

Reporte de caso

Síndrome orbitofrontal, hiponatremia y uso de psicofármacos: Un reporte de caso

Angie Pernett Carvajal¹, Manuela Becerra Duarte²

1. Médica psiquiatra, especialista en psiquiatría de enlace - Clínica Montserrat - Hospital Universitario, Docente Universidad El Bosque

2. Médica residente de psiquiatría (2024) - Universidad El Bosque, Clínica Montserrat - Hospital Universitario

Correspondencia: mbecerrad@unbosque.edu.co

Resumen

La hiponatremia es una de las alteraciones hidroelectrolíticas más comunes en los pacientes hospitalizados, siendo la más frecuente dentro de los pacientes psiquiátricos. Esta puede tener un origen multifactorial e imitar diversos síntomas de enfermedad mental, por lo cual es importante identificar y tratar de manera oportuna. Así mismo, la hiponatremia es altamente prevalente en pacientes con antecedente de trauma craneoencefálico, y se asocia con peores desenlaces neurológicos. En este reporte se expone el caso de un paciente con antecedente de un trauma craneoencefálico severo con síndrome orbitofrontal asociado que durante su hospitalización empieza a presentar síntomas confusionales agudos asociados a una hiponatremia moderada. En el artículo se hace una revisión de los posibles orígenes de la hiponatremia en el paciente, describiendo la asociación de esta alteración hidroelectrolítica con los diversos grupos de psicofármacos, así como una aproximación a la propuesta psicofarmacológica en caso de síndrome orbitofrontal e hiponatremia.

Palabras clave: corteza orbitofrontal, hiponatremia, trauma craneoencefálico, psicofármacos.

Summary

Hyponatremia is one of the most common hydroelectrolytic imbalances in hospitalized patients and the most frequent among psychiatric patients. It can have a multifactorial origin and mimic various symptoms of mental illness, making timely identification and treatment crucial. Hyponatremia is also highly prevalent in patients with a history of traumatic brain injury and is associated with worse neurological outcomes.

This report presents the case of a patient with a history of severe traumatic brain injury and associated orbitofrontal syndrome, who developed acute confusional symptoms during hospitalization, linked to moderate hyponatremia. The article reviews the potential causes of hyponatremia in this patient, its association with different classes of psychotropic medications, and proposes a psychopharmacological approach for managing orbitofrontal syndrome and hyponatremia.

Keywords: orbitofrontal cortex, hyponatremia, traumatic brain injury, psychotropic drugs.

Introducción

En los pacientes psiquiátricos la hiponatremia es la alteración hidroelectrolítica más común, teniendo un origen multifactorial y un rango amplio de repercusiones en el estado de salud física y mental (1). Así mismo, esta alteración es altamente prevalente en pacientes con trauma craneoencefálico y se asocia con peores desenlaces neurológicos (2). En la literatura se han descrito diversos casos de síndrome orbitofrontal, así como de hiponatremia en pacientes psiquiátricos, sin embargo, no se han reportado casos de pacientes con síndrome orbitofrontal y síndrome confusional agudo asociado a hiponatremia. En este artículo, describimos el caso de un paciente con antecedente de síndrome orbitofrontal secundario a un trauma craneoencefálico severo que a lo largo de su hospitalización en una institución psiquiátrica desarrolla síntomas confusionales agudos y en los paraclínicos se encuentra una hiponatremia moderada.

Caso Clínico

Se trata de un paciente masculino de 56 años, natural de Utica, Cundinamarca, procedente y residente de Bogotá, casado, quien trabaja como independiente. El paciente sufre accidente de tránsito en calidad de peatón en donde presenta trauma craneoencefálico severo con fractura contundente de cráneo y fractura de radio y cúbito izquierdo. Debido a esto permanece en coma inducido durante cuatro días, es operado de miembro su-

perior izquierdo y dado de alta por mejoría. Posteriormente el paciente empieza a presentar alteraciones marcadas en su comportamiento, incluyendo un pobre control de impulsos, baja tolerancia a la frustración, hipersexualidad, irritabilidad, conductas desorganizadas y heteroagresividad verbal y física. Teniendo en cuenta este cuadro, es llevado a consulta nuevamente, en donde realizan diagnóstico de un síndrome orbitofrontal y dejan manejo con risperidona y clonazepam.

