

Los sistemas de registro informático de la información clínica de los hospitales y en particular el CMBD abren un abanico de posibilidades de uso dentro del marco de la mejora de la Seguridad del Paciente en cuanto a la utilización de los medicamentos se refiere. El Programa de Notificación Espontánea de Sospechas de Reacciones

Adversas a Medicamentos (la Tarjeta Amarilla) sigue siendo el sistema más eficiente para identificar nuevos problemas de seguridad de los medicamentos, pero son necesarios programas activos que lo complementen y que permitan además la cuantificación y la evaluación de las señales detectadas y así conseguir el adecuado

funcionamiento que debe tener el Sistema de Farmacovigilancia de nuestro país para poder garantizar a la sociedad que los medicamentos disponibles, cuando se utilizan en las condiciones aprobadas, aportan más beneficio que el riesgo que conlleva su uso.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cortes Generales. Diario de Sesiones del Congreso de los Diputados. Comisiones Año 2001. VII Legislatura Núm. 356. En <http://www.senado.es/legis7/publicaciones/html/textos/C00356.html>. Consulta realizada el 9 de noviembre de 2006
- 2.- Garijo B y col. Rev Clin Esp 1991; 188(1):7-12
- 3.- Vilà A y col. Med Clin 2003; 120(16):613-8
- 4.- Impicciatore P y col. Br J Clin Pharmacol 2001; 52:77-83
- 5.- Mittmann N y col. Drug Safety 2004; 27(7):477-87
- 6.- Barrow P y col. Br J Clin Pharmacol 2005; 61(2):233-37
- 7.- Lugardon S y col. Br J Clin Pharmacol 2006; 62(2):225-31
- 8.- Laporte JR y col. Drug Safety 2004; 27(6): 411-420
- 9.- Pérez-Blanco V y col. Rev Calidad Asistencial 2004; 19(7):433-6
- 10.- Aguirre C y col. Libro de resúmenes. V Jornadas de gestión y evaluación de costes sanitarios. Bilbao 2000:52
- 11.- Fernández-Llamazares y col. Pharmaceutical Care España 2006; 8(3); 112-119
- 12.- Rodríguez-Pinilla E y col. Med Clin 2006; 127(10): 361-367
- 13.- Cuadrado JL y col. Neurol Sci 2004; 25(2) : 57-65
- 14.- Andrade RJ y col. Gastroenterology 2005; 129 : 512-521
- 15.- De Abajo FJ y col. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(5):1637-43

## Hiponatremia asociada a fármacos

# 2

La hiponatremia se suele definir como una concentración de sodio sérico inferior a 136 mEq/L y es la alteración electrolítica más frecuente. En un estudio realizado en un laboratorio se encontró hiponatremia en el 43% de los pacientes hospitalizados, en un 7% valores <116 mEq/ml, con una prevalencia al ingreso del 28% y durante el ingreso del 14% y una prevalencia de hiponatremia en atención primaria del 7%<sup>1,2</sup>. En un servicio de urgencias midieron el sodio a los 3.784 pacientes que acudieron durante un mes y encontraron una prevalencia de hiponatremia (sodio <134 meq/L) del 4%, un tercio de ellos con niveles inferiores a 125 mEq/L; la mortalidad en pacientes con hiponatremia fue del 18%<sup>3</sup>. Los diagnósticos de alta codificados mediante ICD sólo reflejan el 2% de las hiponatremias, este porcentaje se incrementa al 30% en caso de hiponatremia grave (<115 mEq/L)<sup>4</sup>.

Los ancianos tienen mayor riesgo de presentar hiponatremia, el sexo femenino también se ha asociado con un mayor riesgo, pero puede estar reflejando un menor índice de masa corporal<sup>1,2</sup>. La mitad de los pacientes ancianos institucionalizados presentan hiponatremia en un año y la prevalencia es superior a la de ancianos ambulatorios de la misma edad (18% frente a 8%)<sup>5</sup>. La mortalidad en pacientes geriátricos que ingresan con hiponatremia es el doble que la de los que ingresan sin hiponatremia<sup>6</sup>

Los pacientes con hiponatremia pueden estar asintomáticos o presentar síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, calambres musculares y malestar general. A medida que la concentración de sodio disminuye, los síntomas pueden progresar a cefalea, letargo, desorientación, inquietud, confusión e hiporeflexia. Si la hiponatremia se desarrolla de forma aguda (menos de 48 horas) o los niveles son bajos (<125 mEq/L) aumenta la probabilidad de desarrollar síntomas. Las complicaciones de la hiponatremia grave y que evoluciona rápidamente incluyen convulsiones, coma, daño cerebral permanente, parada respiratoria, herniación cerebral y muerte<sup>7</sup>.

