

Hiponatremia: vejez y antidepresivos

Hugo Pisa

*Médico especialista en Psiquiatría
Psiquiatra del Hogar LeDor VaDor
E-mail: hugo.pisa@gmail.com*

Eduardo del Cerro

*Médico especialista en Medicina Interna y Terapia Intensiva
Médico Consultor Honorario del Hospital Durand*

Resumen

Los antidepresivos son medicaciones que se utilizan con frecuencia en los adultos mayores. Entre los mismos se destacan por su perfil de seguridad, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La hiponatremia es un efecto potencialmente grave vinculado al uso de los mismos así como de otros antidepresivos. Los adultos mayores constituyen una población susceptible de presentar hiponatremia secundaria al uso de estos psicofármacos. Su prevalencia es variable, de 0.5 a 32%. Como problema es relativizado o no tenido en cuenta. El objetivo del trabajo es ubicar la problemática de la hiponatremia con relación al uso de los antidepresivos en la población adulta mayor; así como desarrollar aspectos clínicos y psiquiátricos vinculados con la práctica.

Palabras claves: Hiponatremia - Antidepresivos - Adulto mayor - Vejez.

HYPONATREMIA: OLD AGE AND ANTIDEPRESSANTS

Abstract

Antidepressants are medications that are used frequently in older adults. Among them, the selective serotonin reuptake inhibitors stand out for their safety profile. Hyponatremia is a potentially serious effect linked to the use of these as well as other antidepressants. Older adults constitute a population susceptible to presenting hyponatremia secondary to the use of these psychotropic drugs. Its prevalence is variable, from 0.5 to 32%. As a problem it is relativized or not taken into account. The objective of the work is to locate the problem of hyponatremia in relation to the use of antidepressants in the elderly population; as well as developing clinical and psychiatric aspects linked to the practice.

Keywords: Hyponatremia - Antidepressants - Elderly - Old age.

Introducción

¿Qué sabemos? Que los antidepresivos, sobre todo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son de uso frecuente y la primera opción en los adultos mayores deprimidos y/o ansiosos (1,2). ¿Por qué? Porque su perfil de seguridad y su baja incidencia de efectos adversos los ubicaron en ese lugar (3). Sin embargo, se han informado situaciones potencialmente graves, como la hiponatremia, después del uso de ISRS y otros antidepresivos (4,5). Si tenemos en cuenta que el envejecimiento de la población es una realidad; que los adultos mayores son susceptibles a desarrollar trastornos electrolíticos; y que una disminución de la concentración del sodio extracelular incrementa la morbilidad en esta población (6). el tema de la hiponatremia adquiere (o debería adquirir) una importancia creciente. Una importancia sobre la que es necesario contemplar en la práctica clínica y psiquiátrica con adultos mayores.

La hiponatremia, definida a partir de un sodio sérico inferior a 135 mM (aunque existen reportes que lo ubican en un valor igual o inferior a 130 mM), se produce en promedio en el 9.3% de los pacientes mayores de 60 años que toman antidepresivos (independiente de la duración y tipo de antidepresivo); asimismo, la prevalencia discriminada por tipo de antidepresivo es la siguiente: 10,2% con ISRS; 11,5% con tricíclicos; 8,6% con venlafaxina; 5,6% con mirtazapina (7). No obstante, la prevalencia es variable en los diferentes reportes: varía de acuerdo con el valor que se tome como referencia.

¿Se suelen considerar los riesgos potenciales de los trastornos hidroelectrolíticos en los pacientes bajo tratamiento psiquiátrico psicofarmacológico, sobre todo con antidepresivos?; dijimos: la hiponatremia es un problema potencialmente peligroso, ¿se piensa en ella? Si es así –lo cual implica la determinación de la natremia–, ¿es frecuente la suspensión de la medicación antidepresiva ante su presencia?; es posible pensar que estamos ante dos riesgos diferentes: uno, ignorar el problema, con lo cual el paciente queda sometido al riesgo consecuente; dos, actuar con excesivo celo, y proceder a suspender una medicación útil (o en potencia útil), ante el menor descenso de la natremia. En definitiva, ¿cuál es el “punto justo”?; ¿qué hacer frente a esta situación clínica? A partir de una revisión bibliográfica en tensión con la experiencia asistencial se desarrollarán los interrogantes propuestos desde una perspectiva clínica y clínica psiquiátrica focalizada en los adultos mayores.

