

UVa



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

**HIPONATREMIA ASOCIADA A
FÁRMACOS
ESTUDIO EN LA BASE DE DATOS DEL
SISTEMA ESPAÑOL DE
FARMACOVIGILANCIA**

Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina. Curso 2021/2022

Autora: Lucía Estévez Asensio

Tutora: María Sáinz Gil.

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
1.Introducción.....	2
2.Objetivos.....	4
3.Materiales y métodos.....	4
3.1- Tipo de estudio.....	4
3.2- Población de estudio. Criterios de inclusión/exclusión.....	5
3.3- Análisis de datos.....	5
4.Resultados.....	6
4.1- Evolución anual del número de notificaciones de hiponatremia.....	6
4.2- Características de los casos notificados.....	7
4.3- Procedencia de las notificaciones.....	9
4.4- Fármacos implicados.....	10
4.5- Periodos de latencia hasta la aparición de la reacción adversa.....	12
4.6- Medidas adoptadas.....	12
5.Discusión.....	13
6.Limitaciones del estudio.....	15
7.Conclusiones.....	16
8. Bibliografía.....	16
ANEXOS.....	20

RESUMEN

Introducción. La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente y constituye un factor de riesgo de mortalidad. Los fármacos son una causa frecuente de hiponatremia, bien de forma directa o bien como resultado de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La farmacovigilancia permite conocer los riesgos asociados a la utilización de medicamentos una vez comercializados.

Objetivo. Conocer los fármacos y grupos farmacológicos más implicados en los casos de hiponatremia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Material y método. Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiponatremia asociada a fármacos notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) en el periodo comprendido entre el 01/01/2016 y el 13/12/2020. Para la identificación de señales se realizó una búsqueda en las fichas técnicas.

Resultados. La hiponatremia supuso el 0,6% del total de notificaciones al SEFV-H. La mediana de edad fue de 77 años, siendo el 63,7% mujeres. El 93% de los casos fueron graves. Los grupos farmacológicos notificados con mayor frecuencia fueron diuréticos (30,2%), antidepresivos (13,1%) y agentes activos sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (12,6%).

Conclusiones. El número de notificaciones de hiponatremia asociada a fármacos se ha duplicado entre los años 2017-2020. La práctica totalidad de los casos notificados son graves. La hidroclorotiazida es el fármaco que más notificaciones acumula en nuestro entorno. Se identifica la asociación entre la pregabalina y la hiponatremia/SIADH como una posible señal que debería ser estudiada en más profundidad.

Palabras clave: hiponatremia, SIADH, farmacovigilancia, FEDRA, reacción adversa medicamentosa, diuréticos, pregabalina.

1. INTRODUCCIÓN

La hiponatremia, definida como una concentración plasmática de sodio inferior a 135mEq/L, constituye el trastorno hidroelectrolítico más frecuente en la población [1]. Clínicamente se traduce en una serie de manifestaciones neurológicas resultantes de la producción de edema cerebral, cuya gravedad no solo depende de los niveles de sodio sino también del tiempo de instauración. Así, si es aguda (instauración <48 horas) los síntomas varían desde cefalea y náuseas en casos leves, hasta desorientación, herniación cerebral, coma y la muerte del individuo [2]. Por otra parte, si el defecto se produce gradualmente (>48 horas), el organismo pone en marcha una adaptación cerebral frente al edema que hace que la clínica sea sutil. Sin embargo, se ha demostrado que, aun siendo aparentemente asintomática, tiene un efecto negativo sobre la función cognitiva y la estabilidad de la marcha, constituyendo un factor de riesgo de osteoporosis, caídas, fracturas y mortalidad hospitalaria [3][4] incluso cuando el déficit de sodio es moderado. Además, una corrección excesivamente rápida de la natremia en esos casos puede causar un síndrome de desmielinización osmótica potencialmente mortal [5].

Atendiendo al estado del volumen extracelular (VEC), podemos clasificar la hiponatremia en tres tipos (hipovolémica, euvolémica e hipervolémica) de etiología y manejo diferenciados. La hiponatremia hipovolémica se produce por un déficit de sodio superior al de agua. La causa puede ser extrarrenal, por pérdidas gastrointestinales o secuestros en el tercer espacio; o renal, cuando existen condiciones de aumento de la natriuria (>20 mEq/L), como la enfermedad de Addison o el uso de diuréticos. En contraposición, la hiponatremia hipervolémica resulta de una ganancia de agua superior a la de sodio característica de pacientes con cirrosis, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal o embarazadas. Por último, la hiponatremia euvolémica es debida a una retención primaria de agua y no de sodio en la que típicamente no hay edemas. Es el caso de alteraciones endocrinas como el hipotiroidismo o el déficit de glucocorticoides, aunque la causa más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) [1][6]. El SIADH, descrito por primera vez por Bartter y Schwartz, es un trastorno causado por una producción anormalmente elevada de ADH en ausencia de estímulos osmóticos que lo justifiquen, siendo por tanto un diagnóstico de exclusión. Además de por diversas condiciones patológicas, es causado por multitud de fármacos que, bien por estimulación de la secreción de ADH, o bien por aumentar la sensibilidad renal a dicha hormona, pueden inducir hiponatremia [7].

Como se expone previamente, la hiponatremia forma parte de las reacciones adversas de numerosos medicamentos. Para algunos esta asociación está ampliamente documentada, como es el caso de algunos antiepilépticos, tiazidas, benzodiazepinas o antidepresivos[8][9].