Es importante recordar que el tratamiento inadecuado en la reposición de sodio puede contribuir a una mayor morbilidad y mortalidad de los pacientes. Una corrección rápida de una hiponatremia crónica puede causar **mielinosis central pontina**, una desmielinización osmótica que se presentó después de la corrección de la hiponatremia en el 22% de los 442 casos incluidos en una revisión de casos publicados desde 1986<sup>8</sup>. Este cuadro se presenta en los días posteriores a la corrección de la hiponatremia y de la mejoría de los síntomas. Clásicamente la mielinosis central pontina se asocia con disartria, disfagia, y cuadriparesia flácida, puede cursar con temblor y ataxia y puede asociarse con trastornos del movimiento, in-

cluyendo mutismo, parkinsonismo, distonía y catatonía<sup>9</sup>.

El tratamiento óptimo de la hiponatremia tiene que balancear, en cada paciente, el riesgo de la hiponatremia frente al riesgo de su corrección. Se deben tener en cuenta el grado y duración de la hiponatremia, los síntomas y la presencia o ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas<sup>10</sup>. No existe consenso en la pauta de corrección de la hiponatremia, pero es generalmente aceptado que la reposición no debe exceder los 8 mEq/L/día y que el ritmo inicial no debe ser superior a 1-2 mEq/L/hora<sup>7</sup>.

Son numerosos los fármacos que han sido implicados en la aparición de hiponatremia, aunque generalmente a partir de casos individuales o pequeñas series de casos: tiazidas, desmopresina, oxitocina, AINEs, nicotina, antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), derivados opiáceos, clofibrato, carbamazepina, oxcarbazepina, ciclofosfamida, vincristina y octeotrida<sup>7,11</sup>. Sin embargo, es prácticamente inexistente la información sobre el porcentaje de hiponatremias que son atribuibles a los medicamentos. En una pequeña serie de 166 pacientes con hiponatremia detectada en urgencias un 2,7% de los casos se atribuyeron a medicamentos, todos ellos diuréticos<sup>3</sup>.

## HIPONATREMIA EN EL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

En la base nacional FEDRA, hasta el 10 de noviembre de 2006, se habían registrado 305 notificaciones espontáneas (excluidos estudios) de hiponatremia o de Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH). La mitad en pacientes mayores de 73 años de edad (rango 8 días a 95 años) y el 66% en mujeres. Doscientos cinco (67%) requirieron ingreso o lo prolongaron y 12 (4%) fueron atendidos en urgencias. El desenlace fue mortal en 4 (1,3%) y en 3 (1%) notificaciones se hace constar que el paciente se recuperó con secuelas.

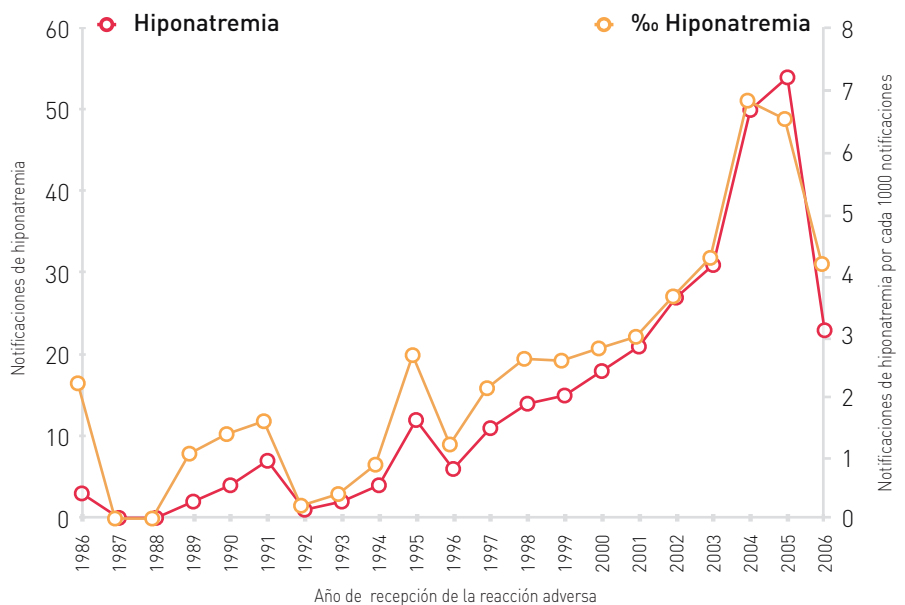
En la figura 1 se observa que el número de notificaciones de hiponatremia se ha ido incrementando a lo largo de los años y que ello no es debido al incremento global de las notificaciones de sospechas de RAM en España, porque esta tendencia se mantiene cuando se corrige por el número de notificaciones recibidas cada año.

