



Rev. Soc. Esp. Dolor
6: 395-398; 2006

Hiponatremia sintomática secundaria a tratamientos con oxcarbacepina

P. Cía¹, J. Quero², M. D. Rodrigo³, A. Bondía⁴, P. Acín⁵, O. Aisa¹

Cía P., Quero J., Rodrigo M. D., Bondía A., Acín P., Aisa O.

Symptomatic hyponatremia after the use of oxcarbazepine.

SUMMARY

Oxcarbazepine is a keto-analogue of carbamazepine used for the treatment of epilepsy and neuropathic pain. However, oxcarbazepine is more likely to cause hyponatremia. Generally, hyponatremia is dose-dependent and asymptomatic, and is favoured by circumstances that cause a decrease in sodium levels, as the use of certain drugs (diuretics). If undetected, hyponatremia might occasionally cause severe symptoms leading to encephalopathy. A case of a patient with hyponatremia caused by the association of oxcarbazepine and hydrochlorothiazide is reported. In this instance, the decrease of sodium levels was due to the association both drugs and not to the effect of each one separately.

¹ Residente Unidad del Dolor. Anestesiología.

Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

² Médico adjunto. Unidad del Dolor. Servicio Anestesiología.

Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

³ Jefa Unidad del Dolor. Servicio Anestesiología.

Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

⁴ Médico adjunto. Unidad del Dolor.

Servicio de Anestesiología. Hospital San Jorge. Huesca.

⁵ Médico adjunto. Unidad del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital Royo Villanova. Zaragoza.

Recibido: 20/1/2006

Aceptado: 22/5/2006

Key words: Oxcarbazepine, hyponatremia, antihypertensives, hydrochlorothiazide.

RESUMEN

La oxcarbacepina es un análogo de la carbamacepina utilizada para el tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático. Su espectro de efectos secundarios es sensiblemente inferior a la carbamacepina. Sin embargo, tiene una capacidad mayor de producir hiponatremia. Generalmente esta hiponatremia, que es dosis-dependiente, es asintomática cuando aparece y está favorecida por otras circunstancias concomitantes que pueden disminuir los niveles de sodio, como ocurre con la toma de ciertos fármacos (diuréticos). En raras ocasiones esta hiponatremia inducida por oxcarbacepina puede provocar síntomas que potencialmente pueden llevar al paciente a estados de encefalopatía si no se detectan a tiempo. Presentamos el caso de una paciente con hiponatremia provocada por la asociación de oxcarbacepina e hidroclorotiazida. En este caso se pudo constatar por las circunstancias que se dieron que la disminución de los niveles de sodio era debida al efecto de los dos fármacos en conjunto y no por separado.

Palabras clave: Oxcarbacepina, hiponatremia, antihipertensivo, hidroclorotiazida.

INTRODUCCIÓN

La oxcarbacepina es un cetanoálogo de la carbamacepina que se utiliza en el tratamiento del dolor neuropático, así como en la epilepsia. La oxcarbacepina se metaboliza de una manera rápida a 10,11 dihidroxicarbacepina, que es su metabolito activo, al que debe su actividad. De este modo, puede considerarse a la oxcarbacepina como un profármaco. Actúa de forma similar a la carbamacepina, inhibiendo los canales de sodio voltaje-dependiente.

Este fármaco ha mostrado eficacia analgésica en modelos animales experimentales de dolor neuropático y en una amplia gama de síndromes dolorosos de origen neuropático (1).

La oxcarbacepina aparece como una buena opción en pacientes con dolor neuropático que no han respondido a la combinación de carbamacepina y gabapentina. Existen estudios que constatan la mejoría que experimentan estos pacientes con el nuevo tratamiento, sobre todo en síntomas como la alodinia (2-5).

Comparte los mismos efectos secundarios que la carbamacepina, aunque sus efectos sobre el sistema nervioso central son menores. Al igual que la carbamacepina, también produce hiponatremia, y es probable que con una frecuencia mayor. Este efecto secundario es dosis-dependiente (4).

La mayoría de las veces, la hiponatremia aparece de forma asintomática con niveles de sodio por encima de 125 mEq/l. Sin embargo, en ocasiones puede dar lugar a hiponatremias severas sintomáticas que llegan a producir encefalopatía. En la literatura hay descritos varios casos de esta situación desde que el fármaco se comercializó (6,7).

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de 75 años con antecedentes de colecistectomía, hallux valgus, úlcera gástrica y neuralgia del quinto par izquierdo.

