Colombian Journal of Anesthesiology
Revista Colombiana de Anestesiología
www.revcolanest.com.co
OPEN
Wolters Kluwer

Hiponatremia severa multifactorial en un paciente de trasplante de pulmón: reporte de caso

Severe multifactorial hyponatremia in a lung transplantated patient: case report

Palabras clave: Hiponatremia, Tacrolimus, Tramadol, Trasplante de Pulmón, Síndrome de Secreción Inadecuada de ADH

Keywords: Hyponatremia, Tacrolimus, Tramadol, Lung TransplantationInappropriate ADH Syndrome

Ángel Blanco, Alfonso Moreno, Elba Parodi, Cristina del Pozo, Javier García

Departamento de Anestesiología, Cuidados Críticos y Dolor del Hospital Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid, España.

Resumen

La hiponatremia es una alteración habitual en la práctica clínica. En algunas ocasiones es difícil identificar la causa. Presentamos el caso de una hiponatremia multifactorial en un paciente con historia de trasplante pulmonar en tratamiento con tacrolimus que inició tratamiento con tramadol debido a una lumbalgia.

Se analizan y discuten las posibles causas.

Abstract

Hyponatremia is a common electrolyte disorder in clinical practice. It is sometimes difficult to identify the causes. We present a case about severe multifactorial hyponatremia in a patient with a history of lung transplantation on regular tacrolimus who complained of back pain being treated with tramadol. Possible causes are analyzed and discussed.

Introducción

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente. Su incidencia exacta se desconoce. La tasa de mortalidad aumenta en pacientes hospitalizados que padecen esta condición.[1]

Son muchas las causas que conducen al desarrollo de anomalías del sodio, bien sea por retención de líquido o por aumento del soluto.

La hiponatremia se clasifica según el estado hiper, hipo, o euvolémico del paciente. En el grupo euvolémico se incluye el síndrome de secreción inadecuada de la hormona antiduirética (SIADH), siendo los medicamentos la causa más común de éste síndrome.[2]

Ocasionalmente la probabilidad de que se presente el SIADH no depende de las dosis de medicamento y puede aumentar por una predisposición basal del paciente.

Reporte de caso

Se reporta el caso de un hombre de 54 años de edad sometido a trasplante pulmonar bilateral hace cuatro años debido a EPOC, con antecedentes de embolia de la arteria femoral (tratado con endarterectomía y anticoagulantes). El paciente estaba tratado con acenocumarol, micofenolato, tacrolimus, prednisona y omeprazol. Consultó a su

Cómo citar este artículo: Blanco Á, Moreno A, Parodi E, del Pozo C, García J. Hiponatremia severa multifactorial en un paciente de trasplante de pulmón: reporte de caso. Rev Colomb Anestesiol. 2018;46:252–254.

Read the English version of this article at: http://links.lww.com/RCA/A134.

Copyright © 2018 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación (S.C.A.R.E.). Published by Wolters Kluwer. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Correspondencia: Hospital Puerta de Hierro Majadahonda, Departamento de Anestesiología, Cuidados Críticos y Dolor. C/ Manuel de Falla 1, Majadahonda. Madrid, España. Correo electrónico: angelblanco30@gmail.com

Rev Colomb Anestesiol (2018) 46:3

http://dx.doi.org/10.1097/CJ9.0000000000000052

médico de familia por dolor lumbar mecánico no irradiado, sin otra sintomatología. Se descartó compromiso neurológico y empezó a tomar tramadol 50 mg, cada 4 horas, y paracetamol 1 gramo, cada 6 horas. No se observó ninguna mejoría y regresó a su médico después de 11 días. Se solicitó analítica de sangre, objetivándose un nivel de sodio sérico de 128 mmo/l. El paciente no presentaba edema ni otros síntomas de aumento del volumen extravascular. Se sospechó hiponatremia inducida por Tramadol, por lo cual se suspendió y se inició oxicodona/naloxone y tetrazepam. El paciente no mostró mejoría clínica después de cinco días de tratamiento, por lo que se realiza nueva analítica, observándose un nivel de sodio sérico de 117 mmol/l. En consecuencia, el paciente se remitió a urgencias y fue ingresado al servicio de Medicina General.

Una vez hospitalizado, presentó un nivel nivel de Na^+ de 113 mmol/L, osmolaridad sérica de 244 mmol/L; K^+ 3,8 mmol/L; Na^+ en orina 57 mmol/L; osmolaridad urinaria > 498 mmol/L. El diagnóstico diferencial incluyó hipotiroidismo e insuficiencia suprarrenal, pero ambos se descartaron puesto que los niveles de hormona tiroidea y de cortisol estaban dentro del rango normal.

