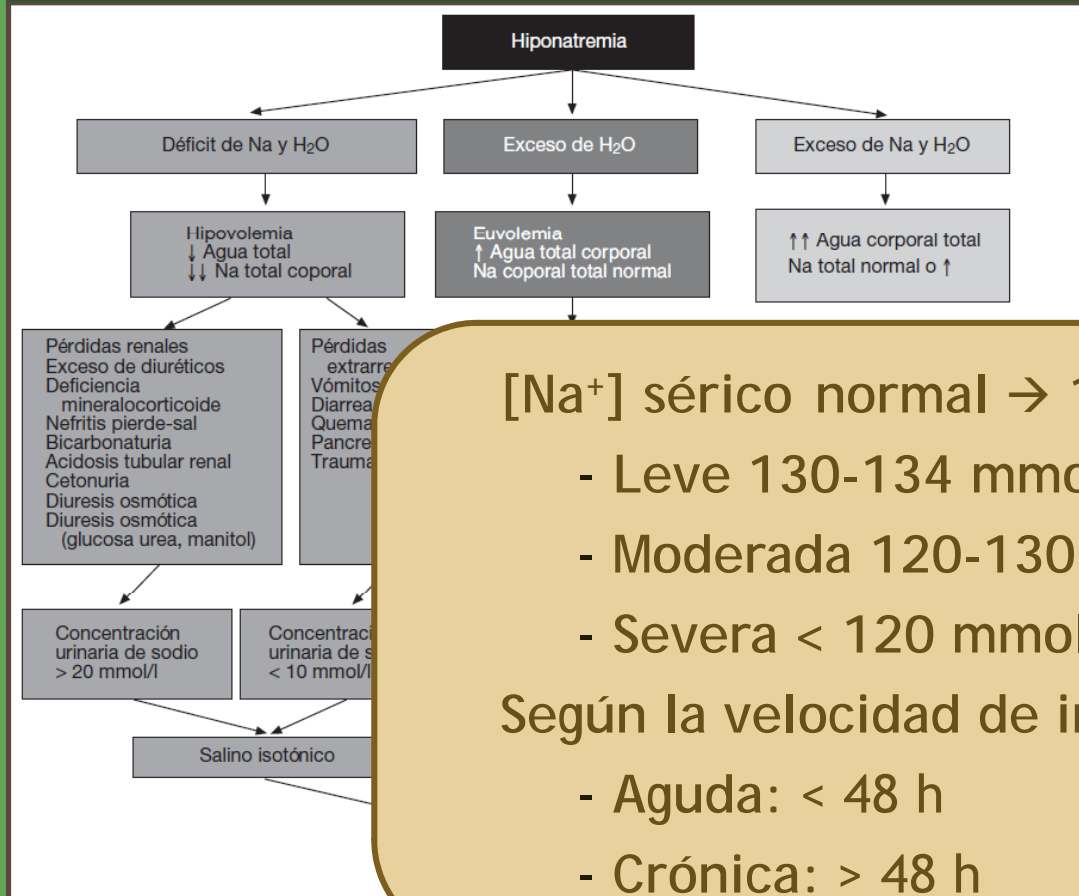
Hiponatremia leve o moderada en hospitalizados → aumento de la morbimortalidad (pacientes oncológicos y población general) → Marcador independiente de mal pronóstico!

1. ... Med. 1993;94(2):169-174.
2. ... et al. Arch Intern Med. 2002;162:323-328.
3. ... et al. Dig Liver Dis. 2000;32:605-610.
4. Torres JM, et al. Chest. 1998 Feb;113(2):387-90.
5. Gheorghide M, et al. JAMA. 2004;291:1963-1971
6. Gheorghide M, et al. Euro Heart J. 2007;28:980-988.
7. Chung H-M, et al. Arch Intern Med. 1986;146:333-336.
8. Berghmans T, et al. Support Care Cancer 1999; 8(3): 192-197.
9. Hoorn EJ, et al. Nephrol Dial Transplant. 2006;21:70-76.

