



Tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a sertralina



Treatment of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to sertraline

Sr. Director:

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) se caracteriza por hiponatremia sin contracción del líquido extracelular, hipovolemia, ni insuficiencia renal, habitualmente por mayor secreción de hormona antidiurética (ADH) con menor eliminación de agua¹. Los criterios diagnósticos esenciales de SIADH son: 1) sodio plasmático <135 mmol/L y osmolalidad plasmática <280 mOsm/Kg, 2) normovolemia, 3) osmolalidad urinaria >100 mOsm/Kg, 3) sodio urinario >40 mmol/L con ingesta normal de agua y sal, 4) exclusión de hipotiroidismo y déficit de corticoides, y 5) ausencia de tratamiento reciente con diuréticos².

Las manifestaciones clínicas de la hiponatremia son principalmente neurológicas: cefalalgia, letargo, confusión mental y obnubilación. Con natremia <120 mmol/L o descenso súbito pueden aparecer estupor, convulsiones y coma. En la hiponatremia crónica hay mecanismos compensadores que disminuyen el edema cerebral y sus síntomas¹.

Entre las causas de hiponatremia está la utilización de fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), posiblemente por mecanismo secundario al SIADH. Los factores de riesgo (FR) para la hiponatremia por ISRS incluyen dosis elevada, peso bajo, edad avanzada, género femenino, neumonía reciente, uso de diuréticos y natremia baja³.

Descripción del caso

Mujer de 82 años con antecedentes de neoplasia de mama tratada con cirugía y terapia hormonal hace 20 años, miocardiopatía hipertensiva en ritmo sinusal, hipercolesterolemia e hiponatremia crónica moderada alrededor de 133 mmol/L. Recibía tratamiento con torasemida 5 mg/24h, mononitrato de isosorbida 50

mg/24h, ácido acetilsalicílico 100 mg/24h, pravastatina 20 mg/24h, candesartan 32 mg/24h, hidroclorotiazida 12,5 mg/24h, atenolol 50 mg/24h y espironolactona 25 mg/24h.

Inició tratamiento con sertralina 50 mg/24h, teniendo sus cifras de natremia habituales, por sospecha de síndrome depresivo, seis semanas antes del ingreso. Tras dos semanas, empeoró su estado general, con náuseas, vómitos, necesidad de ayuda para actividades cotidianas y alteraciones del comportamiento. Un mes después se detectó hiponatremia de 119 mmol/L, se suspendió sertralina y se inició restricción hídrica en su domicilio durante tres días sin remitir la sintomatología. Ingresó en Medicina Interna con el diagnóstico de síndrome confusional secundario a infección urinaria y/o hiponatremia.

Se diagnosticó de hiponatremia, probablemente secundaria a sertralina. La analítica al ingreso fue compatible con SIADH (Tabla 1). Los valores de hormonas tiroideas (TSH: 4.04 mUI/L, T4 libre: 1.72 ng/dL, T3 libre: 3.13 pg/mL) y cortisol (19.7 µg/dL) estaban dentro del rango de normalidad. La hiponatremia se trató el primer día con suspensión de sertralina, torasemida, hidroclorotiazida y espironolactona, restricción hídrica oral, fluidoterapia (1500 mL de NaCl 0,9%/24h i.v.) y furosemida 20 mg/12h i.v. con mejoría inicial de natremia. El resto del tratamiento domiciliario se mantuvo durante el ingreso.

Se continuó el tratamiento durante 4 días con restricción hídrica a menos de 500 mL diarios, mejorando la natremia hasta 132 mmol/L, pero dos días después disminuyó nuevamente, lo que motivó a utilizar tolvaptan 15 mg/24h vo durante dos días y 30 mg un día más, consiguiéndose restaurar la natremia y obteniendo el alta hospitalaria. Se ratificó que la natremia se mantuvo aceptablemente en controles posteriores al alta hospitalaria (Tabla 1).

El tratamiento al alta fue losartan 100 mg/24h, atenolol 50 mg/12h, trazodona 50 mg/24h, pravastatina 10 mg/24h, ácido alendróico 70 mg/7 días, carbonato cálcico/colecalciferol 1250 mg/400UI/24h y dieta baja en sodio.

Comentarios

La paciente presenta varios FR de desarrollar hiponatremia por ISRS, mujer, edad avanzada, antecedentes de hiponatremia leve e inicio de tratamiento con un ISRS (sertralina)⁴. Tras suspender sertralina e instaurar un tra-

Tabla 1. Evolución de parámetros analíticos en función del tratamiento

Tratamiento	Fluidoterapia + diuréticos	Restricción hídrica 500 mL/día	Tolvaptan 15 mg	Alta hospitalaria	Control analítico	Control analítico
Día	0	+1	+7	+12	+16	+120
Glucemia (mg/dL)	104	88	78	85	86	86
Creatininemia (mg/dL)	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
Natremia (mEq/L)	121	124	121	137	137	133
Potasemia (mEq/L)	4.6	4.2	3.4	4.5	4.8	5.2
Uremia (mg/dL)	38	37	63	44	52	30
Osmolalidad plasmática (mOsm/L)	250					
Osmolalidad urinaria (mOsm/L)	559					

tamiento adecuado y limitado para la hiponatremia recuperara la natremia y obtiene el alta hospitalaria.