La farmacovigilancia es una actividad de salud pública que tiene por objetivos la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos del uso de los medicamentos una vez autorizados, permitiendo así el seguimiento de los posibles efectos adversos de los mismos [10]. Las limitaciones de los ensayos clínicos no permiten identificar efectos adversos infrecuentes, en grupos de población especiales o interacciones [11], lo que justifica la obligatoriedad legal para el personal sanitario de notificar toda sospecha de RAM al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H) (RD 577/2013, de 26 de julio)[10]. El SEFV-H es una estructura descentralizada en 17 centros autonómicos coordinados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Cada centro recibe todas las sospechas de RAM de su ámbito geográfico en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) y analiza esta información para identificar nuevas señales, es decir, posibles riesgos no conocidos anteriormente o cambios en la gravedad o frecuencia de riesgos ya conocidos [12]. A su vez, esta información se integra tanto en *EudraVigilance*, la base de datos de la Agencia Europea del Medicamento (responsable de coordinar la farmacovigilancia a nivel de la Unión Europea), como a nivel global en *Vigibase* (perteneciente a la Organización Mundial de la Salud) [13].

Tomando todos los casos registrados en las bases de datos y tras una revisión exhaustiva de la evidencia científica disponible al respecto, el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC, *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) evalúa la probabilidad de que el fármaco sea el causante de la reacción, con el objetivo de emitir recomendaciones sobre las acciones a adoptar para minimizar el riesgo. Estas medidas pueden ir desde informar del nuevo riesgo identificado hasta retirar el fármaco del mercado en última instancia [14] [15].

Tanto la prevalencia como la gravedad de la hiponatremia justifican la necesidad de llevar a cabo estudios con objeto de mejorar el conocimiento sobre un problema habitualmente infradiagnosticado y de lograr una mejoría en la práctica clínica. Conocer los fármacos que pueden dar lugar a hiponatremia con más frecuencia permitirá detectar precozmente su aparición y prevenir sus complicaciones, así como individualizar la

prescripción de los mismos en función de las características del paciente. Con todo ello podría lograrse una reducción de la morbimortalidad derivada de la hiponatremia asociada a fármacos y, adicionalmente, una disminución del gasto sanitario que conlleva su manejo.

2. **OBJETIVOS**

Objetivo principal: Conocer los fármacos y grupos farmacológicos más implicados en los casos de hiponatremia notificados al SEFV-H.

Objetivos secundarios:

- Conocer la evolución temporal de las notificaciones de hiponatremia recogidas por el SEFV-H.
- Conocer la procedencia de las notificaciones.
- Conocer las características de los pacientes implicados.
- Conocer la gravedad y el desenlace de los casos notificados.
- Conocer los periodos de latencia hasta la aparición de la reacción adversa.
- Identificar, cuando sea posible, nuevas señales relacionadas con la reacción a estudio. Si fuera el caso, tratar de conocer el mecanismo de producción y otros factores contribuyentes.

3. **MATERIALES Y MÉTODOS**

3.1- Tipo de estudio

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiponatremia asociada a fármacos notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) en el periodo comprendido entre el 01/01/2016 y el 13/12/2020.

FEDRA incluye todos los casos de sospechas de reacciones adversas notificados al SEFV-H desde el año 1983. Los casos notificados mediante la Tarjeta Amarilla o vía electrónica (www.notificaram.es) son validados por los técnicos de farmacovigilancia

autonómicos y codificados según el diccionario de términos médicos (MedDRA) en FEDRA, quedando centralizados todos los casos ocurridos en España. La terminología MedDRA, surge de un consenso global adoptado en 1993 para codificar de forma homogénea y jerarquizada todos los aspectos relacionados con las RAM, haciendo la información comparable entre las distintas bases de datos internacionales [16].

3.2- Población de estudio. Criterios de inclusión/exclusión

En el estudio descriptivo se han incluido todo tipo de pacientes, sin restricción por sexo o edad. Se han considerado casos de hiponatremia todos aquellos que incluían entre sus reacciones adversas, aquellas comprendidas en la consulta estandarizada “Hiponatremia/SIADH”(SMQ) del diccionario MedDRA. Esta SMQ incluye los siguientes términos preferentes (PT): *anormalidad de la hormona antidiurética, coma hiponatémico, corrección rápida de la hiponatremia, encefalopatía hiponatémica, estado hipoosmolar, hiponatremia, hiponatremia neonatal, hormona antidiurética en sangre anormal, hormona antidiurética en sangre aumentada, secreción ectópica de hormona antidiurética, secreción inadecuada de hormona antidiurética, síndrome de desmielinización osmótica, síndrome hiponatémico, sodio en sangre anormal, sodio en sangre disminuido.*

Criterios de inclusión: notificaciones espontáneas, casos válidos

Criterios de exclusión: casos anulados.

Se eliminaron los casos duplicados, es decir, aquellas notificaciones enviadas por distintos notificadores que en realidad correspondían al mismo caso (mismo paciente y misma RAM). Muchas duplicidades proceden de casos procedentes de la literatura médica; para detectarlas, se revisaron las referencias bibliográficas indicadas en dichas notificaciones, así como los datos de sexo y edad de los pacientes y reacciones adversas notificadas. Los casos con datos coincidentes fueron considerados duplicados y solo uno se mantuvo para el análisis.

3.3- Análisis de datos

Los datos extraídos han sido tratados con la herramienta *Microsoft Excel*. Se ha llevado a cabo un estudio descriptivo de las variables de interés: sexo, edad, reacciones adversas, gravedad de la reacción, principios activos sospechosos y latencia. Los criterios de gravedad utilizados por el SEFV-H son: precisa ingreso hospitalario,

enfermedad o síndrome médicamente significativo o importante, pone en peligro la vida del paciente, prolonga hospitalización, mortal, produce una discapacidad/incapacidad persistente o significativa, ocasiona anomalías o defectos congénitos.

Con el fin de identificar posibles señales, una vez determinados los fármacos más notificados se llevó a cabo una búsqueda tanto en su ficha técnica como en la literatura para comprobar si la hiponatremia/SIADH es una RAM conocida.

4. **RESULTADOS**

En el periodo de tiempo comprendido entre el 01/01/2016 y el 31/12/2020 se han notificado de forma espontánea al SEFV-H 108.660 casos de sospechas de reacciones adversas a fármacos. De estas, 685 incluyen algún término de “Hiponatremia/SIADH” (SMQ). De ellos, 26 han sido eliminados por estar duplicados, por lo que finalmente existen 659 casos de hiponatremia por fármacos (0,6%).

