

Mireia Martínez-Cortés¹
Nadia Ogando-Portilla²
Beatriz Pecino-Esquerdo¹
Virginia Pérez-Maciá¹

Hiponatremia recurrente inducida por antidepresivos: a propósito de un caso

¹Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante
San Juan de Alicante, Alicante

²Servicio de Psiquiatría
Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

La hiponatremia es un efecto adverso conocido de los fármacos antidepresivos. A propósito de un caso tratado en nuestro hospital, se realizó revisión bibliográfica para identificar factores de riesgo y alternativas psicofarmacológicas. Mujer de 57 años de edad, VIH, VHC, que ha presentado 4 episodios de hiponatremia severa en 5 meses con los siguientes fármacos implicados: diurético tiazídico, venlafaxina, citalopram, olanzapina, haloperidol, enalapril y escitalopram. El riesgo de hiponatremia es mayor en pacientes tratados con antidepresivos, especialmente Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Edad avanzada, sexo femenino, diuréticos tiazídicos, niveles de sodio en límite inferior y bajo peso aumentan el riesgo. Todos los ISRS pueden producir hiponatremia. El efecto aparece, en la mayoría de los casos, en el primer mes, no es dosis-dependiente y se recupera con la interrupción del tratamiento. La detección precoz es importante, así como evaluación de factores de riesgo concomitantes en todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento antidepresivo. Parece necesario controlar periódicamente iones y elegir fármacos seguros.

Palabras clave: Hiponatremia, Antidepresivos, ISRS, Diuréticos, Antipsicóticos, Enalapril

Actas Esp Psiquiatr 2013;41(6):361-4

Antidepressant induced recurrent hyponatremia: A case report

Hyponatremia is a known adverse effect of antidepressants. A review of the literature was performed in relation to one case treated in our hospital to identify risk factors and possible psychopharmacologic alternatives. A 57-year old woman with HIV and HCV suffered 4 episodes of severe hyponatremia within 5 months of treatment involving the following drugs: thiazide diuretic, venlafaxine, citalopram, olanzapine, haloperidol, enalapril and escitalopram. Risk of hyponatremia is higher in patients treated with antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors. Advance age, female gender, thiazidic diuretics, sodium levels in the lower limits and low weight increase the risk. All the SSRIs can produce hyponatremia. In most of the cases, this effect appears in the first month. It is not dose dependent and the patient recovers when treatment is interrupted. Early detection as well as the evaluation of concomitant risk factors in all patients starting antidepressant are important. It seems necessary to control ions periodically and to choose safe drugs.

Key words: Hyponatremia, Antidepressant SSRI, Diuretics, Antipsychotics, Enalapril

Correspondencia:

Mireia Martínez Cortés
Servicio de Psiquiatría
Hospital Clínico Universitario San Juan de Alicante
Carretera N-332 S/N, 03550 San Juan de Alicante (Alicante)
Tlf: 965 93 87 00
Correo electrónico: mireia.martinez.cortes@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es un efecto secundario asociado a diversos psicofármacos como antipsicóticos, eutimizantes y antidepresivos, especialmente Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina. Este efecto adverso está mediado por diferentes mecanismos como la estimulación directa de la producción de hormona antidiurética por ISRS y antipsicóticos atípicos, el efecto directo a nivel tubular renal con incremento de la reabsorción, la sensibilidad a la acción de ADH y la estimulación de la liberación ADH mediante un bloqueo prolongado de los receptores D2.^{1,2}

Desde su introducción, se han notificado casos de hiponatremia por el uso de ISRS, la mayoría leves o asintomáticos, pero también otros con clínica neurológica grave e incluso letal. Todos los ISRS pueden desencadenar la clínica en igual proporción, pero también otros psicofármacos como antidepresivos tricíclicos, duales, heterocíclicos, anti-epilépticos y antipsicóticos. Normalmente, la hiponatremia secundaria al tratamiento con ISRS aparece dentro de las primeras semanas tras la instauración del mismo con una media de aparición en el día 13, es "no dosis-dependiente" y los niveles de sodio se normalizan entre 2 y 20 días tras la suspensión del fármaco.