Presentaba dolor en el territorio del trigémino del lado izquierdo que comenzó hacía 4 años, y que se había mantenido controlado con gabapentina. Desde los últimos 18 días el dolor era de intensidad severa, sin respuesta al tratamiento farmacológico. La falta de control motivó ingreso con carácter urgente en el Servicio de Neurología, desde donde solicitaron colaboración a la Unidad del Dolor.

En la anamnesis la paciente refería dolor frontoparietal izquierdo irradiado al paladar, con sensación de descargas eléctricas muy frecuentes (en torno a 30 diarias), con una intensidad de dolor EVA 9-10. En ese momento estaba en tratamiento con metamizol (8 gr/24 horas) y tramadol (300 mgr/24 horas) intravenoso en perfusión continua, gabapentina (1.200 mgr/8 horas) y topiramato (25 mgr/12 horas por vía oral), buprenorfina transdérmica (35 μ gr/hora) y petidina intravenosa de rescate (100 mgr/8 horas).

Se llevó a cabo bloqueo nervioso de 1ª y 2ª ramas izquierdas del quinto par con bupivacaína 0,5%, con

lo que se logró una buena analgesia superficial (EVA 4), aunque persistía el dolor en el paladar. Se ajustó el tratamiento farmacológico asociando oxcarbacepina 300 mgr/12 horas y se suspendió topiramato y de manera progresiva la buprenorfina.

A los 10 días, dada la buena evolución de la paciente, fue dada de alta, presentando entonces EVA 0 (incluso el dolor en paladar). La cifra de sodio al abandonar el hospital estaba dentro de los límites de la normalidad, según una analítica realizada durante su ingreso.

El dolor se mantuvo controlado y en una revisión efectuada 4 meses después del ingreso la paciente refirió ausencia de crisis de dolor en ese tiempo. En esa misma visita se comprueba que en un análisis realizado unos días antes aparece una cifra de sodio de 125 mgr/dl. Hacía más de un mes había comenzado tratamiento con un antihipertensivo que combina un inhibidor de los receptores de angiotensina II y un diurético tiazídico (hidroclorotiazida). La paciente no presentaba síntomas atribuibles a dicha hiponatremia.

Debido a la sospecha de la contribución tanto de hidroclorotiazida como oxcarbacepina en la hiponatremia, se retiró, de acuerdo con su médico de cabecera, la hidroclorotiazida. En un ionograma solicitado 15 días después, el valor del sodio era de 143 mgr/dl, con normalidad del potasio y cloro.

Dos meses más tarde la paciente fue ingresada en el Servicio de Urgencias con clínica de intensa astenia y debilidad muscular y una cifra de sodio de 120 mgr/dl. Nuevamente había comenzado, hacía un mes, tratamiento con hidroclorotiazida debido al mal control de su presión arterial.

Ante la buena evolución, en los últimos meses, del cuadro doloroso se decidió retirar la oxcarbacepina y dejar a la paciente únicamente con gabapentina para control de su dolor neuropático. En esta ocasión se mantuvo la dosis de hidroclorotiazida. Los síntomas atribuibles a la hiponatremia mejoraron de forma inmediata al retirar oxcarbacepina. En una nueva analítica solicitada 8 días después del ingreso el nivel de sodio fue 140 mg/dl.

DISCUSIÓN

Existen factores que favorecen en general la hiponatremia, como son la edad avanzada y el sexo femenino. La hiponatremia es más frecuente en el sexo femenino debido a una diferencia en la metabolización

del sodio (8). La asociación de estos factores en pacientes que consumen oxcarbacepina hace más probable la aparición de hiponatremia como complicación.

Además, el riesgo de hiponatremia en los pacientes que consumen oxcarbacepina está aumentado si toman otros fármacos que favorecen esta alteración iónica. Ejemplo de estos fármacos que favorecen la hiponatremia son los diuréticos.

La hiponatremia provocada por la oxcarbacepina parece estar producida por una secreción inadecuada de ADH. Hay diferentes hipótesis sobre el origen de este efecto secundario que son reflejadas en la literatura. Su efecto a nivel del túbulo contorneado distal puede favorecer la hiponatremia por sí mismo o aumentando la sensibilidad de los receptores de ADH a su acción (9).

En estudios realizados recientemente se ha observado que los pacientes que no experimentan disminución de los niveles de sodio con oxcarbacepina tienen un aumento compensador de aldosterona. Sin embargo, aquellos que presentaron disminución de los niveles de sodio (tanto sintomáticos como asintomáticos) no experimentaron un aumento de la aldosterona. En estos estudios todos los pacientes presentan unos niveles disminuidos de péptido natriurético atrial (10).

