

1. HIPONATREMIA POR MEDICAMENTOS

2. NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

1. Hiponatremia por medicamentos

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio (natremia) inferior a 135 mmol/l, es el trastorno electrolítico más frecuente, en condiciones normales las concentraciones de sodio plasmático se mantienen dentro del estrecho margen de 135 a 145 mmol/l. Los síntomas clínicos de la hiponatremia pueden aparecer cuando los valores descienden de 130 mmol/l y se considera un cuadro grave de hiponatremia con cifras inferiores a 125 mmol/l. La concentración plasmática de sodio está determinada principalmente por el contenido plasmático de agua y éste a su vez depende de la ingesta acuosa, las pérdidas insensibles y de la dilución urinaria, siendo este último el factor más determinante, el cual se encuentra regulado a su vez por la acción de la Hormona Antidiurética o vasopresina (ADH), cuya acción consiste en incrementar la reabsorción de agua en los túbulos colectores de la nefrona, concentrando la orina; su secreción se suprime en estados de hipoosmolaridad plasmática y volemia adecuada.

En la práctica clínica la forma más frecuente de hiponatremia es aquella en la que existe un exceso de agua en relación con los depósitos de sodio y en la mayoría de los casos se debe a un déficit en la eliminación renal de agua, se trata de la Hiponatremia hipotónica (o dilucional), estas situaciones de alteración en la eliminación renal de agua se clasifican, según el estado del volumen extracelular de la siguiente manera:

- Hiponatremia hipovolémica: el volumen extracelular se encuentra reducido y existe pérdida de sodio que puede tener origen renal o extrarrenal. Se asocia a síntomas de deshidratación y disminución del volumen circulante e inducen el estímulo de la sed y la secreción de la ADH. Puede deberse a grandes pérdidas gastrointestinales, sudoración excesiva, nefropatías intersticiales con pérdida de sal, déficit de mineralocorticoides, diuréticos (tiazídicos)...
- Hiponatremia hipervolémica: existe retención acuosa con un volumen extracelular aumentado pero con disminución del volumen circulante efectivo (el agua retenida excede el sodio retenido). Se caracteriza por la aparición de edemas y se asocia a insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico e insuficiencia renal.
- Hiponatremia euvolémica: el volumen extracelular es normal, no hay deshidratación ni edemas; puede deberse a alteraciones endocrinas como el hipotiroidismo o el déficit de glucocorticoides, aunque las causas más comunes son el "Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética" (SIADH) y los medicamentos.

SIADH es un síndrome producido por un aumento en la secreción de la ADH o por una potenciación de los efectos de la misma. La ADH se encarga de la retención de líquido (no de sodio) a nivel renal, originando un cuadro de hiponatremia sin alteración del líquido extracelular ni del volumen arterial circulante eficaz. Es la causa más común de hiponatremia y generalmente es secundario a medicamentos.

Se debe sospechar de SIADH en pacientes con:

- Hiponatremia (Na <135 mmol/l)
- Orina concentrada (osmolaridad >300 mOsm/Kg.)
- Osmolaridad plasmática baja (< 280 mOsm/Kg, y en cualquier caso menor que la urinaria)
- Ausencia de depleción de volumen, edemas, hipotensión ortostática, deshidratación, fallo cardiaco o cirrosis y con función renal, suprarrenal o tiroidea normales.