4.1- **Evolución anual del número de notificaciones de hiponatremia**

En la figura 1 se presenta la evolución anual del número de notificaciones recibidas por el SEFVH de hiponatremia sospechosa de haber sido causada por fármacos en el periodo de 5 años estudiado.



Figura 1. Evolución del número de notificaciones anuales de hiponatremia/SIADH (SMQ) en el periodo a estudio (2016-2020).

4.2- Características de los casos notificados

Las características generales de los casos identificados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los casos.

Variables	Número de casos (N=659)
Gravedad – n (%)	
Graves:	614 (93)
-Precisa ingreso hospitalario	356 (54,0)
-Enfermedad o síndrome médicamente significativo	170(25,8)
-Pone en peligro la vida del paciente	42 (6,3)
-Prolonga hospitalización	32 (4,9)
-Mortal	14 (2,1)
Sexo – n (%)	
Femenino	420 (63,7)
Masculino	232 (35,2)
Desconocido	7 (1,1)
Edad – años	
Mediana (Rango)	77 (0 – 102)
Grupo de edad – n (%)	
Recién nacido (0-27d)	5 (0,8)
Lactante (28d-23m)	6 (0,9)
Niño (2a-11a)	7 (1,1)
Adolescente (12-17a)	4 (0,6)
Adulto (18-65a)	150 (22,8)
> 65 años	474 (71,9)
Desconocido	13 (2,0)
Antecedentes personales más frecuentes* – n (%)	
Hipertensión	69 (8,3)
Dislipidemia	32 (3,8)
Diabetes mellitus	30 (3,6)
Fibrilación auricular	21 (2,5)
Depresión	17 (2,0)
Enfermedad renal crónica	14 (1,7)
Hipotiroidismo	12 (1,4)
Osteoporosis	11 (1,3)
EPOC	10 (1,2)
Obesidad	8 (1,0)
Hiponatremia	8 (1,0)
Fármacos– n (%)	
Mediana (Rango)	3 (1 - 30)
1	184 (27,9)
2-10	437 (66,3)
> 10	38 (5,8)

* Un mismo paciente puede tener simultáneamente más de uno.

De los 659 casos, el 63,7% (420) fueron mujeres. La mayor frecuencia de casos se observó en el grupo de mayores de 65 años con 474 casos (71,9%), siendo la mediana de edad de 77 años (moda: 81 años).

Con respecto a la información disponible sobre la historia clínica, en la tabla 1 se presentan las diez comorbilidades más frecuentemente encontradas. De ellas, solo la enfermedad renal crónica y el hipotiroidismo fueron considerados en dos ocasiones como factores contribuyentes para el desarrollo de hiponatremia por los notificadores.

El 72% de los casos tomaba dos o más fármacos en el momento de aparición de la reacción adversa. En los casos en los que se conocía la indicación, se observa que entre las más frecuentes se encuentran la hipertensión arterial, seguida de la depresión, epilepsia/crisis convulsivas y la insuficiencia cardíaca.

El 93% (614) de los casos notificados fueron graves. Cabe destacar que, en el caso de lactantes, niños y adolescentes, el 100% de los casos fueron graves (Tabla 2).

Tabla 2. Gravedad de los casos por grupos de edad.

Gravedad por grupos de edad	Nº Casos (% del total)
Grave	614 (93%)
Recién nacido	5 (100%)
Lactante	6 (100%)
Niño	7 (100%)
Adolescente	4 (100%)
Adulto	136 (90,7%)
Mayor de 65 años	443 (93,5%)
Desconocido	13 (100%)
No Grave	45 (7%)
Adulto	14 (9,3%)
Mayor de 65 años	31 (6,5%)
Total general	659

El 68,9% se recuperó del episodio, y el 0,9% lo hizo con secuelas. Sin embargo, un total de 14 casos (2,1%) tuvieron como resultado el fallecimiento del paciente, de edades comprendidas entre los 18 y 92 años (mediana: 78 años). El grupo farmacológico más frecuentemente implicado en estos casos fue el de agentes antineoplásicos e inmunosupresores (6 casos), siendo la indicación más frecuente procesos neoplásicos.

Tabla 3. Características de los casos mortales.

Sexo	Edad (años)	Fármaco(s) sospechoso(s)	Indicación	Antecedentes
M	18	Desmopresina	Diabetes insípida	Retraso del desarrollo, migraña, tumor (cirugía+ QT)
F	54	Idelalisib	Leucemia linfocítica crónica	Diarrea, factor de riesgo familiar
F	56	Emtricitabina, tenofovir	*	Infección VIH, TBC, hepatitis B, herpes zóster
M	67	Dexametasona, manitol, acetazolamida	Carcinoma de células escamosas	Cirugía
F	72	Fluoxetina, amitriptilina, mirtazapina, alprazolam, asenapina, maprotilina, vortioxetina	Depresión	Síndrome neuroléptico maligno
M	75	Acetato sodio, gluconato sodio, magnesio cloruro, potasio cloruro, sodio cloruro, propofol, fentanilo, midazolam, cisatracurio, gluconato calcio, hidrocortisona, albúmina, paracetamol, omeprazol, metotrexato, enoxaparina, amiodarona, insulina	*	FA, HTA, DM2, hipoalbuminemia, neumonía Covid19 e infección por Klebsiella (2020)
F	78	Dronedarona	*	HTA, dislipidemia, insuficiencia aórtica, FA, hipotiroidismo
F	78	Nivolumab	*	*
M	79	Enzalutamida	Cáncer prostático hormonorresistente	HTA, fumador, litiasis, desprendimiento de retina IQ: hernia inguinal, RTU (2007), uretrotomía (2012)
F	80	Ruxolitib	Mielofibrosis	Anemia, policitemia vera (1999), esplenomegalia (2016)
M	82	Lenalidomida	Mieloma de células plasmáticas	DM
M	86	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico	Obesidad, insomnio, edema
F	92	Furosemida, losartán, espironolactona	Insuficiencia cardíaca	*
		Clortalidona	Hipertensión	
M	*	Cianocobalamina, piridoxina, tiamina	Profilaxis del dolor	*
		Levotiroxina	Hipotiroidismo	
		Progesterona, ácido fólico	*	

F: femenino; M: masculino; *: desconocido

4.3- Procedencia de las notificaciones

Atendiendo al tipo de centro, el 64,4% de las notificaciones procedían del entorno intrahospitalario, mientras que solo el 9,8% eran extrahospitalarias. En el resto de casos, se desconocía esta información. En cuanto a la profesión del notificador el 62% eran médicos, 23% farmacéuticos, 9% personal sanitario no especificado y 1% enfermeros. El 5% de las notificaciones restantes fueron emitidas por ciudadanos.