El villano no es el sodio

La natremia es la **relación** entre los volúmenes de agua y de sodio. Nada nos dice sobre sus cantidades absolutas. Y lo más importante: si bien agua y sodio tienen estrechas relaciones en su fisiología, sus respectivos sensores y respuestas homeostáticas son diferentes. No completamente independientes una del otro, pero con autonomía en sus respectivas regulaciones (8). **Las alteraciones de la natremia indican un trastorno –o**

adaptación fisiopatológica– en el metabolismo del agua. Las alteraciones del sodio se valoran clínicamente.

A propósito, se expone una breve reseña de lo enunciado: La función principal del riñón es la preservación del líquido extracelular (LEC) –del cual el compartimiento intravascular es una parte–. Esta función es ejecutada por un fino mecanismo que regula la cantidad de sodio del organismo –que está ubicado principalmente en el compartimiento extracelular–. Cuando existe una situación en la que hay déficit de la volemia, el riñón tiende a preservar el sodio: lo recupera a partir del líquido filtrado por los glomérulos. En esos casos, se reabsorbe una cantidad de sodio mayor que la habitual, lo cual tiende a la normalización del LEC.

Existen tres mecanismos principales que “ordenan” al riñón a cumplir con esta función: el *sistema simpático*, el *sistema renina-angiotensina-aldosterona*, y la *hormona antidiurética* (HAD, o vasopresina). Los dos primeros aumentan la recuperación del sodio a partir del líquido tubular renal (lo que circula por el nefrón luego de haberse efectuado la filtración glomerular), y además activan la vasoconstricción de las arteriolas del organismo. O sea, actúan tanto sobre el contenido (el LEC) como sobre el continente (el lecho arteriolar). La HAD tiene acciones similares, pero lo que la caracteriza es que su acción principal es la reabsorción de agua, a partir del líquido que circula por los conductos colectores, esto es, el último sector del nefrón.

Es importante notar que el déficit del LEC interesa no tanto en su valor absoluto, sino en la proporción del mismo que efectivamente perfunde los órganos, esto es, **la volemia arterial efectiva (VAE)**. Los receptores de VAE “no saben”, por un lado, si lo que ocurre es que el organismo tuvo una disminución de la misma por pérdidas externas (por ejemplo, por pérdidas digestivas copiosas por vómitos o diarrea) o renales (por enfermedades del intersticio renal o déficit de hormonas –aldosterona–). O si, por otro lado, hay un déficit circulatorio por insuficiencia cardíaca, con pobre VAE, o una vasodilatación exagerada –como se observa en la cirrosis–, que también disminuye la VAE. En estos dos últimos ejemplos, frecuentes en la clínica, los sensores y el riñón –que ejecuta sus “órdenes”– tienden a producir una exagerada recuperación de líquido tubular, llevando a situaciones de edema (8).

Tanto las situaciones de disminución absoluta del LEC –por pérdidas extrarrenales o renales– como de disminución de la VAE, aún con aumento del LEC, suelen llevar a situaciones de hiponatremia. Existe un tercer tipo de esta última: la que coexiste con LEC normal, o casi normal. Se produce en dos situaciones en particular: la intoxicación acuosa aguda –más probable en posoperatorios– o en el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). La presunción de esta última obliga a descartar entidades orgánicas cerebrales (ACV, tumores, trauma, infecciones) y pulmonares (infecciones, cáncer).

Un concepto fundamental es el siguiente: el organismo privilegia el volumen (la VAE) por sobre la natriemia y el equilibrio ácido-base. El médico hará bien si “imita” a la naturaleza: lo primero será ajustar la VAE, y dejar como acciones secundarias la corrección –si cabe– de las otras variables señaladas.

La VAE se determina por la clínica: si el paciente tiene buena diuresis (mayor de 40 ml por hora), está lúcido, tiene la piel seca (no sudorosa), con buen relleno capilar, y –lo menos importante– la presión arterial no está baja, significa que la VAE es adecuada. Si no fuera el caso, la pregunta que sigue es si la volemia absoluta está baja – en ese caso habrá que determinar la causa: extrarrenal o renal, y tratarla– y **administrarle sodio**, o si la volemia absoluta está alta (por ej. en la insuficiencia cardíaca), en cuyo caso se deberá **restringir el sodio** (además de tratar la entidad subyacente).

