

Hiponatremia y Terapia con Inmunoglobulina Endovenosa: A Propósito de un Paciente con Síndrome de Sobreposición

Carolina Díaz G.,¹ Alejandro Badilla P.²

¹ Médico inmunólogo, Servicio de Inmunología y Alergias, Hospital Militar de Santiago

² Médico reumatólogo, Servicio de Reumatología, Hospital Militar de Santiago

Resumen

El uso de inmunoglobulina endovenosa está cada vez más difundido, tanto para inmunodeficiencias como para enfermedades de orden autoinmune, infecciosas, así como de tipo neurológico. Si bien la infusión de ésta se asocia con algunos efectos adversos sintomáticos, también es cierto que varios pasan desapercibidos. Se presenta el caso de una paciente con síndrome de sobreposición (polimiositis y esclerodermia), la que durante el procedimiento presenta una pseudohiponatremia asociada a una excelente respuesta clínica a este fármaco. Es importante recalcar que esta complicación sólo corresponde a un hallazgo y no tiene indicación de suspender la terapia.

Palabras clave: Inmunoglobulina endovenosa, reacciones adversas, hiponatremia.

Hyponatremia and Therapy with Intravenous Immunoglobulin: About a Patient with Overlap Syndrome

Summary

The use of intravenous immunoglobulin is becoming increasingly widespread, for immunodeficiencies, autoimmune, infectious and neurological diseases. Although this infusion is associated with some symptomatic adverse effects, it is also true that many go unnoticed. A case of a patient with overlap syndrome (polymyositis and scleroderma) is reported, who presented with a pseudohyponatremia associated with excellent clinical response to this. It is important to emphasize that this complication only corresponds to a finding and it is not an indication to discontinue the therapy.

Key words: Intravenous immunoglobulin, adverse reactions, hyponatremia.

Correspondencia: Dra. Carolina Díaz Gallardo

Teléfono: 7-8787068

Dirección: Avenida Larraín 9100, La Reina, Santiago, Chile

E-mail: caropaz22@yahoo.es

INTRODUCCIÓN

En las últimas tres décadas, la administración exógena de inmunoglobulina endovenosa (IGIV) se ha convertido en una terapia cada vez más relevante para la Medicina. El uso original de estos preparados estaba destinado sólo al tratamiento de sustitución en individuos con inmunodeficiencias primarias humorales o combinadas severas. Sin embargo, una serie de otros beneficios clínicos de esta terapia han sido demostrados, destacándose sus efectos anti-inflamatorios e inmunomoduladores, lo que ha permitido ampliar su espectro de acción.

Desafortunadamente, la administración de IGIV puede dar lugar a numerosos efectos secundarios de diversa cuantía, los que en ocasiones pueden pasar inadvertidos. A pesar de ello, el uso adecuado de ésta puede salvar vidas, por lo que una indicación apropiada debe ser siempre sopesada.

A continuación se describe un caso de hiponatremia asociado con el uso de este producto.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, de 47 años, con antecedentes de síndrome de sobreposición (polimiositis y esclerodermia) asociado a cirrosis biliar primaria, diagnosticado el año 2006.

Inicia tratamiento en Argentina con prednisona 60 mg/día (1mg/kg/d) y azatioprina 250 mg/día (4mg/kg/día) por severo compromiso muscular asociado a disfagia. Durante su evolución se comprueba, además, afectación cardíaca, la que se manifiesta por taquiarritmias polimorfas episódicas que requirieron tratamiento con fármacos antiarrítmicos, anticoagulante oral en forma permanente y cardioversiones de urgencia. Durante el transcurso de su enfermedad se objetivan ecográficamente severas caídas de la función sistólica, asociadas a regiones hipokinéticas y posterior recuperación de éstas en paralelo con el

tratamiento; la resonancia nuclear magnética de corazón objetivó signos inflamatorios en estas zonas hipokinéticas sugerentes de miocardiopatía activa.

Dado su severo compromiso muscular, resistente a corticosteroides y azatrioprina, se decide iniciar tratamiento mensual con IGIV, en dosis inmunomoduladora de 2 g/kg. Las infusiones demuestran muy buena respuesta clínica, sin efectos adversos evidentes. Sin embargo, en los exámenes de control post-infusionales se observa una importante caída de la natremia de 138 mEq/l al ingreso a 122 mEq/l post-infusión y normokalemia. La creatinina plasmática y el nitrógeno ureico se mantuvieron dentro de límites normales. Se estudian las distintas etiologías de hiponatremia, resultando todos los exámenes dentro de rangos normales, por lo que se interpreta como secundario al uso de IGIV.

