

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, núm. 4 • juliol - setembre 2012



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiponatrèmia produïda per medicaments
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS

## Hiponatrèmia produïda per medicaments ■

La hiponatrèmia, definida com una concentració plasmàtica de sodi de **menys de 135 mmol/L**, és un trastorn electrolític freqüent, sobretot en persones d'edat avançada. En pacients atesos en consultes externes de geriatria s'ha calculat una prevalença de prop d'un 10%,<sup>1</sup> i en pacients ingressats aquesta pot arribar a un 42%.<sup>2</sup> En aquest número revisem la hiponatrèmia d'origen farmacològic.

### ■ Tipus i conseqüències clíniques

En condicions normals, la concentració plasmàtica de sodi es manté entre 135 i 145 mmol/L. Aquesta concentració ve determinada sobretot pel contingut plasmàtic d'aigua, el qual depèn a la vegada de la ingesta d'aigua, les pèrdues insensibles i la dilució urinària.

La hiponatrèmia es pot associar a osmolaritat plasmàtica alta, normal o baixa. La hiponatrèmia amb **osmolaritat normal o augmentada** es produeix en situacions en les que hi ha un augment de soluts osmòticament actius a l'espai extracel·lular, com en les hiperglucèmies extremes i en les infusions de

manitol o sorbitol. En la pràctica clínica, no obstant, la forma més freqüent d'hiponatrèmia és la **hipotònica** (o per dilució), en la qual hi ha un excés d'aigua en relació amb els dipòsits de sodi, generalment deguda a una alteració en l'eliminació renal d'aigua. En aquest darrer cas, segons l'estat del volum extracel·lular, es pot produir:

- Una hiponatrèmia **hipovolèmica** en la qual hi ha depleció de sodi i el volum extracel·lular està reduït. Pot ser conseqüència de pèrdues renals (diürètics tiazídics, insuficiència suprarenal, nefropatia amb pèrdua de sal), digestives (diarrea o vòmits repetits) o sudoració excessiva. S'associa a signes de deshidratació, hipotensió arterial i estimulació de la set i la secreció d'ADH.
- La hiponatrèmia **hipervolèmica** es caracteritza per l'aparició d'edemes perquè es reté més aigua que sodi, i es produeix en situacions com la insuficiència cardíaca, cirrosi hepàtica, síndrome nefròtica i insuficiència renal.
- Una hiponatrèmia **euvolèmica** en la qual el volum extracel·lular és normal i no hi ha deshidratació ni edemes. S'observa en cas d'hipotiroïdisme o de déficit de corticoides, tot i que la causa més freqüent és la síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH). Diversos medicaments poden ser causa d'una SIADH.

La hiponatrèmia pot ser asimptomàtica, quan és lleu o moderada (sodi en plasma >125 mmol/L) o

crònica (>48 h). Els signes i símptomes per edema cerebral apareixen en les formes greus (sodi plasmàtic  $\leq 125$  mmol/L) o en casos aguts (<48 h). Els primers símptomes són nàusees i vòmits, seguits després de signes neurològics, com cefalea, letàrgia, rampes musculars, desorientació, agitació i obnubilació, i en casos greus, convulsions, coma i aturada respiratòria.

## ■ Factors de risc

Les **persones d'edat avançada** tenen més risc de patir hiponatrèmia, a causa dels trastorns renals, la manca de la sensació de set i de la polimediació.

Entre les malalties que poden ser causa d'hiponatrèmia, cal destacar una **insuficiència cardíaca, insuficiència renal, cirrosi hepàtica, insuficiència suprarenal i la hiperglucèmia**.

Els fàrmacs més implicats amb aquest trastorn són els **diürètics**, que augmenten l'excreció de sodi, seguits dels **antidepressius ISRS** i la venlafaxina, aquests darrers a causa d'una SIADH (vegeu el Quadre).<sup>3</sup> Entre els **antiepilèptics**, s'ha descrit amb carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina i lamotrigina. La **desmopressina**, emprada en la diabetis insípida i en l'enuresi nocturna, s'ha associat a un risc d'hiponatrèmia, sobretot en cas de sobredosi o d'ús inadequat, i per una ingesta concomitant elevada de líquids. Entre els **antineoplàstics**, la vincristina i la ciclofosfamida són els implicats amb més freqüència. Altres medicaments més rarament associats són els antidepressius imipramínics, antipsicòtics, inhibidors de la bomba de protons, IECA i AINE, entre d'altres.

