



## Reporte de caso

# Hiponatremia relacionada con el uso de quetiapina: reporte de caso clínico



Samir Aruachán<sup>a,\*</sup>, Sergio Morales<sup>a</sup> y Sandra Milena Caicedo<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Unidad de Geriatría, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 9 de octubre de 2018

Aceptado el 8 de marzo de 2019

On-line el 20 de abril de 2019

Palabras clave:

Hiponatremia

Anciano

Quetiapina

Psicofármacos

### R E S U M E N

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente en el anciano y puede ser asintomática o producir un espectro de síntomas, especialmente del sistema nervioso central, tales como alteración del estado de conciencia, letargia, cefalea, convulsiones y alteraciones en la marcha, los cuales son un motivo frecuente de consulta de esta población. Esta entidad tiene un alto impacto en la funcionalidad del paciente, pues requiere múltiples hospitalizaciones, e incluso en mortalidad. Su etiología es multifactorial; entre sus causas más comunes están la baja ingesta de sal, las enfermedades crónicas como la nefropatía y la insuficiencia cardíaca y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que a su vez se produce comúnmente por el uso crónico de determinados fármacos, como los antidepresivos, los diuréticos y los antipsicóticos, que son los más olvidados en el abordaje clínico. Se presenta en este caso clínico el abordaje diagnóstico de la hiponatremia y la importancia de la anamnesis como instrumento clave para detectar la etiología de esta entidad clínica.

© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Hyponatraemia Associated with the Use of Quetiapine: Case Report

#### A B S T R A C T

Hyponatraemia is the most common electrolyte disturbance in the elderly. It can be asymptomatic or produce a spectrum of symptoms, particularly in the central nervous system, such as altered state of consciousness, lethargy, headache, seizures and gait disturbances, all of which are a common reason for consultation in this population. This condition has a high impact on the functionality of the patient given the need for multiple hospital stays, as well as on mortality. Its aetiology is multifactorial and its most common causes include low salt intake, chronic diseases such as kidney disease and heart failure, and the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), which is commonly caused by the chronic use of certain drugs, such as antidepressants, diuretics and antipsychotics, which

Keywords:

Hyponatraemia

Elderly

Quetiapine

Psychotropic drugs

\* Autor para correspondencia. Dirección postal: Carrera 7 No. 40-62.

Correo electrónico: samiraruachan@javeriana.edu.co (S. Aruachán).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2019.03.002>

0034-7450/© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

are the most forgotten in clinical practice. The following clinical case presents the diagnostic approach of hyponatraemia and the importance of the medical history as a key tool to detect the aetiology of this clinical entity.

© 2019 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La hiponatremia, definida como una concentración sérica de sodio  $< 135$  mEq/l, es la alteración electrolítica más frecuente en los ancianos. Su presentación clínica varía desde una hiponatremia asintomática o síntomas inespecíficos como calambres musculares, cefalea, alteraciones de la marcha y letargia hasta alteración neurológica importante que puede generar convulsiones y coma por edema cerebral<sup>1</sup>. Se presenta aproximadamente en un 15-28% de la población general, con una incidencia diaria del 1% de los pacientes hospitalizados<sup>2</sup>.

Favorecen la presentación de esta entidad los cambios renales del envejecimiento, pues se producen una disminución de la tasa de filtrado glomerular, disminución de la osmolaridad urinaria por cambios tubulares, disminución de las concentraciones séricas de renina, vasopresina y aldosterona y aumento de los péptidos natriuréticos, menor sensibilidad de los mecanismos de la sed y mayor dificultad para ingerir líquidos por disfunción física y/o cognitiva<sup>2</sup>.

Además, enfermedades frecuentemente concomitantes con esta entidad en los ancianos son la insuficiencia cardiaca, la enfermedad renal crónica, la neumonía, las enfermedades neurológicas, la hipoxemia, el cáncer y la polidipsia<sup>3</sup>.

Es de suma importancia reconocerla y tratarla debido a que se asocia con aumento de la mortalidad al año y a los 5 años (por requerirse procedimientos ortopédicos), mayor estancia hospitalaria y aumento del gasto sanitario<sup>2</sup>. La hiponatremia en ancianos también se ha asociado con inmovilidad, caídas, deterioro cognitivo, desmineralización ósea y fracturas de cadera<sup>3</sup>.

