

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 10, n.º 4 • julio - septiembre 2012



Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Hiponatremia producida por medicamentos
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

## Hiponatremia producida por medicamentos ■

La hiponatremia, definida como una concentración plasmática de sodio de menos de 135 mmol/L, es un trastorno electrolítico frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada. En pacientes atendidos en consultas externas de geriatría se ha calculado una prevalencia de aproximadamente un 10%,<sup>1</sup> y en pacientes ingresados ésta puede llegar a un 42%.<sup>2</sup> En este número revisamos la hiponatremia de origen farmacológico.

### ■ Tipos y consecuencias clínicas

En condiciones normales, la concentración plasmática de sodio se mantiene entre 135 y 145 mmol/L. Esta concentración viene determinada sobre todo por el contenido plasmático de agua, que depende a la vez de la ingesta de agua, las pérdidas insensibles y la dilución urinaria.

La hiponatremia se puede asociar a osmolaridad plasmática alta, normal o baja. La hiponatremia con **osmolaridad normal o aumentada** se produce en situaciones en las que hay un aumento de solutos osmóticamente activos en el espacio extracelular, como

en las hiperglucemias extremas y en las infusiones de manitol o sorbitol. En la práctica clínica, sin embargo, la forma más frecuente de hiponatremia es la **hipotónica** (o por dilución), en la que hay un exceso de agua en relación con los depósitos de sodio, generalmente debida a una alteración en la eliminación renal de agua. En este último caso, según el estado del volumen extracelular, se puede producir:

- Una hiponatremia **hipovolémica** en la que hay depleción de sodio y el volumen extracelular está reducido. Puede ser consecuencia de pérdidas renales (diuréticos tiacídicos, insuficiencia suprarrenal, nefropatía con pérdida de sal), digestivas (diarrea o vómitos repetidos) o sudoración excesiva. Se asocia a signos de deshidratación, hipotensión arterial y estimulación de la sed y la secreción de ADH.
- La hiponatremia **hipervolémica** se caracteriza por la aparición de edemas porque se retiene más agua que sodio, y se produce en situaciones como la insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
- Una hiponatremia **euvolémica** en la que el volumen extracelular es normal y no hay deshidratación ni edemas. Se observa en caso de hipotiroidismo o de déficit de corticoides, aunque la causa más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Varios medicamentos pueden ser causa de un SIADH.

La hiponatremia puede ser asintomática, cuando es leve o moderada (sodio en plasma >125 mmol/L) o cró-

nica (>48 h). Los signos y síntomas por edema cerebral aparecen en las formas graves (sodio plasmático  $\leq 125$  mmol/L) o en casos agudos (<48 h). Los primeros síntomas son náuseas y vómitos, seguidos después de signos neurológicos, como cefalea, letargia, calambres musculares, desorientación, agitación y obnubilación, y en casos graves, convulsiones, coma y paro respiratorio.

## ■ Factores de riesgo

Las **personas de edad avanzada** tienen más riesgo de sufrir hiponatremia, a causa de los trastornos renales, la falta de la sensación de sed y de la polimedicación.

Entre las enfermedades que pueden ser causa de hiponatremia, hay que destacar una **insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, cirrosis hepática, insuficiencia suprarrenal y la hiperglucemia**.

Los fármacos más implicados con este trastorno son los **diuréticos**, que aumentan la excreción de sodio, seguidos de los **antidepresivos ISRS** y la venlafaxina, estos últimos a causa de un SIADH (véase el Cuadro).<sup>3</sup> Entre los **antiepilépticos**, se ha descrito con carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina y lamotrigina. La **desmopresina**, utilizada en la diabetes insípida y en la enuresis nocturna, se ha asociado a un riesgo de hiponatremia, sobre todo en caso de sobredosis o de uso inadecuado, y por una ingesta concomitante elevada de líquidos. Entre los **antineoplásicos**, la vincristina y la ciclofosfamida, son los implicados con mayor frecuencia. Otros medicamentos más raramente asociados son los antidepresivos imipramínicos, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, IECA y AINE, entre otros.