## ■ Mesures a prendre

A l'hora de tractar una hiponatrèmia, cal tenir en compte la seva gravetat i la durada. En casos greus cal una correcció més ràpida de la hiponatrèmia, mentre que en casos d'instauració progressiva la correcció ha de ser més gradual. A més, cal tractar la malaltia subjacent i retirar el fàrmac en cas que en sigui la causa.

## ■ Notificacions rebudes

L'any 2008 el sistema australià de farmacovigilància va publicar un recull de les notificacions d'hiponatrèmia associada amb algun medicament rebudes des de 2005.<sup>4</sup> De 307 casos d'hiponatrèmia i/o SIADH, en 227 casos hi havia un únic fàrmac implicat (en 126 un diürètic i en 78 un antidepressiu) i en 80 n'hi havia més d'un (la majoria la combinació d'un diürètic amb un IECA o un ISRS). Del total dels casos notificats, 111 es van considerar greus. En un 66% dels casos eren pacients de més de 70 anys i en més del 74% dels casos eren dones. Les manifestacions clíniques més freqüents van ser neurològiques (convulsions, hipotensió postural, síncope, tremolor, alteració de la consciència o coma, somnolència, cefalea, atàxia, marxa anormal, alteracions visuals i edema cerebral), psiquiàtriques (confusió, deliri, agitació i al·lucinacions) i gastrointestinals (anorèxia, nàusees i vòmits).

Fins a l'octubre de 2012, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 319 notificacions d'hiponatrèmia i/o SIADH, un 49% de les quals han estat identificades a partir de programes hospitalaris de farmacovigilància. En un 66,8% els pa-

### Quadre. Fàrmacs que poden produir hiponatrèmia

- **Diürètics:** sobretot els tiazídics i similars (com la indapamida), diürètics de nansa, diürètics estalviadors de potassi.
- **Antidepressius:** sobretot ISRS i inhibidors de la recaptació de serotonina i noradrenalina, com venlafaxina i duloxetina. Amb menys freqüència els antidepressius tricíclics.
- **Anàlegs de l'ADH:** desmopressina.
- **Antiepilèptics:** carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina i lamotrigina. Menys freqüent, l'àcid valproic.
- **Hipoglucemians sulfamídics**
- **Antineoplàstics:** ciclofosfamida, vinblastina, vincristina, cisplatí, carboplatí, metotrexat.
- **Antipsicòtics** clàssics i atípics, probablement a causa d'una SIADH.
- **Inhibidors de la bomba de protons**
- **Antibiòtics:** ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifabutina.
- **Antiarítmics:** amiodarona.
- **Antihipertensius:** IECA, ARA II, amlodipina.
- **AINE**
- **Broncodilatadors:** teofil·lina.

cients eren gent gran (>65 anys) i un 64,3% eren dones. El 90% dels casos van ser greus, 245 dels quals van motivar un ingrés hospitalari. Del total de 535 medicaments implicats, els més freqüentment associats a hiponatremia i/o SIADH, sols o en combinacions entre ells, han estat els diürètics (40,6%; sobretot hidroclorotiazida, furosemida i espironolactona), els antidepressius (21,5%; sobretot citalopram i paroxetina), els inhibidors de l'eix renina-angiotensina (11,2%; sobretot l'enalapril) i els antiepilèptics (10,7%, sobretot oxcarbazepina i carbamazepina).

## ■ Conclusió

La hiponatremia és un trastorn electrolític freqüent, sobretot en persones d'edat avançada, i pot ser greu. Les nàusees i vòmits, seguits de trastorns neurològics inespecífics poden ser signes clínics d'hipona-

trèmia. Diversos fàrmacs en poden ser la causa per diferents mecanismes.

Cal tenir en compte el risc d'hiponatremia, sobretot en els pacients d'edat avançada i en els tractats amb la combinació de fàrmacs que poden produir-la, sobretot diürètics i ISRS. En aquests casos, cal vigilar la concentració plasmàtica de sodi de manera periòdica.

