

HIPONATREMIA INDUCIDA POR CARBAMACEPINA

Dres. L. Campmany*, R. Cersosimo**

INTRODUCCION

La hiponatremia es un trastorno frecuente definido como una concentración sérica de sodio menor a 130 meq por litro. Sus manifestaciones clínicas son variables, fundamentalmente vinculadas al sistema nervioso central, pero pueden también expresarse con alteraciones cardiovasculares y musculoesqueléticas. Las manifestaciones tienden a ser más importantes cuando las concentraciones descienden con rapidez por debajo de los 120 meq¹.

Inicialmente en el paciente hiponatremico deberán descartarse la pseudohiponatremia (artefacto de laboratorio causado por cantidades excesivas de proteínas o lípidos en la muestra de sangre) o la hiponatremia facticia (provocada por la presencia de solutos no permeables distintos al sodio tales como glucosa o manitol.)

Descartadas la pseudohiponatremia y la hiponatremia facticia, se hará el diagnóstico de verdadera hiponatremia.

La evaluación de la hiponatremia debe abordarse con una estimación del volumen de líquido total, clasificándose como:

- 1) Hiponatremia hipovolémica.
- 2) Hiponatremia normovolémica con líquido corporal total normal o ligeramente aumentado.
- 3) Hiponatremia hipervolémica con aumento de líquido corporal total.

Hiponatremia hipovolémica

Los pacientes presentan déficit de sodio corporal total y contracción del volumen líquido total. Es causada por pérdida de sodio en exceso relativo con relación al agua, extrarrenal (ej. diarrea), por vía renal (ej. uropatía obstructiva, síndrome cerebral perdedor de sal), o por secuestro intracorporal (ej. peritonitis). En estos casos las manifestaciones son las de la deshidratación, y en el examen de orina se constata Na urinario < 20 meq/L o > 20 meq/L si la pérdida es extrarrenal o renal respectivamente.

Hiponatremia normovolémica

En estos pacientes el sodio corporal total es normal a pesar de la hiponatremia. No muestran clínica evidente de desequilibrio hídrico, no están deshidratados ni edematosos. Si tienen alguna ma-

nifestación, está vinculada al sistema nervioso central por la hiponatremia. El sodio urinario suele ser > 20 meq/L. Entre sus causas deben considerarse el hipotiroidismo, el déficit de glucocorticoides, reprogramación de osmorreceptores y la intoxicación aguda con agua, pero su causa más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIHAD).

Hiponatremia hipervolémica

Estos pacientes tienen sodio y agua corporal total en exceso y presentan edema pulmonar o periférico. La hiponatremia hipervolémica se presenta en 2 grupos de pacientes. Un grupo de pacientes con disminución del volumen sanguíneo arterial efectivo como: síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca congestiva o cirrosis hepática. En éstos pacientes el sodio urinario es < 20 meq/L. El otro grupo integrado por pacientes con insuficiencia renal oligúrica aguda o crónica, con disminución de la capacidad de excreción de agua y concentraciones de sodio urinario variables pero habitualmente > de 40 meq/L.

CASO CLINICO

Paciente de 7 años que ingresa al hospital por episodio convulsivo generalizado sin recuperación de la conciencia. Se trata de una niña nacida el 15/01/01 con Mielomeningocele lumbar alto, hidrocefalia con DVP, y luego dos cirugías descompresivas de fosa posterior por malformación de Chiari tipo II sintomática. Por trastorno deglutorio se alimenta por sonda nasogástrica con leche deslactada y con contenido reducido en sodio (Na). Recibe tratamiento con oxígeno domiciliario por episodios de apnea e hipoventilación alveolar con hipoxemia. Presenta desde los 6 meses Epilepsia Focal Sintomática medicada con fenobarbital. Por persistencia de las convulsiones a los 4 años (febrero de 2004) se agregó Carbamacepina 200 mg/día (16 mg/kg/día) que se aumentó progresivamente hasta llegar a 1000 mg/día (62 mg/kg/día) y a los 6 años Clobazam (diciembre de 2006).

En octubre de 2007 por trastorno del sensorio y episodio convulsivo fue internada realizándose Tomografía Computada de Cerebro (TAC) que descartó disfunción valvular y laboratorio en que se constató Natremia de 125. Con recuperación clínica parcial, ya que la niña estaba ligeramente más

* Servicio de Clínica Pediátrica. ** Servicio de Neurología. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

somnolienta y decaída que lo usual, fue egresada del hospital.

Permaneció estable hasta diciembre de 2007 en que por bronquitis fue medicada con Claritromicina a 15 mg/kg/día. Al 5to día de tratamiento presenta episodio convulsivo sin recuperación de la conciencia por lo que se interna nuevamente. La niña estaba normohidratada, TA 100/60 FC 100/minuto, sin edemas clínicos, Rx de tórax normal. Índice cardio torácico normal. Se repite TAC que descarta disfunción valvular y se recibe laboratorio con hiponatremia severa: Na 121, potasio (K) 4,3, Urea 10, Sodio Urinario de 40 meq/L, dosaje de Carbamacepina de 13 ug/ml (rango terapéutico 4-12 ug/ml) y Fenobarbital de 30 ug/ml(15-40 ug/ml). Se inicia tratamiento con Na suplementario endovenoso con mejoría del sensorio y aumento parcial de la natriemia. Se diagnostica SIHAD por efecto aditivo de carbamacepina y claritromicina.