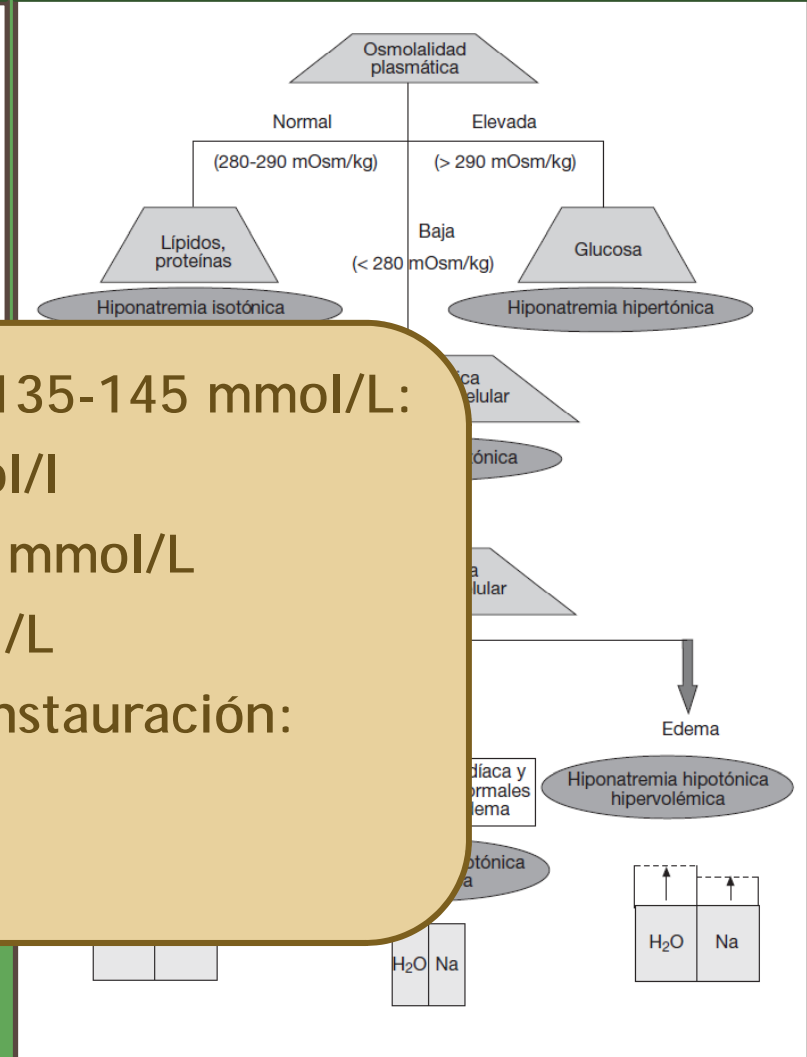
[Na⁺] en plasma < 135 mmol/l; ** [Na⁺] en plasma < 130 mmol/l; *** [Na⁺] en plasma < 136 mmol/l

Clasificación de la Hiponatremia

Según el volumen extracelular



Según osmolaridad plasmática



[Na⁺] sérico normal → 135-145 mmol/L:

- Leve 130-134 mmol/L
- Moderada 120-130 mmol/L
- Severa < 120 mmol/L

Según la velocidad de instauración:

- Aguda: < 48 h
- Crónica: > 48 h

Contenido



1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
- 3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)**
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

SIADH

↑ ADH

- Incapacidad para excretar orina diluida → retención de H₂O libre
- Expansión del V_{extracelular}
- Hiponatremia (Dilucional o Euvolémica)

