

► En este número:

HIPONATREMIA Y SIADH POR MEDICAMENTOS

► HIPONATREMIA Y SIADH POR MEDICAMENTOS

La hiponatremia se define como una concentración plasmática de sodio inferior a 135 mmol/L. Es el trastorno electrolítico más frecuente, tanto en el ámbito hospitalario como en el extrahospitalario, con consecuencias negativas relevantes en términos de morbilidad y mortalidad. El síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) debe sospecharse en pacientes con: a) hiponatremia ($\text{Na} < 135$ mmol/L); b) orina concentrada (osmolaridad > 300 mOsm/Kg); c) osmolaridad plasmática baja (< 280 mOsm/Kg) y en cualquier caso menor que la urinaria); d) ausencia de depleción de volumen, edemas, hipotensión ortostática, deshidratación, fallo cardiaco o cirrosis y con función renal, suprarrenal o tiroidea normales (1).

La hiponatremia inducida por medicamentos, tanto sintomática como asintomática, es una condición clínica infradiagnosticada con frecuencia (2) que afecta especialmente a los ancianos. En los últimos años se ha notificado de forma creciente como reacción adversa a medicamentos (RAM). Por todo ello y porque hay una serie de factores de riesgo bien identificados, entendemos que este boletín puede contribuir a conocerla mejor para intentar prevenir su aparición o, al menos, facilitar su manejo.

Prevalencia

La población geriátrica es especialmente vulnerable, sobre todo la ambulatoria (2) con una prevalencia de hiponatremia entre el 4-11% que se llega a duplicar en pacientes institucionalizados (hasta el 23%). La causa más común es el SIADH (3) con una prevalencia de hasta el 60% (2).

En pacientes hospitalizados, la prevalencia observada es de un 15-30%, dependiendo del punto de corte y de la población objeto de estudio. Es particularmente frecuente en pacientes neuroquirúrgicos y en ingresados en las UCI (2).

La incidencia de hiponatremia asociada a medicamentos por diversos mecanismos puede alcanzar el 5-14% (2).

Tipos y consecuencias clínicas (4)

En condiciones normales, la natremia se mantiene entre 135 y 145 mmol/L y depende, sobre todo, del contenido plasmático de agua que depende a su vez de la ingesta de agua, las pérdidas insensibles y la dilución urinaria.

La hiponatremia se puede asociar a osmolaridad plasmática alta, normal o baja. La hiponatremia con osmolaridad normal o aumentada aparece en situaciones en las que hay un aumento de solutos osmóticamente activos en el espacio extracelular, como en las hiperglucemias extremas y en las infusiones de manitol o sorbitol. Sin embargo, en la práctica clínica la forma más frecuente de hiponatremia es la hipotónica (o por dilución), en la que hay un exceso de agua en relación con los depósitos de sodio, generalmente por una alteración en la eliminación renal de agua. En este caso, según el estado del volumen extracelular, se puede producir:

- Una hiponatremia hipovolémica en la que hay depleción de sodio y el volumen extracelular está reducido. Puede ser consecuencia de pérdidas renales (diuréticos tiazídicos, insuficiencia suprarrenal, nefropatía con pérdida de sal), digestivas (diarrea o vómitos repetidos) o sudoración excesiva. Se asocia a signos de

LA ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA es una publicación gratuita destinada a los profesionales sanitarios de Andalucía con el fin de informar sobre las actividades del Centro Andaluz de Farmacovigilancia y los resultados obtenidos en el Programa de Notificación Espontánea de Reacciones adversas a los Medicamentos en la Comunidad Autónoma Andaluza. Toda la correspondencia relativa a la publicación ALERTA DE FARMACOVIGILANCIA se dirigirá al Centro Andaluz de Farmacovigilancia, Avda. Manuel Siurot, s/n H.U. Virgen del Rocío. 41013 Sevilla. Tfno. Y fax: 955 013 176. Email: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Los artículos y las notas publicadas en el boletín no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso

deshidratación, hipotensión arterial, estimulación de la sed y secreción de ADH.

