



SITUACIONES CLÍNICAS

Hiponatremia secundaria a oxcarbazepina

E.I. García-Criado*, C.M. Díaz Aguilar, E. Martín-Rioboó y F.J. Ruiz Moruno

Centro de Salud de la Fuensanta, Córdoba, España

Recibido el 25 de mayo de 2009; aceptado el 11 de enero de 2010

PALABRAS CLAVE

Hiponatremia;
Oxcarbazepina

KEYWORDS

Hyponatremia;
Oxcarbazepine

Resumen

La utilización de la oxcarbazepina como tratamiento anticóncil se ha relacionado con numerosos casos de hiponatremia (sodio [Na] sérico < 135 mmol/l), tanto en monoterapia como en combinación con diuréticos u otros fármacos.

Los mecanismos etiopatogénicos son variados y las causas más promulgadas son la liberación inadecuada y/o una mayor sensibilidad de la vasopresina tubular, así como el incremento de agua y la pérdida secundaria de Na.

Presentamos un caso de una mujer de 67 años con una hiponatremia secundaria (Na sérico < 120 mmol/l) a oxcarbazepina con un cuadro clínico sintomático de hiponatremia que mejoró notablemente ante su retirada y sustitución por levetiracetam. Hacemos una revisión de los casos publicados al respecto, valorando el fármaco, las interacciones y los tratamientos concomitantes. Concluimos haciendo notar la importancia de diferenciar estos cuadros de los etiquetados como «asténicos o depresivos propios de la edad» cuando evaluemos a pacientes geriátricos en atención primaria.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Oxcarbazepine-induced hyponatremia

Abstract

The use of oxcarbazepine as anti-seizure treatments has been related with many cases of hyponatremia (serum sodium < 135 mmol/l) both in single drug therapy as well as in combination with diuretics or other drugs.

The etiopathogenic mechanisms are varied, inadequate release and/or greater sensitivity of tubular vasopressin as well as increased water and secondary loss of sodium being the most expressed one.

We present a case of a 67-year old woman with hyponatremia secondary (serum sodium < 120 mmol/l) to oxcarbazepine with a symptomatic clinical picture of hyponatremia that significantly improved when it was discontinued and replaced by levetiracetam. We have made a review of the cases published on this, evaluating the drug, interactions and concomitant treatments. We conclude by making note of the importance of differentiating

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: egarciac@semergen.es (E.I. García-Criado).

these pictures from those labeled as "asthenic or depressive subjects characteristic of the age" when we evaluate geriatric patients in Primary Health Care.
© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

Desde que se instauraron los tratamientos anticomiciales con carbamacepina, se han publicado múltiples casos clínicos que las relacionan con la aparición de hiponatremia (sodio [Na] sérico <135 mmol/l). De igual modo, al introducir la oxcarbazepina (OXC) como nuevo tratamiento, seguimos observando (tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos), aunque en menor proporción, dichas hiponatremias, junto a otros efectos adversos, como somnolencia, fatiga, náuseas, cefaleas, eritema cutáneo, vértigos, etc.

La hiponatremia provocada por OXC parece estar relacionada con la liberación de la vasopresina (SIADH) o por un incremento de agua y la consecuente pérdida secundaria de sodio, por lo que nos preguntamos si existe una mayor sensibilidad tubular a la vasopresina en estos pacientes¹.

Dicha hiponatremia suele presentarse como un cuadro leve y asintomático² secundario a un proceso de hiperhidratación neuronal cuya gravedad dependerá de la rapidez con que se instaure el descenso absoluto del sodio plasmático³; no se considera clínicamente significativo hasta cifras <125 mmol/l⁴.

