

Hiponatremia recurrente secundaria a ISRS.

Recurrent hyponatremia due to SSRI.

Pablo Puras Rico ^a, Esther Gómez Rodríguez ^b.

^aCentro de Salud Mental de Getafe, ^bUnidad de Hospitalización Breve de Psiquiatría. Hospital Universitario de Getafe.

Correspondencia: Pablo Puras Rico (pablopuras@gmail.com)

Recibido: 12/03/2011; aceptado con modificaciones: 27/06/2011

RESUMEN: El objetivo del presente trabajo es presentar el caso de un varón de 88 años que ha presentado en los últimos tres años tres episodios de hiponatremia por SIADH en relación con el uso fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) que han requerido de ingreso hospitalario. En dos de estos episodios el paciente estaba en tratamiento concomitante con diuréticos tiazídicos, siendo la sertralina el fármaco antidepressivo implicado, y en uno de los tres episodios el paciente estaba en tratamiento con citalopram sin que existiera tratamiento diurético concomitante alguno. Se revisan los factores de riesgo para esta complicación, se revisa la literatura al respecto y se establecen recomendaciones de control.

PALABRAS CLAVE: Inhibidores de recaptación de serotonina, Sertralina, Citalopram, Hiponatremia, Síndrome de secreción inadecuada de ADH.

ABSTRACT: The aim of this paper is to present an 88 year old man who has suffered in the last three years from three episodes of hyponatremia due to SIADH in relation to use of serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), all of three which have required hospitalization. In two of these episodes the patient was receiving concomitant therapy with thiazide diuretics, being the antidepressant drug sertraline the one involved, and in one of the three episodes the patient was treated with citalopram without there being any concomitant diuretic therapy. We review the risk factors for this complication, the literature and provide recommendations for control. **KEY WORDS:** Serotonin uptake inhibitors, Sertraline, Citalopram, Hyponatremia, Inappropriate ADH Syndrome.

Introducción

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos de fácil manejo, buena tolerancia en general y seguros en caso de sobredosis. Todo ello, ha contribuido a convertirlos en fármacos de primera elección en el tratamiento de las depresiones leves-moderadas y de los trastornos por ansiedad. Su baja incidencia de efectos secundarios también ha hecho que los ISRS sean un grupo de fármacos muy empleados en el tratamiento de la depresión en el anciano. Sin embargo, son fármacos que en ocasiones pueden causar algunos efectos secundarios graves, como la hiponatremia, diagnóstico que es a su vez prevalente en ancianos. La notificación de casos de hiponatremia provocada por antidepressivos aumentó con la aparición de los ISRS y hay estudios que apuntan un mayor riesgo de hiponatremia con los ISRS frente a otros antidepressivos (1).

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio (na-tremia) inferior a 136 mEq/l. Los síntomas clínicos suelen aparecer con cifras inferiores a 130 mEq/l y se considera un cuadro grave que requiere ingreso cuando las cifras son inferiores a 125 mEq/l. En el rango de 125-130 mEq/l, los síntomas mas frecuentes son gastrointestinales y con cifras por debajo de 125 mEq/l predominan los síntomas neuropsiquiátricos.

La patogénesis de la hiponatremia en pacientes tratados con antidepresivos no se conoce bien. El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) aparece en la mayoría de los casos publicados, como la posible causa de la hiponatremia secundaria a tratamiento con ISRS (2).

El SIADH se define por los siguientes criterios (3):

- Hiponatremia con hiposmolalidad plasmática y aumento de la excreción urinaria de sodio.
- Aumento de la osmolalidad urinaria.
- Ausencia de hipovolemia, hipotensión, fallo cardiaco, nefropatía, hepatopatía y enfermedad adrenal o tiroidea.

Se presenta el caso de un paciente varón del que se sospechó desarrolló hiponatremia por SIADH secundario al uso de diuréticos e ISRS (sertralina) en dos ocasiones, e hiponatremia secundaria a la toma de ISRS (citalopram) sin diurético asociado en una.