4.4- Fármacos implicados

Los 659 casos de hiponatremia incluían 2508 fármacos. De estos, 1257 fueron considerados sospechosos de haber causado la hiponatremia (de forma individual o por interacción con otros) y 1251 eran fármacos concomitantes (en teoría sin relación con la reacción adversa). En la descripción de los fármacos implicados se incluyen solo los fármacos considerados sospechosos. En la figura 4 se muestra la distribución del número de fármacos implicados, en función del órgano o sistema sobre el que actúa el fármaco (1er nivel de la clasificación ATC).

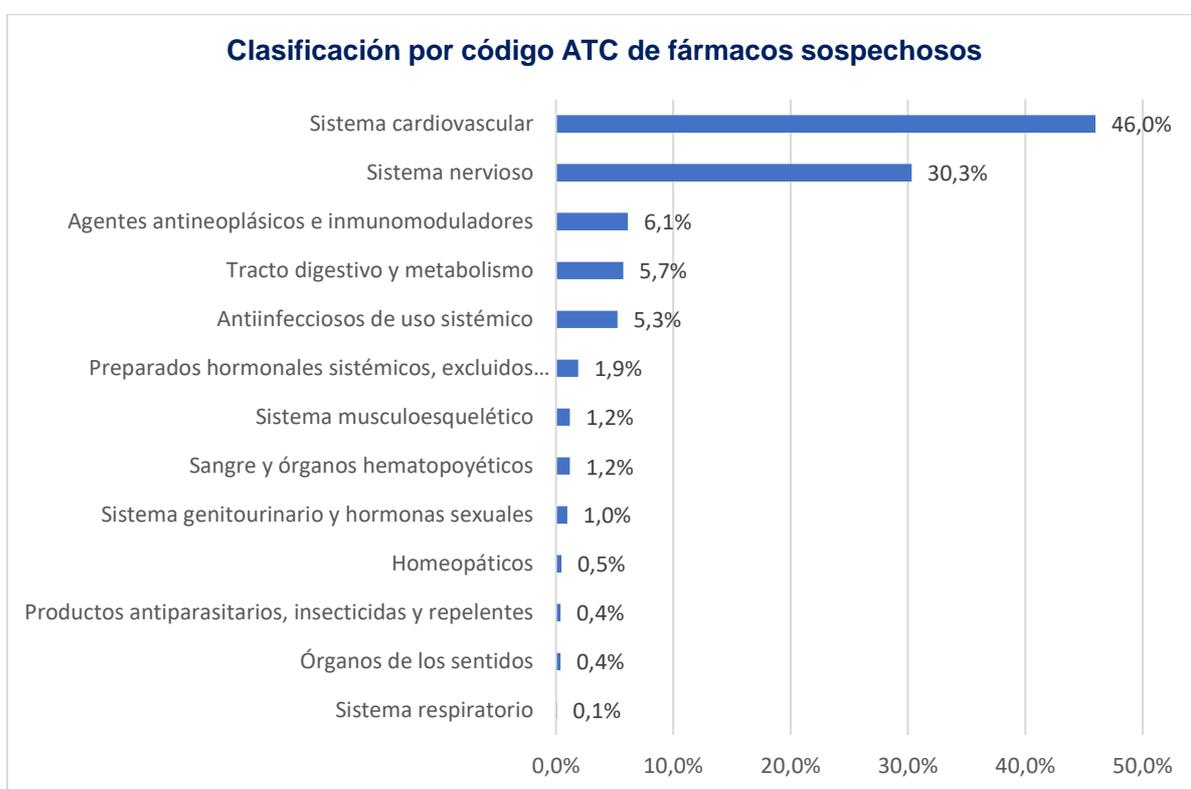


Figura 2. Fármacos sospechosos agrupados por ATC.

El 46 % de los fármacos implicados son los empleados en trastornos cardiovasculares, seguidos de aquellos para patologías del sistema nervioso (30,3%) y agentes antineoplásicos e inmunomoduladores (6,1%). En la siguiente tabla se muestran los grupos farmacológicos y principios activos más implicados en las notificaciones de hiponatremia y si se recoge o no la hiponatremia en su ficha técnica.

Tabla 4. Grupos farmacológicos y principios activos más frecuentemente implicados en las hiponatremias notificadas al SEFV-H (2016-2020).