Causas del SIADH

Medicamentos
Tumores con la producción ectópica de hormonas
Carcinoma de pulmón de células pequeñas y otros
Carcinoma pancreático y duodenal
Tumores malignos de cabeza y cuello
Mesotelioma
Linfoma
Trastornos del sistema nervioso central
Tumores cerebrales
Hemorragia intracerebral o ictus
Presión intracraneal
Hidrocefalo
Síndrome de Guillain-Barré
Esclerosis múltiple
Enfermedad pulmonar
Neumonía y otras infecciones
Asma
Pneumotorax
Miscelánea
Cirugía abdominal o torácica mayor
Cirugía pituitaria
Dolor posoperatorio
VIH/SIDA
Ejercicio extremo
Hereditario

El cuadro clínico de una hiponatremia va a depender de la intensidad de la misma y de la rapidez con la que disminuya la concentración plasmática de sodio; en muchos casos los pacientes permanecen asintomáticos o presentan síntomas inespecíficos, evolucionando a síntomas neurológicos más graves y específicos a medida que disminuye la concentración de sodio. La sintomatología se debe a que la disminución de la concentración de sodio plasmático origina un gradiente osmótico en el tejido cerebral que hace que entre agua en las células, aumentando el volumen intracelular y provocando edema tisular, incremento de la presión intracraneal y síntomas neurológicos.

Síntomas

Aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos.
Sistema Nervioso Periférico: calambres musculares, alteraciones visuales.
Sistema Nervioso Central: cefalea, letargia, convulsiones, coma.

Los casos agudos de hiponatremia comienzan con síntomas gastrointestinales, normalmente acompañados de calambres musculares y alteraciones visuales, la gravedad del cuadro aumenta a medida que disminuyen los niveles de sodio, hasta la aparición de edema cerebral. En el caso de hiponatremia crónica el cuadro clínico es más leve para los mismos niveles de sodio que en episodios agudos, aunque su mayor expresión es también el edema cerebral. En el caso de hiponatremias intensas y de rápida instauración (48 h) la sintomatología suele ser mucho más grave, pudiéndose presentar convulsiones, coma, daño cerebral permanente, parada respiratoria, herniación cerebral y muerte.

Tabla 1. Síntomas de la hiponatremia en función de las concentraciones plasmáticas de sodio (Na).

[Na]plasmático (mmol/l)	Gravedad	Síntomas
130-135	Leve	Asintomática
125-130	Moderada	Náuseas y malestar general
<125	Grave	Cefalea, letargia y desorientación

A la hora de tratar una hiponatremia hay que tener en cuenta la intensidad y duración de la misma, así como los síntomas y la presencia o ausencia de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas. El tratamiento inicial, en casos leves con pocos síntomas, tiene como objetivo el reducir poco a poco el agua corporal y para ello se lleva a cabo una restricción en la ingesta de líquidos. Ante un cuadro más intenso y con síntomas neurológicos en los que se requiere una corrección más rápida de la hiponatremia la restricción de líquidos se acompaña de la administración de suero salino hipertónico junto con dosis pequeñas de diuréticos del asa (Ej: furosemida). En los casos más graves se puede administrar urea al 10-30% lo que provocará una diuresis osmótica. Para tratamientos prolongados se puede administrar fármacos que inhiben la acción de la ADH a nivel renal (democlociclina, litio), aunque por sus efectos secundarios se suele preferir administrar diuréticos y cloruro sódico.

Es importante tener en cuenta que un tratamiento inadecuado

de la hiponatremia puede contribuir a una mayor morbi y mortalidad. Si nos encontramos ante una hiponatremia crónica y esta es corregida con excesiva rapidez puede aparecer en el paciente una mielinosis pontina central, se trata de un síndrome neurológico agudo que pone en peligro la vida del paciente y se presenta tras la corrección de la hiponatremia y de la mejoría de los síntomas; esta patología se asocia con distarria, disfagia y cuádrupleja flácida, puede cursar con temblor y ataxia y asociarse con trastornos del movimiento.

Por otra parte, además de corregir los niveles séricos de sodio el tratamiento de una hiponatremia va a requerir el tratamiento de la causa subyacente y en el caso de hiponatremias debidas a medicamentos de la retirada del medicamento sospechoso.

Con frecuencia los casos de hiponatremia y/o SIADH se han asociado a medicamentos, con el incremento de la edad poblacional y el número de pacientes polimedicados la prevalencia de casos de hiponatremia inducida por medicamentos ha aumentado. En la Tabla 2 se resumen los principales principios activos relacionados con casos de hiponatremia.