El incremento de notificación de hiponatremia podría estar reflejando una mayor sensibilización en el diagnóstico y notificación de las hiponatremias por fármacos, o bien deberse a la mayor utilización de fármacos asociados con esta reacción adversa. Así, a partir del año 2000 se han recibido el 80% de todas las hiponatremias con ISRS y el 71% de las de antiepilépticos; sin embargo, también el 74% de las hiponatremias con tiazidas se han notificado después del año 2000. Otra posible explicación es que se esté incrementando el uso conjunto de grupos farmacológicos que tienen incrementado el riesgo de hiponatremia y que está apoyada por el hecho de que el 86% de las 43 notificaciones en las que se ha considerado que hay una interacción entre varios fármacos se han recibido después del año 2000 y de que en 79 (26%) de las notificaciones el paciente recibía alguna combinación de los siguientes grupos farmacológicos: diurético, antidepresivo, antipsicótico o antiepiléptico, independientemente de cuál fuera el fármaco sospechoso de la RAM.

Se ha notificado hiponatremia/SIADH con 146 fármacos diferentes, con 84 sólo en una ocasión. La tabla 2 recoge los 55 fármacos que aparecen en el 65% de las asociaciones fármaco/hiponatremia o SIADH notificadas, aunque sólo representan el 38% de los 146 diferentes medicamentos con los que se ha notificado esta reacción

**Figura 1.**

**Número de notificaciones de hiponatremia e hiponatremias por cada 1000 notificaciones recibidas**



adversa y aparecen clasificados por grupos terapéuticos.

### Antidepresivos ISRS

En 100 (33%) de las notificaciones espontáneas de hiponatremia/SIADH aparece un antidepresivo como fármaco sospechoso, en el 28% es un inhibidor de la recaptación de serotonina o venlafaxina (ISRS). Esta reacción adversa está recogida en la ficha técnica de todos los ISRS y aparece además en el apartado de precauciones, excepto en las fichas técnicas de las especialidades que contienen citalopram o reboxetina<sup>12</sup>.

Son varios los estudios publicados en los últimos años, dirigidos a cuantificar el riesgo de hiponatremia con los ISRS, algunos ya recogidos en la revisión que se realizó en el Boletín RAM 2003; vol 10 nº 3.

En 32 pacientes ancianos ingresados en psiquiatría tratados con ISRS encontraron una incidencia de hiponatremia ( $\leq 135$  mEq/L) del 25%<sup>13</sup> y en una serie de 75 pacientes tratados con paroxetina, a los que se les realizó controles basales y periódicos hasta la 12 semana, se observó un 12% de hiponatremia, la mitad en los primeros 9 días (rango 1 a 14 días)<sup>14</sup>, aunque en otras series un 29% de los casos se diagnosticaron más de 3 meses después de prescribir el ISRS<sup>15</sup>.

En un estudio retrospectivo realizado en una unidad de rehabilitación de un hospital

de ancianos en Nueva Zelanda analizaron las hiponatremias "definitivamente" o "probablemente" relacionadas con fluoxetina o paroxetina. La incidencia con fluoxetina fue de 6,3 por 1000 personas año y con paroxetina de 3,5 por 1000 personas año; el 79% de los casos se produjeron en las primeras 3 semanas. Encontraron también que el riesgo en las mujeres no estaba incrementado, una vez que se ajustaba por el índice de masa corporal<sup>16</sup>.

En 199 pacientes psiquiátricos, con nivel de sodio registrado durante el ingreso, de los 74 tratados con un ISRS o venlafaxina presentaron hiponatremia ( $\leq 135$  mEq/L) 29 (39%) frente a 13 (10%) de los 125 pacientes del grupo control, OR 3,5 (IC<sub>95%</sub> 1,4-8,9), ajustando por sexo, edad, fármacos concomitantes y enfermedades. La prevalencia de hiponatremia en los pacientes tratados simultáneamente con tiazidas e ISRS o venlafaxina fue del 73%, frente al 33% en los tratados con ISRS o venlafaxina y el 8,1% de los pacientes que no recibieron ninguno de estos dos grupos de fármacos<sup>17</sup>.