Caso clínico

B.A.M., es un varón de 88 años que ingresa en el Servicio de Medicina Interna tras ser remitido a urgencias desde el centro de día al que acude a diario, por presentar un episodio de desconexión del medio. El paciente es viudo desde hace siete años, vive en su domicilio con una cuidadora y tiene un buen apoyo sociofamiliar.

Sigue tratamiento habitual con: atenolol (25 mg/día), ácido acetilsalicílico (300 mg/día), omeprazol (40 mg/día), nitroglicerina (parche, 5 mg/día), simvastatina (20 mg/día), enalapril (20 mg)/hidroclorotiacida (12,5 mg) 1-0-½, tamsulosina (0,4mg /día), levotiroxina (50 mcg-75 mcg-0), bromazepam (1,5 mg/noche), sertralina (50 mg/día desde el día anterior, previamente 25 mg/día).

Entre sus antecedentes personales destacan: HTA en tratamiento. Cardiopatía isquémica (IAM en 1995). Arteriopatía periférica en seguimiento por cirugía vascular. Prostatismo con PSA elevado-estable. Hipotiroidismo en tratamiento susti-

tutivo. Síndrome depresivo de larga evolución, desde hace 10 años en tratamiento con benzodiacepinas y con diferentes antidepresivos, siempre por su médico de atención primaria (MAP). No otros antecedentes psiquiátricos.

El paciente ha tenido dos ingresos previos:

Un ingreso hace tres años en el servicio de Medicina Interna por hiponatremia (Na plasmático 116 mEq/l) que cursó con deterioro funcional. La familia refirió empeoramiento brusco del paciente desde dos días antes del ingreso, con incontinencia urinaria, desorientación parcial en tiempo y espacio, y asociaron también un presunto empeoramiento de la sintomatología depresiva del paciente con la instauración de sertralina (75mg/día) 13 días antes (ánimo decaído, sensación de muerte inminente, agitaciones nocturnas). Se realizó restricción hídrica y se suspendió el tratamiento con el diurético hidroclorotiazida (50 mg/día) y con sertralina (75 mg/día) de reciente instauración. Fue dado de alta con un Na en sangre de 127 mEq/l. El diagnóstico principal al alta fue "Hiponatremia probablemente por diuréticos".

Otro segundo ingreso hace 20 meses en el Servicio de Neurología tras acudir a la Urgencia del hospital relatando sensación de mareo con giro de objetos en el domicilio, sin náuseas ni vómitos, con sensación de malestar y sensación de debilidad en MMII. El paciente no estaba en tratamiento con diurético alguno, y 15 días antes al ingreso se le había reintroducido medicación antidepresiva en su tratamiento habitual (citalopram 30 mg/día) por empeoramiento de su sintomatología depresiva. Ingresó con un Na plasmático de 114 mEq/l. Se le realizaron entre otras pruebas TAC craneal en el que no se observan lesiones hemorrágicas intra ni extraaxiales ni lesiones ocupantes de espacio, y RM craneal con atrofia cortical moderada y lesiones de sustancia blanca supratentoriales. Se realizó restricción hídrica y retirada de citalopram. Fue dado de alta a los 10 días con un Na de 125 mEq/l y un diagnóstico de "Hiponatremia por SIADH secundario a citalopram".

Cuatro semanas antes al actual ingreso, su nuevo MAP le prescribe sertralina 25 mg/día por presentar ánimo bajo, ansiedad y apatía. El paciente había permanecido desde el último ingreso sin tratamiento antidepresivo. Según refiere la familia, durante estas semanas le notan progresivamente con mayor torpeza a nivel motor, bradipsíquico y con inhibición psicomotriz. El día previo a acudir a la urgencia se incrementa la dosis a 50 mg/día por falta de mejoría.

