

Cartas al Director

Secreción inadecuada de vasopresina y valproato

Sr. Director:

El valproato sódico es un fármaco con actividad antiepiléptica cuyo mecanismo de acción parece relacionado con un incremento de la acción inhibitoria del neurotransmisor ácido gammaaminobutírico (GABA). El valproato sódico crono (ácido valproico y valproato sódico, en proporción 2:1) también ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los episodios maníacos asociados con trastorno bipolar¹.

El síndrome de secreción inadecuada de vasopresina u hormona antidiurética (SIADH) se define por la liberación mantenida de ADH en ausencia de sus estímulos habituales, especialmente hiperosmolaridad e hipovolemia. Cursa con hiponatremia, hipoosmolaridad plasmática, osmolaridad urinaria inadecuadamente elevada y natriuresis mayor de 20 mmol/l. Dado que se trata de un diagnóstico por exclusión, es preciso descartar previamente situaciones que cursan con disminución de la volemia eficaz –insuficiencia cardíaca, cirrosis con ascitis, hipovolemia...–, y demostrar la normalidad de la función renal, suprarrenal y tiroidea².

Los fármacos constituyen el principal desencadenante de SIADH; entre ellos destacan las fenotiacinas, los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la ciclofosfamida, la vincristina, la carbamazepina y la clorpropamida³. El valproato es una causa conocida, aunque infrecuente, de SIADH.

La hiponatremia, según la ficha técnica del valproato, revisada en junio de 2008, es una reacción adversa muy rara, que ocurre en menos de 1 por 10.000 casos¹. Así, por ejemplo, la literatura médica española revisada (MEDLINE, 1983-2008; palabras clave: *valproate, hyponatremia, inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) no recoge ninguna reacción de este tipo, que sí se han visto reflejadas, sin embargo, en la literatura internacional⁴⁻⁶.

Presentamos el caso de un varón con hiponatremia poco sintomática después de haber seguido tratamiento durante 8 meses con 1 g diario de valproato sódico crono debido a un episodio maníaco en el contexto de un trastorno bipolar.

Varón de 82 años con antecedentes de adenocarcinoma de próstata tratado con radioterapia externa 10 años antes y sin datos de recidiva, marcapasos intracavitario por enfermedad sintomática del nódulo sinusal y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Tres meses antes había sido diagnosticado de esofagitis por *Candida albicans*, y tratado durante 7 días con fluconazol. Consulta por reaparición de la odinofagia y ligera bradipsiquia sin otros síntomas acompañantes. Seguía tratamiento con tiotropio, fluticasona y salmeterol inhalados, y 1 g

diario de valproato sódico crono. La exploración física fue normal, sin edemas ni signos de deshidratación.

Entre los parámetros bioquímicos elementales, destacaban concentraciones de sodio plasmático de 129 mmol/l, osmolaridad plasmática de 267 mOsm/kg, sodio urinario de 105 mmol/l y osmolaridad urinaria de 394 (valor normal, 300-900) mOsm/kg. El cortisol basal y la tirotropina (TSH) estaban dentro del intervalo de la normalidad. Se indicó nuevamente fluconazol oral, con lo que desapareció la sintomatología digestiva. Ante la persistencia de la hiponatremia, y con la sospecha de secreción inadecuada de vasopresina por el uso de valproato sódico, se suspendió el mismo con lo que se normalizó la natremia (137 mmol/l) en el plazo de 7 días. El caso se notificó al Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

La base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española de Datos de Reacciones Adversas) contiene 8 casos de hiponatremia y/o SIADH sospechosos de haber sido causados por valproato. Algo parecido ocurre en el Centro Holandés de Farmacovigilancia donde, hasta junio de 2006, se había recibido la comunicación de 6 casos de la citada asociación. La mediana de edad en sendas bases de datos fue de 73 y 68,5 años, y la cifra de mujeres, del 75 y el 100%, respectivamente.

El mecanismo de producción del SIADH por el ácido valproico no está claro, aunque podría deberse a un efecto directo de éste en la función de las células tubulares renales⁴.

De lo anterior se desprende la importancia de tener presente la posibilidad de hiponatremia en los pacientes que siguen tratamiento con valproato sódico. Por ello, se requiere una vigilancia periódica del estado neurológico y, en su caso, de los valores del sodio plasmático.

SILVIA FRANCO HIDALGO^a, JOSÉ MARÍA PRIETO DE PAULA^a E INÉS SALADO VALDIVIESO^b

^aServicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario de Palencia. Palencia. España.

^bCentro Regional de Farmacovigilancia. Instituto de Farmacoepidemiología. Universidad de Valladolid. Valladolid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica. Valproato sódico. Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo. Junio 2008.
2. Ybarra Muñoz J, De Leiva Hidalgo A. Enfermedades de la neurohipófisis y la epífisis. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. Medicina Interna. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 2447-8.
3. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;342:1581-9.
4. Branten AJ, Wetzels JF, Weber AM, Koene RA. Hyponatremia due to sodium valproate. Ann Neurol. 1998;43:265-7.
5. Corda C, Beuriant P, Sgro C, Giroud M, Escousse A, Dumas R. Hyponatremia under sodium valproate: search a drug interaction. Therapie. 1991;46:169.
6. Ikeda K, Moriyasu H, Yasaka M, Oita J, Yamaguchi T. Valproate related syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). A case report. Rinsho Shinkeigaku. 1994;34:911-3.