- Una hiponatremia hipervolémica que se caracteriza por la aparición de edemas al retenerse más agua que sodio. Se produce en situaciones como las insuficiencias cardíaca o renal, cirrosis hepática y síndrome nefrótico.
- Una hiponatremia euvolémica en la que el volumen extracelular es normal y no hay deshidratación ni edemas. Se observa en el hipotiroidismo o en el déficit de corticoides, aunque la causa más frecuente es el SIADH. Varios medicamentos pueden causar un SIADH.

La hiponatremia puede ser asintomática cuando es leve o moderada (sodio en plasma >125 mmol/L) o crónica (>48 h). Los signos y síntomas por edema cerebral aparecen en las formas graves (sodio plasmático ≤ 125 mmol/L) o en casos agudos (<48 h). Los primeros síntomas son náuseas y vómitos, seguidos de signos neurológicos como cefalea, letargia, calambres musculares, desorientación, agitación y obnubilación y, en casos graves, convulsiones, coma y paro respiratorio.

Principales medicamentos implicados

Los fármacos más implicados en este trastorno son los diuréticos que aumentan la excreción de sodio, seguidos de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y la venlafaxina. Entre los antiepilépticos, se ha descrito, entre otros, para carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina y lamotrigina. También aparece asociada a la desmopresina, un análogo de la ADH con mayor actividad antidiurética y mayor duración de acción. Entre los antineoplásicos, la vincristina y la ciclofosfamida son los más frecuentes. Otros medicamentos más raramente asociados son los antidepresivos imipramínicos, antipsicóticos, inhibidores de la bomba de protones, IECA y AINE, entre otros (4).

Diuréticos (2,3,5)

Los diuréticos, sobre todo los tiazídicos, son una de las causas más frecuentes de hiponatremia grave que puede desarrollarse rápidamente en casos de insuficiencia cardíaca congestiva, hipovolemia o pacientes ancianos, sobre todo mujeres.

Se cree que en su aparición intervienen la inhibición de la reabsorción de sodio en el túbulo contorneado distal, la alteración en la capacidad de dilución urinaria, la estimulación de la secreción de ADH y la depleción intracelular de potasio.

Antidepresivos (2,3,5-8)

Se cree que la hiponatremia aparece como consecuencia de un SIADH. Aunque se desconoce su mecanismo de producción, se ha sugerido un aumento en la liberación de ADH o una potenciación de su acción. Algunos estudios en animales han apuntado al papel de la serotonina en la síntesis y liberación de ADH, por lo que se ha propuesto que la estimulación serotoninérgica inducida por los ISRS y otros antidepresivos con esta acción contribuiría a incrementarla.

Se ha estimado que el riesgo de hiponatremia en pacientes tratados con algún antidepresivo es de más del doble que en los no usuarios y que este riesgo se multiplica por cuatro entre los tratados con antidepresivos con acción serotoninérgica (ISRS, clomipramina y venlafaxina). La tasa de incidencia anual en mayores de 64 años se ha estimado en torno a 5/1.000 expuestos a ISRS.

Además de la edad avanzada y el tratamiento concomitante con diuréticos, otros factores de riesgo de hiponatremia por ISRS propuestos son el sexo femenino y niveles previos de sodio bajos.

En las series de casos publicadas, el tiempo medio de aparición de la reacción es de unos 15 días; la mayoría de los casos aparecen en el primer mes de tratamiento.

La reaparición de la hiponatremia en algunos pacientes al reintroducir el mismo u otro ISRS sugiere que se trata de un efecto de clase. La mayoría de los pacientes se recuperan en las dos semanas siguientes a la retirada del fármaco.

Antipsicóticos (2,3,5,9)

Se ha descrito hiponatremia por SIADH asociada a antipsicóticos clásicos y atípicos. En los antipsicóticos atípicos este efecto estaría mediado por la acción de la serotonina sobre los receptores centrales 5-HT₂ y 5-HT_{1c}

induciendo la liberación de ADH y aumentando los efectos de la ADH en la médula renal.

No obstante, como los antipsicóticos clásicos no actúan sobre los receptores serotoninérgicos, este mecanismo no explica satisfactoriamente la RAM, por lo que se ha sugerido que el bloqueo prolongado de los receptores dopaminérgicos D2 podría estimular la liberación de ADH e incrementar su respuesta periférica.