El paciente es traído a urgencias por un episodio de intensa somnolencia de unos diez minutos de duración que solo responde a estímulos dolorosos, al recuperarse posteriormente presenta un lenguaje incoherente. En la valoración de urgencias, el paciente se encuentra en situación basal, sin focalidad motora y orientado en tiempo y en espacio. La exploración física no muestra ningún hallazgo significativo y la neurológica tan solo lentitud motora y tendencia a la somnolencia. Las pruebas complementarias muestran una hiponatremia de 116 mEq/l, aumento de la

osmolaridad urinaria (531 mOsm/kg) y disminución de la osmolaridad plasmática (254 mOsm/Kg). Radiografía de tórax y ECG, sin hallazgos relevantes.

El paciente ingresa en Medicina Interna con el diagnóstico de hiponatremia grave hipotónica sintomática secundaria a tratamiento tiazídico asociado a ISRS. Se suspende tratamiento con sertralina, se indica restricción hídrica con balance y se pauta suero salino isotónico hasta normalización de niveles plasmáticos de sodio.

Tras varios días de ingreso se cursa parte de interconsulta al servicio de Psiquiatría para valoración clínica y decisión respecto al tratamiento farmacológico antidepressivo. El paciente presenta un cuadro depresivo con elevados niveles de ansiedad e intensos temores hipocondríacos. Tanto él como la familia demandan otro tratamiento antidepressivo ya que en los últimos años en los periodos en que había estado sin tratamiento se había producido un claro empeoramiento clínico. Se decide iniciar tratamiento con mirtazapina 15 mg/día con incremento a 30 mg/día después de la primera semana de tratamiento y realizar controles semanales de niveles plasmáticos de sodio durante las 3-4 primeras semanas y posteriormente más espaciados. Al alta, también se aconseja tratamiento antihipertensivo con enalapril evitando las asociaciones con diuréticos tiazídicos.

DISCUSIÓN

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) están entre los fármacos de prescripción más consumidos dentro del Sistema Nacional de Salud. Un uso tan prevalente de este grupo farmacológico implica que las reacciones adversas medicamentosas (RAM) de baja frecuencia, si son clínicamente relevantes, pueden tener un importante impacto en la salud de la población (1).

Desde la aparición de los ISRS se han notificado muchos casos de hiponatremia y SIADH secundarios al tratamiento con estos fármacos. Hay casos descritos en la literatura médica de hiponatremia por todos los ISRS que existen actualmente en el mercado (5-7). Normalmente la hiponatremia aparece dentro de las primeras semanas de tratamiento con ISRS, no es dosis dependiente y los niveles de sodio se normalizan poco tiempo después de la suspensión del fármaco. Algunos autores han revisado y analizado series de casos publicados de hiponatremia por ISRS (2, 5) y llegan a conclusiones similares.

Factores de riesgo que favorecen la hiponatremia tras el tratamiento con ISRS:

- edad avanzada (>65 años)
- sexo femenino
- toma concomitante de diuréticos (sobre todo tiazidas) u otras medicaciones que produzcan hiponatremia,
- bajo peso corporal
- niveles plasmáticos de sodio (previos al inicio del tratamiento con ISRS) en el límite bajo de la normalidad

Existen abundantes casos y notificaciones presentadas acerca de la hiponatremia como efecto secundario de los ISRS, y especialmente en tratamiento concomitante con diuréticos tiazídicos, pero los casos publicados de la recurrencia de este efecto adverso son mucho más limitados: Stovall et al (8) describen el caso de una paciente de 66 años que desarrolló SIADH con duloxetina y posterior hiponatremia con escitalopram. Arinzon et al (9) describen el caso de una paciente de 87 años que presentó hiponatremia con fluvoxamina, y posteriormente nuevos niveles de sodio bajos tras 16 meses en tratamiento con paroxetina. Raphael et al (1) presentaron el caso de un paciente que presentó hiponatremia con sertralina y posterior SIADH con fluoxetina.