Hay descritos algunos factores coadyuvantes, como presencia de hipotiroidismo y el sexo femenino, debido a mecanismos aún desconocidos, por los cuales el transporte de sodio tiene mayor susceptibilidad a la hiponatremia y a sus complicaciones⁵. Por todo esto, la introducción de OXC debe ser preferiblemente lenta, iniciándose con dosis de 150 mg/día, para pasar a 300 mg/día a la semana del inicio y realizando incrementos de 300 mg/día semanales para evitar la aparición de efectos secundarios hasta alcanzar la respuesta clínica deseada, considerando efectivas dosis de 1.200 mg/día⁶ (intervalo de 600–2.400).

Caso clínico

Mujer de 67 años, diagnosticada de hipertensión arterial, que tuvo un accidente cerebrovascular con hemiparesia izquierda residual, intervenida para la aplicación de *stent* carotídeo, con diabetes tipo 2 y alergia a neosidantoina, y que ha recibido varios tratamientos con psicofármacos. En tratamiento actual con pantoprazol (20 mg/24 h), enalapril (20 mg/12 h), indapamida retard (1,5 mg/24 h), telmisartan (80 mg/24 h), simvastatina (20 mg/24 h), clopidogrel (75 mg/24 h), sertralina (50 mg/24 h), betahistina (16 mg/12 h), gliclazida (30 mg/24 h), rosiglitazona (2 mg/24) y OXC (600 mg/8 h).

Consulta por vértigos de varias semanas de evolución que han empeorado los últimos días, la paciente refiere sensación de inestabilidad con náuseas y vómitos, sin relación con la ingesta, astenia y decaimiento. No presenta sudoración ni cortejo vegetativo. No ha habido pérdida de conocimiento. Fue valorada hace un mes por el otorrinolaringólogo, descartándose patología de origen central.

Exploración física

Paciente consciente, bien orientada, colaboradora, eupneica en reposo y facies hipotiroidea. Frecuencia cardíaca: 80 lpm. Afebril. Tensión arterial: 155/70 mmHg, promedio de dos tomas. Cuello: soplo carotídeo central izquierdo, ACR: soplo sistólico III/VI sin ruidos sobreañadidos. Abdomen: globuloso y blando. Extremidades: edemas con fovea. Exploración neurológica: hemiplejía izquierda residual.

Analítica

Hematías de $3,8 \times 10^6$; Hg de 35,1 g/dl; Ht de 10,9%; VCM de 89 fl; plaquetas de $207 \times 10^3 \mu\text{l}$; glucemia de 117 mg/dl; sodio de 120 mmol/l; potasio de 3,5 mml/l; creatinina de 0,5 mg/dl. Coagulación: normal. Cortisol plasmático: 22 $\mu\text{g/dl}$. Hormonas tiroideas: normales. Anticuerpos antitiroideos: negativos. PCR: 14. Perfil lipídico: normal. Transaminasas, GGT y fosfatasa alcalina: normales. Sideremia y ferritina: normales.

Exploraciones complementarias

Rx de tórax: cardiomegalia sin imágenes de condensación.

TAC craneal: infarto antiguo de división anterior de la cerebral media derecha.

RMN sin contraste: lesiones residuales en la región silviana derecha y parasagital izquierda alta, sin evidencia de lesiones reciente. No se observan alteraciones de señal en la carótida cavernosa.

Se reajustó el tratamiento anticonvulsivante de la paciente ante la sospecha de hiponatremia relacionada con OXC.

Evolución

Tras un tratamiento con sueroterapia y diuréticos, y la reducción progresiva de OXC e introducción de levetiracetam en dosis de 500 mg/12 h, la paciente experimentó una notable mejoría clínica y se normalizaron las cifras de sodio a 135 mmol/l.

