

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 1 • gener - febrer 2004



Generalitat de Catalunya  
Departament de Sanitat  
i Seguretat Social

Butlletí de  
**Farmacovigilància**  
de Catalunya

- Hiponatrèmia per inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
- Comunicacions de riscos a medicaments notificades per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris

## Hiponatrèmia per inhibidors selectius de la recaptació de serotonina ■

La hiponatrèmia és un efecte indesitjat conegut dels fàrmacs antidepressius, inclosos els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS). Es creu que es deu a una síndrome de secreció inadequada d'hormona antidiürètica (SIADH), la qual es produeix per un augment o una potenciació dels efectes d'aquesta hormona. Es caracteritza per la presència d'hiponatrèmia sense edemes, amb una osmolaritat plasmàtica baixa i amb concentracions altes de sodi en orina.<sup>1</sup>

Aquest efecte indesitjat s'ha descrit en relació amb l'ús de tots els ISRS. En una revisió de 736 casos notificats o publicats d'hiponatrèmia i/o de SIADH associats a l'ús d'ISRS, es va veure que un 75,3% dels casos s'havien atribuït a fluoxetina, un 12,4% a paroxetina, un 11,7% a

sertralina, i un 1,5% a fluvoxamina. El 74% dels pacients tenien més de 64 anys.<sup>2</sup> També s'ha publicat una revisió que descriu 43 casos associats a l'ús de citalopram; 39 dels pacients tenien més de 60 anys.<sup>3</sup>

En un estudi de casos i controls realitzat en una base de dades (PHARMO) que recull informació completa sobre ingressos hospitalaris i prescripcions, i que cobreix una població de 320.000 habitants de 8 ciutats holandeses, es van incloure 203 casos (pacients ingressats entre 1990 i 1998 amb diagnòstic d'hiponatrèmia o SIADH), i es van aparellar per edat i sexe amb 608 controls comunitaris. En comparació amb els pacients que no rebien cap tractament antidepressiu, el risc d'hiponatrèmia entre els usuaris de qualsevol antidepressiu era de més del doble (OR=2,75, IC 95% 1,18-6,45). Entre els usuaris d'antidepressius amb acció sobre el sistema serotoninèrgic l'OR va ser de 3,96 (IC 95% 1,33-11,83). Val a dir que els autors d'aquest estudi van incloure en aquest grup els ISRS i també altres antidepressius amb acció serotoninèrgica (clomipramina i venlafaxina). Segons aquest estudi, el 0,5% dels ingressos per hiponatrèmia en pacients exposats a aquests antidepressius serien atribuïbles a aquesta exposició. No

es va trobar risc associat a l'ús d'antidepressius no serotoninèrgics (OR=1,87, IC 95% 0,56-6,24). Atès el baix nombre de pacients exposats a cadascun dels medicaments, no es van poder calcular riscos individuals per a cada ISRS.<sup>4</sup>

Un altre estudi de casos i controls va avaluar el risc d'hiponatrèmia associat a ISRS. Entre els pacients controlats en un centre de salut mental i sotmesos a tractament amb antidepressius s'hi van identificar 29 casos d'hiponatrèmia i 78 controls. Es va estimar que el risc d'hiponatrèmia era gairebé 4 vegades superior en els pacients tractats amb ISRS que en els tractats amb altres antidepressius (OR=3,9, IC 95% 1,2-13,1). D'altra banda, en pacients de més de 64 anys el risc era 6 vegades superior que en els més joves (OR=6,3, IC 95% 1,0-41,0). Una anàlisi d'interaccions va revelar que l'ús simultani d'ISRS i diürètics tenia un efecte additiu, amb un OR=8,4 (IC 95% 2,1-34), efecte que s'incrementa encara més en els pacients de més de 64 anys (OR=148, IC 95% 5,4-4145). Només es va estimar el risc individual de la paroxetina, atès que de 22 casos exposats a ISRS, 21 ho estaven a aquest medicament. Per a aquest antidepressiu es va trobar un OR=5,1 (IC 95% 1,5-17,2).<sup>5</sup>

