

## Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por tratamiento con clorpropamida

M. Repiso Moreno<sup>a</sup>, R. Daroca Pérez<sup>b</sup>, M.J. Elizondo Pernaut<sup>c</sup> y F. Jiménez Bermejo<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital García Orcoyen. Estella. Navarra.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño.

<sup>c</sup>Diplomada en Enfermería. Hospital de Navarra. Pamplona.

La clorpropamida es un antidiabético oral cuyo uso se ha asociado a la producción de hiponatremia y síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). Es un fármaco que va quedando cada vez más relegado, debido a sus efectos secundarios; sin embargo, conviene conocerlos, ya que todavía no es infrecuente encontrar a pacientes, fundamentalmente ancianos, en tratamiento con este fármaco.

Se describe un nuevo caso de SIADH asociado a la utilización de clorpropamida.

*Palabras clave:* clorpropamida, hiponatremia, síndrome de secreción inadecuada de ADH.

Chlorpropamide is an oral antidiabetic agent whose use has been associated to production of hyponatremia and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SISAH). This is a drug that is being used increasing less due to its side effects. However, it is important to know them because it is not infrequent to find patients, basically the elderly, who are being treated with this drug.

A new case of SISAH associated to the use of chlorpropamide is described.

*Key words:* chlorpropamide, hyponatremia, inappropriate ADH syndrome.

### INTRODUCCIÓN

La aparición en ancianos de cuadros que cursan con letargia, confusión o desorientación son fácilmente atribuibles a depresiones, trastornos cerebrovasculares, demencias o deterioros cognitivos asociados a la senectud, olvidando que en ocasiones son ocasionados por trastornos hidroelectrolíticos como la hiponatremia.

Por otra parte, conviene destacar que, frecuentemente, los fármacos son los agentes causales de estos desequilibrios, fundamentalmente en pacientes polimedicados.

En este artículo se presenta un caso de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) inducido por clorpropamida, que constituye un ejemplo ilustrativo de un trastorno de la conciencia fácilmente reversible con un manejo adecuado y la retirada del agente causal.

### CASO CLÍNICO

Varón de 84 años con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con clorpropamida en dosis de 250 mg/12 horas y fibrilación auricular controlada con digoxina. Realizaba previamente una vida activa, sin deterioro cognitivo ni déficits neurológicos. Acude por presentar desde hace un mes apatía, desorientación, confusión mental y debilidad generalizada.

Según refieren sus familiares está en tratamiento con clorpropamida desde hace años, aunque en los últimos tres meses ha requerido un aumento en la dosis del fármaco por empeoramiento del control metabólico de la diabetes mellitus.

En la exploración física el paciente se encuentra consciente, desorientado, bradipsíquico, bien hidratado. La cifra de tensión arterial es de 140/85 mmHg y la temperatura de 36,4 °C.

No se palpan bocio ni adenopatías; en la auscultación cardíaca se escuchan tonos arrítmicos y crepitantes finos en base derecha en la auscultación pulmonar, sin presentar edemas, siendo el resto del examen normal.

En la exploración neurológica no se aprecian déficits focales ni rigidez de nuca, destacando únicamente una hiporreflexia tendinosa generalizada.

Correspondencia: Manuel Repiso Moreno.  
Avda Eulza n.º 77-1.º  
31010. Barañáin. Navarra.

Recibido el 04-05-2004; aceptado para su publicación el 29-12-2005.

En la analítica de sangre el hemograma y la coagulación presentan parámetros normales. La bioquímica muestra los valores siguientes: glucosa 65 mg/dl, urea 74 mg/dl, creatinina 1,1 mg/dl, sodio (Na) 120 mEq/L, potasio (K) 4,8 mEq/L, cloro 83 mEq/L, osmolaridad 274 mOsm/kg.

En la analítica de orina se aprecian proteínas 75 mg/dl y los parámetros bioquímicos son Na 28 mEq/L, K 89 mEq/L, osmolaridad 720 mEq/L.

El estudio hormonal presenta T4 1,48 ng/dl, hormona tirotrópica (TSH) 1,16 U/L, cortisol basal 29,3 µg/dl y el test de estimulación rápida con adenocorticotropina (ACTH) mostraba cifras de cortisol plasmático de 42,6 µg/dl y 52,9 µg/dl a los 30 y 60 minutos respectivamente.