Tabla 2. Principales medicamentos asociados a hiponatremia

Diuréticos: particularmente diuréticos tiazídicos, incluyendo combinaciones con IECA y ARA.
Antidepresivos: antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, desipramina, imipramina), ISRS (fluoxetina, citalopram), IMAO (fenelcina, tranilcipromina), venlafaxina.
Antipsicóticos: fenotiazinas (flufenacina, tioridacina), haloperidol.
Antiepilépticos: carbamazepina, oxcarbazepina, ác. valproico, lamotrigina.
Antibióticos: ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, rifabutin.
Antiarrítmicos: amiodarona.
Antihipertensivos: IECA, ARA, amlodipino.
Antineoplásicos: vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, agentes alquilantes, metotrexato
Otros: Inhibidores de la bomba de protones, AINES, oxitocina, análogos de ADH.

ARA: Antagonistas de angiotensina

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

IMAO: Inhibidores de la mono amino oxidasa.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

Para la mayoría de los medicamentos relacionados con casos de hiponatremia la información existente es escasa y el mecanismo por el cual la producen no se conoce exactamente. En los antidepresivos la hiponatremia se asocia al SIADH; la estimulación serotoninérgica inducida por los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos con acción serotoninérgica, estimula la liberación de la ADH.

Se ha estimado que el riesgo de hiponatremia en pacientes tratados con algún antidepresivo es el doble que en los no tratados y este riesgo se cuadruplica en los tratados con antidepresivos de acción serotoninérgica. Otros factores de riesgo serían la edad avanzada, el uso concomitante de diuréticos, sexo femenino y niveles previos de sodio bajos. Al parecer se trata de un efecto de clase de estos antidepresivos, el tiempo medio para la aparición es de 15 días y en la mayoría de los casos aparecen en el primer mes de tratamiento.

Se han descrito también casos de hiponatremia por SIADH asociados al consumo de antipsicóticos, tanto clásicos como atípicos; al parecer este efecto estaría mediado, en el caso de los antipsicóticos atípicos, por la acción de la serotonina sobre receptores centrales 5-HT₂ y 5-HT_{1C} que induciría la liberación de ADH, y sobre la médula renal, aumentando los efectos de la hormona a este nivel. Para los antipsicóticos clásicos el mecanismo de acción que explicaría la estimulación de la liberación de ADH sería el bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos D₂.

Los diuréticos se asocian frecuentemente a hiponatremias graves, especialmente en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o hipovolemia o en ancianos. Los diuréticos más relacionados con hiponatremia son los tiazídicos, que la provocarían a través de varias acciones: inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo distal, alteración de la capacidad de dilución urinaria, estimulación de la secreción de ADH y una depleción intracelular de potasio. Al parecer las mujeres de edad avanzada serían más susceptibles a este efecto.

Los antiepilépticos, carbamazepina y oxcarbazepina, se han asociado también frecuentemente a este trastorno electrolítico, el mecanismo de acción no es bien conocido aunque parece ser el resultado de un incremento en la reabsorción de agua en el túbulo colector, bien por un incremento en la sensibilidad a las acciones de la ADH a este nivel o por una acción directa sobre el túbulo colector. El sexo femenino, el uso concomitante de diuréticos, la edad avanzada y el uso de dosis elevadas pueden favorecer esta reacción.

La desmopresina, análogo de la ADH con mayor actividad antidiurética y mayor duración de acción, puede causar hiponatremia, principalmente en casos de sobredosificación o uso inapropiado, o por una ingesta elevada de líquidos concomitante.

Notificación espontánea.