Los resultados de una reciente revisión sistemática de casos de hiponatremia por antipsicóticos indican que, probablemente, ni la edad ni el sexo femenino son factores de riesgo. Por otra parte, aunque la mitad de los casos se presentaron durante las tres primeras semanas de tratamiento, este efecto indeseado apareció en algunos pacientes con tratamientos de larga duración.

Antiepilépticos (2,3,5)

La hiponatremia se ha descrito como efecto indeseado de carbamazepina y, con mayor frecuencia, de oxcarbazepina. La prevalencia estimada en un estudio observacional fue del 30% de pacientes tratados con ésta y del 14% en los tratados con carbamazepina.

El mecanismo no está bien aclarado pero se cree que está mediado por una acción directa sobre el túbulo colector o por un incremento de su sensibilidad a las acciones de la ADH. En cualquier caso, el resultado es un incremento en la reabsorción de agua en este nivel.

El uso concomitante de diuréticos, la edad avanzada y el uso de dosis altas favorecen su aparición. También se ha propuesto como factor de riesgo el sexo femenino.

Su aparición, generalmente durante los tres primeros meses de tratamiento, requiere plantearse la reducción de las dosis o la suspensión de la medicación.

Desmopresina (2,3)

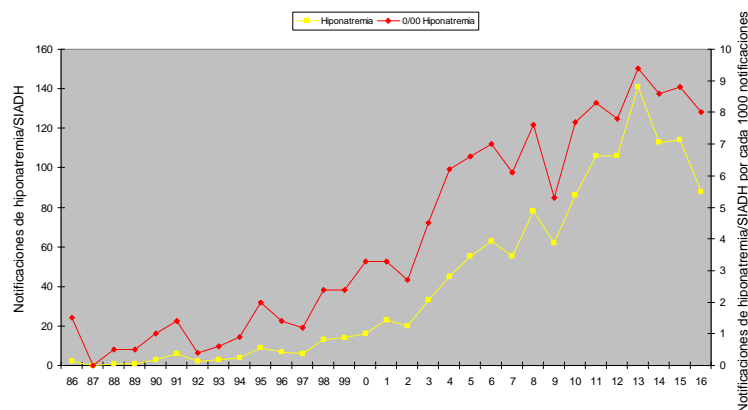
La desmopresina se utiliza en la diabetes insípida y en la enuresis nocturna. La hiponatremia es una RAM rara pero potencialmente grave y claramente explicable por su mecanismo de acción. Aparece fundamentalmente por sobredosificación o uso inapropiado y por una ingesta elevada de líquidos concomitante. Es más frecuente con su administración intranasal.

Hiponatremia en el Sistema Español de Farmacovigilancia

En la base nacional FEDRA, hasta el 31 de octubre de 2016 se habían registrado 1.274 notificaciones espontáneas (excluidos estudios) de hiponatremia o de SIADH que contenían 2.752 RAM.

Las notificaciones de hiponatremia se han ido incrementando con el tiempo hasta cuadruplicarse en los últimos 10 años (10). Este hallazgo no es atribuible al incremento global de notificaciones en España, porque la tendencia se mantiene cuando se corrige por el número de notificaciones recibidas cada año (Fig. 1).

Figura 1. Número de notificaciones de hiponatremia e hiponatremias por cada 1000 notificaciones recibidas



Las características generales de los casos notificados se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1.- Características generales de los casos notificados

Criterio	n (%)
Edad (rango: 8 d – 95 a)	> 65 años (68%) ≥ 73 años (50%)
Sexo	67% mujeres
Gravedad: - Nº de casos graves - Ingresos hospitalarios - Prolongó la hospitalización - Desenlace mortal - Amenaza vital	1.134/1.274 (89%) 785/1.274 (62%) 94/1.274 (7%) 25/1.274 (2%) 146/1.274 (11%)
Codificación según PT*: - Hiponatremia - SIADH - Hiponatremia/SIADH	994/1.274 (78%) 215/1.274 (17%) 65/1.274 (5%)
Tipo de trastorno notificado: - Metabólico - Endocrino - Neurológico** - Psiquiátrico**	1.306/2.752 (47,5%) 296/2.752 (10,8%) 287/2.752 (10,4%) 116/2.752 (4,2%)

*PT : Preferred Term del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)

** : mayoritariamente cuadros confusionales o convulsiones

La Tabla 2 recoge la distribución por grupo terapéutico de los 2.515 fármacos sospechosos de los 1.274 casos notificados, siendo los dos grupos mayoritarios el N

(fármacos que actúan sobre el sistema nervioso) y el C (fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular).