## ■ Medidas a tomar

A la hora de tratar una hiponatremia, hay que tener en cuenta su gravedad y duración. En casos graves es necesaria una corrección más rápida de la hiponatremia, mientras que en casos de instauración progresiva la corrección debe ser más gradual. Además, hay que tratar la enfermedad subyacente y retirar el fármaco en caso de que éste sea la causa.

## ■ Notificaciones recibidas

En 2008 el sistema australiano de farmacovigilancia publicó una recopilación de las notificaciones de hiponatremia asociada a algún medicamento recibidas desde 2005.<sup>4</sup> De 307 casos de hiponatremia y/o SIADH, en 227 casos había un único fármaco implicado (en 126 un diurético y en 78 un antidepresivo) y en 80 había más de uno (la mayoría la combinación de un diurético con un IECA o un ISRS). Del total de los casos notificados, 111 se consideraron graves. En un 66% de los casos eran pacientes mayores de 70 años y en más del 74% de los casos eran mujeres. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron neurológicas (convulsiones, hipotensión postural, síncope, temblor, alteración de la conciencia o coma, somnolencia, cefalea, ataxia, marcha anormal, alteraciones visuales y edema cerebral), psiquiátricas (confusión, delirio, agitación y alucinaciones) y gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos).

Hasta octubre de 2012, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se recibieron 319 notificaciones de hiponatremia y/o SIADH, un 49% de las cuales fueron identificadas a partir de programas hospitalarios de farmacovigilancia. En un 66,8%

### Fármacos que pueden producir hiponatremia

- **Diuréticos:** sobre todo tiacídicos y similares (como la indapamida), diuréticos de asa, diuréticos ahorradores de potasio.
- **Antidepresivos:** sobre todo ISRS e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, como venlafaxina y duloxetina. Con menor frecuencia los antidepresivos tricíclicos.
- **Análogos de la ADH:** desmopresina.
- **Antiepilépticos:** carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina y lamotrigina. Menos frecuente, el ácido valproico.
- **Hipoglucemiantes sulfamídicos**
- **Antineoplásicos:** ciclofosfamida, vinblastina, vincristina, cisplatino, carboplatino, metotrexate.
- **Antipsicóticos** clásicos y atípicos, probablemente a causa de un SIADH.
- **Inhibidores de la bomba de protones**
- **Antibióticos:** ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, rifabutina.
- **Antiarrítmicos:** amiodarona.
- **Antihipertensivos:** IECA, ARA II, amlodipina.
- **AINE**
- **Broncodilatadores:** teofilina.

los pacientes eran personas de edad avanzada (>65 años) y un 64,3% eran mujeres. Un 90% de los casos fueron graves, 245 de las cuales motivaron un ingreso hospitalario. Del total de 535 medicamentos implicados, los más frecuentemente asociados a hiponatremia y/o SIADH, solos o en combinaciones entre ellos, fueron los diuréticos (40,6%; sobre todo hidroclorotiacida, furosemida y espironolactona), los antidepresivos (21,5%; sobre todo citalopram y paroxetina), los inhibidores del eje renina-angiotensina (11,2%; sobre todo enalapril) y los antiepilépticos (10,7%, sobre todo oxcarbacepina y carbamacepina).

## ■ Conclusión

La hiponatremia es un trastorno electrolítico frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada, y puede ser grave. Las náuseas y vómitos, seguidos de trastornos neurológicos inespecíficos pueden ser

signos clínicos de hiponatremia. Varios fármacos pueden ser la causa por diferentes mecanismos.

Hay que tener en cuenta el riesgo de hiponatremia, sobre todo en los pacientes de edad avanzada y en los tratados con la combinación de fármacos que pueden producirla, sobre todo los diuréticos e ISRS. En estos casos, hay que vigilar la concentración plasmática de sodio de manera periódica.