En 2008 se publicó una revisión llevada a cabo por el comité de farmacovigilancia australiano (Australian Adverse Drug Reactions Committee, ADRAC) sobre notificaciones de hiponatremia por medicamentos recibidas desde el año 2005. De un total de 307 casos de hiponatremia y/o SIADH, en 227 casos se sospechó de un solo medicamento, 126 fueron diuréticos y 78 antidepressivos. En 80 casos existía más de un medicamento sospechoso de causar la reacción adversa, en la mayoría de los casos se encontraba implicado el uso combinado de un diurético (hidroclorotiazida o indapamida) con un IECA o un ISRS; también se detectó algún caso de carbamazepina con antidepressivo, antihipertensivo o diurético. Del total de casos notificados 111 fueron considerados graves y se asociaron a los siguientes medicamentos: hidroclorotiazida, indapamida, carbamazepina, paroxetina, venlafaxina y sertralina.

Los ancianos, por su edad, presentan un factor de riesgo para hiponatremia. El 66% eran pacientes mayores de 70 años y más del 74% de los casos eran mujeres.

La manifestación clínica varía ampliamente pero las alteraciones descritas más frecuentemente 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).

En el Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia se han recibido, hasta noviembre de 2011, un total de 5 notificaciones de hiponatremia, en todos los casos la reacción adversa fue clasificada como grave, los medicamentos sospechosos fueron sertralina, oxcarbamazepina (2 casos), bortezomib y escitalopram. En una revisión de los casos de hiponatremia asociada a medicamentos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los hospitales de la Región de Murcia, se contabilizaron un total de 158 casos entre 2005 y 2010, solo 3 fueron notificados a través del Programa de Notificación Espontánea.

Recordamos a los profesionales sanitarios que ante un cuadro de hiponatremia se debe tener presente los fármacos que toma el paciente como posible causa de la misma, principalmente cuando se trate de pacientes ancianos y polimedcados, máxime cuando mucho de los medicamentos asociados a este trastorno electrolítico presentan un elevado consumo entre esta población. Así mismo, se deben notificar los casos de hiponatremia asociada a medicamentos que detecten en la práctica clínica habitual, ya que se trata de una reacción potencialmente grave.

Referencias

1. *Fisterra, Guías clínicas. Hiponatremia.*
2. *Pedrós C., Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2010; 45 (4): 229-231.*
3. *Managing drug-induced hyponatraemia in adults. Australian Prescriber Vol. 26 No.5 2003.*
4. *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin Vol. 27 No 5, October 2008.*
5. *Severe hyponatraemia-recognition and management. Australian Prescriber 2011; 34: 42-5.*

2. Noticias sobre seguridad de medicamentos.

Citalopram y Escitalopram: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (NI 19/2011 y 23/2011).

Las agencias nacionales de medicamentos de la Unión Europea han llevado a cabo una revisión de los datos de un estudio realizado para valorar el intervalo QT del electrocardiograma en adultos sanos a los que se les administró citalopram o escitalopram, un antidepressivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, y cuyos resultados ponen de manifiesto que tanto citalopram como escitalopram producen un alargamiento dosis dependiente del intervalo QT. Adicionalmente se han evaluado las notificaciones espontáneas recibidas en Europa en las que se identifican casos de prolongación del intervalo QT, así como arritmias ventriculares, incluyendo Torsade de pointes, asociados a citalopram y a escitalopram, principalmente en mujeres, pacientes con hipopotasemia o con antecedentes de prolongación del intervalo QT o patología cardiaca.

En base a los resultados de esta evaluación la AEMPS informa a los profesionales sanitarios:

- La dosis máxima recomendada de citalopram se establece en 40 mg/día y en pacientes ancianos o con disfunción hepática no superar los 20 mg/día. La dosis máxima recomendada de escitalopram en pacientes mayores de 65 años se reduce a 10 mg al día.
- Se contraindica su uso en pacientes con antecedentes de QT alargado o síndrome congénito del segmento QT largo o en caso de administración concomitante de algún medicamento con capacidad de prolongar el intervalo QT.
- Se recomienda precaución en pacientes en los que coexistan otros factores de riesgo de desarrollar Torsade de Pointes.

