

- incidencias submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology*. 2005;129:512–21.
2. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22:145–55.
 3. Lucena MI, Camargo R, Andrade RJ, Pérez-Sánchez C, Sánchez de la Cuesta F. Comparison of two clinical scales for causality assessment in hepatotoxicity. *Hepatology*. 2001;33:123–30.
 4. Gresser U. Amoxicillin-clavulanic acid therapy may be associated with severe side effects – review of the literature. *Eur J Med Res*. 2001;6:139–49.
 5. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006;44:1581–8.
 6. Heaton PC, Fenwick SR, Brewer DE. Association between tetracycline or doxycycline and hepatotoxicity: A population based case-control study. *J Clin Pharm Ther*. 2007;32:483–7.
 7. Persky S, Reinus JF. Sertraline hepatotoxicity: a case report and review of the literature on selective serotonin reuptake inhibitor hepatotoxicity. *Dig Dis Sci*. 2003;48:939–44.
 8. Collados Arroyo V, Plaza Anierte J, Hallal H, Pérez-Cuadrado E. Hepatotoxicidad asociada a sertralina. *Farm Hosp*. 2008;32:53–61.
- J. García-Aparicio* y J.I. Herrero-Herrero
- Servicio de Medicina Interna «Los Montalvos», Complejo Asistencial Universitario de Salamanca, Salamanca, España*
- *Autor para correspondencia.
Correos electrónicos: jgarciaa@saludcastillayleon.es (J. García-Aparicio).

doi:10.1016/j.farma.2009.10.005

Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética asociado al tratamiento con ramipril

Inappropriate antidiuretic hormone secretion syndrome associated with ramipril treatment

Sr. Director:

Introducción

Los fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se utilizan ampliamente para controlar la HTA y la insuficiencia cardiaca congestiva.

Aunque es un efecto adverso infrecuente, se han comunicado varios casos de hiponatremia severa asociada al empleo de estos fármacos^{1–9}. Un único estudio sugiere la posible relación entre ramipril e hiponatremia severa secundaria a un síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)⁶.

El mecanismo fisiopatológico implicado en la hiponatremia permanece sin esclarecer. Sin embargo, varios autores señalan que los IECA podrían bloquear el paso de angiotensina I a angiotensina II en la circulación periférica, pero no en el cerebro. Esto incrementaría los niveles de angiotensina I en el cerebro y su conversión a angiotensina II, estimulando el mecanismo de la sed y la liberación de la ADH hipotalámica⁷.

Descripción de un caso

Mujer de 76 años y 70 kg de peso que presentó hiponatremia severa compatible con SIADH tras iniciar tratamiento con ramipril. La paciente acude a urgencias refiriendo, desde hace cuatro días, dolor epigástrico no irradiado con episodios de náuseas y vómitos dos veces al día. Presenta malestar general y mareo inespecífico no rotatorio. No

refiere diarrea ni cambios del hábito intestinal, fiebre, sensación disneica, ni síndrome miccional. Como antecedentes personales, la paciente presentaba HTA, diabetes tipo II, fibrilación auricular paroxística, cervicartrosis y mareo multifactorial inespecífico. En tratamiento con metformina 850 mg en comida y 425 mg en cena, amilorida 5 mg/hidroclorotiazida 50 mg/24 h, glucosamina 1500 mg/24 h, trimetazidina 20 mg/8 h y acenocumarol según pauta de hematología; este tratamiento no había sido modificado durante el último año. Un mes antes, los niveles de sodio fueron normales. La paciente inició tratamiento con ramipril 5 mg/24 h 13 días antes del ingreso para control de su HTA. La exploración física fue normal, no presentando signos de deshidratación ni de irritación peritoneal. Como datos complementarios, destacaba un sodio plasmático de 122 mEq/L, confirmado en una segunda determinación. Se decidió su ingreso en la Unidad Médica de Corta Estancia (UMCE) para estudio de hiponatremia aguda sintomática. Al día siguiente del ingreso, en la analítica se objetivaba: sodio 117 mEq/L, osmolaridad en plasma 256 mOsm/kg, urea en plasma 29 mg/dL, creatinina 1 mg/dL, potasio 3,80 mEq/L y ácido úrico 1,68 mg/dL. En orina, el sedimento era normal, sin proteinuria, sodio de 75 mEq/L y potasio de 63 mEq/L. Se realizó analítica de hormonas tiroideas y cortisol basal, estando ambos valores en rango normal. La radiografía de tórax y la ecografía abdominal no mostraron alteraciones de interés.

Ante la sospecha de SIADH, se suspendió el tratamiento con ramipril y se realizó restricción hídrica con 500 ml de cloruro sódico al 0,9% y un aporte de 20 mEq de potasio y 68 mEq de sodio. Al día siguiente, se observó mejoría clínica y recuperación del nivel plasmático de sodio a 126 mEq/L. Al cuarto día de su ingreso, la paciente fue dada de alta, con un nivel de sodio de 137 mEq/L y asintomática. Un mes después, fue revisada en Consultas, presentando niveles normales de sodio; se descartó úlcera y neoplasia duodenal, realizándose una gastroscopia y una ecografía abdominal.

Ante la sospecha de reacción adversa a medicamentos, se comunicó, mediante el formulario «tarjeta amarilla», al Sistema Español de Farmacovigilancia.