Antidepresivos, Natremia y vejez

No es un problema nuevo. La relación entre antidepresivos y cambios en las concentraciones séricas de sodio se describió por primera vez en 1974 con Amitriptilina y recibió una mayor atención desde la década de 1990 con la llegada de los ISRS (9). El mecanismo por el cual los ISRS (y demás antidepresivos) causan hiponatremia no está del todo claro (15). La hipótesis es que la serotonina induce un aumento en la HAD mediado por los receptores de serotonina hipotalámicos y que cuanto mayor es la potencia del fármaco para inhibir la recaptación de serotonina, mayor es la probabilidad de hiponatremia (10). En general, la presencia de la misma –cuando se produce–, se observa dentro de las primeras semanas después del inicio de la medicación, pero también puede tardar meses en desarrollarse. Habitualmente, se resuelve dentro de las dos semanas posteriores a la suspensión del antidepresivo (11) (en caso de haber sido la causa).

¿Por qué se produce con mayor frecuencia en el adulto mayor? Porque la edad avanzada (en sí misma) es un factor de riesgo para desarrollar hiponatremia en general y para la inducida por antidepresivos, en particular (12). El proceso de envejecimiento se acompaña de una reducción progresiva de la función de varios sistemas de órganos, lo que conduce a cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos. Estos cambios impactan en el manejo de los psicofármacos y sobre la aparición de efectos adversos: implican diferencias en la absorción, distribución, metabolismo y excreción (18).

Desde un punto de vista clínico, su forma de manifestarse es variable. Ésta dependerá de la concentración sérica de sodio y de la velocidad del desarrollo de la hiponatremia. El riesgo mayor es en las dos semanas posteriores al inicio del antidepresivo (13). Sin embargo, en los adultos mayores podrían generarse en el transcurso de la primera (17). Entre los *síntomas generales*, que pueden ser mínimos e inespecíficos, se destacan: náuseas, fatiga, calambres, dolor de cabeza, hiporexia, malestar general. Asimismo, la hiponatremia asintomática suele ser autolimitada, pero la sintomática presenta una morbi-mortalidad importante. Por otro lado, de manera concomitante, se pueden presentar *síntomas neuropsiquiátricos* graves como confusión, inquietud, trastornos en la marcha, psicosis, letargo, convulsiones, coma (9).

Llegados a este punto cabe preguntarse si existe un paciente al que podríamos denominar “de riesgo” o pro-penso a desarrollar hiponatremia. Efectivamente, se describieron ciertas condiciones más allá de la “edad” que caracterizan a un paciente determinado y sobre las cuales tendríamos que prestar especial atención en las diferentes etapas del tratamiento y seguimiento, ya sea ante la aparición de los síntomas descritos o para tener en cuenta el pedido de controles de laboratorio oportunos.

El siguiente cuadro resume las características de los **pacientes con riesgo** de desarrollar hiponatremia:

Cuadro 1.

Paciente de riesgo		
Factores socio-demográficos	Uso de otras medicaciones (junto con el antidepresivo)	Comorbilidad
Edad avanzada. Sexo femenino. Institucionalización. Internación clínica (14).	Diuréticos tiazídicos. IECA. Laxantes. Antiepilépticos. Medicación para el cáncer.	Insuficiencia cardíaca. Insuficiencia renal. Neumonía reciente (15). Cirrosis. Bajo peso (< 60 Kg). Hipotiroidismo. Historia de hiponatremia. Psicosis (7). ¿Deterioro cognitivo? (16) Potomanía.

Modificado de De Picker L, et al, 2014.(9)

Otra pregunta habitual, si tenemos en cuenta lo que se describió es ¿existe un antidepresivo con un menor riesgo de producir hiponatremia? En este punto existen unas pocas revisiones (6,9,17,18,19) a partir de las cuales podríamos concluir desde un punto de vista clínico (a pesar de la variabilidad de los resultados) que entre los antidepresivos de **mayor riesgo** se encuentran los ISRS y la venlafaxina, ¿Desvenlafaxina? (20), ¿Duloxetina? (21), ¿Vortioxetina? (22); de **riesgo moderado**: mirtazapina (23) y tricíclicos; y por último, de **bajo riesgo**: bupropión (solo existen reportes de casos aislados de hiponatremia (24,25)) y mianserina (26).