En un estudio caso control realizado con una base de datos de laboratorio holandesa, que cubre una población intra y extrahospitalaria de 350.000 personas, definieron como casos los pacientes con sodio  $\leq 130$  mmol/L y lo vincularon con datos obtenidos de farmacias comunitarias y hospitales. Reclutaron 29 pacientes hiponatremicos tratados con antidepresivos (el 55% con paroxetina). El riesgo de hipona-

tremia con ISRS fue superior al riesgo con otros antidepresivos, OR 3,9 (IC<sub>95%</sub> 1,2-13,1). El riesgo fue mayor en los pacientes  $\geq 65$  años que en los jóvenes, OR 6,3 (IC<sub>95%</sub> 1,0-41). Encontraron un efecto sinérgico para el uso concomitante de diuréticos e ISRS con una OR 8,4 (IC<sub>95%</sub> 2,1-34). En pacientes ancianos que usaban simultáneamente diuréticos e ISRS el riesgo fue considerablemente más alto, OR ajustada 148 (IC<sub>95%</sub> 5,4-4.145)<sup>15</sup>.

En un estudio caso control, también holandés, definieron como casos los pacientes mayores de 18 años ingresados en un hospital por hiponatremia o SIADH. De los 203 casos, 10 (5%) recibieron ISRS (incluyendo clomipramina y venlafaxina) frente a 8 (1%) de los 608 controles, OR 3,96 (1,33-11,83) después de ajustar por otros fármacos y diversas enfermedades. Estimaron que de cada 1000 hiponatremias 5 se debían a ISRS. En la mitad de los pacientes el diagnóstico de hiponatremia se realizó en los primeros 10 días (Rango 1 a 108 días). También encontraron que el riesgo de hiponatremia estaba incrementado con tiazidas e inhibidores de la bomba de protones, OR 3,21 (IC 95% 1,68-6,16) y 2,25 (IC<sub>95%</sub> 1,01-5,33), respectivamente, después de ajustar por otros factores; aunque no se encontró interacción entre los ISRS y otros fármacos o enfermedades, ni incremento de riesgo con antidepresivos no serotoninérgicos<sup>18</sup>.

### Antiepilépticos.

Los antiepilépticos aparecen como sospechosos en el 26% de las 305 notificaciones de hiponatremia/SIADH en FEDRA. La hiponatremia aparece en el 25% de las notificaciones de oxcarbazepina, frente al 9% de las de valproico o al 4% de las de carbamazepina, por lo que es el antiepiléptico con el que proporcionalmente se notifican más hiponatremias. En las fichas técnicas de oxcarbazepina y de carbamazepina está recogida la hiponatremia y la reducción de la osmolalidad plasmática debida a un efecto similar al de la hormona antidiurética (ADH)<sup>12</sup>.

El posible mayor riesgo de hiponatremia por oxcarbazepina ha sido estudiado con la información de una base de datos de pacientes epilépticos en Minneapolis (EEUU). La prevalencia de hiponatremia en 97 pacientes tratados con oxcarbazepina fue de un 30% frente al 14% de los 451 pacientes tratados con carbamazepina. La prevalencia de hiponatremia grave (sodio  $\leq 128$ ) fue