El diagnóstico más probable fue SIADH inducido por tramadol, por lo cual se inició restricción de agua y fluidos hipertónicos, obteniéndose buena respuesta.

El paciente siguió presentando dolor de espalda severo, de modo que se realizó una Tomografía y una Resonancia Magnética de la columna. Los estudios no mostraron anomalías que explicaran un desequilibrio sódico, pero se observó una hernia discal foraminal izquierda.

Ante la ausencia de mejoria, fue valorado por la Unidad del dolor. Se inició dosis crecientes de oxicodona endovenosa y gabapentina. Cuando se logró aliviar el dolor, se cambió a oxicodona por vía oral, lográndose una buena respuesta.

Finalmente, el paciente fue dado de alta a los 26 días, con corrección del Na+ y libre de síntomas clínicos.

Discusión

SIADH se define de acuerdo con ciertas características diagnósticas:

- Osmolaridad sérica efectiva disminuida (<275 mOsm/kg)
- Osmolaridad urinaria >100 mOsm/kg con hipotonicidad sérica
- Euvolemia clínica (Ausencia de edema, hipotensión ortostática o falla cardiaca)
- Sodio urinario >40 mmol/L con dieta e ingesta de sal normal
- Función tiroidea y suprarrenal normal
- Sin uso reciente de diuréticos

Se ha reportado que muchos medicamentos como los opiáceos, los antidepresivos, los antisicóticos o los antiepilépticos producen SIADH. Este efecto es más común en ciertos pacientes con predisposición, bien sea porque toman de rutina otros medicamentos que pueden producirlo, o porque padecen de otras condiciones como dolor o cirugía que puede aumentarlo.[3]

Se utilizó la escala de Naranjo y el evento se clasificó como posible reacción farmacológica, con un puntaje de cinco puntos.[4]

Encontramos varios factores en nuestro paciente que podrían haber generado esta situación. En primer lugar, el dolor produce un incremento de las hormonas de estrés como la hormona antidiurética (HAD), y por ello la disminución en la natremia como consecuencia de la retención de agua.

Se han reportado niveles elevados de HAD en pacientes postoperatorios en relación con la estimulación del dolor por las fibras aferentes.[5,6]

En el caso de tacrolimus, también conocido como FK-506, se trata de un fármaco anticalcineurínico inmunosupresivo. Su mecanismo de acción consiste en reducir la actividad de la peptidil-prolil isomerasa, fijándose a una inmunofilina (FK506 proteína de unión), y así limitando la transmisión de señales de los linfocitos y la transcripción de la IL-2.[7] El tacrolimus se metaboliza en el hígado a través del citocromo CYP3A4, aun cuando también hay evidencia de metabolismo gastrointestinal a través del CYP3A4 de la pared intestinal.

La hiponatremia inducida por tacrolimus es frecuente. Se produce debido a una sobre-regulación del transportador $Na^+/K+/2Cl^-$ en el túbulo distal de la nefrona y se supone que está relacionado con hipercalemia o nefropatía por pérdida de sal.[8] La hiponatremia inducida por Tacrolimus debida a SIADH es mucho menos frecuente y solo hay unos pocos casos reportados.[9,10] El mecanismo de producción se desconoce, a pesar de que puede ser independiente de la dosis y de los niveles en plasma. Una teoría habla de daño hipofisiario – hipotalámico que produce un aumento en los niveles de la HAD y, por lo tanto, una disminución de la excreción de agua.[11]

Un factor importante de nuestro paciente fue la adición de tramadol, el cual actuó como desencadenante, disminuyendo los niveles de sodio por debajo del rango normal.

El tramadol es un opioide sistémico perteneciente al grupo aminociclohexanol. Se metaboliza en el hígado a través de las enzimas CYP3A4 y CYP2D6, en donde sufre O-desmetilación y N-desmetilación, además de una conjugación de derivados de glucoronida O-desmetilada. Tiene doble acción como analgésico.

Es un agonista puro, débil, no selectivo de los receptores μ, δ y κ, aun cuando es más selectivo para el receptor μ. Aumenta directamente la producción de HAD en el hipotálamo, a través del mismo mecanismo de los demás opioides.