Posteriormente el paciente retorna a su hogar, pero persiste con estas alteraciones comportamentales, poniendo en riesgo su integridad y la de sus familiares. Por este motivo, es llevado a consulta en centro psiquiátrico donde se considera que por sintomatología el paciente requiere hospitalización en la unidad de cuidado agudo de psiquiatría y se deja manejo con risperidona, clonazepam, levomepromazina y ácido valproico. Al ingreso se observa un paciente en adecuadas condiciones generales, con los siguientes signos vitales: FC: 110 lpm FR: 18 rpm TA: 120/68 mmHg Temperatura: 36.4°C Peso: 62 kg Talla: 165 cm; con una inmovilización en miembro superior izquierdo, sin edemas y sin otros hallazgos significativos. Al examen mental se encontró un paciente alerta, por momentos hiperfamiliar, desorientado en tiempo y espacio, orientado en persona, disprosexico, con inquietud motora leve en miembros inferiores, coprolalico, por momentos altisonante, con afecto irritable, mal modulado, congruente y resonante, pensamiento

con asociación laxa de ideas, sin ideas de muerte o suicidio ni ideación delirante aparente, con confabulaciones, juicio desviado, introspección nula y prospección incierta.

Durante la hospitalización el paciente empieza a presentar fluctuaciones en el estado de conciencia, así como un aumento en fallas atencionales y comportamentales, por lo cual se solicitan paraclínicos para descartar alteraciones orgánicas asociadas. En los paraclínicos se evidencia hiponatremia moderada (Na: 127 mEq/L), por lo cual es valorado en hospital general donde se realiza el diagnóstico de hiponatremia hipoosmolar crónica y es nuevamente remitido a nuestra clínica psiquiátrica. Al retorno a la institución se observa mejoría en los síntomas comportamentales, en donde el paciente presenta una mejor modulación afectiva, con un menor número de episodios de agitación psicomotora. Sin embargo, persistencia de la desorientación en tiempo y espacio, confabulaciones, desinhibición e irritabilidad que se consideraron hacían aparte de su diagnóstico de síndrome orbitofrontal. Finalmente, se realiza descenso de clonazepam y el paciente egresa con tratamiento consistente con quetiapina y ácido valproico.

Revisión de tema

La hiponatremia es la anormalidad hidroelectrolítica más común en pacientes con trauma craneoencefálico y también es un factor predictor independiente para peores desenlaces neurológicos (2), frecuentemente infradiagnosticada y no tratada. Es una alteración potencialmente mortal, que puede imitar un rango

amplio de síntomas neuropsiquiátricos, por lo cual es un diagnóstico retador en pacientes con enfermedad mental. La hiponatremia se define como una disminución del sodio menor a 135 mEq/L. Es grave cuando los niveles son inferiores a 125 mEq/L lo cual puede generar generar convulsiones, coma, muerte, rabdomiólisis y daño neurológico permanente (3). En casos de hiponatremia leve, usualmente definido por niveles de sodio entre 130 y 135 mEq/L, los individuos pueden presentar confusión, sedación y caídas (1). Se debe tener en cuenta que la presentación y gravedad de los síntomas no solo dependen de los niveles de sodio, sino también de la velocidad de aparición, pues las disminuciones lentas de sodio pueden ser bien toleradas, pero las disminuciones rápidas pueden provocar hasta la muerte (4).

Hay diversos factores de riesgo para desarrollar esta condición, incluyendo una edad mayor a 60 años, bajo peso (IMC <18,5 kg/m²), sexo femenino, historia de hiponatremia, mayor duración de enfermedad psiquiátrica, trastornos del sistema nervioso central (ACV, infección, hemorragia, lupus, epilepsia, trauma craneoencefálico, encefalitis), comorbilidad médica (frecuentemente asociado a falla cardíaca, cirrosis hepática, neumonía e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana), neoplasias malignas (neoplasias pulmonares especialmente carcinoma de células pequeñas, gastrointestinales, de cabeza y cuello, genitourinarias, sarcomas, linfomas y neuroblastomas), historia de alcoholismo y polifarmacia (5). Adicionalmente, hay diversas condiciones en el