Tabla 2. Fármacos considerados sospechosos en las notificaciones de hiponatremia/SIADH en FEDRA

Código y descripción del grupo ATC*	n	%
A Tracto alimentario y metabolismo	137	5,4
B Sangre y órganos hematopoyéticos	99	3,9
C Sistema cardiovascular	914	36,3
D Dermatológicos	2	0,08
G Sistema genitourinario y hormonas sexuales	34	1,4
H Preparados hormonales sistémicos, excluyendo hormonas sexuales e insulinas	54	2,1
J Antiinfecciosos para uso sistémico	164	6,5
L Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores	109	4,3
M Sistema musculoesquelético	33	1,3
N Sistema nervioso	924	36,7
P Productos antiparasitarios, insecticidas y repelentes	1	0,04
R Sistema respiratorio	19	0,8
S Órganos de los sentidos	3	0,1
V Varios	1	0,04
Otros (no clasificados)**	17	0,7
Total	2.515	100

*ATC: Clasificación Anatómico Químico Terapéutica; **Se trata de sustancias o productos no autorizados como medicamentos sin clasificación ATC.

En 259 (20%) de los 1.274 casos, se consideró que la hiponatremia y/o SIADH registrados eran consecuencia de una interacción entre dos o más medicamentos. La distribución por grupo terapéutico de los 756 fármacos sospechosos de interacción, constata de nuevo que los dos grupos mayoritarios fueron el C (n=390; 52%) y el N (n=264; 35%).

Estas interacciones entre fármacos han implicado en general a diversas combinaciones de diuréticos, antidepresivos, antipsicóticos o antiepilépticos.

De 1.989 indicaciones terapéuticas conocidas y 651 indicaciones terapéuticas conocidas en los casos de interacción, alrededor de la mitad de los casos se concentraban en las cuatro indicaciones que se detallan en la Tabla 3.

Tabla 3. Motivos principales de prescripción de los fármacos asociados a hiponatremia/SIADH registrados en FEDRA

Indicación	Fcos. Sospechosos		Fcos. sospechosos de interacción	
	n	%	n	%
Hipertensión arterial	498	25	228	35
Insuficiencia cardiaca	48	2	31	5
Depresión	288	15	87	13
Epilepsia	89	5	30	5

En la Tabla 4 se muestran los fármacos más comúnmente implicados *per se* o como consecuencia de una interacción.

Tabla 4. Fármacos más comúnmente implicados en las notificaciones de hiponatremia y/o SIADH registradas en FEDRA

Fármaco	n ¹	%	n ²	%	% ³
Hidroclorotiazida	251	20	108	8	43
Furosemida	129	10	63	5	49
Oxcarbazepina	124	10	28	2	23
Carbamazepina	88	7	27	2	31
Espironolactona	82	6	36	3	44
Citalopram	61	5	10	1	16
Paroxetina	61	5	17	1	28
Sertralina	61	5	20	2	33
Amilorida	58	5	21	2	36
Venlafaxina	46	4	11	1	24
Indapamida	43	3	20	2	48
Clortalidona	37	3	13	1	35
Mirtazapina	34	3	15	1	44
Escitalopram	24	2	20	2	83
Torasemida	23	2	7	0,5	30
Atosiban	22	2	-	-	-
Risperidona	21	2	6	0,4	29
Fluoxetina	20	2	8	0,6	40
Valproato	20	2	8	0,6	40
Eslicarbazepina	19	1	3	0,2	16

¹ Número total de notificaciones en que el fármaco se consideró sospechoso *per se* o como consecuencia de una interacción y porcentaje respecto al número total de notificaciones de hiponatremia y/o SIADH. ²Número de notificaciones en que el fármaco se consideró sospechoso de interacción y porcentaje respecto al número total de notificaciones de hiponatremia y/o SIADH. ³ Porcentaje de casos en los que el fármaco se consideró sospechoso de interacción respecto al número total de notificaciones en que éste se consideró sospechoso de producir hiponatremia y/o SIADH.

