

- 
- ▶ Caso clínico. Hiponatremia en ancianos
  - ▶ Notas informativas de seguridad (AEMPS)
  - ▶ Notas informativas de seguridad (FDA)
  - ▶ Cartas de seguridad de laboratorios a profesionales sanitarios
  - ▶ Otras informaciones de interés

# CASO CLÍNICO: HIPONATREMIA EN ANCIANOS. A PROPÓSITO DE UN CASO DE INTERACCIÓN FARMACOLÓGICA

**Gabriela Elizondo Rivas**

FARMACÉUTICA. CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA DE NAVARRA

## INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población, las enfermedades crónicas y la polimedición constituyen el día a día de la atención sanitaria en la sociedad actual. La atención sanitaria a personas de edad avanzada con pluripatología y polimedición exige esfuerzos crecientes, no sólo a nivel económico, sino por los nuevos retos y problemas a los que los profesionales sanitarios nos enfrentamos diariamente en nuestra práctica profesional. Uno de ellos es el incremento de reacciones adversas graves inducidas por un medicamento, o por la interacción entre varios y que requieren ingreso hospitalario o ponen en peligro la vida de los pacientes.

La hiponatremia es el trastorno electrolítico más frecuente en la práctica clínica y se define como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mEq/l<sup>1</sup>. Los síntomas clínicos de la hiponatremia suelen aparecer con cifras de sodio plasmático inferiores a 130 mEq/l. En el rango de 125-130 mEq/l, los síntomas más frecuentes son los gastrointestinales y cuando las cifras plasmáticas de sodio son inferiores a 125 mEq/l se considera que la hiponatremia es grave, predominan generalmente los síntomas neuropsiquiátricos y precisa ingreso hospitalario. Los ancianos constituyen una población de riesgo de desarrollar hiponatremia y la evidencia disponible indica que la hiponatremia severa está asociada a una mayor morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>.

## RESUMEN DEL CASO

Se describe un caso clínico de hiponatremia severa en un paciente anciano, reacción adversa que fue notificada al Centro de Farmacovigilancia de Navarra y relacionada con el uso concomitante de antidepresivos y diuréticos. Se trata de un paciente varón de 82 años con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), fibrilación auricular crónica, miocardiopatía hipertrófica obstructiva, úlcus duodenal y polimedición como factor de riesgo.



El paciente está en tratamiento farmacológico con acenocumarol, alprazolam, espironolactona, furosemida, bisoprolol, omeprazol, mirtazapina, paroxetina y simvastatina. Vive solo y es autónomo para las actividades básicas de la vida diaria.

El paciente acude a Urgencias por clínica de una semana de evolución de mareo inespecífico y sensación de inestabilidad al caminar sin caídas secundarias. No tiene sensación de giro de objetos, náuseas ni vómitos. Por otro lado explica episodios puntuales autolimitados de dolor en hemitórax izquierdo en forma de pinchazos que no se asocian a dificultad respiratoria, palpitaciones ni vegetatismo y presenta discreta disminución del apetito sin clara pérdida de peso. A su ingreso se objetiva hiponatremia (Na: 124 mEq/l).

Revisando la historia clínica del paciente se detectan dos cambios recientes destacables en su tratamiento habitual: hace un mes se aumentó la dosis de furosemida por empeoramiento de su cuadro basal, pasando de la pauta inicial de furosemida 40 mg: 1-1/2-0 a 2-1/2-0; y hace diez días se prescribió paroxetina 10 mg por bajo estado de ánimo.

Durante su estancia hospitalaria se instaura sueroterapia para la reposición de niveles de sodio, se reduce la dosis de diurético y se suspende la paroxetina, logrando normalizar las cifras de sodio sin desestabilización a nivel cardiorrespiratorio. Ante la estabilidad clínica y hemodinámica, a los seis días se decide el alta hospitalaria.



