

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 1 • enero - febrero 2004



Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

- Hiponatremia por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Hiponatremia por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ■

La hiponatremia es un efecto adverso conocido de los fármacos antidepressivos, incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Se cree que se debe a un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH), que se produce por un aumento o una potenciación de los efectos de esta hormona. Se caracteriza por la presencia de hiponatremia sin edemas, con una osmolaridad plasmática baja y con concentraciones altas de sodio en orina.¹

Este efecto adverso se ha descrito en relación con el uso de todos los ISRS. En una revisión de 736 casos notificados o publicados de hiponatremia y/o de SIADH asociados al uso de ISRS, se vio que un 75,3% de los casos se habían atribuido a fluoxetina, un 12,4% a paroxetina, un

11,7% a sertralina, y un 1,5% a fluvoxamina. El 74% de los pacientes tenían más de 64 años.² También se ha publicado una revisión que describe 43 casos asociados al uso de citalopram; 39 de los pacientes tenían más de 60 años.³

En un estudio de casos y controles realizado en una base de datos (PHARMO) que recoge información completa sobre ingresos hospitalarios y prescripciones, y que cubre una población de 320.000 habitantes de 8 ciudades holandesas, se incluyeron 203 casos (pacientes ingresados entre 1990 y 1998 con diagnóstico de hiponatremia o SIADH), y se aparearon por edad y sexo con 608 controles comunitarios. En comparación con los pacientes que no recibían ningún tratamiento antidepressivo, el riesgo de hiponatremia entre los usuarios de cualquier antidepressivo era de más del doble (OR=2,75, IC 95% 1,18-6,45). Entre los usuarios de antidepressivos con acción sobre el sistema serotoninérgico el OR fue de 3,96 (IC 95% 1,33-11,83). Cabe destacar que los autores de este estudio incluyeron en este grupo los ISRS y también otros antidepressivos con acción serotoninérgica (clomipramina y venlafaxina). Según este estudio, el 0,5% de los ingresos por hiponatremia en pacientes expuestos a es-

tos antidepresivos serían atribuibles a esta exposición. No se halló riesgo asociado al uso de antidepresivos no serotoninérgicos (OR=1,87, IC 95% 0,56-6,24). Dado el bajo número de pacientes expuestos a cada uno de los medicamentos, no se pudieron calcular riesgos individuales para cada ISRS.⁴

Otro estudio de casos y controles evaluó el riesgo de hiponatremia asociado a ISRS. Entre los pacientes controlados en un centro de salud mental y sometidos a tratamiento con antidepresivos se identificaron 29 casos de hiponatremia y 78 controles. Se estimó que el riesgo de hiponatremia era casi 4 veces superior en los pacientes tratados con ISRS que en los tratados con otros antidepresivos (OR=3,9, IC 95% 1,2-13,1). Por otro lado, en pacientes mayores de 64 años el riesgo era 6 veces superior que en los más jóvenes (OR=6,3, IC 95% 1,0-41,0). Un análisis de interacciones reveló que el uso simultáneo de ISRS y diuréticos tenía un efecto aditivo, con un OR=8,4 (IC 95% 2,1-34), efecto que se incrementa todavía más en los pacientes mayores de 64 años (OR=148, IC 95% 5,4-4145). Sólo se estimó el riesgo individual de la paroxetina, dado que de 22 casos expuestos a ISRS, 21 lo estaban a este medicamento. Para este antidepresivo se encontró un OR=5,1 (IC 95% 1,5-17,2).⁵

El tiempo medio de aparición de la reacción desde el inicio del tratamiento es de 13 días, pero puede ir desde 3 hasta 120 días.^{2,6} Con la retirada del antidepresivo los pacientes mejoran en 2-30 días.^{2,3} Se han descrito casos de reaparición de la reacción adversa al reexponer al paciente al mismo o a otro ISRS.^{7,8}

El mecanismo de producción de esta reacción adversa es desconocido.⁸ Datos procedentes de estudios en animales de laboratorio sugieren un papel de la serotonina en la síntesis y la liberación de hormona antidiurética, por lo que se ha propuesto que la estimulación serotoninérgica inducida por los ISRS podría contribuir a un incremento en la liberación de esta hormona.³

La edad avanzada se considera un factor de riesgo. En estos pacientes puede estar alterada la capacidad de dilución y de concentración del riñón, la regulación de la liberación de hormona antidiurética, o su acción sobre el riñón. También se ha visto que puede haber un incremento de la liberación de hormona antidiurética en respues-

ta a cambios de la osmolaridad. Estas situaciones favorecerían la presentación de la reacción adversa.^{3,8,9} La tasa de incidencia anual de hiponatremia inducida por ISRS en pacientes mayores de 64 años se ha estimado en 4,7/1.000 pacientes expuestos.⁶

Dado que la mayoría de los casos se producen durante el primer mes de tratamiento, algunos autores han sugerido que, por lo menos en pacientes de edad avanzada, podría ser útil monitorizar las concentraciones de sodio plasmático durante las primeras semanas.^{3,5} Otros no están de acuerdo, dada la baja incidencia de esta reacción adversa.⁶

El consumo de estos medicamentos en Cataluña se ha ido incrementando durante los últimos años. En cifras globales y considerando en conjunto los 5 principios activos, en el período 1998 a 2003 el consumo se duplicó, aunque el incremento fue muy variable para cada principio activo. El ISRS más consumido durante el año 2003 fue la paroxetina, seguida de la fluoxetina, la sertralina y el citalopram. El consumo de este último se ha multiplicado por 4,7 desde el año 1998. La fluvoxamina es la menos consumida, su consumo se mantiene estable y es entre 10 y 15 veces inferior al de los demás ISRS.