Aunque en la inmensa mayoría de los casos notificados se trataba de una reacción adversa ya descrita, se han identificado algunos casos de hiponatremia asociada a fármacos de forma inédita. Tal es el caso de gabapentina y pregabalina, fármacos del grupo N03AX, *Otros antiepilépticos*.

La principal indicación de la gabapentina es como antiepiléptico. Durante el período analizado se han notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFV-H) siete casos de hiponatremia, de los cuales en seis había otros fármacos considerados sospechosos. En alguna revisión específica sobre antiepilépticos también consta la hiponatremia asociada a la gabapentina (11). En cualquier caso, en la revisión de la ficha técnica de Gabapentina Aurobindo® de marzo de 2016, se ha incluido la hiponatremia en el apartado de

reacciones adversas, con una frecuencia no conocida por proceder la información de la experiencia postcomercialización (12).

En cuanto a la pregabalina, aunque también es un antiepiléptico, su indicación mayoritaria es el dolor neuropático. Durante el período analizado se han notificado al SEFV-H once casos de hiponatremia, cuatro como único fármaco sospechoso y siete coadministrada con otros fármacos considerados sospechosos también. Hasta la fecha solo se han publicado tres casos de hiponatremia y/o SIADH (13-15). El 16-04-2015 se presentó como posible señal al Comité Técnico del SEFV-H y en el Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) de la Agencia Europea del

Medicamento, el 18 de Junio de 2015, acordándose las siguientes recomendaciones: solicitar al laboratorio Farmacéutico titular un acumulado de casos de hiponatremia/SIADH en asociación con pregabalina, a partir de la recopilación de los datos de todas las fuentes incluyendo estudios clínicos y preclínicos, registros, literatura y notificación espontánea. Además, se solicitó valorar la necesidad de actualizar la ficha técnica y el plan de gestión de riesgos. Finalmente, tras evaluación por parte del PRAC, el 17-02-2016 se acordó seguir haciendo un estrecho seguimiento de este problema de seguridad en los próximos Informes Periódicos de Seguridad.

Estudio de ingresos hospitalarios por hiponatremias en el Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR)(16)

Para conocer la incidencia, las características poblacionales y clínicas y los fármacos implicados en los casos de hiponatremia grave que han requerido hospitalización en nuestro medio, se realizó una consulta de todos los casos registrados en el Conjunto Mínimo Básico de Datos de Hospitalización (CMBDH) del hospital entre el 01-01-2008 y el 31-12-2013 como ingresos por hiponatremia por todas las causas, utilizando como criterios de selección *hiposmolaridad y/o hiponatremia* (código: 276.1 CIE-9). Para la evaluación de la causalidad se aplicó el algoritmo de Karch-Lasagna modificado del SEFV-H (17). Los resultados se exponen en las Tablas 5 y 6 y concuerdan en líneas generales con los publicados en otros estudios.

Tabla 5. Características generales de los casos de hiponatremia/SIADH secundaria a fármacos detectados en el HUVR (01-01-2008 a 31-12-2013)

Criterio	Resultado
Nº total de hospitalizaciones	324.057
Nº de casos analizados	149
Incidencia de hiponatremia grave	37/100.000 ingresos
Casos atribuibles a fármacos (causalidad \geq posible)	119 (80%)
Casos atribuibles a yatrogenia no farmacológica	14 (9,5%)
Media de estancia hospitalaria	8 días (rango 1-84)
Edad media	67,3 años; rango (5 m-99 a)
Sexo	64% mujeres
Síntomas más frecuentes al ingreso	42% neurológicos
	23,5% deterioro generalizado
	15% descompensación hidrópica
Sodio plasmático medio	113 mEq/L; (rango 97-129)
Notificación de casos al CAFV	8/119
Tasa de infranotificación	93%

Tabla 6. Fármacos implicados en los casos de hiponatremia/SIADH del HUVR

Subgrupo terapéutico	Principio activo
Diuréticos	20% Furosemida
	20% Hidroclorotiazida
	17% Ameride®*
	3% Espironolactona
	3% Indapamina
Antidepresivos	7% Escitalopram
	3% Fluoxetina
	3% Paroxetina
Antiepilépticos	3% Ácido valproico
	3% Fenitoína
	3% Gabapentina
	3% Carbamacepina
	3% Pregabalina
Antipsicóticos	7% Sulpiride