## DISCUSIÓN

La hiponatremia es una complicación poco frecuente pero potencialmente fatal del tratamiento diurético. Puede desarrollarse de manera rápida especialmente en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva, hipovolemia o bien en pacientes ancianos. La mayoría de los casos de hiponatremia severa inducida por diuréticos ocurren con diuréticos tipo tiazida<sup>3</sup>.

En el caso de los antidepresivos, la hiponatremia se identifica en la ficha técnica como una RAM de frecuencia rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ )<sup>4</sup>. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los antidepresivos que más se relacionan con la aparición de hiponatremia, aunque todos la pueden producir.

Los ISRS son los fármacos de primera elección en el tratamiento de los síndromes depresivos y trastornos de ansiedad asociados. Actualmente son los

antidepresivos más consumidos, representando en el año 2013 el 70,4% del consumo total de antidepresivos<sup>5</sup>. Son fármacos de fácil manejo, buena tolerancia en general y seguros en caso de sobredosis. Todas estas propiedades han contribuido a que los ISRS constituyan el grupo farmacológico más empleado en el tratamiento de la depresión en el anciano, aunque no están exentos de riesgos en este grupo de población. Los antidepresivos ISRS están involucrados en numerosas interacciones farmacológicas que pueden causar reacciones adversas graves<sup>6</sup>.

La hiponatremia por ISRS suele darse en general en pacientes con otros factores de riesgo tales como edad avanzada, sexo femenino, medicación concomitante con otros medicamentos que puedan producir hiponatremia (sobre todo los diuréticos tiazídicos) bajo peso corporal y niveles plasmáticos de sodio bajos o en el límite bajo de la normalidad<sup>7</sup>.

La edad es un factor de riesgo de hiponatremia. Con el envejecimiento se produce un descenso en el flujo plasmático renal y en la tasa de filtración glomerular, lo que dificulta a los riñones para diluir la orina, además hay una menor actividad de transportadores de sodio en la nefrona distal y una mayor sensibilidad a los efectos de la hormona antidiurética (ADH)<sup>8</sup>.

El presente caso sugiere que la disminución de la concentración plasmática de sodio fue debida a un aumento de la dosis del diurético de asa (furosemida) y, con una secuencia temporal más compatible, a la instauración posterior del tratamiento con un inhibidor de la recaptación de serotonina (paroxetina), administración concomitante que pudo ocasionar un efecto sinérgico. No obstante, tampoco se puede descartar la contribución de otros medicamentos previos que son susceptibles también de causar hiponatremia como espironolactona, mirtazapina y omeprazol, aunque con menor algoritmo de causalidad. Otras circunstancias contribuyentes pueden ser la edad avanzada del paciente, su insuficiencia cardiaca de base y los niveles plasmáticos de sodio previos al episodio, que se situaban en el límite bajo de la normalidad. En nuestro caso además hay que tener en cuenta que el paciente vive solo, situación proclive al malestar psicológico y que conlleva mayor dificultad para el seguimiento adecuado del tratamiento por parte del Médico de Familia.

En cuanto al inicio de la hiponatremia inducida por medicamentos, generalmente el riesgo es más alto durante las primeras semanas de tratamiento. El efecto aparece, en la mayoría de los casos, en el primer mes, no es dosis-dependiente y se recupera con la interrupción del tratamiento<sup>9</sup>. En nuestro caso se desarrolló a los diez días del inicio del tratamiento con paroxetina.



La detección precoz es importante, así como la evaluación de factores de riesgo concomitantes en todos los pacientes que vayan a iniciar tratamiento antidepressivo<sup>10</sup>. En este caso, los síntomas de hiponatremia incluían mareos e inestabilidad, lo que sugiere un cuadro relativamente moderado de hiponatremia, sin embargo, las concentraciones plasmáticas de sodio eran inferiores a 125 mEq/L, lo que podría conducir a síntomas más graves. Si no se hubiera administrado un tratamiento adecuado en esta primera fase, posiblemente el paciente podría haber desarrollado complicaciones neurológicas permanentes.