DISCUSIÓN

La IGIV es una solución estéril, altamente purificada, de inmunoglobulina G (IgG), obtenida a partir de un pool de plasma humano estabilizado con glucosa, maltosa, glicina, sacarosa, sorbitol o albúmina⁽¹⁾ Es considerada un tratamiento complejo, ya que múltiples efectos adversos se han asociado a su uso.⁽²⁾ La incidencia de estas reacciones es sorprendentemente elevada, como se ha documentado en una encuesta de más de 1.000 pacientes con inmunodeficiencia primaria llevada a cabo por la Immune Deficiency Foundation (IDF), la cual reportó que el 44% de los pacientes refieren reacciones adversas, sin que éstas se relacionaran con la velocidad de infusión. Afortunadamente, la mayoría de los efectos adversos son leves y de tipo no anafilácticos,⁽³⁾ caracterizándose principalmente por mialgias, calofríos, fiebre de baja cuantía, cefalea, náuseas, dolor abdominal o lumbar, entre otros. La disminución de la velocidad o detención de la infusión revierte la sintomatología; el uso de clorfenamina, paracetamol, aspirina o ibuprofeno también podría ser útil. Las reacciones más recalcitrantes pueden ser manejadas con corticoides y/o hidratación con solución fisiológica endovenosa. Para los pacientes que parecen predispuestos a presentarlos, el tratamiento previo con estos medicamentos es de utilidad.

En contraposición, los efectos adversos graves son poco frecuentes y pueden ocurrir durante o poco después de la infusión, destacando entre éstos: meningitis aséptica, insuficiencia renal, trombosis, hipotensión arterial, infarto agudo al miocardio, citopenias, hemólisis, convulsiones, pérdida de conciencia, síndrome de distrés respiratorio, edema pulmonar, broncoespasmo, entre otros.^(2,4) De ellas, la insuficiencia renal se ha asociado con el contenido de

sacarosa de un determinado producto y la trombosis con productos de la alta osmolaridad y/o viscosidad.^(5,6) Existe también riesgo de reacciones mediadas por anticuerpos de tipo IgA, generados en los pacientes con déficit completo de este anticuerpo, incluyendo anafilaxias verdaderas mediadas por anticuerpos de tipo IgE dirigidos contra los de tipo IgA presentes en los preparados de IGIV.^(7,8) De lo anterior se desprende que los riesgos de la administración de IGIV deben sopesarse cuidadosamente con los potenciales beneficios.⁽⁹⁾

Diversos estudios han demostrado que luego de dos o tres tratamientos con el mismo producto de IGIV, las reacciones a la infusión son menos probables. Sin embargo, existe un conocido elemento de imprevisibilidad de estas reacciones, como quedó demostrado en la encuesta de la FDI, la cual identificó que el 23% de los pacientes que experimentaron una reacción habían estado recibiendo IGIV sin inconvenientes.⁽³⁾ Así, la supervisión por expertos de los pacientes que reciben IGIV es imperativa para permitir el estudio adecuado de estas complicaciones, así como su pronta detección y oportuno manejo.⁽³⁾

Los derivados del azúcar incorporados a las formulaciones de IGIV previenen la agregación de las Igs, reduciendo la frecuencia y la gravedad de las reacciones sistémicas; sin embargo, se ha observado un incremento en la frecuencia de los efectos adversos renales, incluyendo la falla renal aguda.⁽¹⁾

Otro efecto secundario menos reconocido es el desarrollo de alteraciones hidroelectrolíticas, tales como la hiponatremia. La fisiopatología subyacente de ésta sigue siendo poco clara; sin embargo, diversos estudios^(10, 11) demostraron que la hiponatremia corresponde más bien a una pseudohiponatremia, condición caracterizada por la elevación de los lípidos y de las proteínas plasmáticas, que determina una reducción en la fracción acuosa del plasma y una concentración de sodio (Na⁺) artificialmente baja. El plasma se compone normalmente de 93% de agua y 7% de proteínas y lípidos, por lo que cualquier condición clínica caracterizada por hiperproteinemia e hiperlipidemia determinará una disminución relativa de la fase acuosa del plasma. Dado que el Na⁺ se encuentra sólo presente en la fase acuosa plasmática, cada volumen de plasma medido contendrá menos Na⁺ y será reportado por la mayoría de los métodos de laboratorio automatizados como una baja concentración de Na⁺ plasmático.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Este cuadro se presenta con una osmolaridad plasmática dentro de los límites normales. Sin embargo, adicionalmente a la pseudohiponatremia, la IGIV puede potencialmente causar también una hiponatremia verdadera, resultante de la acumulación de sucrosa en el líquido extracelular, la cual puede promover la traslocación de agua desde el compartimento