* Combinación a dosis fijas de hidroclorotiazida + amilorida

Medidas preventivas y manejo terapéutico

Factores de riesgo

Es importante conocerlos para intentar prevenir o, al menos, facilitar el manejo de esta RAM. Los ancianos tienen un mayor riesgo de sufrir hiponatremia por los trastornos renales, la ausencia de sensación de sed y la polimedicación. Hay enfermedades que pueden contribuir o ser causa de hiponatremia *per se*, como las

insuficiencias cardíaca, renal o suprarrenal, la cirrosis hepática y la hiperglucemia (4), por lo que en todas estas situaciones se recomienda una monitorización más estrecha de la natremia.

Criterios de gravedad

Las características clínicas que confieren una mayor gravedad a la hiponatremia se exponen en la Tabla 7:

Tabla 7. Hiponatremia: características clínicas que suscitan preocupación (18)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Enfermedad aguda▪ Síntomas neurológicos (aumento de la confusión, disminución del estado de conciencia, convulsiones)▪ Deshidratación (hipotensión postural, taquicardia, oliguria)▪ Sobrecarga de líquidos relacionada con enfermedad crónica de base (cardíaca, renal, hepática)▪ Empeoramiento de la hiponatremia o fallo en la respuesta terapéutica▪ Hiponatremia severa ($\text{Na}^+ < 120 \text{ mmol/L}$) |
|---|

Medidas preventivas

Los criterios STOPP aportan recomendaciones sobre los medicamentos que habría que evitar en función de la situación clínica individual de cada paciente. Con respecto al riesgo de hiponatremia estos criterios desaconsejan: (19-22):

- Uso de diuréticos de asa en pacientes con edemas maleolares aislados, sin signos clínicos de insuficiencia cardíaca.
- Uso de diuréticos de asa como monoterapia de primera línea en hipertensión arterial.
- Uso de antidepresivos ISRS con antecedentes de hiponatremia clínicamente significativa (hiponatremia $< 130 \text{ mEq/L}$ no yatrogénica en los 2 meses anteriores).
- Uso de cualquier prescripción regular de dos fármacos de la misma clase (p.e. diuréticos de asa).

Los criterios Beers (21-23) recomiendan que para antipsicóticos, diuréticos, antidepresivos ISRS, etc. que pueden producir SIADH/hiponatremia se monitorice el sodio plasmático cuando se inicia el tratamiento o cuando se cambia de dosis en ancianos.

Manejo terapéutico

El manejo de los pacientes con hiponatremia es problemático por su variabilidad. Los principales parámetros que se tienen en cuenta para establecer las estrategias de tratamiento son la natremia, la gravedad de

los síntomas, la osmolalidad sérica, el estado del volumen y la velocidad de su desarrollo. Esta última es fundamental, ya que el edema cerebral se produce con mayor frecuencia cuando la hiponatremia se desarrolla en menos de 48 h, que es el tiempo que necesita el cerebro para adaptarse a un ambiente hipotónico. Por el contrario, si la natremia aumenta demasiado rápidamente una vez que se ha producido esta adaptación, la lesión de la vaina de mielina que aísla las neuronas individuales puede causar una mielínolisis central pontina. De ahí la necesidad de atenerse a las recomendaciones de las guías clínicas (18, 24):

- La hiponatremia se encuentra a menudo en gente sana y/o asintomática.
- Muchos pacientes no tienen síntomas ni signos de hiponatremia.
- Si se utiliza la gravedad de los síntomas como indicador del grado de edema cerebral se puede actuar en función del riesgo inmediato y administrar un tratamiento más agresivo para los síntomas más graves, mientras que en los leves la corrección de la hiponatremia debe ser más gradual.
- Los síntomas pueden progresar de moderados a graves en cuestión de horas, por lo que estos pacientes requieren vigilancia continuada.