¿Cuándo es importante la hiponatremia? (6)

Si bien la VAE (volemia arterial efectiva) es la variable fisiopatológica fundamental dentro de las que estamos considerando, la hiponatremia merece atención. Más allá del “formalismo” de la natremia normal (entre 135 y 145 mEq/l), interesa este concepto: la hiponatremia, por sí misma, produce hipotonía del LEC. Esto produce pasaje de agua desde el LEC al interior de las células del organismo. De ellas, nos **interesan las neuronas**. Estas tienden a aumentar su volumen cuando ingresa un exceso de agua, y ello provoca una disfunción celular. Para que haya efecto clínico de la hiponatremia, se deben dar dos condiciones: la natremia debe estar considerablemente disminuida (podemos considerar menos de 120 mEq/L), y además instalarse rápidamente (en menos de 48 hs). Si no se cumplen ambas condiciones, en general el organismo tiende a adaptarse a la nueva situación –por mecanismos que no serán descriptos aquí–, “evitando” la aparición de síntomas. Cuando el médico recibe el dato de la hiponatremia, suele alarmarse si las cifras son definitivamente bajas (por ej. menores de 120 mEq/l), y tiende a actuar corrigiendo rápidamente la cifra patológica. Lo que ocurre en la intimidad del encéfalo es que los sistemas homeostáticos que regulan el tamaño celular están actuando, y el tamaño de la neurona es normal, o casi normal. Pero el médico mira –sólo– el dato que le da el laboratorio, y como ocurre de manera frecuente no imagina lo que está sucediendo en el encéfalo. Al actuar con el objetivo de disminuir el tamaño –erróneamente valorado– de la neurona, tiende a provocar, con medidas farmacológicas como la administración de soluciones concentradas de sodio, una anomalía nueva: un aumento rápido de la tonicidad extracelular, lo que provoca la salida de agua de la neurona, y su consiguiente disfunción. En situaciones extremas, se puede llegar al grave cuadro conocido como “síndrome de desmielinización osmótica aguda”. Es probable que este cuadro permanezca subdiagnosticado, ya que los responsables de haberlo provocado probablemente tampoco tengan la perspicacia para su diagnóstico (8).

Conclusión: la hiponatremia no suele tener importancia por sí misma si está por encima de 120 mEq/l (desde luego que, como toda cifra, ésta es una referencia que debe considerarse en función de cada paciente particular), y si se instaló en más de 48 horas. Por ej.,

un paciente psiquiátrico al cual se le administró una droga entre cuyos efectos colaterales figura la hiponatremia, y se constata una natremia de 125 mEq/l, debe ser vigilado, pero es improbable que tenga síntomas vinculados a la natremia. Y si se presentara un paciente con natremia de 118 mEq/l, pero ya tenemos el dato de hiponatremias importantes desde varios días o semanas previos, también debemos pensar que es improbable que dicha natremia provoque síntomas.

¿Qué hacer en estos dos ejemplos? Buscar la causa de la hiponatremia, **considerando otras etiologías además de los psicofármacos**. Por ej., en los adultos mayores –y no sólo en ellos– es frecuente la administración de diuréticos tiazídicos, sobre todo como parte del tratamiento de la hipertensión arterial. Es frecuente que estas drogas provoquen un cierto grado de hiponatremia, lo cual sumado al efecto del antidepresivo, puede llevar a una hiponatremia significativa. Muchas otras drogas pueden bajar la natremia, por lo cual el psiquiatra que administre psicofármacos que conlleven este riesgo, hará bien en considerar **todas** las drogas que está recibiendo el paciente, buscando cuáles de ellas pueden contribuir a causar este problema.

Procediendo de esta manera, estamos imitando a la naturaleza: privilegamos el volumen extracelular, y, más finamente, la VAE. Desde luego, este enfoque requiere una aproximación al paciente que es más propia de la medicina interna que de la psiquiatría. Es un buen ejemplo de la necesidad –frecuente– de la colaboración de diferentes áreas del conocimiento médico en el diagnóstico y tratamiento de los problemas que plantean en este caso los pacientes adultos mayores.