Grupos farmacológicos	Casos (%)	Ficha técnica
Diuréticos	380 (30,2)	
Tiazidas y derivados	226 (18,0)	
	Hidroclorotiazida	185 (14,7) Sí
	Clortalidona	22 (1,8) Sí
	Indapamida	19 (1,5) Sí
De asa	95 (7,6)	
	Furosemida	72 (5,7) Sí
	Torasemida	23 (1,8) Sí
Ahorrradores de potasio	59 (4,7)	
	Espironolactona	34 (2,7) Sí
	Amilorida	20 (1,6) Sí
	Eplerenona	4 (0,3) Sí
	Triamtereno	1 (0,1) Sí
Antidepresivos	165 (13,1)	
ISRS	88 (7,0)	
	Sertralina	35 (2,8) Sí
	Escitalopram	18 (1,4) Sí
	Paroxetina	13 (1,0) Sí
	Citalopram	13 (1,0) Sí
	Otros	9 (0,7) NA
No ISRS	77 (6,1)	
	Mirtazapina	15 (1,2) Sí
	Venlafaxina	14 (1,1) Sí
	Duloxetina	12 (1,0) Sí
	Trazodona	11 (0,9) Sí
	Otros	25 (1,9) NA
Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina	158 (12,6)	
ARA-II	104 (8,3)	
	Losartán	28 (2,2) Sí
	Valsartán	26 (2,1) NO
	Olmesartán	23 (1,8) NO (sí con HCT)
	Candesartán	12 (1,0) Sí
	Irbesartán	10 (0,8) NO (sí con HCT)
	Otros	5 (0,4) NA
IECA	50 (4,0)	
	Enalapril	35 (2,8) Sí
	Otros	15 (1,2) NA
Inhibidores de renina y neprilisina	4 (0,3)	
Antiepilépticos	133 (10,6)	
	Oxcarbazepina	37 (2,9) Sí
	Eslicarbazepina	34 (2,7) Sí
	Carbamazepina	21 (1,7) Sí
	Pregabalina	12 (1,0) NO
	Otros	29 (2,3) NA

IECA: inhibidores del enzima conversor de angiotensina; ARA-II: antagonistas del receptor de angiotensina II; HCT: hidroclorotiazida; NA: no aplicable

Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron diuréticos (30,2%), antidepresivos (13,1%), agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina (SRA) (12,6%), antiepilépticos (10,6%), antineoplásicos (4,7%), antipsicóticos (3,3%), agentes contra el estreñimiento (2,6%) antivirales (2,5%) y antibióticos (2,1%). De forma individual, destaca la hidroclorotiazida como el fármaco más notificado (14,7%). Le siguen furosemida (5,7%), oxcarbazepina (2,9%), sertralina (2,8%), enalapril (2,8%), eslicarbazepina (2,7%), espironolactona (2,7%), losartán (2,2%), valsartán (2,1%) y olmesartán (1,8%).

De los fármacos implicados en 10 o más casos, se revisó la ficha técnica para conocer si la hiponatremia estaba descrita en su ficha técnica. La tabla 4 muestra los resultados de esta búsqueda. Se identifican 3 fármacos implicados en 10 o más casos de hiponatremia notificados al SEFV-H para los cuales no figura esta reacción adversa en su ficha técnica. Se trata del olmesartán, la pregabalina y el irbesartán.

4.5- Periodos de latencia hasta la aparición de la reacción adversa

El 50% de los casos de hiponatremia se produjeron antes de los 79 días (mediana) desde la administración de la primera dosis del fármaco (latencia mínima 1 día; máxima 7030 días). Aproximadamente el 70% del total sucedieron dentro del primer año.

Tabla 5. Latencia desde la primera dosis del fármaco hasta el desarrollo de la RAM.

Latencia desde la primera dosis	N (%)	Frecuencia acumulada (%)
≤15 días	235 (28,4)	28,4%
16-30 días	94 (11,3)	39,7%
31-90 días	98 (11,8)	51,5%
91-365 días	165 (19,9)	71,4%
> 1 año	237 (28,6)	100%

4.6- Medidas adoptadas

Tras el diagnóstico, la medida adoptada con mayor frecuencia (68,5%) fue la suspensión del fármaco. Para los demás se optó por mantener la dosis en un 10,2%, reducirla en un 5,2% y aumentarla en el 0,2%, mientras que en un 4,1% no fue posible adoptar ninguna medida. Se desconoce la medida adoptada en el 11,8% restante.

5. DISCUSIÓN

A lo largo de los últimos años el número de casos de hiponatremia notificados al SEFV-H se ha mantenido relativamente estable entre 100-127 notificaciones anuales entre los años 2016 y 2019 (de forma similar a años previos [17]), habiéndose observado un incremento en el año 2020(199). El aumento en la prescripción de ciertos fármacos para el SARS-CoV-2 no parece explicar este hallazgo y tampoco se justifica por un incremento en la notificación de RAM durante la pandemia ya que, de forma general, esta disminuyó un 17% respecto al año 2019 [18]. La participación de los ciudadanos en la notificación continúa siendo escasa (5%), lo cual puede deberse a que el diagnóstico de hiponatremia requiere determinaciones analíticas y a que de forma general los ciudadanos notifican menos que los profesionales sanitarios.

La relación de casos de hiponatremia asociados a fármacos es superior en mujeres (1,8:1), siendo la mediana de edad de 77 años, de forma similar a los datos publicados en estudios prospectivos realizados entre los años 2007 y 2017 [19][20]. Sin embargo, no se ha demostrado que el sexo femenino sea un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hiponatremia [21], habiéndose descrito la posibilidad de que el menor índice de masa corporal actúe como factor de confusión. Es posible que también se explique por una prescripción de fármacos causantes de hiponatremia proporcionalmente mayor en mujeres. Ello se ha observado con las tiazidas [22], preferidas en este grupo por su beneficio sobre la osteoporosis.

El grupo etario más frecuentemente afectado es el de mayores de 65 años (72%). El incremento del riesgo de hiponatremia asociado a la edad se debe por un lado a la pérdida fisiológica de nefronas que ocurre con el envejecimiento, resultando en una mayor pérdida de sodio urinaria [23]. A ello se suman alteraciones de los mecanismos hormonales de regulación hidroelectrolítica como un incremento de la secreción de ADH en respuesta a estímulos osmóticos y una disminución de los niveles de renina circulantes [24]. Por otro lado, se trata del grupo de edad que más fármacos consume, lo que incrementa el riesgo de sufrir una RAM [25].