**Tabla 1.** Principales medicamentos asociados a hiponatremia.

<b>Diuréticos</b>	Particularmente diuréticos tiazídicos, diuréticos de asa, incluyendo combinaciones con IECA y ARA
<b>Analgésicos</b>	AINEs, tramadol
<b>Antidepresivos</b>	Antidepresivos tricíclicos, ISRS, IMAO, venlafaxina, duloxetina
<b>Antipsicóticos</b>	Fenotiazinas (flufenacina, tioridacina), haloperidol
<b>Antiepilépticos</b>	Carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valproico, lamotrigina
<b>Antibióticos</b>	Ciprofloxacino, trimetoprim-sulfametoxazol, rifabutin, linezolid
<b>Antifúngicos</b>	Voriconazol, fluconazol
<b>Antiarrítmicos</b>	Amiodarona, eplerenona
<b>Antihipertensivos</b>	IECA, ARA, amlodipino
<b>Antineoplásicos</b>	Vincristina, vinblastina, cisplatino, carboplatino, agentes alquilantes, metotrexato
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	Omeprazol, pantoprazol, esomeprazol
<b>Otros</b>	Oxitocina, análogos de ADH



## CASOS DE HIPONATREMIA NOTIFICADOS AL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA

Realizamos una búsqueda de las notificaciones de hiponatremia en la base de datos FEDRA del Sistema Español de Farmacovigilancia hasta el 31 de Diciembre de 2014. Se registran 1.680 notificaciones de hiponatremia, incluidas también las que describen el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). De ellas 1.503 (el 89.46% de las notificaciones) se consideran graves.

Los grupos terapéuticos más implicados por orden de frecuencia son: diuréticos, antidepresivos, antiepilépticos, antipsicóticos y antineoplásicos.

Los principios activos que con más frecuencia se han considerado sospechosos son: hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona, oxcarbamazepina, carbamazepina, amilorida, enalapril, indapamida, clortalidona, valsartan y paroxetina.

Los resultados de nuestra búsqueda en FEDRA coinciden con los encontrados en la bibliografía<sup>11,12</sup>; los principales medicamentos asociados a hiponatremia son los diuréticos, antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos, antiarrítmicos antihipertensivos, antineoplásicos, inhibidores de la bomba de protones, AINES, tramadol, oxitocina y análogos de ADH (tabla1).

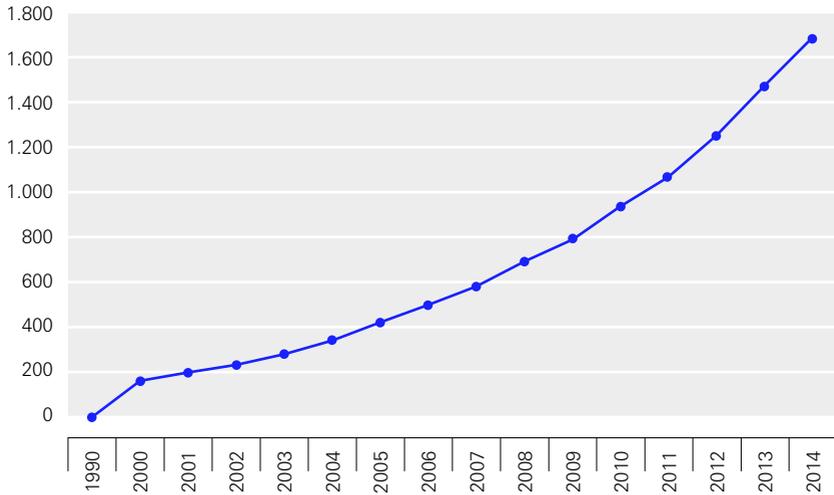
Se confirma que la edad es un factor de riesgo de hiponatremia, el 66% de las notificaciones corresponde a pacientes ancianos.

En una revisión publicada en el año 2006 por el Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid, hasta el 10 de noviembre de 2006 se habían registrado en FEDRA 305 notificaciones espontáneas (excluidos estudios) de hiponatremia o de síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)<sup>13</sup>.