Aunque se considera que el sexo femenino es un factor de riesgo para la aparición de SIADH e hiponatremia en tratamiento con ISRS, nuestro caso se trata de un varón de avanzada edad. Algunos estudios han señalado que la influencia del género se debe al menor peso corporal de las mujeres que al de los hombres, más que a otros factores dependientes del género (11). Otros estudios apuntan la mayor frecuencia de efectos adversos a medicamentos, en general, que tienen las mujeres y la mayor incidencia de depresión en el sexo femenino como posibles explicaciones⁵.

En el caso presentado coexisten dos de los principales factores de riesgo: la edad avanzada (88 años) y el uso concomitante de diuréticos tiazídicos e ISRS. Esta situación es la que genera un altísimo riesgo de hiponatremia y la que posiblemente influye en la recurrencia de este efecto adverso a pesar de cambios en el ISRS empleado.

En algún estudio se ha sugerido que la hiponatremia secundaria a ISRS sea un fenómeno únicamente de pacientes ancianos. Unos cuantos cambios fisiológicos en el equilibrio hidroelectrolítico predisponen a los ancianos a hiponatremia por diferentes causas. En este grupo de edad, la máxima capacidad de diluir y concentrar del riñón está mermada y la secreción de ADH puede estar ligeramente aumentada (12). Aunque en los casos comunicados en la Comunidad de Madrid se habla de un

rango de edad entre 25 y 95 años, la media de edad es 69.8 y el 75% de los casos comunicados son mayores de 74 años (1).

Son necesarias nuevas investigaciones para determinar la incidencia de este efecto adverso, el riesgo relativo de hiponatremia y SIADH en los diferentes grupos de edad y el riesgo asociado a los diferentes ISRS.

Los diferentes ingresos del paciente presentado parecen haberse debido a la reinstauración de tratamientos farmacológicos que, solos o en combinación, habían provocado un efecto secundario grave con riesgo vital para el paciente. Es importante que los médicos generales y especialistas que manejamos ISRS aumentemos el nivel de alerta respecto a este efecto adverso potencialmente grave pero reversible.

La recomendación que parece razonable tras la revisión de la literatura sería realizar controles periódicos de los niveles de sodio en sangre a los ancianos que inicien tratamiento con ISRS y estén en tratamiento concomitante con diuréticos tiazídicos, presenten bajo peso, niveles basales de sodio en sangre bajos o aparezca un deterioro general. Estos controles deberían realizarse especialmente durante las 3-4 primeras semanas de tratamiento y mantenerlos posteriormente más espaciados en el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA:

- (1) R.A.M. Reacc Advers Medicam. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Diciembre 2003; 10 (3).
- (2) Moving K, Leufkens H and cols. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002 ; 53(4) : 363-369.
- (3) Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging* 1997 ; 11(1): 27-44.
- (4) R.A.M. Reacc Advers Medicam. Boletín informativo del centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Diciembre 2006; 13(3).
- (5) Liu BA, Mittman N, Knowles SR: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996 ; 155(8): 1043.
- (6) Romero S, Pintor L, Serra M and cols. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone due to citalopram and velafaxine. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29(1): 81-84.
- (7) Nahshoni E, Weizman A, Shefet D, Pink N. A case of hyponatremia associated with escitalopram. *J Clin Psychiatry* 2004; 65(12): 1722.
- (8) Stovall R, Brahm NC, Crosby KM. Recurrent episodes of serdromeotonin-reuptake inhibitor-mediated hyponatremia in an elderly patient. *Consult Pharm.* 2009 ; 24(10):765-8.
- (9) Z. H. Arinzon, Y. A. Lehman, Z. G. Fidelman, I.I. Krasnyansky, Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*, 2002; 36 (7-8) :1175-1177.

- (10) K. Raphael and J. Tokeshi. Hyponatremia associated with sertraline and fluoxetine: a case report. *Hawaii Medical Journal*. 2002; 61 (3) : 46–47.
- (11) Wilkinson T, Begg E, Winter A, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine OR paroxetine in elderly people. *J Clin Pharmacol*. 47: 211-217.
- (12) Kirby D, Ames D. Hyponatremia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002; 17(5):491-2.