La causa más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de vasopresina (SIADH), motivado más comúnmente por diuréticos tiacídicos. Sin embargo, existe un gran número de fármacos asociados con esta alteración hidroelectrolítica, como los diuréticos, los antihipertensivos, los antiepilépticos, los antiinflamatorios no esteroideos y algunos psicofármacos como los antidepressivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y algunos antipsicóticos, especialmente los de primera generación<sup>4</sup>.

Debido a todo lo anterior, el abordaje de esta afección en la población geriátrica debe ser integral, ya que algunas enfermedades, fármacos y el mismo envejecimiento renal están relacionados con la homeostasis y cambios electrolíticos, por lo cual esta es una entidad multifactorial en este grupo etario<sup>4</sup>.

Debido al envejecimiento poblacional, el número de personas mayores de 60 años ha venido en aumento, y con ello se incrementan las enfermedades y síndromes asociados con este grupo poblacional, incluidas las enfermedades

psiquiátricas. Por eso el uso de psicofármacos cada vez es más frecuente entre los ancianos. Entre sus indicaciones están los trastornos psicóticos, los trastornos delirantes, los trastornos esquizoafectivos, los trastornos afectivos, el delirio y las demencias<sup>5</sup>.

Específicamente en las demencias, el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos se basa en medidas no farmacológicas. Sin embargo, cerca del 70% de las personas mayores de 85 años con demencias reciben psicofármacos por largo tiempo, dependiendo de la urgencia y la gravedad de los síntomas (riesgos para la seguridad del paciente o el cuidador), y la gran mayoría de estas indicaciones son *off-label*<sup>5</sup>. Entre los fármacos más utilizados para el control de estos síntomas, se encuentran los antipsicóticos, principalmente para síntomas como irritabilidad, agresividad e ideas paranoides<sup>6</sup>.

Los efectos adversos de los antipsicóticos incluyen todos los relacionados con el uso de agentes típicos o de primera generación, como los efectos anticolinérgicos, hiperprolactinemia, hipotensión postural, prolongación del intervalo QT, disfunción sexual y síntomas extrapiramidales<sup>7</sup>. Específicamente, los agentes atípicos se asocian con aumento de peso, diabetes mellitus y síndrome metabólico; sin embargo, muchos efectos adversos son dependientes de clase; es así como la clozapina se asocia con empeoramiento cognitivo y convulsiones; la risperidona y la olanzapina, con alteraciones de la marcha; con clozapina, quetiapina y olanzapina, la somnolencia es más frecuente, y con risperidona, los síntomas extrapiramidales<sup>7</sup>.

Además de estos efectos adversos, existen otras reacciones a los antipsicóticos atípicos, de los que poco se sabe, con asociaciones basadas sobre todo en reportes de caso, entre ellas, la hiponatremia.

A continuación se expone un caso clínico de hiponatremia en relación con el uso de quetiapina.

## Caso clínico

Un varón de 83 años de edad, con antecedente de trastorno neurocognitivo mayor en estadio grave secundario a múltiples etiologías (degenerativo, vascular, traumático y tóxico), con síntomas conductuales de irritabilidad, agresividad, ansiedad e insomnio, en tratamiento médico ambulatorio con quetiapina 150 mg/día, sertralina 50 mg/día, memantina 20 mg/día y pregabalina 75 mg/día, que en la esfera funcional mostraba gran dependencia para las actividades de la vida diaria (Bart-hel 35/100).

Además de los antecedentes mencionados, el paciente sufría hiperplasia prostática benigna, para lo que se trataba con prazosina 1 mg/día, e hipotiroidismo tratado con levotiroxina 50 µg/día. Tenía también antecedentes de resección

de un macroadenoma hipofisario en 2009, traumatismo craneoencefálico grave con hematoma subdural y drenaje en 2014, y alcoholismo.

