



ACTUALIZACIÓN TERAPÉUTICA

Hiponatremia y SIADH por medicamentos

Drug-induced hyponatraemia and SIADH

Consuelo Pedrós* y Josep Maria Arnau

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitari de Bellvitge, Fundació IDIBELL, L'Hospitalet, Barcelona, España

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente, especialmente en personas de edad avanzada. En pacientes atendidos en consultas externas de geriatría se ha estimado una prevalencia cercana al 10% que se llega a doblar en pacientes institucionalizados (hasta el 23%), siendo el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) la causa más frecuente¹.

En condiciones normales, las concentraciones plasmáticas de sodio se mantienen dentro del estrecho rango de 135–145 mM/l aunque fluctúen la ingesta de agua y sal. El sodio y otros aniones como cloro y bicarbonato explican un 86% de la osmolaridad del fluido extracelular, que normalmente es de 285–295 mOsm/kg².

El principal determinante de la concentración plasmática de sodio es el contenido plasmático de agua, a su vez determinado por la ingesta acuosa, las pérdidas insensibles y la dilución urinaria. Este último factor es el más importante y está determinado principalmente por la hormona antidiurética (ADH), sintetizada en el hipotálamo y almacenada y liberada desde la hipófisis posterior en respuesta a la hipovolemia o a la hiperosmolaridad. Su acción consiste en incrementar la reabsorción de agua en los túbulos colectores de las neuronas concentrando la orina. La secreción de ADH se suprime cuando la osmolaridad plasmática es inferior a 280 mOsm/kg y la volemia es adecuada².

Causas y mecanismos de hiponatremia

La hiponatremia puede asociarse a osmolaridad plasmática alta, normal o baja^{2,3}.

La hiponatremia con osmolaridad normal o aumentada se da en situaciones en que hay un aumento de solutos osmóticamente activos en el espacio extracelular, como en las hiperglucemias extremas y en las infusiones de manitol o sorbitol. También puede deberse a pseudohiponatremia por un aumento de sustancias osmóticamente inactivas que interfieren con la medición del sodio al reducir la proporción de agua plasmática. Es el caso de las hipertrigliceridemias extremas o de las hiperproteinemias^{2,3}.

No obstante, la forma más frecuente de hiponatremia es la hipotónica (o dilucional). Representa un exceso de agua en relación con los depósitos de sodio, que pueden estar disminuidos, ser normales o estar aumentados. Tal sobrecarga acuosa generalmente se debe a situaciones en que hay un déficit en la eliminación renal de agua. Con menos frecuencia se debe a una excesiva ingesta acuosa. En cualquier caso, la dilución de los solutos ocasiona hipoosmolaridad e hipotonía^{2,3}.

Las situaciones en que existe una alteración en la eliminación renal de agua pueden clasificarse según el estado del volumen extracelular (hipovolemia, euvolemia o hipervolemia) y tal clasificación resulta útil para el diagnóstico etiológico.

En la hiponatremia hipovolémica, las pérdidas de sodio pueden tener origen renal o extrarrenal. Estas situaciones se asocian a signos de deshidratación y de disminución del volumen circulante efectivo, e inducen el estímulo de la sed y de la secreción de ADH. Las causas de pérdida renal de sodio pueden ser diuréticos, sustancias osmóticas, nefropatías intersticiales con pérdida de sal, o déficit de mineralcorticoides. Las causas de pérdidas extrarrenales de sodio pueden ser vómitos, diarrea o sudoración excesiva^{2,3}.

En segundo lugar, la hiponatremia hipervolémica aparece en situaciones como la insuficiencia cardiaca congestiva, la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y la insuficiencia renal, en las cuales existe una retención acuosa con un volumen extracelular alto pero con disminución del volumen circulante efectivo. Se caracterizan por la aparición de edemas^{2,3}.

Por último, en la hiponatremia en que el volumen extracelular es normal no hay deshidratación ni edemas. Es el caso de alteraciones endocrinas como el hipotiroidismo o el déficit de glucocorticoides, aunque las causas más frecuentes son el SIADH y los medicamentos^{1–3}.

SIADH

En el SIADH hay una liberación inapropiada de ADH en ausencia de hiperosmolaridad o de hipovolemia. Generalmente es secundario a medicamentos y es la causa más frecuente de hiponatremia en pacientes hospitalizados⁴.