El uso de antidepresivos, especialmente del grupo de los serotoninérgicos, junto a una edad mayor de 64 años y la presencia de patologías crónicas es un factor de riesgo determinante para presentar hiponatremia, incrementándose el riesgo con la acción sinérgica de varios de estos factores.³

Existen diversos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, así como notas clínicas en relación a la hiponatremia asociada a ISRS que determinan la existencia de factores de riesgo que favorecen la aparición de hiponatremia secundaria al uso de ISRS como la edad avanzada, sexo femenino, toma concomitante de diuréticos -especialmente tiazídicos-, bajo peso corporal y niveles plasmáticos de sodio bajos o en el límite bajo de la normalidad previos al tratamiento. Según comités de farmacovigilancia nacionales e internacionales, 1/3 de las notificaciones de hiponatremia inducida por fármacos son graves, implicando con mayor frecuencia a: hidroclorotiazida, carbamazepina, paroxetina, venlafaxina y sertralina.⁴⁻¹¹

CLÍNICA

Mujer de 53 años ingresada por precipitación en contexto de episodio depresivo mayor, habiendo presentado varios gestos autolíticos en los últimos seis meses mediante venoclisis, sobre-ingesta medicamentosa, ingesta de cáusticas y ahorcamiento.

Antecedentes médicos

Tabaquismo activo, bronquitis crónica, VIH estadio C3 con TARGA desde 1996, VHC genotipo 4. Varios ingresos hospitalarios en los últimos meses por hiponatremia asociada a antidepresivos ISRS:

- 1º ingreso: 1 semana de evolución de hiponatremia con hiperpotasemia, eurolémica. Función suprarrenal, renal, tiroidea normal. Vasopresina en rango. Sodio pretratamiento: 129mEq/L. Se inicia tratamiento con venlafaxina de liberación retardada 150mg/d que es sustituida por citalopram 20mg/d tras evidenciarse al tercer día de tratamiento descenso en niveles de sodio hasta 127mEq/L, pese a lo cual continúa descenso y presenta sodio al ingreso de 115mEq/L. Al alta hospitalaria, se instaura tratamiento con agomelatina 25mg/d. Juicio clínico: hiponatremia grave inducida por venlafaxina.
- 2º ingreso: 4 meses después. Hiponatremia (115mEq/L) eurolémica. En tratamiento con agomelatina 25mg/d y desde hace 20 días amiloride/hidroclorotiazida 5/50mg 1c/d. Sodio previo normal. Clínica de alteraciones conductuales con agitación psicomotriz y sintomatología maniforme. Juicio clínico: hiponatremia grave inducida por diuréticos tiazídicos. Tratamiento psicofarmacológico al alta: clorazepato dipotásico 10mg: 3c/d, agomelatina 25mg/d, olanzapina 5mg/d
- 3º ingreso: 10 días después. Hiponatremia moderada (127mEq/L). Sin tratamiento tiazídico o ISRS. En tratamiento con enalapril desde último ingreso hospitalario. Mejoría con restricción hídrica. Se mantiene tratamiento previo (clorazepato dipotásico, agomelatina, olanzapina). Juicio clínico: Hiponatremia moderada probablemente asociada a IECA y olanzapina.

Antecedentes psiquiátricos

Dependencia alcohol y cannabis en remisión total temprana (6 meses). Ex-ADVP desde hace 20 años. En seguimiento por Salud Mental con diagnóstico de distimia y sospecha de deterioro cognitivo compatible con demencia-sida. Tres hermanos fallecidos por suicidio consumado. En el ingreso actual, en tratamiento con haloperidol 20gotas/d y clorazepato dipotásico 10mg/d.

Enfermedad actual

Paciente que ingresa por precipitación en contexto de ideación autolítica persistente y cuadro depresivo con predominio de ánimo bajo, sentimientos de desesperación, vacío, falta de interés y anhedonia, pesimismo y dificultad para afrontar circunstancias adversas actuales, así como hiporexia e insomnio inespecífico. Quejas mnésicas groseras y atencionales.

Evolución

Se realiza abordaje del caso con medidas encaminadas a la prevención del suicidio (supervisión estrecha por personal sanitario, contención mecánica parcial y eliminación de objetos potencialmente lesivos). Pese a los antecedentes de hiponatremia asociada a diversos psicofármacos y diuréticos, se decide instaurar tratamiento antidepresivo dado el alto riesgo autolítico y el cuadro depresivo existente. Se pauta escitalopram 10mg/día con controles seriados de iones a las 48 horas, mostrando la siguiente evolución:

- Na al ingreso: 136mEq/L.
- Na a las 48h instauración tratamiento: 121 mEq/L. Suspensión escitalopram, se disminuye dosis haloperidol a 10gotas/d, restricción hídrica, perfusión NaCl.
- Na al 5º día tras interrupción: mejoría niveles sodio a 128mEq/L. Se mantiene restricción hídrica y NaCl vía oral.