**Tabla 2.**

**Fármacos considerados sospechosos en las notificaciones de hiponatremia/SIADH de la base de datos nacional FEDRA.**

Fármacos	Hiponatremia N (% fila) <sup>§</sup>	Total notificaciones
<b>Antiepilépticos</b>	<b>78<sup>§</sup></b>	<b>NR</b>
Oxcarbazepina	38 (24,68)	154
Valproico	8 (9,20)	87
Carbamazepina	29 (4,21)	688
Otros	9	NR
<b>Antidepresivos</b>		
ISRS	86 <sup>§</sup>	NR
Escitalopram	7 (5,74)	122
Citalopram	13 (4,42)	294
Paroxetina	29 (3,37)	861
Sertralina	14 (3,26)	430
Venlafaxina	8 (2,12)	377
Fluoxetina	13 (1,30)	1002
Otros	3	NR
No ISRS	18 <sup>§</sup>	NR
Mirtazapina	7 (2,39)	293
Otros	13	NR
<b>Antipsicóticos</b>	<b>17<sup>§</sup></b>	<b>NR</b>
Haloperidol	5 (2,02)	248
Olanzapina	4 (1,57)	255
Risperidona	6 (1,51)	396
Otros	11	NR
<b>Diuréticos</b>	<b>106<sup>§</sup></b>	<b>NR</b>
<b>Tiazidas</b>		
Altizida	3 (9,67)	31
Indapamida	17 (7,91)	215
Hidroclorotiazida	36 (2,58)	1394
Clortalidona	7 (2,62)	267
Xipamida	1	NR
<b>De asa</b>		
Furosemida	29 (7,80)	372
Torasemida	9 (4,52)	199
Bumetanida	1	ND
<b>Ahorradores de potasio</b>		
Espironolactona	27 (8,08)	334
Amilorida	17 (4,38)	388
Triamtereno	1 (2,22)	45
<b>IECAs</b>	18	NR
<b>ARA II</b>	9	NR
<b>Desmopresina</b>	9 (28,12)	32
<b>Otros</b>	183	NR
<b>Total asociaciones fármaco sospechoso-RAM</b>	<b>529</b>	<b>NR</b>

<sup>§</sup> Porcentaje de nº de hiponatremias/SIADH con cada fármaco respecto al total de notificaciones recibidas con ese fármaco.

<sup>§</sup> Número de notificaciones en las que aparece al menos un fármaco del grupo. NR: no realizada la consulta en FEDRA. IECA: Inhibidores de enzima convertidor de angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II.

de un 12% y 3% respectivamente. Con oxcarbazepina un 62% de los mayores de 39 años la presentaron frente a un 10% en los  $< 40$  años y con carbamazepina la frecuencia fue de un 21% frente a un 8%, respectivamente. La prevalencia de hiponatremia con oxcarbazepina se incrementa con la administración conjunta de levetiracetam; con carbamazepina observaron la misma tendencia aunque no fue estadísticamente significativa<sup>19</sup>.

### Diuréticos

En el 35% de las notificaciones de hiponatremia/SIADH de FEDRA aparece un diurético como fármaco sospechoso. Proporcionalmente la notificación de hiponatremia

es más frecuente con altizida, indapamida, furosemida y espironolactona.

La hiponatremia por diuréticos se reconoce desde los años 70<sup>20</sup>. Los mecanismos implicados son empeoramiento de la dilución urinaria, pérdida renal de sodio y potasio y estimulación de la hormona antidiurética. Recientemente se ha publicado un estudio que estima la frecuencia de hiponatremia en pacientes de atención primaria. Se seleccionaron las prescripciones de diuréticos y los valores de laboratorio de 6 consultas de atención primaria en una población de 32.218 pacientes adultos de Gran Bretaña, 3.773 habían recibido al menos una prescripción de diuréticos, la mayoría de las prescripciones fueron ben-

droflumetazida a dosis de 2,5 mg/d; en 950 se tenía constancia de una medición de sodio. De ellos 130 (13,7%) estaban en rango de hiponatremia. El riesgo se incrementaba con la edad con una OR 3,87 (IC<sub>95%</sub> 2,49 a 6) para los mayores de 70 años, pero no se encontró asociación con el sexo<sup>21</sup>.

### Desmopresina

Proporcionalmente es con desmopresina con la que más hiponatremias/SIADH se notifican, ya que en FEDRA representan el 28% de las 32 notificaciones con este fármaco. En 5 (55,5%) se presentaron con la administración intranasal, dos de éstas en niños menores de 8 años en los que no consta la indicación.

En una revisión de ensayos clínicos fase III con desmopresina utilizada para enuresis nocturna que incluyó 632 pacientes, 95 (15%) presentaron hiponatremia, que fue clínicamente significativa en 31 (4,9%). El riesgo se incrementaba en mayores de 65 años<sup>22</sup>. Recientemente la Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de los Productos de la Salud ha revisado las hiponatremias que se habían notificado en pacientes con enuresis nocturna tratados con desmopresina, encontrando una incidencia de notificación de hiponatremia de 2,3 por 100.000 pacientes tratados, el 96% de los casos notificados lo fueron con la forma intranasal.

### DISCUSION

La hiponatremia es un trastorno frecuente en la población, es una importante causa

de morbilidad y de mortalidad, pero puede ser difícil de diagnosticar precozmente debido a la ausencia de síntomas o a que estos son inespecíficos.

