

Cartas al Director

Secreción inadecuada de hormona (ADH) antidiurética secundaria al tratamiento con clomipramina

Sr. Director:

El control de los pacientes con síntomas depresivos ha experimentado un gran avance gracias al uso de los agentes antidepresivos tricíclicos (ADT) modernos. Sin embargo, su uso correcto incluiría la prevención y el reconocimiento de los efectos adversos potenciales. A continuación presentamos el caso de una paciente atendida en nuestro hospital con hiponatremia grave en el contexto de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) secundario al tratamiento con uno de esos fármacos.

Mujer de 49 años, con esquizofrenia en tratamiento crónico con levopromacina desde hacía seis años y que inició tratamiento con clomipramina cuatro días antes de su ingreso. No consta la toma de diuréticos ni otros fármacos. A los dos días de comenzado el tratamiento con clomipramina presentó un cuadro de malestar general, náuseas y alteración progresiva de las funciones superiores hasta un estado de coma, motivo por el cual fue remitida al hospital.

En la exploración física destacó una frecuencia cardíaca de 90 ppm y una tensión arterial de 135/70 mmHg. Tenía una coloración y estado de hidratación normales, y el resto de exploración por aparatos era normal, excepto el estado de consciencia que mostraba un coma Glasgow 3 sin focalidad neurológica aparente.

En la exploración complementaria el hemograma objetivó un hematócrito de 33,8%, leucocitos $8,4 \times 10^3/l$ con fórmula normal, la coagulación era correcta. El análisis bioquímico mostraba: glucosa 127 (n = 75-115 mg/dl), creatinina 0,7 (n < 1,5 mg/100 ml), sodio 113 (n = 135-145 mEq/l), potasio 3,6 (n 3,5-5 mEq/l), con una osmolalidad plasmática calculada de 233 mOsm/l. En el análisis de orina destacaba: sodio 110,9 mEq/l con una osmolalidad de 280 mOsm/l. El electrocardiograma y la radiografía de tórax fueron normales. La tomografía computarizada con contraste no demostró lesiones. No pudo realizarse la determinación de ADH.

La existencia de una hiponatremia sin signos de depleción volumétrica y una función renal normal, acompañados de una osmolalidad urinaria alta apoyaron el diagnóstico SIADH secundario a la administración de clomipramina. Tras la retirada de la medicación, restricción de líquidos y administración de sodio intravenoso la paciente recuperó a las 24 h la situación basal; al alta, cuatro días después, el sodio era de 133 mEq/l. Posteriormente no se introdujo de nuevo el tratamiento con clomipramina.

La clomipramina es un antidepresivo de acción rápida que, presumiblemente, actúa inhibiendo la recaptación de noradrenalina y serotonina en las neuronas correspondientes, siendo ésta última más potente que con otros ADT de la misma familia. Su unión a proteínas es del 97,6% y su semivida de eliminación es de 21 h. Se absorbe completamente tras su administración por vía oral y su eliminación es principalmente por vía renal. Al igual que con otros ADT, los efectos secundarios al comienzo del tratamiento son frecuentes aunque poco importantes, y desaparecen espontáneamente sin necesidad de interrumpir el tratamiento; destacan las reacciones anticolinérgicas (sudor, sequedad de boca, temblor, vértigo, trastornos de acomodación y micción e hipotensión ortostática); otras veces, de forma esporádica, se han detec-

tado alteraciones relacionadas con la conducción cardíaca. El desarrollo de SIADH se ha descrito asociado a la mayoría de ADT, siendo cada vez más frecuentes las referencias bibliográficas al respecto¹⁻³ (MEDLINE 1989-2000), con una sola cita que relaciona directamente este síndrome con la utilización de clomipramina⁴. Suele verse relacionado, sobre todo, con el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, en especial en personas de edad avanzada⁵. Su mecanismo patogénico exacto no se conoce; en estudios sobre animales^{6,7}, se ha objetivado que la serotonina *per se* podría ser capaz de elevar las concentraciones plasmáticas de vasopresina; en estudios con humanos⁸, la administración de imipramina produjo un efecto antiurético ADH-independiente, atribuido principalmente al incremento del estímulo alfa-adrenérgico en el túbulo proximal, con el consiguiente incremento en la reabsorción acuosa a nivel distal. Estos dos postulados, asociados a la presencia de vómitos como efecto secundario, o a la toma de diuréticos, podría explicar la rapidez y gravedad del proceso. En general, la interrupción del fármaco y verificación del paciente afectado junto con la restricción hídrica dan lugar a la normalización del balance electrolítico en poco tiempo, siendo pocas veces necesaria la utilización de cloruro sódico intravenoso. En ningún caso de los descritos en la bibliografía se reintrodujo el antidepresivo relacionado como medida de diagnóstico. Una vez solucionado el episodio, sería más apropiada una sustitución del fármaco o bien considerar la inclusión de demeclociclina como tratamiento concomitante⁹.

Como conclusión de este caso, podríamos afirmar que los pacientes sometidos a tratamiento con fármacos potencialmente productores de SIADH deben ser cuidadosamente controlados.

A. Martínez-Riquelme^a, J. Puig de Dou
y J. Gutiérrez Cebollada^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición y ^bUrgencias Médicas. Hospital del Mar. Barcelona.

Palabras clave: SIADH. Inhibidores de la recaptación de serotonina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berrocal E, Esteban C, Delgado V, Ruiz-Rivas JL, Fraga MI. Secreción inadecuada de hormona antidiurética y citalopram. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 78.
2. Settle EC Jr. Antidepressants drugs: disturbing and potentially dangerous adverse effects. *J Clin Psychiatry* 1998; 16 (Supl): 25-30.
3. Álvarez-García MD, Blázquez-Pérez A, Mateos-Campos R. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética asociada a uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. *Rev Clin Esp* 2000; 200: 110-111.
4. Sommer BR. Syndrome of inappropriate secretion hormone (SIADH) in a 80-years old women given clomipramine. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997; 5: 268-269.
5. Pollack BG. Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 20 (Supl): 4-8.
6. Ferris CF, Melloni RH Jr, Koppel G, Perry KW, Fuller RW, Delville Y. Vasopressin/serotonine interaction in the anterior hypothalam control aggressive behavior in golden hamsters. *J Neurosci* 1997; 17: 4331-4340.
7. Ferris CF. Serotonine diminishes aggression by supressing the activity of vasopresine system. *Ann N Y Acad Sci* 1996; 794: 98-103.
8. Hunsballe JM, Ritting S, Pedersen EB, Otesen OV, Djurhuus JC. Single dose imipramine reduces nocturnal outpate in patients with nocturnal enuresis and nocturnal polyuria. *J Urol* 1997; 158: 830-836.
9. Spigset O, Hedenmalm K. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Saf* 1995; 12: 209-225.