Se suspende en forma gradual la carbamacepina y se restringe parcialmente el aporte de líquidos lográndose normalización de la natriemia y del estado de conciencia.

DISCUSION

El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética es la etiología más frecuente en los estados de hiponatremia normovolémica. En este síndrome se mantiene la secreción de hormona antidiurética en forma inadecuada a la osmolaridad o volumen hídrico del paciente¹. Su diagnóstico se basa en:

- Hiponatremia hipotónica.
- Antidiuresis inadecuada: a pesar de la expansión de volumen la dilución urinaria nunca es máxima.
- Función renal normal.
- Función suprarrenal, tiroidea e hipofisaria normal.
- Concentración urinaria de sodio elevada (excepto en situaciones de restricción extrema de sodio).
- Ausencia de hipovolemia o deshidratación.
- Ausencia de edema.
- Corrección con restricción de agua.

Las causas más frecuentes de SIHAD son: lesiones malignas, enfermedades pulmonares y trastornos del sistema nervioso central. Además se conoce la existencia de numerosos fármacos (ej. amiodarona, clorpromacina, carbamacepina, etc) que pueden provocar hiponatremia hipotónica por estimulación central de la secreción de hormona antidiurética o potenciando el efecto de ésta en el riñón.

La carbamacepina es un fármaco de amplio uso en pediatría para el tratamiento de síndromes convulsivos generalizados y parciales y en el dolor de tipo neuropático. Su vía metabólica predominante es hepática y a través de la enzima Citocromo P-450. Durante el tratamiento con carbamacepina pueden presentarse anomalías hepáticas, pancreáticas y hematológicas. También se ha informado hiponatremia inducida por carbamacepina aunque

los mecanismos involucrados aún no han sido bien definidos^{2,3}. Se ha planteado:

- Inducción de secreción de hormona antidiurética^{4,5}.
- Modificación del umbral de osmorreceptores⁵.
- Alteración directa de las células tubulares renales⁵.

Algunos estudios han considerado la edad avanzada, el deterioro neurológico, y las dosis altas como factores de riesgo para esta complicación. Los casos de hiponatremia han sido observados fundamentalmente en pacientes adultos mayores, con enfermedad neurológica, en tratamiento con múltiples drogas, por lo tanto, el rol exacto de la Carbamacepina en la génesis de la hiponatremia ha sido difícil de definir.

La claritromicina es un antibiótico de uso frecuente en pediatría en el tratamiento de infecciones respiratorias, de piel y partes blandas. Tiene interacciones medicamentosas importantes. Utiliza como sistema de metabolización la Citocromo P-450, aumentando la concentración sérica de las drogas que utilizan el mismo mecanismo como la Carbamacepina.

En el caso previamente relatado, se describe una niña con deterioro neurológico en tratamiento prolongado con carbamacepina a dosis altas, sin regulación de la ingesta hídrica por alimentarse por sonda nasogástrica. Tratada por una interacción respiratoria con Claritromicina a dosis usuales, evidencia como efecto secundario a interacción medicamentosa, hiponatremia severa con coma y convulsiones⁶.

La suspensión de ambas medicaciones revirtió totalmente el cuadro.

CONCLUSIONES

- La hiponatremia puede ser un efecto indeseable de la carbamacepina, y éste debe ser investigado en el paciente que presente síntomas compatibles (letargia, debilidad, somnolencia, convulsiones, síncope, coma, etc) sin importar el tiempo de tratamiento ya que puede aparecer como complicación tardía.
- Debe ser considerada la posibilidad de interacción medicamentosa en el paciente que reciba carbamacepina y cualquier otra droga que compita con la enzima Citocromo P-450.

REFERENCIAS

1. Hiponatremia. Phillip L. Berry y Craig W Belsha. Clinicas Pediatricas de Norteamérica 2/1990. Tratamiento de líquidos y electrolitos. Pag 363.
2. Hyponatraemia during carbamazepine therapy in children. Koivikko MJ, Valikangas SL : *Neuropediatrics* 1983;14:93-6.
3. Mitchell S. Gandelman: Review of Carbamazepine-Induced Hyponatremia. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat.* 1994;18: 211-233.
4. SIHAD por carbamacepina. E. Perez-Camarero, J. Marti y col. *Rev Neurol* 1998; 27: 157.
5. F. Linares Tello, C. Hernandez-Prats y col : Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética secundario a Carbamacepina. *Rev. Neurol* 2005; 40 (12): 768.
6. Mehmet Kanbay; Mehmet Alkis: Hyponatremia Due to an Additive effect of Carbamazepine and Clarithromycin. *Southern Medical Journal* 2007; 100:222.