

Coma metabólico secundario a sertralina

J. LÓPEZ, M. CASARES, G. SORIANO, A. MADERO, M.T. JURADO y R. JORDÀ

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Son Dureta. Mallorca.

La sertralina es un fármaco inhibidor de la recaptación de serotonina en el sistema nervioso central que se utiliza como antidepresivo. Entre sus efectos secundarios se ha descrito la presentación de síndrome de secreción inadecuada de ADH, especialmente en individuos de edad avanzada. En la mayoría de los pacientes afectados, los síntomas revistieron escasa gravedad y pudieron ser rápidamente revertidos.

Presentamos los casos de 2 mujeres de mediana edad que desarrollaron SSIADH e hiponatremia severa después de haber seguido tratamiento con sertralina. Ambas ingresaron en nuestra unidad de cuidados intensivos en estado de coma inferior o igual a 8 puntos en la escala de Glasgow y necesitaron ventilación mecánica invasiva.

PALABRAS CLAVE: *sertralina, SSIADH, coma.*

SERTRALINE-INDUCED METABOLIC COMA

Sertraline selectively inhibits the reuptake of serotonin in the central nervous system and is used as an antidepressant drug. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), especially in the elderly, has been described as one of its adverse effects. In most patients, symptoms were mild and soon disappeared.

We present the cases of two middle-aged women who developed SIADH and severe hyponatremia after sertraline treatment. Both were admitted to our intensive care unit in a state of coma lower or equal to 8 points in the Glasgow

Coma Scale and required invasive mechanical ventilation.

KEY WORDS: *sertraline, syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, coma.*

(*Med Intensiva* 2000; 24: 413-417)

INTRODUCCIÓN

La sertralina es un fármaco antidepresivo de uso común que actúa inhibiendo la recaptación de serotonina en el sistema nervioso central. Por su buena tolerancia y escasa incidencia de efectos secundarios comparado con otros inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI), se utiliza en pacientes ancianos, gravemente enfermos o plurimedcados. El uso de SSRI se ha asociado, especialmente en pacientes de edad avanzada, con episodios de hiponatremia, algunos de los cuales son compatibles con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH).

Presentamos los casos de 2 mujeres de edad media que seguían tratamiento con sertralina e ingresaron en nuestra unidad por un cuadro de coma no estructural con una diferencia de 2 meses. Ambas presentaban hiponatremia grave. Se les administró tratamiento con restricción de líquidos, reposición de ClNa y, en uno de los casos, demeclociclina. La evolución fue favorable para ambas, y en pocos días se pudo retirar la ventilación mecánica. Tras discutir otras posibles causas de SSIADH, concluimos que existían altas probabilidades de que este síndrome estuviera relacionado con la ingestión previa de sertralina.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1

Enferma de 61 años, con antecedentes de hipertensión arterial, depresión mayor, hernia de hiato y

Correspondencia: Dr. J. López.
C/ Moragues, 7, 2.º 1.ª.
07006 Palma de Mallorca.
Correo electrónico: Lopezlibano@hotmail.com

Manuscrito aceptado el 13-X-2000.

asma bronquial corticodependiente, por lo que había sido ingresada en varias ocasiones. Se controlaba en consultas externas de neumología del hospital y seguía tratamiento con: deflazacort (12 mg/día) y montelucast sódico (10 mg/día), enalapril (5 mg/día) y amiloride (5 mg/día), famotidina (150 mg/día), loracepam (1 mg/día) y sertralina (50 mg/día), este último desde hacía 6 semanas.

Acudió al servicio de urgencias al presentar un cuadro de 48 horas de evolución consistente en catarro de vías altas, con tos no productiva, que se acompañaba de respiración sibilante y disnea a mínimos esfuerzos. En la exploración física la paciente estaba afebril, bien nutrida e hidratada y discretamente acrocianótica. A la auscultación destacaba hipofonosis generalizada, sibilantes dispersos y alargamiento del tiempo espiratorio. No se detectaron signos de insuficiencia cardíaca. El resto de la exploración fue normal.