campo de la psiquiatría que predisponen a una mayor ingesta de agua, y por lo tanto un mayor riesgo de hiponatremia, incluyendo síntomas psicóticos y el trastorno obsesivo compulsivo (6). También, el antecedente trastorno bipolar y el trastorno depresivo se asocian a un mayor riesgo de desarrollar hiponatremia (7) En el caso descrito, el paciente presenta múltiples factores de riesgo para el desarrollo de hiponatremia, incluyendo el antecedente de un trauma craneoencefálico severo, la historia de alcoholismo, las múltiples hospitalizaciones y el uso de psicotrópicos (1).

Dentro de las causas más frecuentes de hiponatremia en el paciente psiquiátrico se encuentran:

- La intoxicación por agua o hiperhidratación, en donde el consumo de agua es superior a la capacidad de eliminación. En esta condición la osmolalidad sérica y urinaria es baja. En estudios transversales de pacientes psiquiátricos se ha encontrado una prevalencia que está entre el 6 y el 17%. La etiología primaria es desconocida, pero una posible causa puede ser una respuesta compensatoria extrema a los efectos secundarios anticolinérgicos de algunos psicofármacos (8).
- El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) inducido por fármacos, en donde la osmolalidad sérica es baja y la osmolalidad urinaria relativamente alta. La prevalencia de este síndrome llega al 11% en pacientes psiquiátricos con enfermedades agudas y suele aparecer en las primeras semanas de tratamiento con el fármaco

causante. Además de los antipsicóticos también se han implicado otros psicofármacos como los antidepresivos y los anticonvulsivantes, en especial la carbamazepina (8).

- La hiperlipidemia y/o la hiperglucemia grave, ya que provocan “pseudohiponatremia”, es la causa es más frecuente en personas tratadas con antipsicóticos. Lo anterior debido a que los antipsicóticos de segunda generación se han asociado a un mayor riesgo de síndrome metabólico (8).

El paciente expuesto en el anterior caso presentaba una hiponatremia con osmolaridad sérica baja, osmolaridad urinaria alta, y euvolemia, lo cual indica que el origen de esta alteración era posiblemente un SIADH. En estos casos donde el paciente presenta alto riesgo de hiponatremia, dado el antecedente de trauma craneoencefálico y uso de psicofármacos, es importante monitorear el sodio de manera longitudinal, ya que por lo general la hiponatremia suele presentarse en las dos primeras semanas después de iniciarse el manejo farmacológico (3).

Ahora bien, la hiponatremia se ha descrito como un efecto adverso de diversos grupos de medicamentos psiquiátricos, incluyendo estabilizadores del ánimo, antipsicóticos y antidepresivos. Dentro del grupo de los antidepresivos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los que tienen mayor riesgo de desarrollar hiponatremia, principalmente el escitalopram, citalopram y la fluoxetina (1). Es importante mencionar que la incidencia reportada depende del rango de edad de la pobla-

ción a estudio y el punto de corte para la definición de hiponatremia, siendo mayor la incidencia en población adulta mayor con menor punto de corte. En un estudio retrospectivo realizado en 2011 en donde el punto de corte fue un sodio menor a 135 mEq/L se encontró una incidencia de hiponatremia del 8.6% en pacientes tomando ISRS (9), mientras que en otro estudio del mismo año en donde el punto de corte fue 130 mEq/L la incidencia fue del 0.44% (10).

Por otra parte, la incidencia de hiponatremia reportada para los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN) es similar a la de los ISRS, especialmente en el caso de la venlafaxina, donde se ha descrito una incidencia del 0.08 al 4.2% (10)(9). Mientras que, en el caso de la mirtazapina y el bupropión, el riesgo de desarrollar hiponatremia no ha sido estudiado ampliamente, pero se considera que es bajo (4). Se cree que la fisiopatología detrás del desarrollo de la hiponatremia tiene que ver con la estimulación de los receptores 5HT₂ y 5HT_{1C} a nivel central, lo que resulta en una disminución del umbral para la liberación de hormona antidiurética (ADH), aumento en su producción y potenciación de su efecto a nivel de la médula renal(3) .

