

Notas clínicas

CITALOPRAM- AND ESCITALOPRAM- INDUCED SYMPTOMATIC HYPONATREMIA

We report the cases of 2 patients who developed syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) after initiating therapy with the selective serotonin reuptake inhibitors, citalopram and escitalopram. Both the patients were women, aged 65 and 81 years old. The first consulted for headache, nausea and vomiting and the second for asthenia and malaise. Both were under treatment for depression with citalopram (20 mg/day) and escitalopram (10 mg/day), respectively. We review the literature on SIADH induced by citalopram and escitalopram and the pathophysiological mechanisms of this syndrome.

Key words: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Citalopram. Escitalopram.

Hiponatremia sintomática inducida por citalopram y escitalopram

ELISABET JUNCÀ CREUS, MÒNICA RECASENS SALA, WIFREDO RICART ÀNGEL Y JOSÉ MANUEL FERNÁNDEZ-REAL

Servicio de Diabetes, Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta. Girona. España.

Se describen los casos clínicos de 2 pacientes que desarrollaron un síndrome de secreción inadecuada de vasopresina tras la instauración de tratamiento con fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, el citalopram y el escitalopram. Se trataba de 2 mujeres de 65 y 81 años, la primera consultó por cefalea, sensación de inestabilidad, náuseas y vómitos, la segunda paciente consultó por astenia generalizada y afectación del estado general. Las 2 tenían síndrome depresivo tratado con inhibidores de la recaptación de serotonina: citalopram 20 mg/día y escitalopram 10 mg/día, respectivamente. A propósito de estos 2 casos se realiza una revisión de la literatura sobre hiponatremia secundaria a citalopram y escitalopram y del mecanismo fisiopatológico desencadenante.

Palabras clave: Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. Citalopram. Escitalopram.

INTRODUCCIÓN

El citalopram y el escitalopram (enantiómero S del citalopram) son inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con mínimos efectos en la noradrenalina y la dopamina. Poseen eficacia demostrada para tratar el síndrome depresivo crónico, especialmente en pacientes de edad avanzada. Son fármacos ampliamente prescritos por presentar pocos efectos secundarios cardiovasculares y un perfil de bajo riesgo de sobredosis en comparación con los antidepresivos tricíclicos. Entre los efectos adversos documentados en la literatura se encuentran el síndrome serotoninérgico, la aparición de cuadro maníaco o hipomaníaco y la menos conocida hiponatremia secundaria a una secreción inadecuada de arginina-vasopresina (SIADH). Se halla bien documentada durante tratamiento con citalopram¹⁻⁹, y sólo se han descrito 4 casos por escitalopram¹⁰⁻¹³.

CASOS CLÍNICOS

A continuación describimos 2 casos de hiponatremia secundaria a SIADH durante el tratamiento con citalopram, en un caso, y escitalopram, en el otro. El primero se trataba de una mujer de 65 años, sin aler-

Correspondencia: Dr. JM. Fernández-Real.
Servicio de Diabetes. Endocrinología y Nutrición. Hospital de Girona Dr. Josep Trueta.
Avda. de Francia, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: uden.jmffernandezreal@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 27-3-2007 y aceptado para su publicación el 12-11-2007.

gias medicamentosas ni hábitos tóxicos, que consultó por cefalea, sensación de inestabilidad, náuseas y vómitos de 5 días de evolución. Como antecedentes patológicos destacaba diabetes mellitus tipo 2 tratada con insulina, hipertensión arterial tratada con amlodipino, meniscopatía degenerativa bilateral tratada con deflazacort (6 mg/día) y síndrome depresivo caracterizado por astenia, anhedonia y tristeza, tratado durante 15 días con citalopram (20 mg/día). A la exploración física se mostraba consciente y orientada, normohidratada, normocoloreada y afebril, sin focalidad neurológica. En la analítica realizada se objetivó: natremia de 119 mEq/l, caliemia de 3,9 mEq/l y osmolalidad plasmática eficaz de 242 mOsm/kg, en el contexto de natriuria de 16 mEq/l, caliuria de 48 mEq/l y osmolalidad urinaria de 287 mOsm/kg. La función tiroidea y el cortisol sérico matutino resultaron normales.

El segundo caso se trataba de una mujer de 81 años que consultaba por astenia de 4-5 semanas de evolución. Como antecedentes patológicos destacaba diabetes mellitus tipo 2 de 3 años de evolución, en tratamiento con metformina (425 mg/8 h), arritmia cardíaca (fibrilación auricular) de 8 años de evolución tratada con amiodarona (200 mg/2 días), hipotiroidismo primario subclínico asociado en tratamiento con levotiroxina (50 µg/día), hipertensión arterial en tratamiento con enalapril (10 mg/día), y síndrome ansioso-depresivo de unos 2 años de evolución (tratado con lorazepam, 1 mg/día). Debido al incremento de la clínica de anhedonia se inició tratamiento con escitalopram (10 mg/día) unos 12 días antes del cuadro agudo presentado. Acudió a urgencias por clínica de astenia y deterioro del estado general con apatía. En la exploración se mostraba consciente y orientada en tiempo, espacio y persona, déficit motor generalizado de 4/5, sin déficit sensitivo; palidez cutánea y deshidratación cutaneomucosa. La primera analítica realizada mostró natremia de 116,7 mEq/l, caliemia de 4,1 mEq/l, osmolalidad plasmática eficaz de 247 mOsm/kg, natriuria de 32 mEq/l y caliuria de 17,6 mEq/l. La función tiroidea y el cortisol sérico matutino resultaron normales.