## Bibliografia

- 1 Pedrós C, Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2010;45:229-31.
- 2 Wakil A, Min Ng J, Atkin SL. Investigating hyponatraemia. BMJ. 2011;342:594-96.
- 3 Hiponatremia per inhibidors selectius de la recaptació de serotonina. Butll Farmacovigilància Catalunya. 2004;2:1-3. Disponible a <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/bfvco12004.pdf> (Consultat 6 d'octubre 2012).
- 4 Drug-induced hyponatraemia. Aust Adv Drug Reactions Bull. 2008;27:19-20. Disponible a: <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0810.htm#a3> (consultat 6 d'octubre 2012)

# Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'AEMPS ■

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a:

<http://www20.gencat.cat>

## ■ Ambrisentan (ΔVolibris®): noves contraindicacions d'ús

L'ambrisentan és un antagonista selectiu del receptor de l'endotelina A que està aprovat en pacients amb hipertensió pulmonar classe funcional II/III. El passat 5 de juliol l'AEMPS va informar sobre les noves contraindicacions d'ús de l'ambrisentan en pacients amb fibrosi pulmonar idiopàtica. Recentment ha estat interromput un assaig clínic que n'avaluava l'eficàcia i la seguretat en 492 pacients amb fibrosi pulmonar idiopàtica. L'estudi va mostrar una taxa superior d'ingrés hospitalari per causa respiratòria, de mortalitat, i de disminució de la funció pulmonar en pacients que van rebre ambrisentan comparat amb el grup placebo.

L'AEMPS, d'acord amb els resultats de l'avaluació del Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA, en contraindica l'ús en pacients amb fibrosi pulmonar idiopàtica, inclosos aquells que tinguin hipertensió pulmonar, i s'actualitzarà la fitxa tècnica i

el prospecte de l'ambrisentan per incorporar aquesta nova informació de seguretat.

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_12-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_12-2012.pdf)

## ■ Calcitonina: risc de tumors i noves condicions i restriccions d'ús

El 24 de juliol passat l'AEMPS va informar sobre els resultats de l'avaluació de la relació benefici-risc de la calcitonina en relació a l'augment del risc de tumors que ha dut a terme el Comitè de Medicaments d'Ús Humà (CHMP) de l'EMA i de les noves restriccions d'ús.

L'anàlisi de les dades disponibles ha mostrat un lleuger augment del risc de tumors en pacients que han rebut un tractament prolongat amb calcitonina sense que s'hi hagi associat cap tipus de tumor específic. En els assaigs clínics a llarg termini, el risc absolut en els pacients tractats amb calcitonina intranasal en comparació dels que van rebre placebo va oscil·lar entre un 0,7% i un 2,4%. L'AEMPS, d'acord amb els resultats de la revisió del CHMP de l'EMA, recomana que els medicaments que continguin calcitonina només s'emprin en tractaments de curta durada. Atès que el balanç benefici-risc de la calcitonina en el tractament de l'osteoporosi és desfavorable, recomana la retirada del mercat dels productes que continguin calcitonina polvoritzada intranasal i que tinguin com a única indicació l'osteoporosi. Per a la

resta d'indicacions autoritzades, com la malaltia de Paget, la prevenció de pèrdua aguda de massa òssia per la immobilització prolongada o la hipercalcèmia per càncer, la relació benefici-risc de la calcitonina per via parenteral es considera favorable, però es recomana que el tractament sigui de curta durada.

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_13-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_13-2012.pdf)

## ■ Ondansetró: risc d'allargament del QT i noves contraindicacions d'ús

En una nota informativa de l'agost passat, l'AEMPS recorda que, tot que el risc d'allargament del QT associat a l'ús d'ondansetró ja és conegut, en un assaig clínic recent s'ha observat que en els pacients que havien rebut una dosi única intravenosa de 32 mg d'ondansetró l'interval QTcF era de 19,6 msec (límit superior IC 90% 21,5 msec), mentre que els que havien rebut una dosi intravenosa única de 8 mg la QTcF

era de 5,8 msec (límit superior IC 90% 7,8 msec). Arran dels resultats d'aquest assaig clínic, l'AEMPS contraindica l'ús d'ondansetró en pacients amb QT llarg congènit i recomana emprar-lo amb precaució en pacients amb factors de risc de prolongació de l'interval QT o d'arítmies cardíques. També recomana no superar la dosi de 16 mg quan s'administra per via intravenosa en la prevenció de les nàusees i els vòmits induïts per la quimioteràpia.

No hi ha canvis en les recomanacions d'ús de la via intravenosa en la prevenció de les nàusees i els vòmits del postoperatori en adults, en les recomanacions d'ús per via oral, ni en les indicacions en pacients pediàtrics. S'actualitzaran les fitxes tècniques de tots els medicaments que tinguin com a principi actiu l'ondansetró i s'incorporarà aquesta nova informació de seguretat.

Trobareu més informació a:

[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH\\_FV\\_14-2012.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_14-2012.pdf)

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

**Director** Carles Constante.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

**Conflicte d'interès.** Els membres del comitè editorial declaren no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les valoracions objectives i científiques del contingut d'aquest butlletí.

**Subscripcions i baixes:** a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003

<http://medicaments.gencat.cat>