



CARTAS AL DIRECTOR

Enalapril y secreción inadecuada de hormona antidiurética

Enalapril and inappropriate antidiuretic hormone secretion

Sr. Director:

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por la liberación mantenida de arginina-vasopresina (ADH) en ausencia de sus estímulos habituales, especialmente hiperosmolaridad e hipovolemia. Hiponatremia, hipoosmolalidad plasmática, osmolalidad urinaria elevada y natriuresis generalmente superior a 40 mmol/l son parámetros que configuran su diagnóstico, una vez descartadas situaciones que cursan con disminución de la volemia eficaz (insuficiencia cardíaca, cirrosis con

ascitis, hipovolemia, etc.), y constatada la normalidad de la función renal, suprarrenal y tiroidea¹.

Enalapril es un inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial y de la insuficiencia cardíaca. Aunque la ficha técnica recoge, entre sus efectos adversos, la posibilidad poco frecuente de hiponatremia ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y, con frecuencia desconocida, de SIADH², los casos publicados son verdaderamente excepcionales (Medline, buscador PubMed, 1969-2012, palabras clave: SIADH and enalapril)³⁻⁵. Por ello, creemos de interés la exposición del caso de una mujer que desarrolló un SIADH durante el tratamiento con enalapril.

Mujer de 78 años, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipidemia y gammopatía monoclonal de significado incierto. Llevaba tratamiento, desde meses antes, con 20 mg/día de simvastatina y 20 mg/día de enalapril. En la semana anterior se le habían añadido 50 mg/día de

Tabla 1 Algoritmo de Karch y Lasagna modificado por Naranjo et al

	Sí	No	Se desconoce	Puntuación
1. ¿Existen evidencias previas o concluyentes sobre la reacción?	1	0	0	
2. ¿La RAM apareció después de administrar el medicamento sospechoso?	2	-1	0	
3. ¿La RAM mejoró al suspender el medicamento o al administrar un antagonista específico?	1	0	0	
4. ¿La RAM reapareció al readministrar el medicamento?	2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas, diferentes del medicamento, que puedan explicar la RAM?	-1	2	0	
6. ¿Se presentó la RAM después de administrar un placebo?	-1	1	0	
7. ¿Se determinó la presencia del fármaco en sangre u otros líquidos biológicos en concentraciones tóxicas?	1	0	0	
8. ¿La RAM fue más intensa al aumentar la dosis o menos intensa al disminuir la dosis?	1	0	0	
9. ¿El paciente ha tenido reacciones similares al medicamento sospechoso o a medicamentos similares?	1	0	0	
10. ¿Se confirmó la RAM mediante alguna evidencia objetiva?	1	0	0	
<i>Relación probada</i>	<i>Puntuación ≥ 9</i>			
<i>Relación probable</i>	<i>Puntuación 5-8</i>			
<i>Relación posible</i>	<i>Puntuación 1-4</i>			
<i>Relación dudosa</i>	<i>Puntuación ≤ 0</i>			

clortalidona por valores elevados de presión arterial. Consultó por un proceso de varios días de evolución consistente en somnolencia, mareo, náuseas, ligero deterioro del estado general y estreñimiento. La exploración física no demostró datos patológicos. No había edema ni signos de deshidratación. Los parámetros analíticos básicos fueron normales salvo: Na plasmático 125 mmol/l (valor de referencia [VR] 135-145 mmol/l), osmolalidad plasmática 256 mOsm/kg (VR 280-300 mOsm/kg) y Na urinario 57 mmol/l. El cortisol basal y la tirotrópina (TSH) fueron normales.

Con el diagnóstico de probable SIADH debido al uso de clortalidona, se procedió a su suspensión, con ligera mejoría inicial y natremia de 134 mmol/l.

Tres semanas después acudió por persistencia de la clínica. El Na plasmático fue de 124 mmol/l, la osmolalidad plasmática 257 mOsm/kg, y el Na urinario 110 mmol/l. Se realizó una colonoscopia y una TC abdominal, cuyo resultado fue normal. Descartada razonablemente una causa neoplásica, se suspendió el enalapril, con lo que, a los 7 días, tanto la natremia (136 mmol/l) como el estado general se habían normalizado. La paciente rechazó la posibilidad de reintroducir el fármaco para valorar su efecto.

Para diversos autores, la causa más frecuente de SIADH son los fármacos, por delante de los tumores y de las infecciones^{6,7}. La asociación de enalapril con el SIADH, aunque descrita, resulta verdaderamente excepcional. Su mecanismo patogénico no se conoce bien, aunque se ha postulado un aumento de la angiotensina I en el cerebro, con posterior conversión a angiotensina II, que estimularía el centro de la sed y provocaría la liberación de ADH⁸.

En el presente caso, se barajó inicialmente la clortalidona como agente causal del SIADH. Sin embargo, la reaparición de la hiponatremia tras su suspensión nos hizo descartar esta posibilidad. De acuerdo con los algoritmos de Naranjo y de Karch Lasagna⁹ modificado (tabla 1), la relación de causalidad entre el enalapril y el SIADH es probable. Cabe reseñar, en este sentido, que sin la reintroducción del fármaco —en la mayor parte de los casos, inaceptable desde el punto de vista ético— la relación de causalidad probada o cierta no puede establecerse en ningún caso.

Para finalizar, y dada la alta frecuencia de uso del enalapril, creemos importante insistir en que puede asociarse a un SIADH, tal y como ilustra el caso expuesto.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ybarra Muñoz J, de Leiva Hidalgo A. Enfermedades de la neurohipófisis y la epífisis. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. *Medicina Interna*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 2447-8.
2. Ficha técnica. Enalapril. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 1999. Texto revisado en agosto 2012 [consultado 22 Feb 2013]. Disponible en: <http://www.stada.es/sites/default/files/productos/ficha/Ficha-tecnica-Enalapril-STADA-EFG.0.pdf>
3. Fernández Fernández FJ, de la Fuente Aguado J, Vázquez Tuñas L, Pérez Fernández S. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética causado por enalapril. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:159.
4. Castrillón JL, Mediavilla A, Méndez MA, Cavada E, Carrascosa M, Valle R. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *J Intern Med*. 1993;233:89-91.
5. Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, Dorent R, Petitclerc T, Deray G. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:503-7.
6. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000;342:1581-9.
7. Franco Hidalgo S, Prieto de Paula JM, Nalotto L, Martín Carbayo JL. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética por fármacos. *Semergen*. 2011;37:142-7.
8. Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother*. 2000;34:176-9.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-45.

J.M. Prieto de Paula^{a,*}, N. Sanmamed Salgado^{a,b},
C. Pérez Fernández^a, C.G. Escudero Piñeiro^a
y S. Franco Hidalgo^b

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^b Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Palencia, Palencia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jmpripaula@yahoo.es
(J.M. Prieto de Paula).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2013.03.007>