El temps mitjà d'aparició de la reacció des de l'inici del tractament és de 13 dies, però pot anar des de 3 fins a 120 dies.<sup>2,6</sup> Amb la retirada de l'antidepressiu els pacients milloren en 2-30 dies.<sup>2,3</sup> S'han descrit casos de reaparició de la reacció adversa en reexposar al pacient al mateix o a un altre ISRS.<sup>7,8</sup>

El mecanisme de producció d'aquesta reacció adversa és desconegut.<sup>8</sup> Dades procedents d'estudis en animals de laboratori suggereixen un paper de la serotonina en la síntesi i l'alliberament d'hormona antidiürètica, per la qual cosa s'ha proposat que l'estimulació serotoninèrgica induïda pels ISRS podria contribuir a un increment en l'alliberament d'aquesta hormona.<sup>3</sup>

L'edat avançada es considera un factor de risc. En aquests pacients poden estar alterades la capacitat de dilució i de concentració del ronyó, la regulació de l'alliberament d'hormona antidiürètica, o la seva acció sobre el ronyó. També s'ha vist que hi pot haver un increment de l'alliberament d'hormona antidiürètica en resposta a canvis de l'osmolaritat. Aquestes situacions afavoririen

la presentació de la reacció adversa.<sup>3,8,9</sup> La taxa d'incidència anual d'hiponatrèmia induïda per ISRS en pacients de més de 64 anys s'ha estimat en 4,7/1.000 pacients exposats.<sup>6</sup>

Atès que la majoria dels casos es produeixen durant el primer mes de tractament, alguns autors han suggerit que, almenys en pacients grans, podria ser útil monitoritzar les concentracions de sodi plasmàtic durant les primeres setmanes.<sup>3,5</sup> Altres no hi estan d'acord, atesa la baixa incidència d'aquesta reacció adversa.<sup>6</sup>

El consum d'aquests medicaments a Catalunya s'ha anat incrementant durant els últims anys. En xifres globals i considerant en conjunt els 5 principis actius, en el període 1998 a 2003 el consum es va duplicar, tot i que l'increment va ser molt variable per a cada principi actiu. L'ISRS més consumit durant l'any 2003 va ser la paroxetina, seguida de la fluoxetina, la sertralina i el citalopram. El consum d'aquest últim s'ha multiplicat per 4,7 des de l'any 1998. La fluvoxamina és la menys consumida, el seu consum es manté estable i és entre 10 i 15 vegades inferior al dels altres ISRS.

Fins al desembre de 2003, al Centre de Farmacovigilància de Catalunya s'han rebut 3 notificacions espontànies d'hiponatrèmia i/o SIADH per fluoxetina, 3 per citalopram, 2 per paroxetina, i una per sertralina. No se n'ha rebut cap per fluvoxamina.

## Conclusió

Els antidepressius ISRS s'han d'incloure en el diagnòstic diferencial de la hiponatrèmia. Atès el seu elevat consum, cal tenir en compte la possibilitat d'aquest efecte indesitjat especialment en els pacients d'edat avançada, sobretot si també reben diürètics, i en aquells casos en què hi ha una estreta relació temporal entre l'inici del tractament amb un ISRS i la presentació de la hiponatrèmia. Davant la sospita s'han de descartar altres possibles causes d'hiponatrèmia, però cal notificar el cas al Centre de Farmacovigilància.

**ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES QUE CONTENEN FLUOXETINA:** Adofen<sup>®</sup>, Astrin<sup>®</sup>, Lecimar<sup>®</sup>, Luramon<sup>®</sup>, Nodepe<sup>®</sup>, Prozac<sup>®</sup>, Reneuron<sup>®</sup>, Zaxetina<sup>®</sup>, i especialitats genèriques.

**ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES QUE CONTENEN PAROXETINA:** Casbol<sup>®</sup>, Frosinor<sup>®</sup>, Motivan<sup>®</sup>, Seroxat<sup>®</sup>, i especialitats genèriques.

**ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES QUE CONTENEN SERTRALINA:** Aremis<sup>®</sup>, Besitran<sup>®</sup>, i especialitats genèriques.

**ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES QUE CONTENEN FLUVOXAMINA:** Dumirox<sup>®</sup>, i especialitats genèriques.