Se estableció la relación causal de la Reacción Adversa a Medicamento (RAM) entre SIADH y sertralina realizando el Algoritmo de Naranjo, obteniéndose una puntuación de 4, correspondiente a la categoría "reacción adversa posible". Dicha relación se puede establecer debido a los siguientes hallazgos: 1) aunque la paciente presentaba hiponatremia moderada mantenida (133 mEq/L), cuando inició el tratamiento con sertralina 50 mg c/24h, desarrolló hiponatremia grave (119 mEq/L) asociada a sintomatología (relación cronológica); 2) tras la retirada del fármaco se recuperó parcialmente la natremia hasta 124 mEq/L y además tuvo mejoría clínica (reversión del efecto tras suspender el fármaco); y 3) la existencia de bibliografía que describe dicha reacción adversa también es criterio de imputabilidad de RAM^{2,5,6}.

Varias hipótesis intentan explicar el mecanismo causal de hiponatremia por ISRS. La administración de sertralina a ratas incrementó la concentración de ADH y oxitocina, lo cual sugiere un mecanismo central. En otro modelo de ratas con hiponatremia por fluoxetina la concentración de vasopresina permaneció estable, pero se incrementó la expresión de acuaporina-2, lo que sugiere un efecto renal del fármaco⁷. Un mecanismo propuesto supone la inducción de SIADH por liberación de ADH por efectos de la serotonina sobre los receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1c}. Los ISRS inhiben la recaptación de noradrenalina y esto sugiere la liberación de ADH mediante receptores α 1-adrenérgicos. Los ISRS son metabolizados por isoenzimas del CYP3A4 y del CYP2D6: la hiponatremia secundaria a ISRS estaría ligada a metabolizadores lentos^{3,4}.

Se describieron casos de hiponatremia por SIADH aso-

ciados a antipsicóticos atípicos, posiblemente por acción de la serotonina sobre receptores 5-HT₂ y 5-HT_{1c}, induciendo liberación de ADH⁴.

La paciente desarrolló SIADH por sertralina pero no por trazodona. Ambos pueden producir como RAM hiponatremia por SIADH^{5,8} pero tienen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas. Sertralina es sustrato de CYP2D6 y trazodona de CYP3A4. Sertralina es inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal in vitro de serotonina, y muy leve de la de noradrenalina y dopamina. Trazodona inhibe la recaptación de serotonina y antagoniza los receptores 5-HT₂^{5,8}.

Ambos inhiben la recaptación de serotonina, que al estimular los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ y 5-HT_{1c} podría promover la liberación de ADH favoreciendo la aparición de SIADH³. Sertralina inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina, que estimularían receptores α 1-adrenérgicos, promoviendo la liberación de ADH y contribuyendo al desarrollo de SIADH. Trazodona antagoniza los receptores 5-HT₂ y bloquea los α 1-adrenérgicos, esto explicaría (menor liberación de ADH) que no provocase SIADH. Por último, ambos fármacos se metabolizan por sistemas enzimáticos distintos y diferencias individuales podrían explicar mayor efecto de uno u otro sobre la misma paciente^{3,5,8}.

Bibliografía

1. DB Mount. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. 18ª ed. México: McGraw-Hill; 2012. [citado 02-06-2014]. Disponible en: <http://harrisonmedicina.com/>
2. Alcázar R, Albalade M, Sequera P. Aspectos actuales en el tratamiento del síndrome de secreción inadecuada de hormona an-

- tidiurética. Los antagonistas de los receptores de la vasopresina en el tratamiento de los trastornos del agua. *Nefrología Sup Ext*. 2011;2(6):75-83.
3. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother*. 2006;40(9):1618-22.
 4. Boletín de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. Número 22. Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios de la Región de Murcia. 2011.
 5. Ficha Técnica de Bestiran 50 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 01-06-2014]. Disponible en: http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/59718/FT_59718.pdf
 6. Savelli A, Schwarz H, Zagorski A, Bykov A. Manual of the development and maintenance of hospital drug formularies. Russia Rational Pharmaceutical Management Project. Management Sciences for Health, Arlington, VA, Rusia. 1996. C.A. No. HRN-0004-A-00-5002-00.
 7. Van der Lubbe N, Thompson CJ, Zietse R, Hoorn EJ. The clinical challenge of SIADH-three cases. *Nephrol Dial Transpl Plus* 2009; 2(Suppl 3): iii20-iii24.
 8. Ficha Técnica de Deprax 100 mg comprimidos recubiertos con película. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. [citado 20-05-2014]. Disponible en: http://aemps.es/cima/pdfs/es/ft/51612/FT_51612.pdf
- Pedro Suárez Artime¹, Anxo Fernández Ferreiro¹, María Luisa Rodríguez Méndez² y Miguel González Barcia¹
- ¹*Servicio de Farmacia. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.*
- ²*Servicio de Medicina Interna. Xerencia de Xestión Integrada de Santiago de Compostela.*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pedrosuartime@hotmail.com
(Pedro Suárez Artime).
- Recibido el 7 de octubre de 2014; aceptado el 16 de diciembre de 2014.
- DOI: 10.7399/fh.2015.39.1.8202