La analítica sanguínea mostraba un hemograma normal, salvo neutrofilia (90%); glucosa, 141 mg/dl; urea, 32 mg/dl; creatinina, 0,6 mg/d; Na, 140 mEq/l, y K, 4 mEq/l. La gasometría arterial basal (FiO₂ 0,21) fue: PaO₂, 47 mmHg; PaCO₂, 57 mmHg y pH, 7,40. En la radiografía de tórax se observó cifoscoliosis ligera y signos de hiperinsuflación, sin imágenes sugestivas de neumonía, neumotórax o derrame. El electrocardiograma no mostraba signos patológicos.

Tras la valoración clínica, y dada la insuficiencia respiratoria, se decidió el ingreso en planta de hospitalización convencional. Se inició tratamiento con oxígeno (mascarilla al 28%), aerosoles con 0,3 ml de solución de bromuro de ipratropio (0,125 mg/ml) y fenoterol (0,25 mg/ml), metilprednisolona i.v. (120 mg/8 h), cefuroxima oral (500 mg/12 h), solución glucosada al 5% (1.000 ml/24 h) y sus dosis habituales de antihipertensivo (5 mg/día de enalapril) y antidepressivo (50 mg/día de sertralina).

Tras 72 horas de aparente buena respuesta clínica, la enferma presentó un cuadro de agitación que evolucionó hacia somnolencia, obnubilación y coma. La gasometría arterial con FiO₂ de 0,28 fue la siguiente: PaO₂, 41 mmHg; pH, 7,44 y HCO₃, 28 mEq/l. En la bioquímica plasmática destacaba: Na 101 mEq/l y K, 2,7 mEq/l. Ante la gravedad del cuadro se decidió su ingreso en UCI.

La valoración clínica, una vez en la unidad, mostraba a una enferma en coma con una puntuación de la Escala de Glasgow de 7 puntos, que localizaba el dolor, presentaba rigidez generalizada, pupilas en posición media pero reactivas y mirada conjugada desviada a la izquierda. La tensión arterial era de 100/60 mmHg, la frecuencia cardíaca de 100 lat/min y en el electrocardiograma se apreciaba un ritmo sinusal sin otras alteraciones. En la auscultación torácica llamaba la atención un broncospasmo bilateral ligero. Una nueva extracción sanguínea confirmó hiponatremia e hipopotasemia, 109 y 2,5 mEq/l; osmolaridad plasmática, 233 mOsm/l; glucemia, 176 mg/dl; urea, 23 mg/dl, y creatinina plasmática, 0,6 mg/dl. En orina, la osmolaridad era de

386 mOsm/l; Na, 44 mEq/l, y K, 43 mEq/l; la PVC era de 15 cmH₂O.

Ante el deterioro clínico se decidió intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica. Al mismo tiempo que se realizaban las pruebas encaminadas a determinar la causa de la hiponatremia, se inició tratamiento con restricción hídrica y reposición de sodio a ritmo de 230 mEq/l cada 24 horas. Con titulación hormonal se descartó la disfunción del tiroides (TSH, 0,11 µUI/ml; T4, 1,69 ng/dl) y adrenal (cortisol, 0,95 µg/ml; aldosterona, 75,6 pg/ml). Se descartó patología estructural del SNC mediante resonancia magnética, exploración que no puso de manifiesto alteraciones patológicas.

A las 24 horas de que se iniciara el tratamiento con restricción de líquidos y sodio, la enferma se encontraba consciente aunque agitada, por lo que fue sedada con midazolam. Se le extubó a las 96 horas con una natremia de 135 mEq/l, siendo posteriormente trasladada a planta de neumología, donde la evolución clínica fue favorable, siendo dada de alta a los 30 días de ingreso con un ionograma dentro del rango normal. La sertralina fue suspendida en el momento de ingreso en UCI.

Caso 2

Mujer de 41 años de edad con antecedentes de migraña hemicraneal de larga evolución en tratamiento desde hacía 2 semanas con ácido valproico (500 mg/12 h) y sertralina (50 mg/día).

Acudió a urgencias por un cuadro de 48 horas de evolución con náuseas, vómitos, anorexia y orinas oscuras. A la exploración física se hallaba afebril, con un buen estado de nutrición e hidratación. La auscultación cardiopulmonar era normal, sin soplos; el abdomen era blando y depresible, no doloroso, sin palparse masas ni visceromegalias. El resto de la exploración física fue normal.