Comentarios

La paciente presentó criterios propios del SIADH: hiponatremia hipoosmolar con euvolemia y sin edemas, que cursó con hipouricemia, niveles normales de urea y creatinina plasmática. Además, la paciente presentaba manifestaciones clínicas características de este síndrome, como astenia, náuseas y vómitos.

Se relacionó este cuadro con el inicio del tratamiento con ramipril, dada la fuerte asociación temporal, además de la remisión del cuadro tras la suspensión del fármaco y el establecimiento de restricción hídrica. Al mismo tiempo, se descartaron otras posibles causas de SIADH como alteraciones de la función renal, adrenal, cardíaca, hepática o tiroidea. Al igual que neoplasias, enfermedades del sistema nervioso central y enfermedades pulmonares.

Se estimó además, la relación causal entre el ramipril y la aparición del SIADH mediante el algoritmo de Naranjo¹⁰, catalogándose esta asociación como probable.

La aparición de hiponatremia severa asociada a la utilización de IECA ha sido descrita de forma excepcional¹⁻⁹. Se destaca que la mayoría de estos casos han sido asociados al empleo de lisinopril^{3,7}, enalapril^{4,5,8,9} o captopril^{1,2}. Un único estudio⁶ notifica, la posible relación causal entre la administración de ramipril y la aparición de hiponatremia severa secundaria a SIADH. Tilly-Gentric⁶ describió el caso de una mujer de 84 años que presentó criterios característicos de un SIADH, incluidos niveles elevados de ADH plasmático a los 2 meses de iniciar tratamiento con ramipril. En nuestro caso, el tiempo hasta la aparición del cuadro fue de 13 días. Se ha demostrado que el SIADH, como consecuencia de una reacción adversa secundaria a fármacos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, suele aparecer con una media de 13 días tras el inicio del fármaco¹¹. Sin embargo, el intervalo es amplio, de 3 a 120 días. Datos que concuerdan con ambos casos descritos.

Respecto al resto de medicación que tomaba la paciente, no parece existir una asociación con la aparición de la hiponatremia, con excepción de la posibilidad encontrada con los diuréticos tiazídicos⁷. Sin embargo, no existe una asociación temporal con este fármaco, ya que la paciente se encontraba en tratamiento con hidroclorotiazida desde hace más de 1 año con niveles normales de sodio; además, los niveles se restablecieron al suspender el ramipril, pero manteniendo el tratamiento con el diurético.

Existen varios factores que incrementarían la susceptibilidad de aparición de esta complicación: tratamiento concomitante con diuréticos, bajo peso corporal y edad superior a 65 años¹¹. Se destaca que nuestra paciente era de edad avanzada y se encontraba en tratamiento con hidroclorotiazida.

Como conclusión, remarcamos que el SIADH inducido por ramipril u otros IECA es un efecto adverso, raro pero posible, sobre todo en pacientes mayores y tratados con diuréticos. Por tanto, se recomienda vigilar a estos pacientes en los primeros meses de tratamiento, monitorizando los niveles séricos de sodio de forma periódica.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses. Verificamos que este trabajo, no ha sido publicado previamente, ni presentado a congresos y que no está siendo sometido a ninguna revisión por parte de ninguna otra revista.

Bibliografía

1. Huang HS, Reynertson RH, Boshell BR. Severe hyponatremia associated with captopril therapy. *Am J Med Sci.* 1984;21:142-4.
2. Al-Mufti HI, Ariefi AI. Captopril-induced hyponatremia with irreversible neurological damage. *Am J Med.* 1985;79:769-71.
3. Subramanian D, Ayus JC. Case report: Severe symptomatic hyponatremia associated with lisinopril therapy. *Am J Med Sci.* 1992;303:177-9.
4. Castrillon JLP, Mediavilla A, Méndez MA, Cavada E, Carrascosa M, Valle R. Case report: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) and enalapril. *J Intern Med.* 1993;233:89-91.
5. González-Martínez H, Gaspard JJ, Espino DV. Hyponatremia due to enalapril in an elderly patient. *Arch Fam Med.* 1993;2:791-3.
6. Tilly-Gentric A. Severe hyponatremia associated with ramipril therapy in an old woman. *J Am Geriatr Soc.* 1995;43:1448-9.
7. Shaikh ZH, Taylor HC, Maroo PV, Llerena LA. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother.* 2000;34:176-9.
8. 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.
9. Fernández FJ, De la Fuente J, Vázquez L, Pérez S. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética causado por enalapril. *Med Clin (Barc).* 2004;123:156-9.
10. 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.
11. Álvarez Pérez P, Rubio Nazábal E, Marey López J, López Facal S, Rey del Corral P. Secreción inadecuada de hormona antidiurética secundaria a paroxetina. *An Med Interna.* 2004 Oct [consultado 23/11/2009]; 21:65-65. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992004001000016&lng=es.

E. Arroyo Domingo^{a,*}, A. Soriano Bel^a, D. Yuste Vila^a y L. Andreu Giménez^b

^aServicio de Farmacia, Hospital General de Elda, Elda, Alicante, España

^bUnidad Médica de Corta Estancia, Hospital General de Elda, Elda, Alicante, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: arroyo_ele@gva.es (E. Arroyo Domingo).