La mayoría de los casos de hiponatremia producida por oxcarbacepina son asintomáticos, sin embargo existe un reducido número de casos en los que la hiponatremia ha provocado sintomatología y son potencialmente graves si no los detectamos a tiempo.

Presentamos el caso de una paciente con hiponatremia asociada al consumo de oxcarbacepina e hidroclorotiazida.

La hidroclorotiazida es un diurético tiazídico con acción hipotensora. Actúa en la porción inicial del túbulo contorneado distal de la nefrona. Allí inhibe el cotransportador Na-Cl de la membrana luminal, interfiriendo de esta manera en la corriente iónica de Na y de Cl. De esta manera, la fracción de eliminación urinaria de Na se eleva entre un 5 y un 10%. También hay un aumento de eliminación de K y de Cl. Las reacciones adversas más frecuentes y peligrosas son la hipopotasemia y la alcalosis metabólica. La hiponatremia es una situación más rara y suele aparecer si existen otras causas que favorecen la disminución de K, como la utilización de ciertos fármacos (11).

Por tanto, se trata de un claro ejemplo de hiponatremia inducida por la asociación de oxcarbacepina con otro fármaco que puede disminuir la natremia, como la hidroclorotiazida. Además, en este caso se pu-

do demostrar de una forma indudable la participación de los dos fármacos en la hiponatremia, ya que cuando se administraron por separado no produjeron ninguna alteración electrolítica. Se puede observar también la rápida recuperación de los niveles de sodio al retirar uno u otro fármaco. En la primera ocasión que la paciente presentó hiponatremia, al retirar la hidroclorotiazida los niveles de sodio subieron de 125 a 143 mgr/dl en 15 días. En el segundo episodio de hiponatremia, después de retirar oxcarbacepina bastaron sólo 8 días para que el nivel de sodio variase de 120 a 140 mgr/dl.

Como conclusión final se puede señalar que en los pacientes que comienzan tratamiento con oxcarbacepina y asocian factores que favorece la hiponatremia (edad avanzada, sexo femenino...) se requiere una especial atención para detectar posibles síntomas atribuibles a hiponatremia, sobre todo al principio del tratamiento. Es recomendable realizar una determinación de los niveles de sodio en sangre en estos casos en el primer mes de tratamiento. Esta determinación se hace especialmente necesaria en los pacientes que asocian a la oxcarbacepina la toma de otro fármaco que favorezca la hiponatremia, como es el caso de algunos diuréticos.

CORRESPONDENCIA:

Pedro Cía Blasco
Paseo Sagasta, 9, E2, 3º
50008 Zaragoza
e-mail: pedro.cia@terra.es

CENTRO DE TRABAJO:

Unidad del Dolor (Servicio de Anestesiología)
Clínico Universitario Lozano Blesa
San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza

BIBLIOGRAFÍA

1. Guay DR. Oxcarbazepine, topiramate, zonisamide, and levetiracetam: potential use in neuropathic pain. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2003; 1:18-37.
2. Fenollosa-Vázquez P, Canos-Verdecho MA, Núñez-Cornejo C, et al. Effectiveness and safety of oxcarbazepine in chronic neuropathic pain: a study of 40 cases. *Rev Neurol*, 2005; 40:711-5.



3. Arroyo S. Oxcarbazepine. *Neurología*, 2001; 16:370-5.
4. Criscuolo S, Auletta C, Lippi S, et al. Oxcarbazepine monotherapy in postherpetic neuralgia unresponsive to carbamazepine and gabapentin. *Acta Neurol Scand*, 2005; 111:229-32.
5. Beydoun A, Kobetz SA, Carrazana EJ. Efficacy of oxcarbazepine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*, 2004; 20:174-8.
6. Siniscalchi A, Mancuso F, Scornaienghi D, et al. Acute encephalopathy induced by oxcarbazepine and furosemide. *Ann Pharmacother*, 2004; 38:509-10.
7. Steinhoff BJ, Stoll KD, Stodieck SR, et al. Hyponatremic coma under oxcarbazepine therapy. *Epilepsy Res*, 1992; 11:67-70.
8. Grikinienė J, Volbekas V, Stakisaitis D. Gender differences of sodium metabolism and hyponatremia as an adverse drug effect. *Medicina (Kaunas)*, 2004; 40:935-42.
9. Sachdeo RC, Wasserstein A, Mesenbrink PJ, et al. Effects of oxcarbazepine on sodium concentration and water handling. *Ann Neurol*, 2002; 51:613-20.
10. Isojarvi JI, Huuskonen UE, Pakarinen AJ, et al. The regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Epilepsia*, 2001; 42:741-745.
11. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, et al. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*, 2006; 61:87-95.