- Como los síntomas de hiponatremia son inespecíficos, hay que evaluar la existencia de otras causas y tratarlas, incluso cuando la natremia sea alarmantemente baja. En concreto, debe descartarse la existencia de insuficiencia cardíaca, renal o hepática.
 - Hay que tener especial cuidado al atribuir síntomas moderadamente graves o graves a la hiponatremia cuando su nivel plasmático es sólo ligeramente bajo.
 - Cuando se sospecha una causa yatrogénica debe retirarse el fármaco/s sospechoso/s inmediatamente.
 - Puede observarse una tendencia latente a la hiponatremia que puede hacerse aparente cuando se incrementa el aporte de líquidos (p.e. fluidoterapia al ingreso hospitalario).
 - En la práctica clínica, la distinción entre hiponatremia aguda y crónica suele ser poco clara, especialmente en Urgencias. Si no se puede hacer esta distinción, se recomienda que se considere crónica y se trate como tal.
- Los resultados de los estudios en nuestro medio son consistentes con lo publicado sobre hiponatremia de origen farmacológico.
 - Es importante notificar estos casos al sistema de farmacovigilancia, para identificar su riesgo en fármacos para los que esta RAM no se describe en ficha técnica, o bien para detectar una eventual desproporción en la tasa de notificación de hiponatremia en los fármacos para los que se conoce este efecto adverso.

Referencias bibliográficas

1. Anónimo. Boletín de Farmacovigilancia de la Región de Murcia. 2011; 22: 1-3.
2. Ramos-Levi AM, Duran Rodríguez-Hervada A, Méndez-Bailon M, Marco-Martinez J. Drug-induced hyponatremia: un update review. *Minerva Endocrinol* 2014; 39: 1-12.
3. Pedrós C, Arnau JM. Hiponatremia y SIADH por medicamentos. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010; 45 (4): 229–231.
4. Anónimo. Hiponatremia producida por medicamentos. *Butlletí de Farmacovigilancia de Catalunya*. 2012; 10 (4):13-15.
5. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A Review of Drug-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 144-153.
6. Pedrós C, Cereza G, Garcia N. Hiponatremia y SIADH por inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: revisión de notificaciones espontáneas. *Med Clin (Barc)* 2004; 123 (13): 516-7.
7. Jacob S, Spinler SA. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Older Adults. *Ann Pharmacother* 2006; 40:1618-22.
8. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011 Ago 2; 343: d4551. doi: 10.1136 / bmj.d4551.

Conclusiones

- La hiponatremia inducida por medicamentos se asocia frecuentemente a diuréticos, antidepresivos ISRS y antiepilépticos.
- Hay una tendencia creciente en su prevalencia por el envejecimiento de la población y el incremento de la polifarmacia.
- En la mayoría de los pacientes la hiponatremia inducida por medicamentos es asintomática; el diagnóstico se hace de forma accidental, siendo un hallazgo en el contexto de una analítica de rutina.
- Los casos leves pueden manejarse suspendiendo el tratamiento o mediante monitorización cuidadosa si se considera que el medicamento es esencial para el paciente.
- Los casos más graves pueden requerir de entrada una restricción de líquidos, además de la suspensión del fármaco responsable.
- En caso de enfermedad aguda y en pacientes con una hiponatremia grave y/o refractaria estaría justificada la derivación a atención especializada.