No existen estudios que hayan cuantificado qué fracción de hiponatremias son atribuibles a los medicamentos, aunque en los hospitales del Sistema Madrileño de Salud en el CMBD se registra en un 30% de los ingresos por hiponatremia o SIADH un código de reacción adversa como primer diagnóstico asociado. El 61% de las notificaciones espontáneas de hiponatremia/SIADH recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia han sido asociadas a medicamentos que se utilizan para enfermedades psiquiátricas o del Sistema Nervioso Central, lo que puede dificultar aún más el diagnóstico precoz por confusión de los síntomas de la hiponatremia con los de la enfermedad de base.

Por tanto, en pacientes en los que se diagnostica una hiponatremia hay que considerar siempre la posibilidad de que un medicamento, sin olvidar la automedicación, haya contribuido a su aparición. En pacientes mayores, en tratamiento con medicamentos asociados con riesgo de hiponatremia, sería recomendable realizar controles periódicos de sodio, especialmente las primeras semanas de tratamiento, cuando se añaden al tratamiento otros fármacos que también tienen este riesgo y cuando aparezca un deterioro general.

Es muy importante notificar todas las sospechas de hiponatremias clínicamente re-

levantes, incluyendo en la notificación todos los medicamentos que toma el paciente, aunque sea una RAM conocida para esos medicamentos. Esta actividad de los profesionales sanitarios permitirá detectar y posteriormente evaluar un posible incremento de riesgo de hiponatremia por el efecto sinérgico o la interacción de estos medicamentos, efectos que en el momento actual no están bien definidos.

### BIBLIOGRAFIA

- 1.- Hawkins RC. Clin Chim Acta. 2003;337(1-2):169-72.
- 2.- Upadilla A. Am J Med 2006;119 (7A):S30-S35
- 3.- Lee CT. Am J Emerg Med. 2000;18(3):264-268
- 4.- Movig KL. J Clin Epidemiol. 2003;56(6):530-5.
- 5.- Miller M. J Am Geriatr Soc. 1995;43(12):1410-3.
- 6.- Adrogué HJ. Am J Nephrol 2005;25:240-249
- 7.- Adrogué HJ. N Engl J Med. 2000;342(21):1581-9.
- 8.- Lampl C. Eur Neurol 2002;47:3-10
- 9.- Abbot R, Silber E, Felber J, Ekpo E. BMJ 2005;331:829-830
- 10.- Han DS. Nephron. 2002;92 Suppl 1:9-13
- 11.- Harrison's Principles of Internal Medicine. McGraw Hill:New York. 2001 15th edition.
- 12.- Fichas técnicas. Agencia Española del Medicamento y Prod. Sanitarios. <http://www.agemed.es/>
- 13.- Bouman WP. Int J Geriatr Psychiatry 1998;13:12-15.
- 14.- Fabian TJ. Arch Intern Med. 2004;164(3):327-32
- 15.- Movig KL. Br J Clin Pharmacol. 2002;53(4):363-9.
- 16.- Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incid. Br J Clin Pharmacol. 1999;47(2):211-7
- 17.- Kirby. Int J Geriatr Psychiatry. 2002;17(3):231-7
- 18.- Movig KL. Eur J Clin Pharmacol. 2002;58(2):143-8.
- 19.- Dong X. Neurology. 2005; 65:1976-1978.
- 20.- Fichman MP. Ann Intern Med. 1971;75(6):853-63.
- 21.- Clayton JA. Br J Clin Pharmacol. 2006 Jan;61(1):87-95.
- 22.- Rembratt A. Neurolog Urodyn. 2006;25(2):105-9.
- 23.- <http://afssaps.sante.fr/>. Acceso 29/11/2006.

## Noticias sobre seguridad de medicamentos

3

### Extracto de la raíz de "cimicifuga racemosa" y lesiones hepáticas (20/7/2006)

3.1.

**Fuente de información:** Notificación espontánea.

**Alerta de seguridad:** Riesgo de hepatotoxicidad.

#### Recomendación de la AEMPS:

A los profesionales sanitarios: Se debe interrogar a los pacientes sospechosos de tener una lesión hepática aguda sin una etiología clara, sobre el uso de plantas medicinales, bien en forma de productos

farmacéuticos o bien adquiridos en herbolarios u otros establecimientos, y concretamente del uso de productos que contengan Cimicifuga racemosa.

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/uso-Humano/seguridad/cimicifuga.htm>