Discusión

Los cuadros de hiponatremia son poco frecuentes en las consultas de atención primaria (AP)⁷ y son más habituales en urgencias⁸. Esto no implica que no debamos estar alerta para valorar esta posibilidad diagnóstica, sobre todo si tratamos con pacientes que toman diuréticos, como ya publicamos en otro caso clínico de hiponatremia inducida por carbamazepina y diuréticos⁷. De igual modo sucede cuando tratamos pacientes ancianos, con patología renal, muy frecuentes en nuestro medio, que tomen AINE y/o diuréticos. Dichos fármacos reducen los niveles de sodio, por

Tabla 1 Casos de hiponatremia combinada con oxcarbazepina (1987–2007) (fuente: MEDLINE; palabras clave: «oxcarbazepina» e «hiponatremia»). Tomado de Espino Díaz et al¹

Autor (año)	Dosis de OXC	Na ⁺ sérico	Tratamiento concomitante	Diagnóstico	Tratamiento de hiponatremia	Edad (años)	Sexo	Síntomas de hiponatremia
Johannssen et al (1987)	2.700 mg/día	123 mmol/l	Fenitoína (175 mg/día) y vinyl-Gaba (4,5 g/día)	Epilepsia	Reducción de dosis	54	Mujer	Astenia, confusión, náuseas y vómitos
Steinhoff et al (1992)	1.200 mg/día	115 mmol/l	Clobazam (15 mg/día) y barbexaclona (200 mg/día)	Epilepsia	Supresión de OXC	50	Mujer	Confusión, coma parestia derecha
Borusiak et al (1998)	46 mg/kg/día	118 mmol/l	Valproato (25 mg/kg/día)	Epilepsia	Supresión de OXC	12	Mujer	Letargia y enlentecimiento
Rosche et al (2001)	750 mg/día	123 mmol/l	Doxepina (40 mg/día), ciclosporina (270 mg/día), valproato (1.500 mg/día), gabapentina (2.700 mg/día), prednisona (2,5 mg/día), alopurinol (30 mg/día), provastatina (10 mg/día) y levotirosina (10 ng/día)	Epilepsia resistente al tratamiento, trasplante renal	Reducción de dosis de OXC y Na ⁺ oral	32	Varón	Disminución de la concentración de ciclosporina
Ryan et al (2001)	300 mg/día	118 mmol/l	Fenitoína (400 mg/día)	Epilepsia	Supresión de OXC y reducción de la dosis de fenitoína	57	Mujer	Hipotensión, fatiga, mareos y leucocitopenia
Cilli et al (2002)	600 mg/día	106 mmol/l		Trastorno bipolar, fase maniaca	Supresión de OXC	70	Varón	Letargia, náuseas y confusión
Miranda et al (2003)	1.150 mg/día	120 mmol/l	Sertralina (100 mg/día), valproato (1.400 mg/día) y levotiroxina (100 ng/día)	Trastorno bipolar	Supresión de OXC	55	Mujer	Fatiga, mareos, torpeza y disartria
Holanda et al (2003)	600 mg/día	113 mmol/l		Epilepsia	Sustituir OXC por fenitoína (300 mg/día)	61	Mujer	Náuseas y vómitos
Adkoli (2003)	1.200 mg/día	124 mmol/l	Citalopram (20 mg/día)	Dolor neuropático	Supresión de OXC	47	Mujer	Fatiga, náuseas y somnolencia
Sinacalchi et al (2004)	1.800 mg/día	115 mmol/l	Furosemida (25 mg/día)	Epilepsia	Supresión de OXC y furosemida	64	Mujer	Confusión y ataxia
Movragani et al (2005)	450 mg/día	124 mmol/l	Acenocumarol	Epilepsia, lupus eritematoso sistémico y síndrome fosfolipídico	Supresión de OXC	28	Mujer	Confusión
Tebb et al (2006)	180 mg/día	120 mmol/l	Prednisona colirio	Epilepsia	Supresión de OXC	2 años y 10 meses	Varón	Crisis comiciales
Paliwal et al (2006)	450 mg/día	113 mmol/l		Epilepsia	Sustituir OXC por fenitoína	7	Varón	Coma
Gumbrevicius et al (2006)	1.200 mg/día	113 mmol/l	Torasemida, indapamida, perindopril, amlodipino e IECA	Epilepsia	Supresión de OXC	70	Varón	Confusión, náuseas, diplopía y aumento de la frecuencia de las crisis epilépticas

IECA: inhibidor de la enzima conversiva de la angiotensina; Na: sodio; OXC: oxcarbazepina.

lo que es importante monitorizarlo analíticamente, antes, dos semanas después y posteriormente al tratamiento, como mínimo mediante una determinación mensual, hasta completar los 3 primeros meses.