Criterios diagnósticos esenciales y complementarios del SIADH¹⁻³

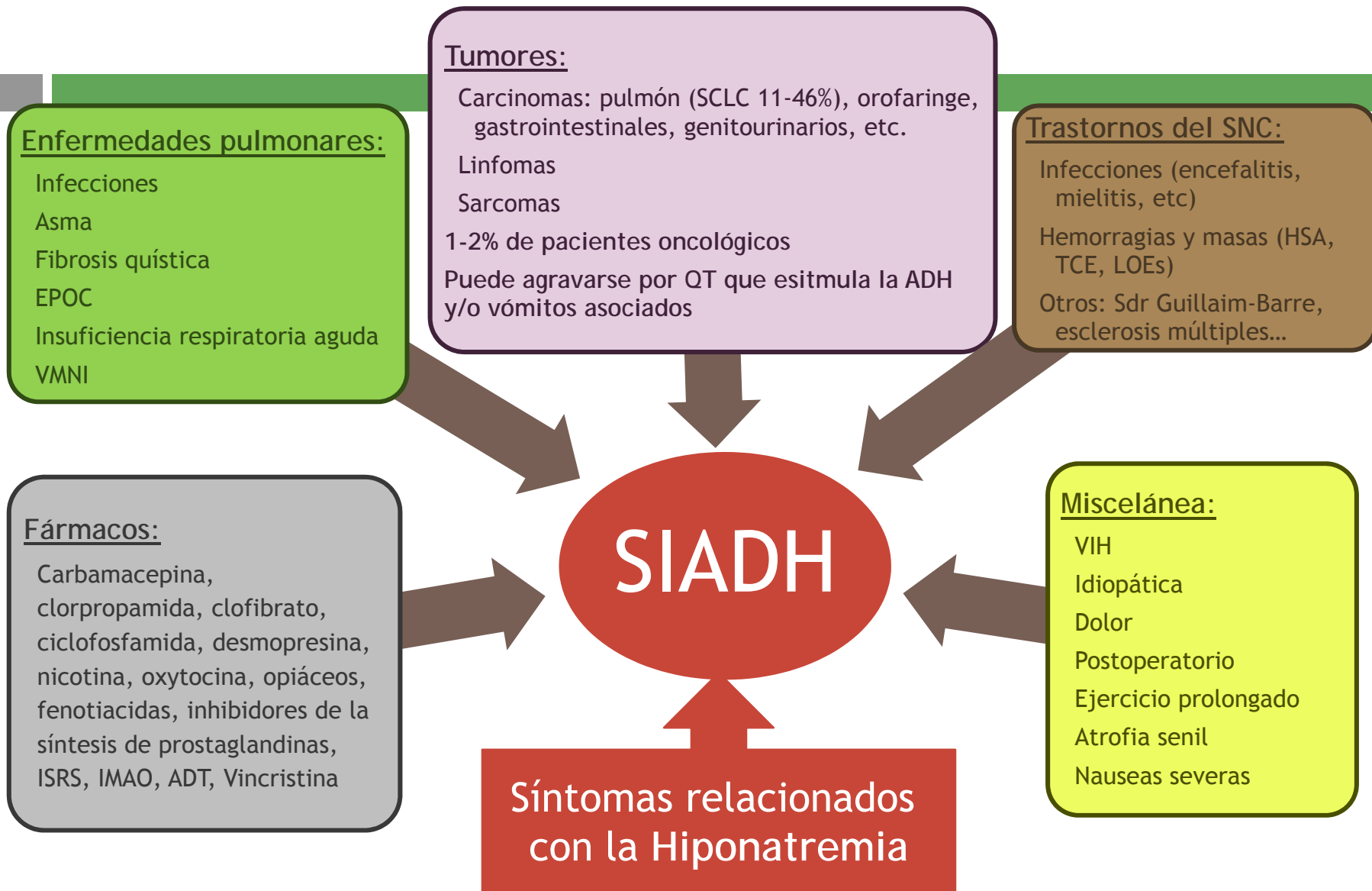
- [Na⁺] plasmático < 135 mEq/L
- Osmolalidad plasmática disminuida
- Volumen extracelular normal
- Osmolalidad urinaria > 100 Osm/kg
- Sodio urinario > 40 mEq/L
- Ausencia de insuficiencia suprarrenal e hipotiroidismo

1. Ellison DH, et al. *N Engl J Med.* 2007;356:2064-72

2. Verbalis JG, et al. *Am J Med.* 2007;120(11A):S1-S21

3. Janicic N, et al. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2003;32:459-481.

Causas del SIADH



Clínica

- Afecta al **SNC** por el edema cerebral → movilización H₂O al interior celular por gradiente osmótico
- Las formas **leves** o **crónicas** pueden ser **asintomáticas**
- La clínica se relaciona directamente con la severidad de la hiponatremia:

130 - 135 mEq/L	Sin síntomas
125 - 130 mEq/L	Anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal.
115 - 125 mEq/L	Agitación, confusión, alucinaciones, incontinencia de esfínteres y otros síntomas neurológicos.
< 115 mEq/L	Convulsiones, coma, hipertensión intracraneal.

M. J. Hannon et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences (2010). European Journal of Endocrinology

Contenido



1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

Tratamiento del SIADH



1. Tratamiento del factor precipitante (fármacos, tumores)
2. Restricción hídrica en casos leves e hiponatremia crónica
500 ml menos que el volumen de diuresis o menos de 1 l en 24 horas
3. Corrección de la hiponatremia

Tratamiento del SIADH

Corrección de la hiponatremia

I. Aguda, grave y/o asociada a síntomas (Na <115 mmol/L)

Detener la perfusión de suero para evitar el síndrome de desmineralización osmótica cuando:

- cedan los síntomas neurológicos
- suba la natremia cerca de 10 mmol/l (no subir más de 10 mmol/l en 24 h ó 18 mmol/l en 48 horas)
- se llegua a un Na de 120 mmol/l → si sube más la natremia → SG al 5% iv +/- Desmopresina 1 a 2 µg iv ó sc cada 6-8 horas.