En la analítica presentaba hemograma normal; glucosa, 118 mg/dl; urea, 29 mg/dl; creatinina, 0,9 mg/dl; Na, 134 mEq/l, y K, 4 mEq/l. La radiografía

TABLA 1. Efectos secundarios de la sertralina

Gastrointestinales
Náuseas
Diarrea
Dispepsia
Neurológicos
Temblor
Vértigo
Insomnio
Somnolencia
Endocrino-metabólicos
Ginecomastia
Pérdida de peso
SSIADH
Poco comunes ¹¹
Síndrome extrapiramidal
Complicaciones hemorrágicas
Arritmias cardíacas
Síndrome serotoninérgico

de tórax, el sedimento de orina y el electrocardiograma no mostraron alteraciones patológicas. Se realizó una fibrogastroscoopia que demostró una pequeña úlcera en la cara anterior del bulbo duodenal sin signos de hemorragia reciente.

La paciente ingresó por persistencia del dolor y vómitos incoercibles. Se inició tratamiento con dieta absoluta, metamizol magnésico i.v. (2 g/8 h), omeprazol i.v. (40 mg/24 h), solución glucosada al 5% (1.000 ml/24 h) y solución de ClNa 0,9% (1.000 ml/24 h) manteniendo la dosis de ácido valproico. La propia paciente había suspendido la ingesta de sertralina al comenzar la sintomatología 2 días antes del ingreso.

Cuarenta y ocho horas después del ingreso, con mejoría del dolor abdominal y buena tolerancia oral, presentó, de manera brusca, somnolencia, agitación, pérdida de conciencia y crisis convulsiva tónico-clónica, sin pérdida del control de esfínteres. La analítica plasmática mostraba un Na de 113 mEq/l y un K de 2,8 mEq/l. Con este cuadro ingresó en UCI.

Una vez en nuestra unidad, la valoración de la enferma fue la de una paciente en coma con puntuación de Glasgow de 8, ya que localizaba el dolor, pero no respondía a órdenes, presentaba ausencia de respuesta verbal y apertura de ojos únicamente a estímulos dolorosos. Las pupilas eran isocóricas y reactivas y no se apreciaba ninguna focalidad neurológica. Se decidió la intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica.

Una vez se inició la respiración asistida, la TA era de 180/100 mmHg, la FC de 125 lat/min y la presión venosa central de 7 mmHg. El ECG mostraba un ritmo sinusal con onda q en la cara inferior y T negativa de V1 a V4. La gasometría con FiO₂ de 0,4 era: PaO₂, 128 mmHg; PCO₂, 25 mmHg; HCO₃, 22 mEq/l, y pH, 7,54. La auscultación respiratoria era normal. Se extrajo una nueva analítica sanguínea con el siguiente resultado: Na, 112 mEq/l; K, 3 mEq/l; urea, 30 mg/dl; creatinina, 0,8 mg/dl; osmolaridad plasmática, 229 mOsm/kg, y urinaria: osmolaridad, 200 mOsm/kg, Na, 54, mEq/l, y K, 10 mEq/l.

Ante la sospecha de SSIADH se inició tratamiento con restricción de líquidos, reposición de sodio a un ritmo de 230 mEq/l cada 24 horas, y demeclociclina, 300 mg/12 h vía oral.

Por otra parte, se realizaron pruebas encaminadas a descartar otras causas de hiponatremia que obtu-

vieron los siguientes resultados: tomografía axial computarizada de cráneo normal, función tiroidea normal (TSH 1,26 μ UI/ml, T4 1,38 ng/dl) y ausencia de insuficiencia adrenal (cortisol, 53,6 μ g/dl).

Antes de cumplir 24 horas de la intubación, se retiraron los sedantes y fue extubada. La paciente se encontraba asintomática desde el punto de vista neurológico, aunque persistía una ligera dificultad en la concentración. Ante la buena evolución clínica, la paciente fue dada de alta a planta a las 72 horas del ingreso en UCI con ionograma dentro de la normalidad (132 mEq/l).

DISCUSIÓN

Aunque la incidencia real de SSIADH debido a fármacos SSRI no está claramente establecida, algunos estudios muestran hasta un 12,5% de casos de hiponatremia en pacientes psiquiátricos ancianos tratados con aquéllos¹.