De acuerdo con esto se recomienda a los profesionales sanitarios reevaluar a los pacientes tratados con dosis de citalopram superiores a las anteriores e iniciar su reducción de forma gradual e informar a los pacientes para que contacten con su médico en caso de experimentar signos y/o síntomas relacionados con la alteración de la frecuencia o el ritmo cardíaco.

Metoclopramida: restricciones de uso en niños y adolescentes (NI 20/2011).

La metoclopramida, una bezamida sustituida utilizada como antiemético y procinético, ha sido sometida a una revisión relativa a estudios farmacocinéticos y datos del perfil de eficacia y seguridad dentro de un procedimiento europeo de evaluación del uso de productos en la población pediátrica. Dicha evaluación ha concluido que el aclaramiento de metoclopramida en recién nacidos se encuentra disminuida por lo que la eliminación del fármaco es más lenta en esta población y por tanto el riesgo de reacciones extrapiramidales es mayor en niños menores de 1 año en comparación con la población entre 1 y 18 años, y a su vez en este grupo de población el riesgo es mayor que en los adultos. Las reacciones extrapiramidales son una reacción adversa bien conocida de este medicamento, asociadas principalmente al uso de dosis altas, particularmente en niños y adultos jóvenes, y pueden incluir distonía aguda y discinesia, síndrome de parkinson y acatisia, particularmente en niños y adultos jóvenes. En base a estas conclusiones se han adoptado las siguientes medidas:

- Se contraindica el uso de metoclopramida en menores de 1 año.
- No se recomienda su uso en niños y adolescentes entre 1 y 18 años (los datos de seguridad para este grupo de población siguen en revisión.)

Dabigatrán (Δ Pradaxa[®]) y riesgo de hemorragia: nuevas recomendaciones de vigilancia de la función renal.

Dabigatrán es un anticoagulante oral, inhibidor de trombina. La aparición de episodios hemorrágicos asociados al uso de dabigatrán es una posible reacción adversa conocida y frecuente, siendo la insuficiencia renal un factor de riesgo para la aparición de episodios hemorrágicos, estando su uso contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave. Otros factores que incrementan el riesgo de hemorragia serían: edad >75 años, insuficiencia renal moderada, bajo peso corporal, interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, y otras patologías con riesgo hemorrágico. Tras la notificación en Japón de varios casos mortales de hemorragias en pacientes de edad avanzada y algunos de ellos con insuficiencia renal grave, tratados con dabigatrán, se ha llevado a cabo una revisión en Europa de la información disponible sobre los casos de hemorragias notificados, y en consecuencia, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha recomendado modificar la ficha técnica de este medicamento con objeto de intensificar las precauciones relativas al control de la función renal a fin de minimizar riesgos, incluyendo las siguientes recomendaciones:

- Evaluar la función renal del paciente antes de iniciar el tratamiento y excluir a aquellos con insuficiencia renal grave (Aclaramiento de creatinina, ACr<30 ml/min.)
- Evaluar la función renal cuando se sospeche que esta podría disminuir o deteriorarse (hipovolemia, deshidratación, usos concomitante de determinados medicamentos...)
- Evaluar la función renal, al menos una vez al año, en pacientes mayores de 75 años o con insuficiencia renal leve o moderada.

La AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios seguir estrictamente estas recomendaciones y valorar otros factores de riesgo de hemorragia, seguir las precauciones de empleo y vigilar las posibles interacciones farmacológicas.

Si desea recibir este boletín en formato electrónico comuníquelo a ciemps@listas.carm.es, indicando su correo electrónico, profesión y ámbito de trabajo. Puede descargarlo también en www.murciasalud.es/ciemps.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: c/Pinares nº6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciemps>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas.
DL. MU-1834-1993 ISSN:1135-2647