Respecto a la historia clínica de los casos, las comorbilidades más frecuentemente encontradas son: hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, fibrilación auricular, depresión, enfermedad renal crónica, hipotiroidismo e hiponatremia. No existe asociación independiente entre la hiponatremia y los antecedentes personales de

hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica [8], por lo que parece más probable que el desarrollo de hiponatremia en este tipo de pacientes sea de causa medicamentosa, ya que los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en este estudio y descritos en la literatura son los diuréticos [6]. Sin embargo, sí se ha demostrado que los antecedentes personales de hiponatremia y diabetes mellitus actúan como factores de riesgo independientes [26][8].

El 93% de los casos fueron graves. De ellos, 14 resultaron mortales para pacientes de edades comprendidas entre los 18 y 92 años (mediana: 78 años) con una relación hombres/mujeres de 1. El grupo farmacológico más implicado en estos casos fue el agentes antineoplásicos e inmunosupresores, siendo la indicación más frecuente procesos neoplásicos. Estos agentes pueden causar hiponatremia por un mecanismo multifactorial, que incluye tanto SIADH como la pérdida de sodio urinario como consecuencia de la nefrotoxicidad inherente a muchos de ellos [9][25].

En cuanto a los fármacos implicados, de forma general sobresalen los diuréticos y antidepressivos, seguidos por los agentes activos sobre el SRA, en consonancia con lo descrito en la literatura [9] y estudios previos de farmacovigilancia [20][27].

Individualmente el fármaco que con mayor frecuencia causó hiponatremia fue la hidroclorotiazida. Las tiazidas son diuréticos que actúan sobre el cotransportador Na-Cl, inhibiendo la reabsorción de sodio en el túbulo distal [28], siendo responsables de uno cada cuatro ingresos por hiponatremia, especialmente durante el primer mes de iniciado el tratamiento [29][30]. Le siguen en orden decreciente de frecuencia: furosemida, oxcarbazepina, enalapril y sertralina.

Los periodos de latencia desde la administración de la primera dosis hasta la aparición de la hiponatremia son muy amplios y variados, por lo que el seguimiento debe extenderse durante todo el periodo de prescripción del fármaco, no pudiendo descartarse el desarrollo de hiponatremia incluso después de años de tratamiento.

Se identifican 3 fármacos implicados en 10 o más casos de hiponatremia notificados al SEFV-H para los cuales no figura esta reacción adversa en su ficha técnica. Se trata del olmesartán (23 casos), la pregabalina (12 casos) y el irbesartán (10 casos).

Pese a haberse descrito asociación entre tratamiento con ARA-II y el riesgo de ingreso por hiponatremia [31], no se ha encontrado literatura científica que respalde el hallazgo

de hiponatremia como posible efecto adverso del tratamiento con olmesartán o irbesartán de forma aislada, pero sí en combinación con tiazidas [32][33]. En los casos encontrados en el presente estudio, todos excepto uno se encontraban en combinación con hidroclorotiazida,

En cuanto a la pregabalina, se trata de un antiepiléptico que ejerce su acción uniéndose a la proteína $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes en el SNC [34]. Pese a desconocerse el mecanismo, existen casos de SIADH inducidos por pregabalina publicados en los últimos años [35][36][37][38][39]. A su vez, fue detectada y presentada como posible señal en el año 2015 tras un estudio del Centro Andaluz de Farmacovigilancia, acordándose un seguimiento estrecho por parte del PRAC desde el año 2016 [40]. Aunque no se dispone de datos suficientes para realizar un estudio de desproporcionalidad en este estudio, podría ser una señal susceptible de reevaluar. Asimismo, entre sus efectos adversos más frecuentes destacan los mareos y la somnolencia [41], síntomas de hiponatremia moderada [6], por lo que podría ser interesante analizar los niveles de natremia en esos casos. Además, consideramos necesario llevar a cabo estudios adecuados que traten de confirmar con más detalle la asociación entre la pregabalina y este trastorno.

Aun conocida, la hiponatremia es una reacción adversa que pasa con frecuencia desapercibida para los médicos al no tener en cuenta al fármaco en el diagnóstico diferencial. En otros casos, el motivo se debe a que la información que se tiene sobre la seguridad de los fármacos cuando se comercializan es incompleta, estando la asociación aún por describir. Esto pone de manifiesto la importancia de sospechar la hiponatremia como reacción adversa medicamentosa y notificarlo al SEFV-H dado que, mediante una correcta identificación de los factores de riesgo, es posible prevenirla.

6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación de este estudio es que no recoge todas las RAM ocurridas, sino solo aquellas notificadas al SEFV-H. Además, la consideración de los casos de hiponatremia/SIADH como RAM, así como la cantidad de información introducida en FEDRA y su fiabilidad dependen de los notificadores. Por tanto, dado que los resultados de este trabajo están basados en sospechas, es posible que sean necesarios nuevos estudios encaminados a confirmar alguna de las conclusiones obtenidas. Otra de las limitaciones de las bases de datos de farmacovigilancia es que no se dispone de los datos de expuestos a los fármacos, lo que no permite calcular incidencias. A pesar de

esto, los sistemas de farmacovigilancia proporcionan información esencial a la hora de identificar potenciales nuevos riesgos asociados a la utilización de medicamentos.

7. CONCLUSIONES

- El número de notificaciones de hiponatremia asociada a fármacos se ha duplicado en el periodo comprendido entre el año 2017 y el año 2020.
- La mayoría de los casos proceden del entorno intrahospitalario y han sido notificados por médicos.
- El perfil de paciente más frecuente es una mujer mayor de 65 años consumidora de dos o más fármacos.
- Casi la totalidad de las hiponatremias notificadas son graves, aunque es lo más habitual es su recuperación posterior.
- Diuréticos, antidepresivos, fármacos inhibidores del SRA y antiepilépticos son los grupos farmacológicos para los que se notifican más casos de hiponatremia o SIADH.
- La hidroclorotiazida es el fármaco que más notificaciones de casos de hiponatremia acumula en nuestro entorno, lo que concuerda con lo conocido previamente.
- Los profesionales sanitarios deben vigilar la natremia de los pacientes tratados con estos fármacos.
- Los periodos de latencia son muy amplios y variados, por lo que la monitorización del paciente debería ser continua durante todo el tratamiento.
- Se identifica la asociación entre la pregabalina y la hiponatremia/SIADH como una posible señal que debería ser estudiada en más profundidad.
- La notificación de sospechas de RAM es fundamental para conocer los riesgos asociados a medicamentos una vez comercializados.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46:2153-65.
2. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur. J. Endocrinol.* 2014;170:G1-47.

3. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild Chronic Hyponatremia Is Associated With Falls, Unsteadiness, and Attention Deficits. *Am. J. Med.* 2006;119:71.e1-71.e8.
4. Vilke GM, Akeely Y, Lin LC. Sequential Drug-Induced Severe Hyponatremia in a Minimally Symptomatic, 81-Year-Old Patient. *J. Emerg. Med.* 2020;58:e137-40.
5. Laurenó R. Central pontine myelinolysis following rapid correction of hyponatremia. *Ann. Neurol.* 1983;13:232-42.
6. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N. Engl. J. Med.* 2000;342:1581-9.
7. Baylis PH. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003;35:1495-9.
8. Liamis G, Rodenburg EM, Hofman A, Zietse R, Stricker BH, Hoorn EJ. Electrolyte Disorders in Community Subjects: Prevalence and Risk Factors. *Am. J. Med.* 2013;126:256-63.
9. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;52:144-53.
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano [Internet]. 2013 [consultado el 14 de septiembre de 2021]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2013/07/26/577>
11. Montané E, Santasmases J. Reacciones adversas a medicamentos. *Med. Clínica* 2020;154:178-84.
12. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet* 2000;356:1255-9.
13. Buenas prácticas del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano [Internet]. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios;2018. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentos/UsoHumano/SEFV-H/docs/Buenas-practicas-farmacovigilancia-SEFV-H.pdf>
14. Pharmacovigilance: Overview [Internet]. European Medicines Agency;2018 [consultado el 22 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview>

15. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* 2017;40:855-69.
16. Wood KL. The medical dictionary for drug regulatory affairs (MEDDRA) project. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 1994;3:7-13
17. Caso clínico: hiponatremia en ancianos [Internet]. Boletín informativo del Centro de Farmacovigilancia de Navarra nº32; 2015[consultado el 11 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.navarra.es/appsext/DescargarFichero/default.aspx?codigoAcceso=PortalDeSalud&fichero=bif\BIF32\BIF32web.pdf>
18. Farmacovigilancia de tratamientos utilizados frente a la COVID-19 [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 17 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/sospechas-de-reacciones-adversas-notificadas-con-tratamientos-utilizados-en-covid-19/>
19. Nigro N, Winzeler B, Suter-Widmer I, Schuetz P, Arici B, Bally M, et al. Symptoms and Characteristics of Individuals with Profound Hyponatremia: A Prospective Multicenter Observational Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2015;63:470-5.
20. Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, et al. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2019;106:1362-79.
21. Mannesse CK, Jansen PAF, Van Marum RJ, Sival RC, Kok RM, Haffmans PMJ, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: A cross-sectional study. *Maturitas* 2013;76:357-63.
22. Tasdemir V, Oguz AK, Sayın I, Ergun I. Hyponatremia in the outpatient setting: clinical characteristics, risk factors, and outcome. *Int. Urol. Nephrol.* 2015;47:1977-83.
23. Miller M. Fluid and electrolyte homeostasis in the elderly: Physiological changes of ageing and clinical consequences. *Baillières Clin. Endocrinol. Metab.* 1997;11:367-87.
24. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, de Lima J. Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int.* 1975;8:325-33.
25. Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D. Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? *Nat. Rev. Nephrol.* 2013;9:37-50.

26. Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Development of severe hyponatraemia in hospitalized patients: treatment-related risk factors and inadequate management. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006;21:70
27. Hyponatrémie médicamenteuse, pas uniquement un problème de diurétique [Internet]. Bulletin du Centre Régional de Pharmacovigilance de Bourgogne-Franche-Comté n°33;2021[consultado el 29 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.pharmacovigilance-bfc.fr/bulletins/>
28. Lief PD. Diuretics. *Am. Heart J.* 1978;96:824-7.
29. Nadal J, Channavajjhala SK, Jia W, Clayton J, Hall IP, Glover M. Clinical and Molecular Features of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018;20:31.
30. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2021;77:1049-55.
31. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105:e3696-705.
32. Mohan JC, Jain R, Chamle V, Bhargava A. Short Term Safety and Tolerability of a Fixed Dose Combination of Olmesartan, Amlodipine and Hydrochlorothiazide. *J. Clin. Diagn. Res. JCDR* 2015;9:OC10-13.
33. Holloman LN, Kolade VO, Zapko DR, Youngblood LB. Reversible stroke-like symptoms with severe hyponatremia. *Tenn. Med. J. Tenn. Med. Assoc.* 2013;106:35-7.
34. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ ($\alpha 2$ - δ) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007;73:137-50.
35. Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr. Med. Assoc. J.* 2009;11:699-700.
36. Haddad F, Jammal M, Chehwane D, Abi Saleh R, Koussa S. [Gait instability revealing a syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated to pregabalin]. *Rev. Med. Interne* 2012;33:e49-51.

37. Jung YJ, Lee DY, Kim HW, Park HS, Kim B. A Case Report of Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Induced by Pregabalin. *Electrolytes Blood Press. E BP* 2016;14:31-4.
38. Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A. Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2017;83:1801-7.
39. Pregabalin Induced Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone (SIADH) Secretion: A Case Report. *J. Basic Clin. Pharm.* 2019;10:3.
40. Hiponatremia y SIADH por medicamentos [Internet]. Boletín informativo del Centro Andaluz de Farmacovigilancia nº54;2016 [consultado el 28 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.cafv.es/wp-content/uploads/2018/04/b54.pdf#new_tab
41. Ficha Técnica Lyrica® [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 17 de abril de 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04279018/FT_04279018.pdf

ANEXOS

A continuación, se presenta el dictamen favorable emitido por el Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para la realización de este trabajo.