Todos los SSRI han sido implicados en la producción de cuadros de hiponatremia. En una revisión efectuada por la División de Farmacología Clínica de la Universidad de Toronto (Canadá) en el año 1996² se recogieron 736 casos, distribuidos de la siguiente manera: fluoxetina (75,3%), paroxetina (12,4%), sertralina (11,7%) y fluvoxamina (1,5%). Evidentemente, los porcentajes más elevados corresponden a los SSRI con más tiempo de permanencia en el mercado. Desde entonces, se han seguido publicando casos aislados en relación, sobre todo, con los SSRI de más reciente aparición: sertralina y citalopram.

La mayoría de los pacientes afectados fueron mujeres (80%)^{2,3} y mayores de 65 años (85%). Probablemente los pacientes ancianos son más susceptibles de presentar hiponatremia de cualquier etiología, porque su capacidad renal para diluir y concentrar orina se encuentra disminuida, y su respuesta en la producción de ADH frente a estímulos osmolares aumentada, además su tolerancia a la hiponatremia es seguramente menor. Por otra parte, la incidencia de cuadros depresivos es mayor entre las mujeres y, por tanto, su exposición a tratamientos con SSRI.²

El mecanismo exacto a través del cual los SSRI producen SSIADH permanece oscuro. El fármaco podría actuar a través de los siguientes mecanismos: aumentando la producción central de ADH en la hipófisis, potenciando el efecto de la ADH sobre la médula renal o alterando el nivel de sensibilidad osmótica corporal de forma que se produzca una disminución del umbral para la liberación de ADH. No existe evidencia en cuanto a la existencia de los dos últimos mecanismos; sin embargo, se sabe que la secreción hipofisaria de ADH resulta estimulada por la noradrenalina actuando a través de receptores alfaadrenérgicos y por la serotonina a través de receptores serotoninérgicos², y aunque se cree que los SSRI son extremadamente selectivos en su acción sobre la recaptación de serotonina, algunos estudios en modelos animales han mostrado que también

TABLA 2. Criterios diagnósticos del SSIADH¹²

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiponatremia (sodio plasmático < 135 mEq/l) con osmolaridad plasmática < 280 mOsm/kg, y sodio urinario > 20 mEq/l 2. Osmolaridad urinaria > 200 mOsm/kg, en presencia de hiponatremia 3. Ausencia de hipovolemia, hipotensión, fallo cardíaco, nefrosis, cirrosis o insuficiencia renal, adrenal o tiroidea <ol style="list-style-type: none"> a) Urea plasmática, ácido úrico, creatinina y actividad de la renina normal o baja b) Cortisol y tiroxina plasmáticas normales |
|---|

TABLA 3. Alteraciones asociadas al SSIADH

Tumores malignos (ADH-productores)
Carcinoma broncogénico
Timoma
Mesotelioma
Linfoma
Sarcoma de Ewing
Enfermedades pulmonares
Asma bronquial
Neumonía (viral, bacteriana o fúngica)
Neumotórax
Emplejo de PEEP
Insuficiencia respiratoria aguda
Tuberculosis
Enfermedades del SNC
Meningitis, encefalitis
Síndrome de Guillain-Barré
Traumatismo craneoencefálico
Enfermedad cerebrovascular aguda
Absceso cerebral
Tumores cerebrales (no ADH productores)
Hidrocefalia
Hipoxia neonatal
Síndrome de distrés respiratorio del adulto
<i>Delirium tremens</i>
Aplasia del cuerpo calloso
Porfiria aguda intermitente
Cirugía general
Fármacos
Vasopresina
Desmopresina
Oxitocina
Alcaloides de la vinca
Ciclofosfamida
Carbamacepina
Clofibrato
Antidepresivos tricíclicos
IMAOS

tienen efecto sobre la recaptación de noradrenalina y de su precursor, la dopamina. Aparentemente, no existe relación entre la dosis de SSRI y el efecto hiponatémico^{2,4}.

Por otra parte, el SSIADH relacionado con SSRI podría ser la manifestación de una interacción medicamentosa. Se sabe que los SSRI inhiben el citocromo P4502D6 microsomal hepático⁵. En los casos en que los pacientes estén recibiendo otro fármaco susceptible de provocar SSIADH, la inhibición parcial de su metabolismo hepático puede potenciar el efecto hiponatémico de ambos.

En todos los casos revisados, los síntomas se manifestaron entre 3-120 días después de iniciado el tratamiento y consistieron fundamentalmente en: confusión, letargia, vértigo, fatiga, anorexia, delirio, abdominalgia y convulsiones (en un paciente). No hemos encontrado en nuestra revisión ningún caso en el que el deterioro neurológico hiciera necesario el empleo de ventilación mecánica invasiva.