Tratamiento del SIADH (cont)

Corrección de la hiponatremia

II. Crónica

Restricción hídrica (500-800 ml/día) ± ingesta sal y proteínas

Si fracasan estas medidas!!! → tto farmacológico:

- Demeclocina: 600 mg/24 horas, 2-3 dosis. La respuesta en 3 semanas
- Litio: provoca diabetes insípida pero límite de toxicidad muy estrecho
- Urea: 30-60 g/día, dividida en varias dosis (formulación desagradable e incómoda)
- Otros: fenitoína, mineralcorticoides, opioides... (toxicidad)

Vaptanes

Contenido



1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
- 5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH**
6. Conclusiones

Nuevos fármacos en el manejo del SIADH

Vaptanes: antagonistas no peptídicos de la AVP → compiten por el R

Receptor	Localización	Función
V _{1a} Ca ⁺⁺ intracelular	Células del músculo liso vasculares Plaquetas Cardiomiocitos Cerebro Hepatocitos Miometrio	Vasoconstricción, hipertrofia miocárdica Agregación plaquetaria Glucogenólisis Contracción uterina
V _{1b} (V ₃)	Adenohipófisis	Liberación de ACTH/beta-endorfinas
V ₂ Acoplamiento de la proteína Gs/AMPC	Células principales del túbulo colector del riñón Endotelio vascular Músculo liso vascular	Inserción de canales de agua de AQP-2 en la membrana apical, inducción de la síntesis de AQP-2 Liberación de vWF y factor 8 Vasodilatación

Greenberg A, et al. Kidney Int. 2006;69:2124-2130.

- Generan eliminación de agua libre sin afectar a la excreción de Na y K → ↑ osmolaridad plasmática y la [Na⁺]
- Fármacos acuaréticos = diuresis acuosa, preservando los electrolitos
- Inhiben CYP 450 3A4, vida media 12 horas, administración diaria

Nuevos fármacos en el manejo del SIADH

- Tipos de vaptanes: mozavaptam, lixivaptam, satavaptan, conivaptan y tolvaptan
- Actualmente disponibles: tolvaptan y conivaptan

Conivaptan	Tolvaptan
<ul style="list-style-type: none">▪ HN euvolémica o hipervolémica▪ Hospitalizados▪ Parenteral▪ Inicio: 20mg iv en 30 minutos▪ Mantenimiento: perfusión continua de 20mg durante 24 horas▪ Continuar si precisa con 20mg/24 h, 1-3 días, máx 4 días▪ Aumentar a 40mg/24h según natremia	<ul style="list-style-type: none">▪ HN euvolémica o hipervolémica▪ Hospitalizados▪ Oral; 1 dosis/día▪ Inicio: 15 mg/d → hasta 60mg/d▪ Monitorización frecuente de Na⁺▪ No restringir demasiado la ingesta hídrica → riesgo de corrección rápida!▪ No ajuste dosis por edad, sexo, insuficiencia renal, hepática o cardíaca

Contenido



1. Regulación del agua en el organismo-ADH
2. Hiponatremia
3. Síndrome de Secreción Inadecuada de la Hormona Antidiurética (SIADH)
4. Tratamiento clásico del SIADH
5. Nuevos fármacos en el manejo del SIADH
6. Conclusiones

Conclusiones

Nivel 3: síntomas severos
vómitos, obnubilación, distres respiratorio, coma

- SS hipertónico seguido de restricción hídrica
- Vaptanes

Nivel 2: síntomas moderados
nauseas, confusión, desorientación

- Vaptanes o SS hipertónico
- Restricción hídrica

Nivel 1: asintomática o síntomas mínimos
cefalea, irritabilidad, imposibilidad para la concentración, cambios de humor, depresión

- Restricción hídrica
- Considerar vaptanes en las siguientes circunstancias:
 - Imposibilidad para tolerar restricción hídrica o fallo de la restricción
 - Riesgo de fractura
 - $\text{Na} < 125 \text{ mEq/l}$ con riesgo elevado de desarrollar hiponatremia sintomática
 - Necesidad de corrección de Na hasta niveles seguros para cirugía/UCI, etc
 - Participación en ECA

¿Cuándo es útil la restricción hídrica?

$$\frac{Na_o + K_o}{Na_p}$$

- $< 0,5 \rightarrow$ restricción hídrica < 1000 cc/día
- $0,5-1 \rightarrow$ restricción hídrica < 500 cc/día
- $>1 \rightarrow$ la restricción hídrica no será útil y hay que empezar con vaptanes:
Tolvaptan 15 mg/día, con aumento cada 24 h según la respuesta hasta 60mg/día