El diagnóstico de SIADH es un diagnóstico de exclusión cuando no se consigue identificar ninguna otra causa de hiponatremia⁵.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cpedros@bellvitgehospital.cat (C. Pedrós).

Debe sospecharse en pacientes con hiponatremia (sodio < 135 mM/l), orina concentrada (osmolaridad > 300 mOsm/kg), osmolaridad plasmática baja (< 280 mOsm/kg, en todo caso menor que la urinaria), excreción urinaria de sodio alta (> 20 mM/l, pero puede ser < 20 mM/l si la ingesta de sodio es baja), en ausencia de depleción de volumen, edemas, hipotensión ortostática, deshidratación, fallo cardíaco o cirrosis, y con función renal, suprarrenal y tiroidea normales^{1,4-6}.

Manifestaciones clínicas

Los síntomas de hiponatremia están relacionados con la intensidad y rapidez de la caída en la concentración plasmática de sodio. Esta caída provoca un gradiente osmótico entre el medio extracelular y el intracelular en el tejido cerebral causando la entrada de agua en las células, incrementando el volumen intracelular y produciendo edema tisular, incremento de la presión intracraneal y síntomas neurológicos. Los pacientes con hiponatremia leve (130-135 mM/l) generalmente están asintomáticos. Cuando el sodio cae hasta 125-130 mM/l aparecen náuseas y malestar general. Si el sodio baja aún más (< 125 mM/L) aparecen cefalea, letargia y desorientación. En hiponatremias intensas y de rápida instauración (en 48 h) pueden presentarse convulsiones, coma, daño cerebral permanente, parada respiratoria, herniación cerebral y muerte. Si la instauración es más gradual, el tejido cerebral se autorregula para prevenir el edema durante horas o días mediante el transporte primero de sodio y potasio y después de solutos orgánicos desde el compartimento intracelular al extracelular. De esta manera en la hiponatremia crónica se extrae agua, mejora el edema cerebral y los síntomas son menos llamativos^{2,4}.

Una historia clínica cuidadosa puede dar las claves adecuadas para el diagnóstico basándose principalmente en el estado de hidratación y el sodio urinario. En hiponatremias hipovolémicas, el sodio urinario permite distinguir entre pérdidas de sodio renales (sodio urinario alto; > 30 mM/l) y extrarrenales (sodio urinario bajo; < 30 mM/l). El sodio urinario también es útil en pacientes en los que el volumen es difícil de evaluar; en los pacientes con hiponatremia dilucional generalmente es alto, mientras que en los que tienen depleción de volumen extracelular de origen no renal es bajo².

Edad avanzada e hiponatremia

La edad avanzada es un factor de riesgo para la aparición de hiponatremia. Diversos cambios fisiológicos propios del envejecimiento que afectan a la regulación de fluidos predisponen a los pacientes ancianos a la hiponatremia hipovolémica y a la euvolémica o dilucional. Estos cambios son los siguientes: reducción del contenido total de agua corporal, disminución del flujo renal y de la tasa de filtrado glomerular, alteración de la capacidad renal de dilución y de la reabsorción renal de sodio, aumento de la secreción de hormona atrial natriurética y de ADH, disminución de la actividad del eje renina angiotensina aldosterona, falta de supresión de la ADH en respuesta a estímulos osmóticos o farmacológicos y disminución de la respuesta renal a la ADH^{1,4-6}.

Hiponatremia y SIADH por medicamentos

Diversos medicamentos se han asociado a hiponatremia y/o SIADH, incluyendo algunos de elevado consumo como antidepresivos, antipsicóticos y diuréticos, además de los análogos

de la ADH, algunos antiepilépticos y otros fármacos como benzodiacepinas, metadona y algunos citostáticos^{2-4,6}.

Los antidepresivos son los medicamentos para los que existe más información relacionada con esta reacción adversa. Para otros fármacos la información disponible es más escasa y, aunque se han publicado algunos estudios observacionales, generalmente se limita a casos individuales o series de casos.

Antidepresivos

En el caso de los antidepresivos, se cree que la hiponatremia se debe a un SIADH. Aunque su mecanismo de producción se desconoce, se ha sugerido que se debería a un aumento en la liberación de ADH o a una potenciación de su acción. Algunos estudios en animales han apuntado al papel de la serotonina en la síntesis y liberación de ADH. Por ese motivo se ha propuesto que la estimulación serotoninérgica inducida por los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos con acción serotoninérgica contribuiría a un incremento de la liberación de esta hormona^{5,7}.