¿Qué hacer? Alternativas y desafíos

Tanto la incidencia como la prevalencia de la hiponatremia que generan los antidepresivos en los adultos mayores es controvertida. Varía del 0.5 al 32% (15). Más allá del parámetro que se tome como referencia para definir la hiponatremia, 130 mEq/L o 135 mEq/L (en general se toma como valor este último), consideramos como punto de partida de este problema su ubicación en el espacio clínico de la práctica. Por un lado, puede ocurrir que no se tenga en cuenta el desarrollo de una hiponatremia como un efecto adverso potencial en los adultos mayores medicados con antidepresivos (sobre todo ISRS); por otro, contemplar como única solución suspender el antidepresivo sin analizar la situación con mayor profundidad.

¿Qué sucede en general? La hiponatremia se observa dentro de las dos primeras semanas después del inicio del tratamiento antidepresivo; no obstante, en los adultos mayores, puede adelantarse o retrasarse su aparición. Cuando ocurre y el motivo es ese, lo habitual es que se suspenda el tratamiento y la hiponatremia se resuelva en las semanas posteriores a la interrupción del mismo. Ahora bien, si estamos frente a un paciente que se encontraba deprimido, suspender el tratamiento podría generar una recaída. ¿Qué hacer? Es la pregunta que surge en

la práctica clínica. En primer lugar, debemos preguntarnos si el paciente requiere continuar con su tratamiento. Si es así, el tratamiento de la hiponatremia dependerá de la osmolalidad sérica del paciente, del volumen del líquido y del diagnóstico, así como de la clasificación de la hiponatremia (15). De la misma manera, deberemos tener en cuenta el perfil de riesgo del paciente, atento a los que se expuso respecto de los factores socio-demográficos, uso de medicación concomitante y comorbilidades. En los casos leves de *hiponatremia hipotónica isovolémica*, puede ser posible continuar con el esquema antidepressivo si a partir de la restricción de líquidos y la diuresis leve con diuréticos de asa (furosemida por ejemplo) pueden controlar las concentraciones séricas de sodio. En otros casos, en pacientes con riesgo alto de hiponatremia inducida por antidepressivos se puede contemplar el uso de alternativas que reportaron un menor riesgo de hiponatremia, como bupropión (27) y posiblemente mirtazapina (2,17) mianserina (19,26) y trazodone (6). Si seguimos en la línea de los antidepressivos no-serotoninérgicos al momento de pensar una alternativa, se podría mencionar a la agomelatina como una opción, pero debido al riesgo de hepatotoxicidad que presenta, no se recomienda su uso en mayores de

75 años (28). Contemplar los diferentes factores que se desarrollaron es importante para el manejo de la depresión en el adulto mayor: permite optimizar la selección de un antidepressivo acorde al perfil del paciente. Esto disminuye el riesgo de interacciones y efectos adversos potenciales como el desarrollo de una hiponatremia (3).

Para terminar, el inicio de un esquema con un antidepressivo en un adulto mayor requiere un especial cuidado. En ese sentido, se deberá monitorear las concentraciones séricas de sodio antes de iniciar con el antidepressivo y dos semanas después del inicio para evaluar la seguridad del tratamiento. Incluso sería conveniente monitorear las concentraciones séricas de sodio luego de cuatro semanas de haber iniciado el esquema para detectar la mayoría de los casos de hiponatremia (13, 29). Asimismo, consideramos oportuno resaltar la importancia de no caer en una postura “parametrista”; con este neologismo nos referimos al profesional que sólo tiene en cuenta el rango de los “valores normales” del sodio y actúa en consecuencia: ante una disminución por debajo de los niveles séricos habituales –por ejemplo– lo ubica en el lugar de “villano” e interviene sin contemplar en su real magnitud el problema. ■