Dado que en ambos casos había una natremia menor de 120 mEq/l, se instauró de entrada sueroterapia hipertónica y se retiró la medicación psicotrópica, el citalopram a la primera paciente y el escitalopram y el lorazepam a la segunda, con evolución clínica y analítica favorable, y la normalización de la natremia en 48 horas (Na^+ de 135 y 137 mEq/l, respectivamente). La determinación de cortisol estimulado con ACTH, en el primer caso, y basal, en el segundo, resultaron dentro de los límites de la normalidad. En ausencia de tratamiento diurético, y debido a la rápida normalización de la natremia, se consideró que el tratamiento farmacológico podría ser el desencadenante de ambos episodios de hiponatremia.

DISCUSIÓN

El SIADH se define como un aumento de la concentración de arginina-vasopresina en ausencia de estímulos, como la hipotensión arterial y la hipovolemia, entre otras entidades. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia con euvolemia, baja osmolalidad plasmática y aumento de la natriuria con osmolalidad urinaria inapropiadamente elevada. El mecanismo fisiopatológico por el cual los ISRS inducen SIADH no es bien conocido. En modelos de experimentación ani-

mal se ha demostrado que un aumento de las concentraciones de serotonina en el núcleo supraóptico, donde se sintetiza la prehormona de arginina-vasopresina, produce un aumento de la secreción de arginina-vasopresina hipotalámica¹. Algunos ISRS, entre ellos el citalopram y el escitalopram, también inhiben la recaptación de noradrenalina, que posee la capacidad de estimular los receptores alfa-1 adrenérgicos, y estimulan la secreción de arginina-vasopresina². Otro posible mecanismo fisiopatológico sería la inhibición del metabolismo hepático de fármacos que producen hiponatremia.

Hasta el momento actual, sin tener en cuenta los 2 casos aquí presentados, se han descrito 35 casos de hiponatremia secundaria al citalopram y 4 secundarios al escitalopram¹⁰⁻¹³.

El riesgo estimado de presentar hiponatremia durante el tratamiento con estos fármacos se sitúa entre el 0,5 y el 25%, que varía en función de la edad, el sexo, la dosis y el índice de masa corporal, entre otros¹. Existen cambios fisiológicos relacionados con la edad que afectan al eje hipotalámico-hipofisario-renal y a la homeostasis hidroelectrolítica, como la reducción de la composición hídrica en porcentaje de peso y la disminución del filtrado glomerular y la función tubular. Estos cambios predisponen a la población de edad avanzada a presentar SIADH. Revisando la literatura sobre hiponatremia secundaria al citalopram, en un 80% de los casos son mayores de 75 años de edad³. Entre el 60 y el 80% de los casos publicados aparecen en mujeres^{1,2,4,6}. Una posible explicación a este dato sería la mayor prevalencia de depresión en el sexo femenino⁹. Otro factor de riesgo citado es el bajo peso^{1,3}.

El tiempo de latencia entre la instauración del fármaco y la aparición de los síntomas en la mayoría de los casos es de 1 o 2 semanas^{2,10}.

En el primer caso presentado, la administración de glucocorticoide con leve efecto mineralocorticoide (deflazacort) podría explicar una natriuria menor de 20 mEq/l, en situación de hiponatremia secundaria a un aumento de excreción de ADH.

En resumen, es importante tener en cuenta la posibilidad de desencadenar SIADH en los pacientes tratados con ISRS, sobre todo los de sexo femenino, edad avanzada, bajo peso y polimedicados. Los fármacos más frecuentemente administrados conjuntamente con citalopram y escitalopram, en los casos descritos de hiponatremia secundaria, son los diuréticos⁴.

Dado el riesgo vital que la hiponatremia puede generar, sería conveniente mantener una monitorización del paciente durante las primeras semanas del tratamiento, sobre todo si es una mujer de edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Flores G, Perez-Patrigon S, Cobos-Ayala C, Vergara J. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy: A case report. *BMC Nephrology*. 2004;5:2.

2. Davis AFM, Croft-Baker J. Citalopram induced severe hyponatremia with coma and seizure. *Drug Rev Toxicol Rev.* 2002;21: 179-87.
3. Bourgeois JA, Babine S, Bahadur N. A case of SIADH and hyponatremia associated with citalopram. *Psychosomatics.* 2002; 43:241-2.
4. Barclay TS, Lee AJ. Citalopram associated SIADH. *Annals Pharmacotherapy.* 2002;36:1058-63.
5. Odeh M, Beny A, Oliven A. Severe symptomatic hyponatremia during citalopram therapy. *Am J Med Sci.* 2001;321:159-60.
6. Holland S, Townley S, Summerfield R. Citalopram: a risk factor for postoperative hyponatremia. *Anaesthesia.* 2003;58:480-501.
7. Siegler E, Tamres D, Berlin JA. Risk factors for the development of hyponatremia in psychiatric patients. *Arch Intern Med.* 1995;155:953-7.
8. Degner D, Grohmann R, Kropp S, Ruther E. Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP. *Pharmacopsychiatry.* 2004;37:39-45.
9. Bakvek N, Argili A, Akcay A, Kaya A. Citalopram-induced SIADH in a hypertensive patient on salt restricted diet. *J Psychopharmacol.* 2006;48:61-2.
10. Grover S, Biswas P, Bhateja G, Kulhara P. Escitalopram-associated hyponatremia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007;61:132-3.
11. Covyeou JA, Jackson CW. Hyponatremia associated with escitalopram. *N Engl J Med.* 2007;356:94-5.
12. Nashoni E, Weizman A, Shelfet D, Pik N. A case of hyponatremia associated with escitalopram. *J Clin Psychiatry.* 2004;62:1772.
13. Nirmalani A, Stock S, Catalano G. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with escitalopram therapy. *CNS Spect.* 2006;11:429-32.