## Bibliografía

- 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 por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Butl Far-macovigilància Catalunya. 2004;2:1-3. Disponible en <http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/BFVC%20CAST/BFVC%201-04cas.pdf> (Consultado 6 de octubre 2012).
- 4 Drug-induced hyponatraemia. Aust Adv Drug Reactions Bull. 2008;27:19-20. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/hp/aadrb-0810.htm#a3> (consultado 6 de octubre 2012)

# Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS ■

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:  
<http://www20.gencat.cat>

## ■ Ambrisentán ( $\Delta$ Volibris®): nuevas contraindicaciones de uso

El ambrisentán es un antagonista selectivo del receptor de la endotelina A que está aprobado en pacientes con hipertensión pulmonar clase funcional II/III. El pasado 5 de julio la AEMPS informó sobre las nuevas contraindicaciones de uso del ambrisentán en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Recientemente ha sido interrumpido un ensayo clínico que evaluaba su eficacia y seguridad en 492 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. El estudio mostró una tasa superior de ingreso hospitalario por causa respiratoria, de mortalidad, y de disminución de la función pulmonar en pacientes que recibieron ambrisentán en comparación con el grupo placebo.

La AEMPS, de acuerdo con los resultados de la evaluación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, contraindica su uso en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, incluidos aquellos que tengan hipertensión pulmonar, y

se actualizará la ficha técnica y el prospecto del ambrisentán para incorporar esta nueva información de seguridad.

Encontrarán más información en:  
[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: riesgo de tumores y nuevas condiciones y restricciones de uso

El 24 de julio pasado la AEMPS informó sobre los resultados de la evaluación de la relación beneficio-riesgo de la calcitonina en relación con el aumento del riesgo de tumores que ha realizado el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA y de las nuevas restricciones de uso.

El análisis de los datos disponibles mostró un ligero aumento del riesgo de tumores en pacientes que recibieron un tratamiento prolongado con calcitonina sin que se haya asociado ningún tipo de tumor específico. En los ensayos clínicos a largo plazo, el riesgo absoluto en los pacientes tratados con calcitonina intranasal, frente a los que recibieron placebo, osciló entre un 0,7% y un 2,4%. La AEMPS, de acuerdo con los resultados de la revisión del CHMP de la EMA, recomienda que los medicamentos que contengan calcitonina sólo se utilicen en tratamientos de corta duración. Dado que la relación beneficio-riesgo de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis es desfavorable, recomienda la retirada del mercado de los productos que contengan calcitonina pulveriza-

da intranasal y que tengan como única indicación la osteoporosis. Para el resto de indicaciones autorizadas, como la enfermedad de Paget, la prevención de pérdida aguda de masa ósea por la inmovilización prolongada o la hipercalcemia por cáncer, la relación beneficio-riesgo de la calcitonina por vía parenteral se considera favorable, pero se recomienda que el tratamiento sea de corta duración.

Encontrarán más información en:

[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)

## ■ Ondansetrón: riesgo de alargamiento del QT y nuevas contraindicaciones de uso

En una nota informativa de agosto pasado, la AEMPS recuerda que, aunque el riesgo de alargamiento del QT asociado al uso de ondansetrón ya es conocido, en un ensayo clínico reciente se ha observado que en los pacientes que habían recibido una dosis única intravenosa de 32 mg de ondansetrón el intervalo QTcF era de 19,6 mseg (límite superior IC 90%

21,5 mseg), mientras que los que habían recibido una dosis intravenosa única de 8 mg la QTcF era de 5,8 mseg (límite superior IC 90% 7,8 mseg). A raíz de los resultados de este ensayo clínico, la AEMPS contraindica el uso de ondansetrón en pacientes con QT largo congénito y recomienda utilizarlo con precaución en pacientes con factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o de arritmias cardíacas. También recomienda no superar la dosis de 16 mg cuando se administra por vía intravenosa en la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

No hay cambios en las recomendaciones de uso de la vía intravenosa en la prevención de las náuseas y los vómitos del postoperatorio en adultos, en las recomendaciones de uso por vía oral, ni en las indicaciones en pacientes pediátricos. Se actualizarán las fichas técnicas de todos los medicamentos que tengan como principio activo el ondansetrón y se incorporará esta nueva información de seguridad.

Encontrarán más información en:

[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.

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

**Conflicto de interés.** Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

**Subscripciones i bajas:** en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.cat](mailto:farmacovigilancia@gencat.cat)

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

<http://medicaments.gencat.cat>