Al final del año 2006 se habían registrado en FEDRA un total de 500 notificaciones incluyendo también estudios.

Se observa un incremento considerable de las notificaciones de hiponatremia a lo largo de los años, especialmente en los últimos 5 años (figura 1).



**Figura 1.** Número de notificaciones de hiponatremia.

Este incremento puede explicarse por el cambio en el patrón epidemiológico actual, caracterizado por el envejecimiento de la población, la pluripatología y la polimedicación; factores que, unidos al uso cada vez más frecuente de diuréticos y antidepresivos en este grupo de población, predisponen al desarrollo de esta reacción adversa<sup>14</sup>.

## Conclusiones

- La hiponatremia severa es una patología potencialmente grave que en los ancianos puede aparecer rápidamente sin síntomas previos evidentes. Su detección precoz es importante para evitar complicaciones neurológicas o un desenlace fatal.
- La hiponatremia en ancianos es una reacción adversa multifactorial. La edad es un factor de riesgo, hay una predisposición intrínseca ligada a los cambios fisiológicos relacionados con el envejecimiento, pero hay que prestar atención además a la presencia de otros factores de riesgo como la comorbilidad y la polimedicación.
- La polimedicación es un factor de riesgo por la posibilidad de interacciones farmacológicas. Merecen especial atención los tratamientos concomitantes de diuréticos y otros medicamentos que pueden contribuir a la hiponatremia, como los ISRS.
- A pesar de que en ninguna de las fichas técnicas de antidepresivos se recomienda la monitorización de los niveles de sodio durante el tratamiento, este caso clínico pone de relieve la necesidad de vigilar el estado de los pacientes tras el inicio del tratamiento con un antidepresivo, especialmente si están tomando diuréticos u otros fármacos que puedan inducir hiponatremia y la importancia de controlar periódicamente las concentraciones plasmáticas de sodio durante el tratamiento.



Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de hiponatremia y de cualquier otra reacción adversa graves y/o desconocidas que se detecte al [Centro de Farmacovigilancia de Navarra](#).

## Bibliografía

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29 Suppl 2.
2. Corona G, Giuliani C, Parenti G, Norello D, Verbalis JG, et al. (2013) Moderate Hyponatremia Is Associated with Increased Risk of Mortality: Evidence from a Meta-Analysis. *PLoS ONE* 8(12): e80451. doi:10.1371/journal.pone.0080451.
3. Pedrós C, Arnau JM. Hiperonatremia y SIADH por medicamentos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45(4):229-31.
4. Fichas técnicas: [duloxetina](#), [paroxetina](#).
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (web) Observatorio del Uso de Medicamentos 14/01/2015.
6. Montastruc, F. et al. The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: a pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *Eur. J. Clin. Pharmacol*. 68, 767–775 (2012).
7. Movig KLL et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*, 53, 363–369.
8. Kris L L Movig, Hubert G M Leufkens, Albert W Lenderink, Veronique G A van den Akker, Paul P G Hodiament, Henk M J Goldschmidt, Antoine C G Egberts. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 April; 53(4): 363–369. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01550.x.
9. Moving K, Leufkens H and cols. Association between antidepressant drug use and hyponatremia: a case control study. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53(4): 363-369.
10. Mannesse CK, et al. Characteristics, prevalence, risk factors, and underlying mechanism of hyponatremia in elderly patients treated with antidepressants: a cross-sectional study. *Maturitas*. 2013 Dec;76(4):357-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2013.08.010. Epub 2013 Sep 7.
11. Liamis G, Milionis H et al. A review of drug-induced hyponatraemia. *American Journal of Kidney Diseases* 2008; 52: 144-53.
12. Hiperonatremia por medicamentos. *Boletín de Farmacovigilancia. Región de Murcia*. Nº22, año 2011.
13. R.A.M. Reacc Advers Medicam. *Boletín informativo del centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid*. Diciembre 2006; 13(3).link.
14. Managing drug-induced hyponatraemia in adults. *Aust Prescr* 2003;26:114-7.



# NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD (AEMPS)

## INFORMACION DE RIESGOS

- ▶ Parches transdérmicos de fentanilo: riesgo de exposición accidental en personas no usuarias de los parches.
- ▶ Reactivación de la hepatitis B secundaria a tratamiento inmunosupresor.
- ▶ Interferones beta (Avonex<sup>®</sup>, Betaferon<sup>®</sup>, Extavia<sup>®</sup>, Rebif<sup>®</sup>): riesgo de microangiopatía trombótica y síndrome nefrótico.
- ▶ Denosumab (Prolia<sup>®</sup>, ▼Xgeva<sup>®</sup>): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia.
- ▶ Eligard<sup>®</sup> (leuprorelina): falta de eficacia clínica debida a errores durante el proceso de reconstitución y administración del medicamento.
- ▶ Micofenolato mofetilo y sódico: riesgo de bronquiectasias e hipogammaglobulinemia.



## ACTUALIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE AUTORIZACIÓN

- ▶ Ranelato de estroncio (▼Osseor<sup>®</sup>, ▼Protelos<sup>®</sup>): calificado como medicamento de diagnóstico hospitalario.

## RESTRICCIONES DE USO Y CONTRAINDICACIONES

- ▶ Bromocriptina (Parlodel<sup>®</sup>) en inhibición de la lactancia: condiciones de uso.
- ▶ Agomelatina (Thymanax<sup>®</sup>, Valdoxan<sup>®</sup>) y toxicidad hepática: nuevas recomendaciones de uso.
- ▶ Aceclofenaco y riesgo cardiovascular: nuevas restricciones de uso.
- ▶ Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación.
- ▶ Ivabradina (Corlentor<sup>®</sup>, Procoralan<sup>®</sup>): restricciones de uso en pacientes con angina de pecho crónica estable.

Se recuerda que todas las notas informativas de seguridad emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se encuentran disponibles en su página web: <http://www.aemps.gob.es/> y en la Intranet Sanitaria del Servicio Navarro de Salud.

## NOTAS INFORMATIVAS DE SEGURIDAD (FDA)

- ▶ Docetaxel puede causar síntomas de intoxicación alcohólica después del tratamiento.
- ▶ El psicofármaco ziprasidona está relacionado con reacciones cutáneas poco frecuentes, pero potencialmente fatales.
- ▶ Ciertos productos para el acné de uso tópico y venta libre pueden causar irritación severa o reacciones alérgicas poco frecuentes pero graves y hasta potencialmente mortales.

## CARTAS DE SEGURIDAD DE LOS LABORATORIOS A LOS PROFESIONALES SANITARIOS



- ▶ Ustekinumab (Stelara®): riesgo de dermatitis exfoliativa y exfoliación de la piel.
- ▶ Tecfidera® (dimetilfumarato): Caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva en un paciente con linfopenia severa y prolongada.
- ▶ Rapiscan (regadenosón): Nuevas recomendaciones para minimizar el riesgo de accidente cerebrovascular y de prolongación de las convulsiones inducidas por Rapiscan tras la administración de aminofilina.

# OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS

## NUEVO ACCESO A LA TARJETA AMARILLA ELECTRÓNICA EN ATENCIÓN ESPECIALIZADA

A partir del año 2015 todos los profesionales sanitarios de Atención Especializada pueden acceder directamente desde el escritorio de su ordenador a la tarjeta amarilla electrónica. A través del nuevo icono se puede realizar la tramitación on-line de las sospechas de RAM y de los errores de medicación que produzcan daño.



## NOTIFICACIÓN DE ERRORES DE MEDICACIÓN (EM)

En España, desde el año 2007, los EM que ocasionan daño en el paciente deben notificarse al Sistema Español de Farmacovigilancia como Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM). 