Se continúa con el tratamiento encaminado a la normalización de niveles de sodio plasmático, junto a ajuste de factores de riesgo para desarrollo de hiponatremia: reducir dosis de haloperidol a la mínima eficaz, plantear alternativas farmacológicas para el tratamiento del cuadro depresivo, incremento niveles basales de sodio, etc.

DISCUSIÓN

El fenómeno de hiponatremia recurrente inducida por el uso de antidepresivos ha sido descrito en la literatura por algunos autores tanto en sujetos que fueron reexpuestos al mismo o a diferente psicofármaco. Stovall¹² describe el caso de una mujer de 66 años que presentó hiponatremia con duloxetina y escitalopram; Arizon¹³ el de una mujer de 87 años tratada con fluvoxamina y paroxetina, Raphael¹⁴ el de un varón que recibió sertralina y fluoxetina y recientemente, Puras¹⁵ el de un varón de 88 años en tratamiento con sertralina y tiazídicos y posteriormente citalopram.

En nuestro caso, múltiples factores confluyeron para la presentación de los episodios de hiponatremia recurrente: empleo de antidepresivos con perfil de riesgo (venlafaxina, citalopram, escitalopram), diuréticos tiazídicos, IECA, antipsicóticos (olanzapina, haloperidol), bajo peso, sexo femenino, niveles de sodio previos en el límite bajo (136mEq/L) y pluripatología concomitante (VIH, VHC, bronquitis crónica). Es destacable que, si bien la clínica se objetivó en los primeros episodios entre los 13 y 20 días tras la instauración de los fármacos, en el último sucedió a las 48 horas, en gran medida por la detección precoz mediante control de iones. A nivel de manejo, el caso supuso un reto terapéutico por la necesidad de instaurar un tratamiento antidepresivo en una paciente con un cuadro depresivo moderado pero con antecedentes de episodios de hiponatremia moderada y severa

en relación al uso de psicofármacos en los meses previos. Si bien se seriaron diariamente los niveles de sodio en sangre tras la instauración del fármaco, la elección de escitalopram no se postula como la más segura y acertada. También nos parece destacable nuestro caso, en comparación con el resto de casos de hiponatremia recurrente descritos en la literatura, por la menor duración de periodos intercrisis, con un intervalo de tiempo de entre 4 y 120 días, mientras que en los otros casos llegan a ser de hasta 20 meses, lo cual atribuimos a la presencia de múltiples factores de riesgo y mayor vulnerabilidad biológica en nuestra paciente.

Dado el amplio uso de ISRS y otros psicofármacos en la población, es importante considerar la hiponatremia como un efecto adverso prevenible y reversible, así como incluir en la práctica clínica habitual la detección de sujetos con alto riesgo en los que instaurar fármacos más seguros y medidas de detección precoz.

En este sentido, trazodona, bupropión, agomelatina y reboxetina se perfilan como opciones terapéuticas seguras, dadas las escasas notificaciones reportadas o en las cuales podría estar interfiriendo el uso concomitante de otros fármacos.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores niegan la existencia de conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hiponatremia por medicamentos. Boletín de Farmacovigilancia. Región de Murcia. Nº22, Año 2011. Disponible en: http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/233703-boletin_22.pdf (Consultado 6 de octubre 2012).
2. Pedrós C, Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2010;45(4):229-31.
3. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in older adults. Ann Pharmacother. 2006;40(9):1618-22.
4. Hiponatremia por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Butll Farmacovigilancia Catalunya. 2004;2:1-3. Disponible en: <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/BFVC%20CAST/BFVC%201-04cas.pdf> (Consultado 6 de octubre 2012).
5. Drug-induced hyponatraemia. Aust Adv Drug Reactions Bull. 2008;27:19-20. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0810.htm#a3> (consultado 6 de octubre 2012).
6. Bouman WP, Pinner G, Johnson H. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in the elderly. Int J Geriatr Psychiatry. 1998;13(1):12-5.
7. Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin reuptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry. 2001;16(5):484-93.
8. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors and

- venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2002;17(3):231-7.
9. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med*. 2004;164(3):327-32.
 10. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. 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(5):519-27.
 11. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-22.
 12. 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.
 13. Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky II. Delayed recurrent SIADH associated with SSRIs. *Annals of Pharmacotherapy*. 2002;36(7-8):1175-7.
 14. Raphael K, Tokeshi J. Hyponatremia associated with sertraline and fluoxetine: a case report. *Hawaii Medical Journal*. 2002;61(3):46-7.
 15. Puras P, Gómez E. Hiponatremia recurrente asociada a ISRS.