HIPONATREMIA ASOCIADA A FÁRMACOS

ESTUDIO EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Autora: Lucía Estévez Asensio
Tutora: María Sáinz Gil



INTRODUCCIÓN

La hiponatremia es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente y su desarrollo es potencialmente mortal. Los fármacos son una causa frecuente de hiponatremia, ya sea de forma directa o produciendo un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). La farmacovigilancia permite conocer los riesgos asociados a la utilización de medicamentos una vez comercializados.



OBJETIVOS

Objetivo principal: Conocer los fármacos y grupos farmacológicos más implicados en los casos de hiponatremia notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H).

Objetivos secundarios:

- ❑ Describir las características de los casos de hiponatremia asociados a la utilización de fármacos notificados al SEFV-H.
- ❑ Identificar nuevas señales relacionadas con la reacción a estudio.



MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional descriptivo retrospectivo de los casos de hiponatremia asociada a fármacos notificados al SEFV-H y recogidos en la base de datos FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas) en el periodo comprendido entre el 01/01/2016 y el 13/12/2020.

Para la identificación de señales se realizó una búsqueda en las fichas técnicas.



RESULTADOS

659 casos notificados (0,6% del total → 108.660 casos)

Fig 1. Características generales de los casos.

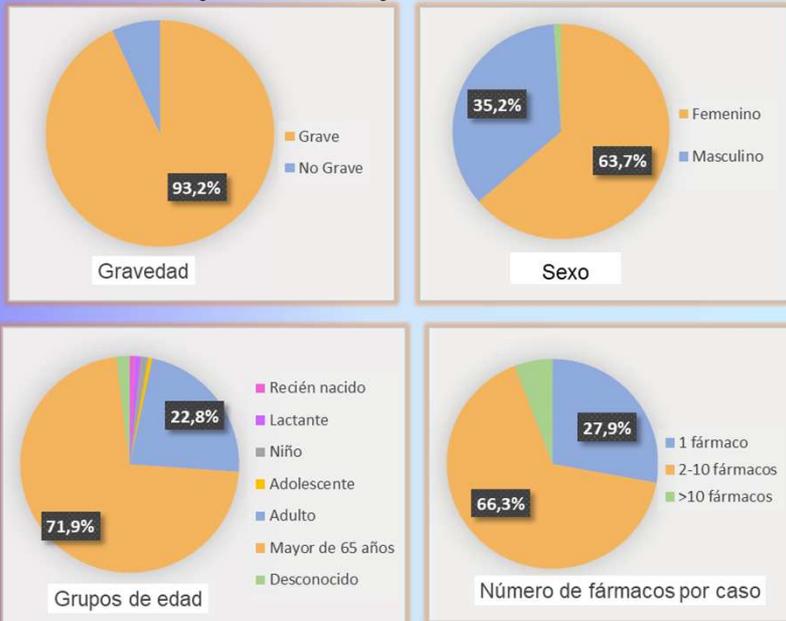


Tabla 4. Grupos farmacológicos y principios activos más implicados en las hiponatremias notificadas al SEFV-H (2016-2020).

Grupos farmacológicos	Casos (%)
Diuréticos	380 (30,2)
Tiazidas y derivados	226 (18,0)
Hidroclorotiazida	185 (14,7)
Clortalidona	22 (1,8)
Indapamida	19 (1,5)
De asa	95 (7,6)
Furosemida	72 (5,7)
Torasemida	23 (1,8)
Ahorrradores de potasio	59 (4,7)
Espironolactona	34 (2,7)
Amilorida	20 (1,6)
Otros	5 (0,4)
Antidepresivos	165 (13,1)
ISRS	88 (7,0)
Sertralina	35 (2,8)
Escitalopram	18 (1,4)
Paroxetina	13 (1,0)
Citalopram	13 (1,0)
Otros	9 (0,7)
No ISRS	77 (6,1)
Agentes activos sobre el sistema renina-angiotensina	158 (12,6)
ARA-II	104 (8,3)
Losartán	28 (2,2)
Valsartán	26 (2,1)
Olmesartán	23 (1,8)
Candesartán	12 (1,0)
Irbesartán	10 (0,8)
Otros	5 (0,4)
IECA	50 (4,0)
Enalapril	35 (2,8)
Otros	15 (1,2)
Inhibidores de renina y neprilisina	4 (0,3)
Antiepilépticos	133 (10,6)
Oxcarbazepina	37 (2,9)
Eslicarbazepina	34 (2,7)
Carbamazepina	21 (1,7)
Pregabalina	12 (1,0)
Otros	29 (2,3)



Pregabalina 12 (1,0)



CONCLUSIONES

- ✓ El número de notificaciones de hiponatremia asociada a fármacos se ha duplicado entre 2017 y 2020.
- ✓ La mayoría proceden del entorno intrahospitalario.
- ✓ El perfil de paciente más frecuente es una mujer mayor de 65 años consumidora de dos o más fármacos.
- ✓ Casi la totalidad de las hiponatremias notificadas son graves.
- ✓ Diuréticos, antidepresivos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y antiepilépticos son los grupos farmacológicos para los que se notifican más casos.
- ✓ La hidroclorotiazida es el fármaco que más notificaciones de casos de hiponatremia acumula en nuestro entorno.
- ✓ Se identifica la asociación entre la pregabalina y la hiponatremia/SIADH como una posible señal que debería ser estudiada en más profundidad.



BIBLIOGRAFÍA

1. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N. Engl. J. Med. 2000;342:1581-9.
2. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am. J. Kidney Dis. 2008;52:144-53.
3. Ramírez E, Rodríguez A, Queiruga J, García I, Díaz L, Martínez L, et al. Severe Hyponatremia Is Often Drug Induced: 10-Year Results of a Prospective Pharmacovigilance Program. Clin. Pharmacol. Ther. 2019;106:1362-79