Con este caso queremos aportar otra evidencia más que ayude al médico de AP a mejorar el manejo dosis-respuesta-efecto secundario de un fármaco, la OXC, que sin ser de uso habitual en la consulta de AP, se maneja cada día con más frecuencia.

Junto con el caso de Espino Díaz et al¹ y los 15 casos clínicos referidos en la [tabla 1](#), identificados en MEDLINE, utilizando como palabras clave «oxcarbazepina» e «hiponatremia», son 17 los casos que referenciamos en esta revisión. Por esto, creemos que es importante tener en cuenta esta patología, máxime si valoramos la edad de los pacientes y las cifras de sodio (solo 4 pacientes de los citados tenían más de 60 años y 10 de ellos presentaban cifras de sodio plasmático por debajo de 120 mmol/l), si bien hay autores, como Isojarvi et al⁹, con otras series más amplias de pacientes. No obstante, habría que valorar en la dosis-respuesta los tratamientos concomitantes que los pacientes recibían. Como muestra la [tabla 1](#), los psicofármacos, junto con los diuréticos, eran los tratamientos concomitantes más habituales en la hiponatremia secundaria. No obstante, nos cabe el convencimiento de la importancia que supone la realización de un control analítico periódico en AP a pacientes en tratamiento con diuréticos con o sin OXC. Este control podría evitar hiponatremias, en el convencimiento de que estas alteraciones pueden pasar desapercibidas¹⁰.

Conclusión

Por último, insistir sobre el hecho del paciente anciano y la típica presentación de síntomas de cansancio, decaimiento y falta de energía, como ya comentábamos en el anterior caso

publicado⁷, que en muchas ocasiones son falsamente catalogados como «*propios de la edad*» o como «*síntomas depresivos aislados*», sin considerar que puedan ser debidos, como en este caso, a la existencia de iatrogenia farmacológica, dada la frecuente polimedicación que suelen presentar.

Bibliografía

1. Espino Díaz I, Ramos-Ríos R, Araúxo Vilar A, Paz Silva E. Hiponatremia por oxcarbazepina. *Psiquiatr Biol.* 2009;16:38–41.
2. Paliwal V, Garg RK, Kar AM, Singh MK. Oxcarbazepine induced hyponatremic coma. *Neurol India.* 2006;54:214–5.
3. Smith PME. Clinical recommendations for oxcarbazepine. *Seizure.* 2001;10:87–91.
4. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol.* 2002;51:613–20.
5. Grikinene J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas).* 2004;40:935–42.
6. Horga de La Parte JF, Horga A. Oxcarbazepine in the treatment of epilepsy. A review and update. *Rev Neurol.* 2006;42:95–113.
7. Martín Rioboó E, Fonseca del Pozo FJ, García Criado EI. Valoración global del enfermo hipertenso. Hiponatremia inducida por carbamazepina y diuréticos. *Hipertensión.* 2003;20:183–7.
8. Osés I, Burillo-Putze G, Munné P, Nogué S, Pinillos MA. Asistencia general al paciente intoxicado. Intoxicaciones medicamentosas (I). Psicofármacos y antiarrítmicos. *Acute pharmacologic poisoning (I). Psychotropic and Antiarrhythmic Drugs Anales.* 2003;26.
9. Isojarvi JI, Huuskonen UE, Pakarinen AJ, Vuolteenaho O, Myllyla VV. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia.* 2001;42:741–5.
10. Flores Lozada JS. Factores de riesgo para hiponatremia asintomática: Reporte de 10 casos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas. Quito-Ecuador.* 2006.