intracelular al extracelular, desencadenando una hiponatremia de tipo dilucional en un paciente con defectos en la excreción de agua libre. También sería consecuencia de la gran carga de agua usada en la preparación de la IGIV. La coexistencia de una hiponatremia e hiperkalemia después de la infusión de IGIV sería reflejo que también existiría una hiponatremia verdadera y no una pseudohiponatremia.⁽¹⁵⁾

En conclusión, el desarrollo de hiponatremia tras la administración de IGIV puede ser el resultado de una pseudohiponatremia, causada por una hiperproteinemia, o de una hiponatremia dilucional, debido a la incorporación de sucrosa en los preparados comerciales de IGIV, así como la carga de agua de grandes dimensiones utilizadas para empaquetar la IGIV.⁽¹²⁾

En nuestro caso podríamos deducir que se trató de una pseudohiponatremia, por la normalidad de los niveles séricos de la creatinina y potasio, además que el fármaco utilizado en nuestro hospital se encuentra libre de sucrosa. Lamentablemente, no disponemos de la medición exacta de la osmolaridad plasmática de ese momento.

Consideramos que es relevante el conocimiento de este episodio, dado que no constituye motivo de suspensión del tratamiento ni de instauración de medidas específicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daphnis E, Stylianou K, Alexandrakis M, Xylouri I, Vardaki E, Stratigis S, Kyriazis J. Acute Renal Failure, Translocational Hyponatremia and Hyperkalemia following Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Nephron Clin Pract* 2007; 106:143-148.
2. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29 (3):173-84.
3. Orange J, Hossny E, Weiler C, Ballow M, Berger M, Bonilla F, Buckley R, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:525-53.
4. Sultan Y. Acquired hemophilia and its treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1997; 8:15-8.
5. Bogglio LN, Green D. Acquired hemophilia. *Rev Clin Exp Hematol* 2001; 5:389-404.
6. Gianella-Borradori A, Hirt A, Luthy A, Wagner HP, Imbach P. Haemophilia due to factor VIII inhibitors in a patient suffering from an autoimmune disease: treatment with intravenous immunoglobulin. A case report. *Blut* 1984; 48:403-7.
7. Sultan Y, Kazatchkine MD, Maisonneuve P, Nydegger UE. Anti-idiotypic suppression of autoantibodies to factor VIII (antihaemophilic factor) by high dose intravenous gammaglobulin. *Lancet* 1984; 2:765-8.
8. Dalakas MC. Immuno`pathogenesis of inflammatory myopathies. *Ann Neurol* 1995; 37:74-86.
9. Orange J, Ballow M, Berger M, Buckley R, Chinen J, Cunningham-Rundles Ch, et al. Practice paper on the appropriate use of intravenously

administered immunoglobulin (IGIV) generated by the primary immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology.

10. Koffman B, Dalakas M. Effect of high-dose intravenous immunoglobulin on serum chemistry, hematology, and lymphocyte subpopulations: assessments based on controlled treatment trials in patients with neurological diseases. *Muscle Nerve* 1997; 20:1102-1107.
11. Steinberger B, Ford S, Coleman T. Intravenous immunoglobulin therapy results in post-infusional hyperproteinemia, increased serum viscosity, and pseudohyponatremia. *Am J Hematol* 2003; 73:97-100.
12. Nguyen MK, Rastogi A, Kurtz I. True hyponatremia secondary to intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Nephrol* 2006 (Jun); 10(2):124-6.
13. Weisberg LS. Pseudohyponatremia: a reappraisal. *Am J Med* 1989; 86:315-8.
14. Turchin A, Seifter JL, Seely EW. Mind the gap. *N Engl J Med* 2003; 349:1465-9.
15. Kurz I, Nguyen MK. Evolving concepts in the quantitative analysis of the determinants of the plasma water sodium concentration and the pathophysiology and treatment of the dysnatraemias. *Kidney Int* 2005; 68:1982-1993.