**ESPECIALITATS FARMACÈUTIQUES QUE CONTENEN CITALOPRAM:** Genprol<sup>®</sup>, Prisdal<sup>®</sup>, Seropram<sup>®</sup>, i especialitats genèriques.

## Bibliografia

- 1 Anònim. Secreció inadequada d'hormona antidiürètica produïda per fàrmacs. *Butll Groc* 1999; 12: 14-5.
- 2 Liu B, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 519-27.
- 3 Fisher A, Davis M, Croft-Baker J, Purcell P, McLean A. Citalopram-induced severe hyponatraemia with coma and seizure: case report with literature and spontaneous reports review. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 179-87.
- 4 Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, Egberts AC. Serotonergic antidepressants associated with an increased risk for hyponatraemia in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 143-8.
- 5 Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW, van den Akker VG, Hodiament PP, Goldschmidt HM, et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 363-9.
- 6 Wilkinson TJ, Begg EJ, Winter AC, Sainsbury R. Incidence and risk factors for hyponatraemia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47: 211-7.
- 7 Arinzon ZH, Lehman YA, Fidelman ZG, Krasnyansky II. Delayed recurrent SIADH associated with ISRS. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1175-7.
- 8 Madhusoodanan S, Bogunovic OJ, Moise D, Brenner R, Markowitz S, Sotelo J. Hyponatraemia associated with psychotropic medications: a review of the literature and spontaneous reports. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 2002; 21: 17-29.
- 9 Corrington KA, Gatlin CC, Fields KB. A case of SSRI-induced hyponatremia. *J Am Board Fam Pract* 2002; 15: 63-5.

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

Podeu trobar els textos complets d'aquestes comunicacions a l'adreça <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/farmacia/comrismed.htm>

### Tractament hormonal substitutiu: restricció de les indicacions

El passat 23 de gener, l'AEMPS va emetre una nota en la qual s'informava de noves recomanacions en relació amb el tractament hormonal substitutiu (THS) en la menopausa, arran de la publicació dels estudis *Women's Health Initiative Trial* (WHI) i *Million Women Study* (MWS). Aquestes recomanacions afecten a tots els productes de THS, és a dir, els que contenen estrògens sols, estrògens i progestàgens combinats, i també tibolona, i segueixen les emeses pel Comitè d'Especialitats Farmacèutiques de l'Agència Europea d'Avaluació de Medicaments.

S'ha confirmat un increment del risc de càncer de mama associat al tractament combinat amb estrògens i

progestàgens, als estrògens en monoteràpia, i a la tibolona, i que depèn de la durada del tractament. Pel que fa al càncer d'endometri, s'ha observat que els estrògens en monoteràpia n'incrementen el risc, i que el tractament combinat amb estrògens i progestàgens el disminueix; no hi ha dades sobre el risc associat a l'ús de tibolona.

D'altra banda, no sols no s'ha demostrat cap benefici sobre la prevenció de la cardiopatia isquèmica, sinó que augmenta el risc d'IAM, de tromboembolisme venós i d'AVC isquèmic. A més, el THS no ha mostrat un efecte beneficiós sobre la capacitat cognitiva i la teràpia combinada podria incrementar el risc de demència.

Aquests riscos han motivat la restricció de les indicacions del THS. Per a la prevenció de les fractures associades a l'osteoporosi, la relació benefici/risc del THS es considera desfavorable. No obstant, es manté com una opció terapèutica en aquesta indicació, però només en dones postmenopàusiques amb un risc elevat de fractures en les quals o bé no estan indicats altres tractaments alternatius, o bé no responen o no els toleren. Pel que fa al tractament dels símptomes climatèrics que afecten greument la qualitat de vida, el benefici que ofereix el THS supera els riscos sempre que es mantingui durant un període curt i a les dosis més baixes possibles.

Trobareu més informació a [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont\\_THS\\_restriccion-enero04.htm](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_THS_restriccion-enero04.htm)

## Us resulta d'interès el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Trobareu una **enquesta** sobre el Butlletí a l'adreça  
<http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/butfarma.htm>  
Les vostres respostes ens ajudaran a adequar millor el seu contingut a les vostres necessitats o interessos.

**També podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic**  
[farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@ics.scs.es](mailto:farmacovigilancia@ics.scs.es)

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