La práctica totalidad de los enfermos se recuperaron suspendiendo la administración del SSRI y restringiendo líquidos. Los más graves requirieron aporte de ClNa al 3%, y unos pocos, la administración de demeclociclina (300 mg/12 h v.o.). La recuperación fue más rápida en los pacientes menores de 65 años (2-4 días) que en los mayores (4-14 días)⁶.

Debido a la etiología multifactorial del SSIADH, es difícil atribuirlo con total seguridad a un solo agente desencadenante. De los casos señalados hasta la fecha, solamente unos pocos demuestran de manera consistente la relación causa efecto mediante la reaparición del SSIADH tras la reintroducción del SSRI^{6,7}.

En nuestro caso, las dos pacientes descritas presentaban otras alternativas a la hora de atribuir el origen del síndrome. Existe una descripción en la bibliografía de SSIADH-like inducido por ácido valproico. Aunque el mecanismo exacto de producción no se pudo dilucidar, se aportan datos que sugieren que el valproato puede afectar directamente a la función de la célula tubular y producir un síndrome superponible al SSIADH, pero con valores de ADH en sangre bajos.⁸ Desgraciadamente, en nuestro laboratorio no contamos con la posibilidad de cuantificar ADH en sangre. Por otra parte, estudios realizados durante crisis agudas de asma bronquial, tanto en adultos⁹ como en niños¹⁰, han demostrado un incremento de las concentraciones plasmáticas de ADH en la mayoría de los sujetos. Este efecto parece inducido por la disminución del volumen sanguíneo intratorácico debido a la hiperinsuflación pulmonar, actuando sobre receptores de volumen en la aurícula izquierda y barorreceptores del seno carotídeo. Aunque no podemos atribuir con certeza absoluta a la sertralina el SSIADH que presentaron nuestras 2 pacientes, pensamos que, bien de forma aislada o bien en combinación con el efecto del valproato o las alteraciones inducidas por la crisis asmática, este fármaco pudo ser el desencadenante del proceso.

La asociación de SSIADH con el empleo de SSRI es una complicación rara y difícil de demostrar. Cuando se detecta, es generalmente asintomática o de fácil tratamiento. La presentación de deterioro neurológico y coma con necesidad de ventilación mecánica es excepcional; en la revisión que hemos realizado no hemos detectado que se haya señalado caso alguno. No obstante, teniendo en cuenta que en la actualidad más de 10 millones de personas en el mundo consumen fármacos antidepresivos, que la mayor parte de ellos son SSRI, y que la tendencia se inclina hacia el aumento de su prescripción, es muy probable que incluso efectos adversos muy poco frecuentes puedan llegar a presentar una prevalencia significativa. Creemos que la toma de SSRI debe ser tenida en cuenta en el diagnóstico diferencial del coma metabólico inducido por hiponatremia/SSIADH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bouman WP, Pinner G, Johnson. Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatremia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 12-15.
2. Liu BA, Mittmann N, Knwles 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. *CMAJ* 1996; 155: 519-527.

3. Adverse Drugs Reaction Advisory Committee. Selective serotonin reuptake inhibitors and SIADH. *Med J Aust* 1996; 164: 562-563.

4. Bressler R. Drug therapy for geriatric depression. *Drugs aging* 1993; 3:195-219.

5. Crewe HK, Lennard NS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 262-265.

6. Woo MH, Smythe MA. Association of SIADH with selective serotonin reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 108-110.

7. Catalano G, Kanfer SN, Catalano MC, Iberts VA. The role

of sertraline in a patient with recurrent hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18: 278-283.

8. Branten AJ, Wetzels JFM, Weber AM, Koene RAP. Hyponatremia due to sodium valproate. *Ann Neurol* 1998; 43: 265-266.

9. Baker JW, Yerger S, Segar W. Elevated plasma antidiuretic hormone levels in status asthmaticus. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 31-34.

10. Dawson KP, Fergusson DM, West J, Wynne C, Sadler WA. Acute asthma and antidiuretic hormone secretion. *Thorax* 1983; 38: 589-591.

11. Goldberg RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: infrequent medical adverse effects. *Arch Fam Med* 1998; 7: 78-84.

12. Bartter FC, Scharz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967; 42: 790-806.