En el caso de los antipsicóticos, aunque no se entiende muy bien el mecanismo mediante el cual aumentan el riesgo de hiponatremia, se cree que también tiene que ver con su efecto en los receptores serotoninérgicos a nivel central, mediante un mecanismo similar de los ISRS. Sin embargo, en el contexto de síntomas

psicóticos hay otras posibles etiologías que debemos tener en cuenta, como el consumo excesivo de agua o la pseudohiponatremia asociado a un aumento en el volumen plasmático secundario a la hiperglucemia y/o hiperlipidemia severa (8). Así mismo, una presentación atípica de la hiponatremia puede ser similar a los síntomas psicóticos, lo cual lleva al inicio de un medicamento antipsicótico, por lo que es difícil determinar la etiología principal de esta alteración hidroelectrolítica. Otra hipótesis que intenta explicar por qué se produce la hiponatremia con el uso de antipsicóticos es que estos promueven la liberación de hormona antidiurética mediante la inducción de hipersensibilidad del receptor D₂ (4).

Adicionalmente, en algunos estudios se ha reportado que el riesgo de hiponatremia es mayor con los antipsicóticos de primera generación en comparación con los de segunda (4). También se reporta una variabilidad según el agente específico dentro de estos grupos, por un lado, el riesgo de hiponatremia es menor con el haloperidol, al comparar con otros antipsicóticos de primera generación (4). Por su parte, la clozapina parece tener un riesgo mayor entre los antipsicóticos de segunda generación. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, si bien la clozapina está altamente asociada con el SIADH, se encontró útil en el tratamiento de la polidipsia psicógena(4). Es importante mencionar que no se pueden brindar recomendaciones específicas con respecto a los medicamentos antipsicóticos, ya que no hay datos suficientes disponibles para guiar la elección, y

el riesgo de hiponatremia depende en gran parte del riesgo individual de cada paciente (8).

Ahora bien, el número de investigaciones sobre la incidencia de hiponatremia en estabilizadores del ánimo es bajo. La carbamazepina es el medicamento que cuenta con más estudios, y tiene una incidencia reportada que va del 4.8 al 41.5%, dependiendo de la edad de la población estudiada, siendo mayor la incidencia cuando el estudio toma una población de adultos mayores (11). El anterior paciente se encontraba en manejo con ácido valproico, para el cual los estudios sobre hiponatremia son escasos, y principalmente han sido reportes de caso. Por lo cual, no se conoce la incidencia ni el riesgo de hiponatremia en pacientes que reciben este medicamento.

Los pacientes con hiponatremia y uso de psicofármacos se pueden dividir en dos grupos para realizar el manejo, siempre y cuando se hayan descartado otras causas de la alteración hidroelectrolítica. En estos casos el tratamiento se realiza de manera correspondiente según el grupo:

Hiponatremia asintomática:

- Sodio entre 130 y 135 mEq/L: se debe reducir en un 25 al 50% la dosis del psicofármaco o considerar cambiarlo en caso de que los síntomas psiquiátricos no estén controlados y realizar un control en 2 a 4 semanas.
- Sodio entre 125 y 130 mEq/L: se debe reducir en un 25 al 50% la dosis del psicofármaco o considerar cambiarlo en

caso de que los síntomas psiquiátricos no estén controlados y realizar control en 1 a 2 semanas.

- Sodio < 125 mEq/L: considerar el ingreso a hospital general o realizar control de sodio en menos de una semana y reducir dosis del medicamento en un 50% o realizar cambio (4).

Hiponatremia sintomática:

- Síntomas severos: suspender medicación y admitir a hospital general hasta estabilización de síntomas.
- Síntomas leves a moderados: Si el sodio es menor a 130 mEq/L, el paciente debe ser ingresado a hospital general hasta la estabilización; y si esta entre 130 y 135 se puede considerar reducir la dosis en un 50% y realizar control en una semana (4).