Ingresó por un cuadro clínico de 1 h de evolución, consistente en pérdida del conocimiento no presenciada y del tono postural de aproximadamente 5 min de duración, con posterior traumatismo craneoencefálico leve con lesión en tejidos blandos de la cara. Junto con el cuadro clínico, tenía cifras tensionales bajas (75/40 mmHg). Fue valorado por medicina domiciliaria, que le suturó las lesiones de la cara y lo remitió al hospital universitario San Ignacio para valoración y tratamiento.

Al ingreso, el paciente llegó en aceptable estado general, con cifras tensionales limítrofes, traumatismo craneoencefálico leve con lesiones en los tejidos blandos de la cara y, como hallazgo incidental, a la auscultación cardiorrespiratoria, ronquidos y abundante movilización de secreciones en el contexto de su antecedente exposicional pulmonar. Los análisis paraclínicos de ingreso evidenciaron sodio sérico en 128 mEq/l, un electrocardiograma sin alteraciones en el ritmo ni hallazgos agudos que explicaran el cuadro clínico, una radiografía de tórax con opacidades nodulares y micronodulares en el contexto de su neumopatía crónica, una tomografía simple de cráneo con evidencia de atrofia cerebral esperada para la edad y cambios posquirúrgicos de la resección del tumor hipofisario, y no se documentaron eventos hemorrágicos agudos.

Al ingreso, tras la valoración por el servicio de urgencias, se decidió descartar por la clínica del paciente un componente embólico pulmonar, por lo que se solicitó una angiotomografía de tórax, que resultó negativa para esta entidad.

Durante el resto de la hospitalización se completaron los estudios de síncope con ecocardiograma, Holter y eco-Doppler carotídeo, sin evidencia de alteraciones que explicaran el cuadro clínico.

Teniendo en cuenta los reportes de paraclínicos, se consideró que el paciente tenía un síncope hipotensivo secundario al uso de medicamentos, por lo que se suspendió la prazosina y se continuó la dutasterida, y el servicio de psiquiatría decidió disminuir la dosis de quetiapina a 125 mg/día.

Sin embargo, el alta del paciente se retrasó por la persistencia de las alteraciones electrolíticas evidenciadas al ingreso. Una vez se disminuyó la dosis de quetiapina, se tomaron electrolitos de control y persistía la hiponatremia. Inicialmente se decidió suspender la sertralina, pero el sodio comenzó a disminuir hasta valores de 120 junto con alteración del estado de conciencia, por lo que se lo consideró cuadro de hiponatremia sintomática, que requirió la administración de varios bolos de solución hipertónica al 3% y suspensión de la quetiapina con control del sodio a 132 mEq/l.

Tras la suspensión del antipsicótico, el paciente presentó empeoramiento de sus síntomas conductuales: agresividad, irritabilidad e insomnio, que requirieron nuevamente una dosis de 75 mg de quetiapina, con control de sodio en 119 mEq/l, y volvió a presentarse un episodio de hiponatremia aguda grave que requirió nuevamente bolos de solución salina hipertónica, suspensión de quetiapina e inicio de olanzapina para el control de la conducta.

Simultáneamente el paciente fue valorado por el servicio de endocrinología para complementar el estudio de hiponatremia. Tenía una osmolaridad plasmática 270 mOsm/kg, osmolaridad urinaria en 462 mOsm/kg, con sodio urinario en 63,6 mOsm/kg. Teniendo presentes estos paraclínicos, se ampliaron estudios con TSH (1,34), T4 libre (0,85) y cortisol basal (6,02), el cual estaba en la zona gris y no explicaba el cuadro clínico. Estos resultados eran compatibles con el SIADH de origen farmacológico y, tras la suspensión de la quetiapina, se produjo un progresivo aumento del sodio hasta 127 mEq/l. Una vez controlados los síntomas conductuales, se decidió dar el alta al paciente a su institución, para continuar el tratamiento médico con visitas domiciliarias por geriatría y psicogeriatría. Días después, el paciente reingresó por un nuevo cuadro sincopal, con sospecha de síncope neurogénico; sin embargo, por el deterioro funcional y el grave estado cognitivo del paciente, se consideró no ampliar los estudios y darle tratamiento sintomático. El sodio al ingreso de esta nueva consulta al servicio de urgencias fue de 133 mEq/l.