Se ha estimado que el riesgo de hiponatremia en pacientes tratados con algún antidepresivo es de más del doble que en los no usuarios, y que este riesgo se multiplica por 4 entre los tratados con antidepresivos con acción serotoninérgica (ISRS, clomipramina y venlafaxina)⁸. La tasa de incidencia anual en mayores de 64 años se ha estimado en alrededor de 5/1.000 expuestos a ISRS⁹.

Además de la edad avanzada y el tratamiento concomitante con diuréticos, otros factores de riesgo de hiponatremia asociada al uso de ISRS que se han propuesto son el sexo femenino y los niveles previos de sodio bajos^{5-7,10-15}.

En las diversas series de casos publicadas, el tiempo medio de aparición de la reacción es de alrededor de 15 días; la mayoría de los casos aparecen en el primer mes de tratamiento^{5,7,9,10,12,14,15}. La reaparición de la hiponatremia en algunos pacientes cuando se les readministra el mismo u otro ISRS sugiere que se trata de un efecto de clase de estos antidepresivos^{12,14}. La mayoría de los pacientes se recuperan en las dos semanas siguientes a la retirada del fármaco^{7,12,14,15}.

Antipsicóticos

También se ha descrito hiponatremia por SIADH como efecto indeseado de antipsicóticos clásicos y atípicos^{16,17}.

Como en el caso de los antidepresivos, se ha propuesto que este efecto producido por los antipsicóticos atípicos estaría mediado por la acción de la serotonina sobre los receptores centrales 5-HT₂ y 5-HT_{1c}, induciendo la liberación de ADH, y sobre la medula renal, aumentando los efectos de la ADH a este nivel¹⁶.

No obstante, en tanto que los antipsicóticos clásicos no ejercen sus efectos a través de los receptores serotoninérgicos, este mecanismo no explica de modo satisfactorio la hiponatremia asociada a su uso. En este sentido, se ha sugerido que el bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos D₂ podría estimular la liberación de ADH e incrementar su respuesta periférica¹⁷.

Los resultados de una reciente revisión sistemática de casos publicados de hiponatremia por antipsicóticos indican que probablemente ni la edad ni el sexo femenino son factores de riesgo. Por otra parte, aunque la mitad de los casos se presentaron durante las tres primeras semanas de tratamiento, este efecto indeseado apareció en algunos pacientes sometidos a tratamientos crónicos de larga duración¹⁷.

Diuréticos

Los diuréticos son una de las causas más frecuentes de hiponatremia grave, que puede desarrollarse de manera rápida especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva o hipovolemia o bien en pacientes ancianos. Los más implicados son los diuréticos tiazídicos^{6,18}.

Se cree que en la producción de hiponatremia por tiazidas intervienen una inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal, una alteración en la capacidad de dilución urinaria, una estimulación de la secreción de ADH y una depleción intracelular de potasio. Se ha sugerido que las mujeres de edad avanzada tendrían una mayor susceptibilidad a estos efectos de los diuréticos tiazídicos^{18,19}.

Antiepilépticos

La hiponatremia se ha descrito como efecto indeseado de los antiepilépticos carbamazepina y oxcarbazepina. El mecanismo no está bien aclarado pero se cree que está mediado bien por una acción directa sobre el túbulo colector, bien por un incremento en la sensibilidad a las acciones de la ADH a este nivel. En cualquier caso, el resultado es un incremento en la reabsorción de agua en el túbulo colector.^{6,20–23}

Se trata de una reacción adversa que aparece más frecuentemente con oxcarbazepina que con carbamazepina. La prevalencia estimada en un estudio observacional fue del 30% de pacientes tratados con oxcarbazepina y del 14% en los tratados con carbamazepina²⁴.

El uso concomitante de diuréticos, la edad avanzada y el uso de dosis altas favorecen su aparición^{6,20,22}. También se ha propuesto como factor de riesgo el sexo femenino²².

Su aparición, generalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, requiere plantearse la reducción de las dosis o la suspensión de la medicación²⁵.