Referencias bibliográficas

- Pedros C, Cereza G, Garcia N. Hyponatremia and syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by selective serotonin reuptake inhibitors: review of spontaneous reports. *Med Clin (Barc)* 2004;123(13):516–517.
- Gandhi S, Shariff SZ, Al-Jaishi A, Reiss JP, Mamdani MM, Hackam DG, Li L, McArthur E, Weir MA, Garg AX. Second-Generation Antidepressants and Hyponatremia Risk: A Population-Based Cohort Study of Older Adults. *Am J Kidney Dis.* 2017 Jan;69(1):87-96.
- Frank C. Pharmacologic treatment of depression in the elderly. *Can Fam Physician* 2014 Feb;60(2):121-6.
- Guay D. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors: clinical review. *Consult Pharm* 2000;15:160–177.
- Schouten WE, Sepers JM. Hyponatraemia associated with the use of a selective serotonin-reuptake inhibitor in an older patient. *Age Ageing* 2001;30:94.
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging.* 2017 Nov 14;12:1957-1965.
- Mannesse CK, Jansen PA, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PM, Egberts TC. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):357-63.
- Sterns RH. Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. *N Engl J Med* 2015 Jan 1;372(1):55-65.
- De Picker L, Van Den Eede F, Dumont G, Moorkens G, Sabbe BG. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a class-by-class review of literature. *Psychosomatics* 2014;55(6):536-47.
- Degner D, Grohmann R, Kropp S, et al., “Severe adverse drug reactions of antidepressants: results of the German multicenter drug surveillance program AMSP,” *Pharmacopsychiatry* 2004 vol. 37, no. 1, pp. S39–S45.
- Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol.* 2017 Jul/Aug;40(4):177-179.
- Filippatos TD, Makri A, Elisaf MS, Liamis G. Hyponatremia in the elderly: challenges and solutions. *Clin Interv Aging* 2017 Nov 14;12:1957-1965.
- Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 May;58(2):143-8.
- Farmand S, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Falhammar H, Nathanson D, Mannheimer B. Differences in Associations of Antidepressants and Hospitalization Due to Hyponatremia. *Am J Med* 2018 Jan;131(1):56-63.
- Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia associated with selective serotonin-reuptake inhibitors in older adults. *Ann Pharmacother* 2006 Sep;40(9):1618-22.
- Soysal P, Isik AT. Severe hyponatremia due to escitalopram treatment in an elderly adult with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2014 Dec;62(12):2462-3.
- Viramontes TS, Truong H, Linnebur SA. Antidepressant-Induced Hyponatremia in Older Adults. *Consult Pharm* 2016 Mar;31(3):139-50.
- Sultana J, Spina E, Trifirò G. Antidepressant use in the elderly: the role of pharmacodynamics and pharmacokinetics in drug safety. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015 Jun;11(6):883-92.

19. Lien YH. Antidepressants and Hyponatremia. *Am J Med* 2018 Jan;131(1):7-8.
20. Liew ED, Alderman CP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with desvenlafaxine. *Int J Clin Pharm* 2014 Apr;36(2):253-5.
21. Mori M, Koide T, Imanishi Y, Matsui Y, Matsuda T. Duloxetine-induced hyponatremia in an elderly patient treated with thiazide diuretics. *Indian J Pharmacol* 2014 Nov-Dec;46(6):657-9.
22. Pelayo-Terán JM, Martínez-Pérez MM, Zapico-Merayo Y. Seguridad en el uso de antidepresivos: hiponatremia inducida con vortioxetina a propósito de un caso. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, Volume 10, Issue 4, October-December 2017, págs. 219-220.
23. Ghosh A, Hegde A, Grover S. Mirtazapine-associated hyponatremia presenting as delirium. *Indian J Pharmacol* 2014 Jul-Aug;46(4):448-9.
24. Kate N, Grover S, Kumar S, Modi M. Bupropion-induced hyponatremia. *Gen Hosp Psychiatry* 2013 Nov-Dec;35(6):681.
25. Munjal S, Smolin Y. Bupropion Induced Hyponatremia in an Elderly Patient: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Psychiatry* 2016;2016:5103471.
26. Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensson M, Andersen SE, Ødum L, Gislason G, Torp-Pedersen C, Holm EA. Antidepressants and the risk of hyponatremia: a Danish register-based population study. *BMJ Open* 2016 May 18;6(5):e011200.
27. Varela Piñón M, Adán-Manes J. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Hyponatremia: Clinical Implications and Therapeutic Alternatives. *Clin Neuropharmacol* 2017 Jul/Aug;40(4):177-179.
28. Freiesleben SD, Furczyk K. A systematic review of agomelatine-induced liver injury. *J Mol Psychiatry* 2015 Apr 21;3(1):4.
29. Fabian TJ, Amico JA, Kroboth PD, et al. Paroxetine-induced hyponatremia in older adults: a 12-week prospective study. *Arch Intern Med* 2004 Feb 9;164(3):327-32.