## Discusión

La hiponatremia es una entidad frecuente en el anciano y de etiología multifactorial; su principal causa es el síndrome de SIADH. Son muchos los fármacos conocidos que tienen como efecto adverso la presentación de este síndrome. Específicamente, los psicofármacos más comúnmente asociados con esta entidad son los antidepresivos, principalmente los ISRS. En una revisión de la literatura hasta marzo de 2013, Picker et al. encontraron 147 estudios que indicaban que los ISRS producían una incidencia variable de hiponatremia, definida por un sodio sérico de 135 mEq/l, de cerca del 40%, principalmente la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram. En esta revisión, se evidenció que en los ancianos que tomaban simultáneamente diuréticos, IECA y laxantes, aumentaba el riesgo, esto mediado por aumento de la secreción hipotalámica de ADH mediada por rct serotoninérgicos<sup>8</sup>. Sin embargo, esta incidencia descendía entre el 0,06 y el 2,6% cuando el punto de corte era <130 mEq/l. Lo interesante de esta revisión es la relación observada de la hiponatremia con otros antidepresivos como la venlafaxina perteneciendo a un grupo de alto riesgo, mientras que los tricíclicos como mirtazapina y duloxetina se ubicaban en riesgo moderado de producir hiponatremia<sup>8</sup>.

Con respecto a los antipsicóticos, se conoce desde 1970 la asociación del tiotixeno y el haloperidol con retención de líquidos, hiponatremia y disminución de la concentración urinaria; sin embargo, poco se sabe acerca de los antipsicóticos atípicos<sup>9</sup>. En una revisión de Meulendijks et al.<sup>9</sup> de 94 publicaciones, la mayoría (91 reportes de casos) encontró una relación posible (cerca del 80%) y probable (19%). De estos, el 47% mejoró tras la suspensión del agente antipsicótico. Además, a diferencia de lo que sucede con los ISRS, la hiponatremia no mejoró tras la disminución de la dosis, y podía presentarse incluso semanas después de haber iniciado el tratamiento<sup>9</sup>.

Asimismo, en una revisión de El-Safi et al.<sup>10</sup> sobre la seguridad de la quetiapina en pacientes adultos mayores,

encontraron que los efectos adversos más frecuentes fueron en el sistema nervioso central, hipotensión ortostática, xerostomía, aumento de peso y constipación. Solo se encontró un reporte de caso clínico de hiponatremia asociado al síndrome de SIADH.

Existen varias teorías sobre el porqué de que estos medicamentos llegan a producir hiponatremia; se considera que son un estímulo no osmolar para la secreción de ADH por bloqueo en los receptores D2 o hipersensibilización de estos receptores, a través de la actividad serotoninérgica de estos medicamentos.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Patterson JH. The impact of hyponatremia. *Pharmacotherapy*. 2011;31:5S-8S.
2. Bruguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, Del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Sup Ext*. 2011;2:13-20.
3. González Ramírez A, Runkle de la Vega I, Cancio Trujillo JM. Hiponatremia en el anciano: manejo de la [sic] repercusiones clínicas. Madrid: Sociedad Española de Geriatria y Gerontología IM&C; 2016.
4. Hannon MJ, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: Prevalence, causes and consequences. *Eur J Endocrin*. 2010;162:S5-12.
5. Documento de la SEPG sobre el uso de antipsicóticos en personas de edad avanzada. *Psicogeriatría*. 2017;7 Supl 1:S1-S37.
6. Sultzer D, Davis S, Tariot P, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry*. 2008;165:844-54.
7. Kales H, Gitlin L, Lykestos C. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ*. 2015;350:1-16.
8. De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BGC. Antidepressants and the risk of hyponatremia. A class-by-class Review of the literature. *Psychosomatics*. 2014.
9. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PA, van Marum RJ, Egberts TC. Antipsychotic-induced hyponatraemia: A systematic review of the published evidence. *Drug Saf*. 2010;33:101-14.
10. El-Saifi N, Moyle W, Jones C, Tuffaha H. Quetiapine safety in older adults: a systematic literature review. *J Clin Pharm Ther*. 2016;41:7-18.