Hasta diciembre de 2003, en el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña se han recibido 3 notificaciones espontáneas de hiponatremia y/o SIADH por fluoxetina, 3 por citalopram, 2 por paroxetina, y una por sertralina. No se ha recibido ninguna para fluvoxamina.

Conclusión

Los antidepresivos ISRS se deben incluir en el diagnóstico diferencial de la hiponatremia. Dado su elevado consumo, hay que tener en cuenta la posibilidad de este efecto indeseado especialmente en los pacientes de edad avanzada, sobre todo si también reciben diuréticos, y en aquellos casos en los que hay una estrecha relación temporal entre el inicio del tratamiento con un ISRS y la presentación de la hiponatremia. Ante la sospecha se deben descartar otras posibles causas de hiponatremia, pero hay que notificar el caso al Centro de Farmacovigilancia.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN FLUOXETINA: Adofen[®], Astrin[®], Lecimar[®], Luramon[®], Nodepe[®], Prozac[®], Reneuron[®], Zaxetina[®], y especialidades genéricas.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN PAROXETINA: Casbol[®], Frosinor[®], Motivan[®], Seroxat[®], y especialidades genéricas.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN SERTRALINA: Aremis[®], Besitran[®], y especialidades genéricas.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN FLUVOXAMINA: Dumirox[®], y especialidades genéricas.

ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS QUE CONTIENEN CITALOPRAM: Genprol[®], Prisdal[®], Seropram[®], y especialidades genéricas.

Bibliografía

- 1 Anónimo. Secreción inadecuada de hormona antidiurética producida por fármacos. *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.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Podéis encontrar los textos completos de estas comunicaciones en la dirección <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/dir88/doc4892.html>

Tratamiento hormonal sustitutivo: restricción de las indicaciones

El pasado 23 de enero, la AEMPS emitió una nota en la que se informaba de nuevas recomendaciones en relación con el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) en la menopausia, a raíz de la publicación de los estudios *Women's Health Initiative Trial* (WHI) y *Million Women Study* (MWS). Estas recomendaciones afectan a todos los productos de THS, es decir, los que contienen estrógenos solos, estrógenos y progestágenos combinados, y también tibolona, y siguen las emitidas por el Comité de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

Se ha confirmado un incremento del riesgo de cáncer de mama asociado al tratamiento combinado con

estrógenos y progestágenos, a los estrógenos en monoterapia, y a la tibolona, y que depende de la duración del tratamiento. En cuanto al cáncer de endometrio, se ha observado que los estrógenos en monoterapia incrementan el riesgo, y que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos lo disminuye; no hay datos sobre el riesgo asociado al uso de tibolona.

Por otro lado, no sólo no se ha demostrado ningún beneficio sobre la prevención de la cardiopatía isquémica, sino que aumenta el riesgo de IAM, de tromboembolismo venoso y de AVC isquémico. Además, el THS no ha mostrado un efecto beneficioso sobre la capacidad cognitiva y la terapia combinada podría incrementar el riesgo de demencia.

Estos riesgos han motivado la restricción de las indicaciones del THS. Para la prevención de las fracturas asociadas a la osteoporosis, la relación beneficio/riesgo del THS se considera desfavorable. No obstante, se mantiene como una opción terapéutica en esta indicación, pero sólo en mujeres postmenopáusicas con un riesgo elevado de fracturas en las cuales o bien no están indicados otros tratamientos alternativos, o bien no responden o no los toleran. En cuanto al tratamiento de los síntomas climatéricos que afectan gravemente la calidad de vida, el beneficio que ofrece el THS supera los riesgos siempre que se mantenga durante un período corto y a las dosis más bajas posibles.

Encontraréis más información en http://www.agedmed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2004/cont_THS_restriccion-eneroo4.htm

¿Os resulta de interés el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Encontraréis una **encuesta** sobre el Butlletí en la dirección <http://www.gencat.net/sanitat/depsan/units/sanitat/html/es/dir107/doc5239.html>
Vuestras respuestas nos ayudarán a adecuar mejor su contenido a vuestras necesidades o intereses.

También podéis enviar vuestros comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.net

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del Butlletí abierta a los lectores.

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

Comité editorial María Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M^a José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

Subscripciones: 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, o bien en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@ics.scs.es

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