9. Meulendijks D, Mannesse CK, Jansen PAF, van Marum RJ, Egberts TCG. Antipsychotic-Induced Hyponatraemia A Systematic Review of the Published Evidence. *Drug Saf* 2010; 33 (2): 101-114.
10. Hiponatremia asociada a fármacos. Boletín Informativo RAM del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. 2006; 13 (3): 5-7.
11. Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* 2016; Oct 13 [Epub ahead of print].
12. Ficha Técnica de gabapentina Aurobindo®, 2016.
13. Blum A, Simsolo C, Tatour I. Hyponatremia and confusion caused by pregabalin. *Isr J Med Assoc* . 2009 Nov; 11 (11): 699-700.
14. Haddad F, Jammal M, Chehwane D, Abi Saleh R, Kusa S. Trouble de la marche révélant un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique associé à la prégabaline. *Rev Med Interne* 2012 Nov; 33 (11): e49-51.
15. Sudhagar M, Aneesh B, Nayyar I. Syndrome of Inappropriate Anti-diuretic Hormone Secretion and Pregabalin – a Critical Alert on a Potentially Reversible Side-effect. *Journal of Case Reports* 2014;4(2):408-411.
16. Martínez Jordá P, Torelló Iserte J, Herrera Mateos J, Castillo Ferrando JR. Drugs Associated Hyponatremia Hospitalization. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2014; vol. 115 Supplement 3: 34.
17. Aguirre C, García M. Evaluación de la causalidad en las comunicaciones de reacciones adversas a medicamentos. Algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)*. 2016; 147 (10): 461-464.
18. Fourlanos S, Greenberg P. Managing drug-induced hyponatremia in adults. *Australian Prescriber* 2003; 26 (5):114-117.
19. Delgado-Silveira E, Muñoz-García M, Montero-Errasquin B, Sánchez- Castellano C, Gallagher PF, Cruz-Jentoft AJ. Prescripción inapropiada de medicamentos en los pacientes mayores: los criterios STOPP/START. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2009;44 (5):273-279.
20. Anónimo. Boletín Terapéutico Andaluz. Detección de medicación inapropiada en personas mayores: criterios *Stopp*. 2012; 28 (1):1-11. Disponible en [URL:http://dx.doi.org/10.11119/BTA2012-28-01](http://dx.doi.org/10.11119/BTA2012-28-01)
21. Blanco-Reina E, Ariza-Zafra G, Ocaña-Riola R, León-Ortiz M. 2012 American Geriatrics Society Beers Criteria: Enhanced Applicability for Detecting Potentially Inappropriate Medications in European Older Adults? A Comparison with the Screening Tool of Older Person's Potentially Inappropriate Prescriptions. *J Am Geriatr Soc* 2014; 62:1217-1223.
22. Vrdoljak D, Borovac JA. Medication in the elderly – considerations and therapy prescription guidelines. *Acta Medica Academica* 2015; 44 (2): 159-168.
23. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2015; 63: 2227-2246.
24. Spasovski G, Vanholder R, Alolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Wim Van Biesen W, Evi Nagler E. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (Suppl. 2): ii1-ii39.

¿Qué se debe notificar?	
SOSPECHAS de REACCIONES ADVERSAS a:	NOTIFICACIONES DE MAYOR INTERÉS
Medicamentos convencionales (prescripción o publicitarios)	Sospechas de reacciones adversas por MEDICAMENTOS COMERCIALIZADOS RECIENTEMENTE (comercializados en los 5 años anteriores)
Vacunas	NUEVAS PRESENTACIONES que contienen principios activos ya comercializados.
Contrastes radiológicos	Sospechas de reacciones adversas a fármacos EN NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
Productos homeopáticos	TODAS las sospechas de reacciones adversas GRAVES de cualquier fármaco.
Plantas medicinales	TODAS las sospechas de reacciones adversas DESCONOCIDAS de cualquier fármaco
Fórmulas magistrales	Sospechas de reacciones adversas en POBLACIONES ESPECIALES (niños, ancianos, embarazadas).

Posibilidades de notificación de reacciones adversas a medicamentos

Tarjeta Amarilla (apartado de correo con franqueo pagado)

Teléfono/Fax 955 013 176

Correo electrónico: caf.v.hvr.sspa@juntadeandalucia.es

Correo postal:

Centro Andaluz de Farmacovigilancia

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Edificio de Laboratorios 1ª planta

Avda. Manuel Siurot, s/n 41013 SEVILLA

Recuerda

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia es también el punto de Vigilancia de Productos Sanitarios, donde los profesionales de nuestra comunidad deben notificar los incidentes derivados de ellos a través de formularios específicos (anexos III y IV) disponibles en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (www.aemps.es) o solicitando su envío desde el CAFV.

Consejo de redacción: Comité Andaluz de Farmacovigilancia. Presidente: Juan Ramón Castillo Ferrando. Secretaria: Nieves Merino Kolly. Vocales: María Dolores Bejarano Rojas, Inmaculada Moraga Roperro, Manuel Ollero Baturone, Antonio Matas Hoces, José Manuel Santos Lozano. Centro Andaluz de Farmacovigilancia: Carmen María Jiménez Martín, Asunción Mengíbar García, Mercedes Ruiz Pérez. Redactor Jefe: Jaime Torelló Iserte.

El Centro Andaluz de Farmacovigilancia quiere expresar su agradecimiento a todos los profesionales que con su colaboración permiten seguir evaluando la seguridad de los medicamentos.