Haciendo referencia al caso, si bien el paciente asistió a la clínica con síntomas como irritabilidad, baja tolerancia a la frustración, pobre control de impulsos e hipersexualidad, llamo la atención el momento en que empezó a presentar fluctuaciones en el estado de conciencia y mayor desorientación. Lo cual orientó a la solicitud de paraclínicos de extensión, incluyendo el sodio. Al presentar un sodio de 127 mEq/L y síntomas asociados, con una impresión diagnóstica de delirium, se consideró la remisión a hospital general, así como seguimiento por medicina crítica y nefrología, dado el riesgo de mielinolisis pontina central, o síndrome de desmielinización osmolar, en casos de requerimiento de reposición del sodio sérico con solución salina hipertónica, lo cual no era posible en la

institución psiquiátrica. Al terminar los estudios y con la corrección del sodio, se vio una mejoría en los síntomas confusionales agudos y de episodios de agitación que había presentado el paciente.

También, se consideró realizar ajustes en el manejo psicofarmacológico para tratar de evitar nuevos episodios de hiponatremia, por lo cual se continuo manejo con ácido valproico y quetiapina y se recomendó el seguimiento del sodio a las dos semanas y posteriormente trimestral.

Conclusiones

En este artículo se expone el caso de un paciente con antecedente de síndrome orbitofrontal secundario a un trauma craneoencefálico que durante su hospitalización en una institución psiquiátrica desarrolla síntomas confusionales agudos con una hiponatremia moderada.

Se realizó un análisis de los factores etiológicos que se pueden relacionar con el desarrollo de una hiponatremia incluyendo el trauma craneoencefálico y el uso de psicofármacos.

Se resalta la importancia que se le debe dar a la hiponatremia en los pacientes con enfermedad mental, ya que esta puede causar síntomas psiquiátricos que enmascaran, simulan o exacerban los síntomas de la enfermedad mental de base, lo cual puede modificar el diagnóstico del paciente.

Finalmente, se destaca la importancia de realizar una adecuada formulación far-

macológica en los pacientes con riesgo de presentar alteraciones hidroelectrolíticas

Referencias

1. Sahoo S, Grover S. Hyponatremia and psychotropics. *Journal of Geriatric Mental Health* [Internet]. 2016;3(2). Available from: https://journals.lww.com/jgmh/full-text/2016/03020/hyponatremia_and_psychotropics.4.aspx
2. Rajagopal R, Swaminathan G, Nair S, Joseph M. Hyponatremia in Traumatic Brain Injury: A Practical Management Protocol. *World Neurosurg* [Internet]. 2017;108:529–33. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878875017315176>
3. Ali SN, Bazzano LA. Hyponatremia in association with second-generation antipsychotics: A systematic review of case reports. Vol. 18, *Ochsner Journal. Ochsner Clinic*; 2018. p. 230–5.
4. Pinkhasov A, Xiong G, Bourgeois JA, Heinrich TW, Huang H, Coriolan S, et al. Management of SIADH-related hyponatremia due to psychotropic medications – An expert consensus from the Association of Medicine and Psychiatry. *J Psychosom Res.* 2021 Dec 1;151.
5. Sivaraman s. B, Manivel R. Psychiatric Aspects of Hyponatremia – A Clinical Approach. *J Psychol Psychother.* 2016 Dec 9;6:e111.
6. Siegel A. Hyponatremia in Psychiatric Patients: Update on Evaluation and Management. *Harv Rev Psychiatry.* 2008 Jan 1;16:13–24.
7. Powle H, Shet A, Mendonca A, Thulasi L, Poojari P, Thunga G, et al. Identification of risk factors associated with hyponatremia in psychiatric patients: a case-control study. *Med Pharm Rep.* 2022 Jun 24;95.
8. David M. Taylor, Thomas R. E. Barnes, Allan H. Young. *The Maudsley Prescribing Guidelines*. 14th ed. John Wiley & Sons; 2021.

9. Jung YE, Jun TY, Kim KS, Bahk WM. Hyponatremia associated with selective serotonin reuptake inhibitors, mirtazapine and venlafaxine, in Korean patients with major depressive disorder. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2011 Jul 1;49:437–43.
10. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ [Internet].* 2011 Aug 2;343:d4551. Available from: <http://www.bmj.com/content/343/bmj.d4551.abstract>
11. Mohanty A, Kabi A. Carbamazepine induced hyponatremia – A wakeup call. *J Family Med Prim Care.* 2019 May 31;8:1786–8.