Los profesionales sanitarios navarros deben notificar los EM que producen daño en el paciente al [Centro de Farmacovigilancia de Navarra](#), para ello es importante que especifiquen en la tarjeta amarilla que la RAM que notifican ha sido consecuencia de un error de medicación.

En el caso de los profesionales sanitarios de Atención Especializada, existe un acceso directo en el escritorio de sus puestos a la tarjeta amarilla electrónica. Los profesionales sanitarios de Atención Primaria pueden realizar la notificación de EM con daño directamente sin salir de la Historia Clínica (ATENEA).

Los ciudadanos pueden también notificar EM con daño a través de la página web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra, en el apartado destinado al ciudadano: [Centro de Farmacovigilancia de Navarra/Ciudadanos](#)

Se va a incorporar próximamente en la Tarjeta Amarilla electrónica una casilla en la que el notificador podrá indicar específicamente que la RAM que notifica se ha producido por un error de medicación, en este caso se anonimizarán automáticamente los datos del paciente y del notificador para garantizar la confidencialidad de los datos de carácter personal. Hasta entonces, esta circunstancia deberá reflejarse en el campo de Observaciones.

# PROGRAMA DE NOTIFICACIÓN ESPÓNTANEA

## ¿Quién debe notificar?

Los médicos, farmacéuticos, odontólogos, estomatólogos, personal de enfermería y demás profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia. Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia.

## ¿Qué se debe notificar?

Se dará prioridad a la notificación de las sospechas de reacciones adversas graves o inesperadas de cualquier medicamento y las relacionadas con los medicamentos sujetos a un seguimiento adicional. Los medicamentos bajo seguimiento adicional son los incluidos en la lista que elaborará y mantendrá la Agencia Europea de Medicamentos, previa consulta al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC), y presentan un pictograma distintivo (▼) en la ficha técnica y en el prospecto, para que tanto el profesional sanitario como el ciudadano prioricen la notificación de sospechas de reacciones adversas. El triángulo negro invertido significa que el medicamento está sujeto a un seguimiento aún más intensivo que los demás porque se dispone de menos información sobre él, bien porque se trata de un medicamento recientemente comercializado o porque la información que se dispone sobre su uso a largo plazo es limitada.

## ¿Cómo y dónde se debe notificar?

Los profesionales sanitarios deben notificar las sospechas de reacciones adversas al centro autonómico de farmacovigilancia a través de las vías habituales, tarjeta amarilla en soporte papel y en soporte electrónico: tarjeta amarilla on-line ([www.cfnavarra.es/bif](http://www.cfnavarra.es/bif)), o mediante notificación electrónica a través del formulario web de la AEMPS: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) Los ciudadanos pueden notificar sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, bien poniéndolas en conocimiento de los profesionales sanitarios, o bien directamente al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de un formulario electrónico disponible en la web: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible también a través de la Web del Centro de Farmacovigilancia de Navarra:

Centro de Farmacovigilancia de Navarra

Departamento de Salud

Avda. del Ejército, 2 - Nivel 5. 31002 Pamplona

T 848422584

[farmacovigilancia@navarra.es](mailto:farmacovigilancia@navarra.es)

Tarjeta amarilla electrónica: [www.cfnavarra.es/bif](http://www.cfnavarra.es/bif)

**No dude en ponerse en contacto con nosotros si tiene alguna duda, alguna sugerencia o desea recibir más información.**



#### COMITÉ DE REDACCIÓN

Isabel Ansa Erice  
M<sup>º</sup> Concepción Celaya Lecea  
Ana Isabel Tabar Purroy  
Juan Carlos Tres Belzunegui  
Ana Viñuales Loriente  
Ramón Villanueva Moreno  
Juan Ignacio Yangüas Bayona

#### COORDINACIÓN

Gabriela Elizondo Rivas

#### INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Departamento de Salud  
Avda. del Ejército, 2 - Nivel 5  
T 848425529  
farmacovigilancia@navarra.es

#### SITIO WEB

<http://www.cfnavarra.es/bif>