Desmopresina

La desmopresina es un análogo de la ADH con mayor actividad antidiurética y mayor duración de acción que se utiliza en el tratamiento de la diabetes insípida y la enuresis nocturna primaria. La hiponatremia por este medicamento es una reacción adversa rara pero potencialmente grave y claramente explicable por su mecanismo de acción. Aparece fundamentalmente por sobredosificación o uso inapropiado y por una ingesta elevada de líquidos concomitante^{6,26}. Es más frecuente con el uso de desmopresina por vía intranasal²⁶.

Conclusiones

En síntesis, la hiponatremia es un trastorno electrolítico frecuente y potencialmente grave en pacientes de edad avanzada que en algunas ocasiones puede haber sido inducido por medicamentos. Por este motivo, es esencial incluir a los fármacos en el diagnóstico diferencial, máxime cuando se trate de pacientes ancianos y polimedicados, y teniendo también en cuenta que los medicamentos más relacionados con este efecto indeseado son de elevado consumo tanto en la población general como en la población de más edad. Finalmente, dado el interés de las reacciones adversas a medicamentos potencialmente graves, es esencial recordar la conveniencia de notificarlas al Sistema Español de Farmacovigilancia²⁷.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Miller M. Hyponatremia and arginine vasopressin dysregulation: mechanisms, clinical consequences, and management. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54:345–53.
2. Reynolds RM, Padfield PL, Seckl JR. Disorders of sodium balance. *Br Med J.* 2006;332:702–5.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med.* 2000;342:1581–9.
4. Kirby D, Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001;16:484–93.
5. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, Mulsant BH, Reynolds Jr CF, Pollock BG. Paroxetine-induced hyponatremia in the elderly due to the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:160–4.
6. Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and management of hyponatremia. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1694–702.
7. Fisher A, Davis M, Croft-Baker J, Purcell P, McLean A. Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure: case report with literature and spontaneous reports review. *Adv Drug React Toxicol Rev.* 2002;21:179–87.
8. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, Egberts ACG. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58:143–8.
9. Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;47:211–7.
10. Movig KLL, Leufkens HGM, Lenderink AW, Van den Akker VGA, Hodiamont PPG, Goldschmidt HMJ, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53:363–9.
11. Wee R, Lim WK. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) and hyponatraemia in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19:590–1.
12. Pedrós C, Cereza G, García N. Hiponatremia y SIADH por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: revisión de notificaciones espontáneas. *Med Clín (Barc).* 2004;123:516–7.
13. Adverse Drug Reactions Advisory Committee. Hyponatraemia with SSRIs. *Austr Adv Drug React Bull.* 2003;22:10.
14. Liu B, 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;155:519–27.
15. Kirchner V, Silver LE, Kelly CA. Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatremia: review and proposed mechanisms in the elderly. *J Psychopharmacol.* 1998;12:396–400.
16. Kohen I, Voelker S, Manu P. Antipsychotic-induced hyponatremia: case report and literature review. *Am J Ther.* 2008;15:492–4.
17. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-induced hyponatraemia. A systematic review of the published evidence. *Drug Saf.* 2010;33:101–14.
18. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest.* 1993;103:601–6.
19. Rosner MH. Severe hyponatremia associated with the combined use of thiazide diuretics and selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Med Sci.* 2004;327:109–11.
20. Asconapé JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol.* 2002;22:37–39.
21. Tebb Z, Tobias JD. New anticonvulsants—New adverse effects. *South Med J.* 2006;99:375–9.
22. Kuz GM, Manssourian A. Carbamazepine-induced hyponatremia: assessment of risk factors. *Ann Pharmacother.* 2005;39:1943–6.
23. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, D'Souza J. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol.* 2002;51:613–20.
24. Dong X, Leppik IE, White J, Rarick J. Hyponatremia from oxcarbazepine and carbamazepine. *Neurology.* 2005;65:1976–8.
25. Smith PE, UK Oxcarbazepine Advisory Board. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure.* 2001;10:87–91.
26. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa. Desmopresina intranasal en enuresis nocturna primaria y riesgo de hiponatremia: nuevas restricciones de uso. Ref: 2008/05. 28 de marzo de 2008 [consultado 10/3/2010]. Disponible en: http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NL_2008-5.pdf.
27. Directorio de Centros Autonómicos del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H); 29 septiembre 2009 [consultado 10/3/2010]. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/docs/dir-serfv.pdf>.