La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no presentaban alteraciones reseñables y en la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral únicamente aparecían signos de atrofia corticosubcortical difusa.

Se valoró el cuadro como una hiponatremia secundaria a la utilización de clorpropamida producida por un aumento en la secreción de ADH y se instauró tratamiento con restricción hídrica y aporte de suero salino isotónico tras la retirada del agente causal, normalizándose a los 7 días el estado mental, los iones y la osmolaridad en sangre y orina.

## DISCUSIÓN

La ADH es una hormona producida en el hipotálamo y liberada por la neurohipófisis.

Su secreción está regulada por la presión osmótica de los líquidos corporales que está mediada por osmorreceptores situados en el hipotálamo y, en menor medida, se ve influida por los cambios agudos de la presión arterial y del volumen sanguíneo.

La acción de esta hormona se produce en los túbulos distal y colector del riñón, aumentando su permeabilidad hidrosmótica, lo que induce un aumento en la reabsorción de agua y una menor eliminación de orina que está más concentrada.

El SIADH es un cuadro que cursa con aumento en la secreción de ADH en ausencia de insuficiencia cardíaca, edemas, hipotensión, hipovolemia, hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, manteniendo una función renal normal.

Las causas que lo producen son diversas: neoplasias (carcinoma pulmonar de células pequeñas, etc.), enfermedades neurológicas (tumores, trastornos vasculares, meningitis, etc.), enfermedades pulmonares (neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC], fibrosis quística, etc.), infecciones, traumatismos craneoencefálicos, fármacos<sup>1</sup>, conectivopatías, vasculitis<sup>2</sup>, etc.

Dentro de las numerosas causas del SIADH destaca la farmacológica, siendo la clorpropamida uno de los agentes causales de este síndrome, aunque destaca el número progresivamente creciente de casos relacionados con el uso de antidepresivos, fundamentalmente en ancianos<sup>3,4</sup> (tabla 1).

En general, es un proceso benigno con buena respuesta a la restricción hídrica, aunque puede haber casos en los que se produce daño cerebral e incluso la muerte.

La clínica es variable y depende de la intensidad de la hiponatremia y de la velocidad de su instauración. Cursa con confusión, letargia, debilidad, náuseas, vómitos y en los casos más graves aparecen convulsiones, hiporreflexia generalizada y coma<sup>5</sup>.

El diagnóstico se basa en la clínica y en los parámetros analíticos.

El dato fundamental que inicia el proceso diagnóstico es la presencia de una hiponatremia (< 135 mEq/L) asociada a un descenso de la osmolaridad plasmática (< 280 mOsm/kg) y una excreción urinaria de sodio > 20 mEq/L. No es preciso para el diagnóstico la determinación de la ADH. En aquellos casos dudosos se puede hacer un test de sobrecarga acuosa, siempre que el sodio plasmático sea mayor de 125 mEq/L y en el SIADH se apreciara una incapacidad para disminuir la osmolaridad urinaria y se elimina menos del 80% del agua ingerida<sup>6</sup>.

El tratamiento depende de la gravedad de la hiponatremia y de su rapidez de aparición.

Además de actuar sobre el agente causal, se requiere la restricción hídrica y si no hay respuesta se asocian diuréticos de asa.

En los casos más graves puede requerirse la utilización de sueros salinos hipertónicos, recordando que no hay que elevar de forma rápida la natremia por encima de 125 mEq/L, ya que podría ocasionar lesiones en el sistema nervioso central (SNC).

Otros fármacos utilizados son la demeclociclina, sales de litio y la fenitoína<sup>1,6,7</sup>.

La clorpropamida es un fármaco perteneciente a la primera generación de la familia de las sulfonilureas, cuyo uso no está recomendado en la actualidad<sup>8</sup>.

La duración de su acción puede llegar a las 60 horas; se metaboliza en el hígado, aunque el 20% se elimina de forma intacta, por lo que el riesgo de acumulación y, por tanto, de hipoglucemias es elevado.

La frecuencia de efectos adversos es de aproximadamente el 6%, destacando las reacciones cutáneas como rubefacción facial tras la ingesta de alcohol y la hiponatremia que aparece en el 6%-7% de los pacientes<sup>9,10</sup>.