Por otra parte, inhibe la recaptación neuronal de norepinefrina y serotonina en la hendidura sináptica,

aumentando los niveles de serotonina. Comparte el mismo mecanismo de los inhibidores de la recapatación de la serotonina, que es una de las causas más frecuentes de SIADH relacionado con medicamentos. Esto pareciera deberse a la estimulación de los receptores α-adrenérgicos.[12]

En consecuencia, es muy importante ser conscientes que podemos inducir un síndrome serotonérgico cuando administramos tramadol a un paciente que está tomando otros medicamentos con el mismo efecto de los inhibidores de la recapatación de la serotonina, los inhibidores de la monoamino oxidasa, las anfetaminas o los antidepresivos tricíclicos.

Existen unos pocos casos reportados de SIADH severo en pacientes que toman tramadol. En algunos no había otros factores predisponentes. En tales casos, las dosis de tramadol eran altas, bien sea por prescripción o por sobredosis. Esto significa que la dosis de tramadol pudiera ser relevante en relación con el efecto antidiurético.[13–15]

Nos pusimos en contacto con el centro de Colaboración de la OMS para el monitoreo internacional de las drogas en Suecia, pero nos confirmaron que no se había llevado a cabo ninguna evaluación de tramadol e hiponatremia.

No se encontró información sobre hiponatremia en el UK SPC, ni en la etiqueta del producto de la FDA para tramadol.

La Agencia Francesa de Medicamentos llevó a cabo un seguimiento de farmacovigilancia de tramadol a nivel nacional en 2010–2011 e identificaron que varias reacciones medicamentosas adversas serias "no mencionadas en la etiqueta" (RAMS), incluso algunas como hiponatremia o hipoglicemia, que son poco conocidas por los profesionales de la salud.[16]

Conclusión

Es importante considerar que la producción de HAD puede aumentar en virtud de diversos factores. Por lo tanto, se recomienda evaluar otros aspectos que pueden contribuir al desarrollo del SIADH, como sería tomar otros medicamentos o situaciones de estrés.

Los pacientes transplantados suelen tomar agentes inmunosupresores tales como tacrolimus o ciclosporina, que pueden aumentar el riesgo de SIADH.Referencias

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

References

1. Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. Am J Med 1997;102:67–77.
2. Moore K, Thompson C, Trainer P. Disorders of water balance. Clin Med 2003;3:28–33.
3. Ramos-Levi AM, Duran Rodriguez-Hervada A, Mendez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: an updated review. Minerva Endocrinol 2014;39:1–12.
4. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239–245.
5. Fieldman NR, Forsling ML, Le Quesne LP. The effect of vasopressin on solute and water excretion during and after surgical operations. Ann Surg 1985;201:383–390.
6. Gowrishankar M, Lin SH, Mallie JP, Oh MS, Halperin ML. Acute hyponatremia in the perioperative period: insights into its pathophysiology and recommendations for management. Clin Nephrol 1998;50:352–360.
7. Liu J, Farmer JD, Lane WS, Friedman J, Weissman I, Schreiber SL. Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Cell 1991;66:807–815.
8. Aker S, Heering P, Kinne-Saffran E, Deppe C, Grabensee B, Kinne RK. Different effects of cyclosporine a and FK506 on potassium transport systems in MDCK cells. Exp Nephrol 2001;9:332–340.
9. Arai Y, Kondo T, Kitano T, Yamashita K, Kadowaki N, Takaori-Kondo A. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by tacrolimus following allogeneic cord blood transplantation. Intern Med 2013;52:1223–1226.
10. Suemori K, Hasegawa H, Nanba C, Kohno M, Matsumoto T, Kawamoto Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by tacrolimus in a patient with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2011;21:97–100.
11. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis 2008;52:144–153.
12. Kirby D, Harrigan S, Ames D. Hyponatraemia in elderly psychiatric patients treated with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and venlafaxine: a retrospective controlled study in an inpatient unit. Int J Geriatr Psychiatry 2002;17:231–237.
13. Le Berre JP, Desrame J, Lecoules S, Coutant G, Bechade D, Algayres JP. Hyponatremia due to tramadol. Rev Med Interne 2007;28:888–889.
14. Lota AS, Dubrey SW, Wills P. Profound hyponatraemia following a tramadol overdose. Q J Med 2012;105:397–398.
15. Udy A, Deacy N, Barnes D, Sigston P. Tramadol-induced hyponatraemia following unicompartmental knee replacement surgery. Anaesthesia 2005;60:814–816.
16. Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL. Serious" adverse drug reactions with tramadol: a 2010–2011 pharmacovigilance survey in France. Therapie 2013;68:77–84.