La hiponatremia es producida por un aumento en la producción de ADH y por una potenciación de los efectos tubulorreñales de esta hormona.

Hirokawa describe en un estudio una incidencia del SIADH asociado al uso de clorpropamida del 2,1%<sup>11</sup>. El uso concomitante de otros fármacos como los diuréticos tiazídicos y los inhibidores de la enzima convertidora de la

**Tabla 1. Fármacos causantes de síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**

Clorpropamida	Vasopresina
Inhibidores recaptación de serotonina	Oxitocina
Antidepresivos tricíclicos	Vincristina
Inhibidores monoaminoxidasa	Ciclofosfamida
Haloperidol	Cisplatino
Fenotiacinas	Clofibrato
Carbamacepina	Tiazidas

**Tabla 2. Método de Naranjo para la detección de reacciones medicamentosas adversas**

	Sí	No	?
¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
¿Se produjo la reacción después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
¿Mejoró la reacción adversa tras suspender el fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	-1	0
¿Existen causas alternativas que podrían haber causado la reacción por sí misma?	-1	+2	0
¿Reapareció la reacción adversa tras administrar placebo?	-1	+1	0
¿Se detectó el fármaco en la sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otros semejantes en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0

Definida: 9 o más puntos. Probable: 5-8 puntos. Posible: 1-4 puntos. Dudosa: 0 o inferior.

angiotensina (IECA) parecen aumentar la incidencia de hiponatremia asociada a la clorpropamida<sup>5,9,10</sup>.

En nuestro caso la imputabilidad de este fármaco en la aparición del síndrome se determinó según el algoritmo de Naranjo, obteniendo una puntuación de 6, lo que determina una relación de causalidad probable<sup>12</sup> (tabla 2). Utilizando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia la reacción descrita se encontraría también dentro de una causalidad probable, con una puntuación de 6<sup>13</sup>.

Consideramos que la polimedicación puede ser causa de efectos adversos, fundamentalmente en ancianos, por lo que es fundamental realizar una revisión de todos los fármacos que toman, teniendo en cuenta sus interacciones y retirar todos aquellos que no sean estrictamente necesarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tébar FJ, Segura P. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Aspectos terapéuticos de la demeclociclina. *Medicine*. 2000;8:871-4.
2. Cantón A, Nos C, Mesa J, Tintoré M. Síndrome de secreción inadecuada de ADH asociado a poliarteritis nodosa. *Endocrinología y Nutrición*. 1999;46:139.
3. Berrocal E, Esteban C, Delgado V, Ruiz Rivas JL, Fraga MI. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética y citolopram. *Med Clin (Barc)*. 1999;112:78.
4. Martínez-Riquelme A, Puig de Dou J, Gutiérrez J. Secreción inadecuada de hormona antidiurética secundaria al tratamiento con clomipramina. *Endocrinología y Nutrición*. 2001;48:182.
5. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drug Aging*. 1997;11:27-44.
6. Casanueva F. Enfermedades del sistema hipotálamo-hipofisario. En: Farreras-Rozman, editores. *Medicina Interna*. 13ª ed. Barcelona: Doyma; 1995. p. 2048-9.
7. Kinzie BJ. Management of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Pharm*. 1987;6:625-33.
8. Goday A, Mata M. Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso de la Sociedad Española de Diabetes y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. *Endocrinología y Nutrición*. 2001;48:82-96.
9. Larner J. Insulina y drogas hipoglucemiantes orales; glucagón. En: Goodman y Gilman, editores. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 7ª ed. Madrid: Panamericana; 1986. p. 1412-36.
10. Kadowaki T, Hagura R, Kajinuma H, Kuzuya N, Yoshida S. Chlorpropamide-induced hyponatremia: incidence and risk factors. *Diabetes Care*. 1983;6:468-71.
11. Hirokawa C, Gray D. Chlorpropamide-induced hyponatremia in the veteran population. *Ann Pharmacother*. 1992;26:1243-4.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers E, Sandor P, Ruiz I, Roberts E, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.
13. Rodríguez JM, Aguirre C, García M, Palop R. Farmacovigilancia. Farmacia Hospitalaria. 3ª edición. Tomo I. Madrid: SCM S.L. (Doyma); 2002. p. 575-98.