

HIPONATREMIA INDUCIDA POR PREGABALINA.

Estudio caso-no caso en la base de datos del
Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H)



**TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MEDICINA**

AUTORA: Sandra Del Valle Velasco

TUTORA: María Sáinz Gil

CURSO 2022-2023

ÍNDICE

RESUMEN	1
1. Introducción.....	2
1.1 - ¿Qué es la hiponatremia?	2
1.2 - ¿Qué tipo de fármaco es la pregabalina?	4
1.3 - ¿Qué es la farmacovigilancia?	4
2. Objetivos	5
3. Material y método.....	6
3.1 - Tipo de estudio.....	6
3.2 - Población de estudio	6
3.3 - Análisis de datos	6
4. Resultados	7
4.1 - Análisis cualitativo: descripción de los casos notificados	8
4.2 - Análisis de desproporcionalidad	12
5. Discusión.....	12
6. Dificultades y limitaciones del estudio.....	17
7. Conclusión.....	17
8. Bibliografía	18
9. Anexos	22

RESUMEN

Introducción: La hiponatremia se define como una concentración sérica de sodio inferior a 135 mmol/L, y es el desequilibrio hidroelectrolítico más frecuente en la práctica clínica. En el Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Andalucía se describen 11 casos de hiponatremia asociados al uso de pregabalina, de los cuales cuatro se consideraron sospechosos exclusivos de la sustancia y siete se presentaron en pacientes que estaban recibiendo pregabalina junto con otros fármacos.

Objetivo: investigar la posible asociación entre la hiponatremia y el uso de pregabalina.

Material y método: Estudio observacional analítico, retrospectivo de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Se llevó a cabo un estudio caso/no-caso, mediante un análisis de desproporcionalidad que permitió comparar la notificación de la asociación pregabalina – hiponatremia con la asociación de hiponatremia con otros fármacos en la base de datos. Para ellos se calculó el *Reporting Odds Ratio* (ROR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Se utilizaron todos los casos notificados desde la fecha de la primera autorización de la pregabalina (15/07/2004) hasta el (15/07/2022).

Resultados: Se encontraron 24 casos de hiponatremia asociada a pregabalina. La mediana de edad de los pacientes afectados fue de 76 años, siendo el 67% de ellos mujeres. Además, se registró que el 92% de los casos notificados fueron graves. En cuanto a la notificación, un 88% de los casos fueron notificados por médicos intrahospitalarios y solo un 12% por farmacéuticos. Por otro lado, en relación con las dosis administradas, el 54,16% de los pacientes estaba tomando la dosis adecuada. Finalmente, el análisis de desproporcionalidad muestra una ROR (IC95%) de 1,97 (1,31-2,95).

Conclusiones: Los resultados de este trabajo apuntan a una asociación entre el uso de pregabalina y la aparición de hiponatremia. Se identifica la hiponatremia como un riesgo potencial asociado al uso de pregabalina.

Palabras clave: Hiponatremia, SIADH, FEDRA, reacción adversa medicamentosa, pregabalina.

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la hiponatremia?

El sodio es un factor clave en la función del cuerpo, desde mantener una presión arterial normal, hasta regular el equilibrio de líquidos en el cuerpo, además de apoyar el trabajo de los nervios y músculos.

La hiponatremia, se define como la concentración sérica de sodio por debajo de 135 mmol/L. Es el desequilibrio hidroelectrolítico más común que se encuentra en la práctica clínica. La hiponatremia puede ser de 3 tipos atendiendo al volumen del líquido extracelular las clasificándola en: hipertónica, hipotónica o isotónica. La hiponatremia hipotónica tiene múltiples etiologías como son la hipovolemia, isovolemia o hipervolemia. En la hiponatremia hipotónica por hipovolemia existe una pérdida de sodio y agua, ya sea por vía digestiva, a través de la piel en forma de sudor, renal por uso de diuréticos o nefritis perdedora de sal, tubulopatías o escape de líquidos a un tercer espacio. La hiponatremia hipotónica con isovolemia, es la forma más frecuente de hiponatremia en el cual hay una retención de agua y no de sodio, ocurre en alteraciones endocrinas como el déficit de corticoides o el hipotiroidismo, aunque la causa más frecuente es el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Este síndrome consiste en la secreción de vasopresina, hormona antidiurética (ADH) a nivel de la neurohipófisis lo que provoca un aumento de reabsorción de agua a nivel de la nefrona distal produciendo una orina concentrada y plasma diluido. La hiponatremia hipotónica con hipervolemia se debe al aumento de vasopresina en estados de una disminución relativa del volumen efectivo como una insuficiencia cardíaca crónica, cirrosis hepática, ascitis, edemas o debido a un aporte excesivo de líquidos sin electrolitos. La hiponatremia no hipotónica (isotónica o hipertónica) consiste en el aumento de concentración plasmática de sustancias que son osmolitos efectivos y esto produce un desplazamiento de agua del espacio intracelular al extracelular produciendo una hiponatremia dilucional, siendo la causa más frecuente la hiperglucemia grave. Existe una pseudohiponatremia, que ocurre cuando una concentración de sodio en plasma es falsamente reducida por la elevación de lípidos o paraproteínas, aunque en este caso la osmolalidad plasmática es normal. (15)

Los pacientes con hiponatremia grave, que hablamos de unos valores <120 mmol, pueden desarrollar complicaciones fatales e incluso mortales por causas como, edema cerebral, discapacidad neurológica permanente por desmielinización osmótica si el

tratamiento no es el adecuado. El tipo de pacientes más afectados son los que se encuentran hospitalizados y parece ser un factor pronóstico. (2)

Muchas enfermedades posibles y estilos de vida pueden causar hiponatremia como:

-Problemas cardiacos, renales y hepáticos: enfermedades como la IC congestiva, renales y hepáticas pueden llevar a una acumulación de líquidos en el cuerpo en el cual se diluye el sodio disminuyendo su concentración.

-Hormonales: SIADH. En este trastorno los niveles altos de ADH, producen una retención de agua en el organismo en vez de excretarla. En la insuficiencia suprarrenal (Enfermedad de Addison), se ve afectada la capacidad de secretar hormonas para mantener un equilibrio hidroelectrolítico.

-Hiponatremia por fármacos: algunos fármacos, como pueden ser los diuréticos (sobre todo las tiazidas), antidepresivos o analgésicos, interfieren en procesos renales y hormonales que hacen que no se mantengan las concentraciones de sodio dentro de la normalidad. Algunos fármacos pueden, además, causar SIADH. Además, se ha vinculado con casos mortales de hiponatremia el uso del éxtasis. (3)

Dentro de la hiponatremia debida a fármacos, el sistema de farmacovigilancia de Australia documentó 101 casos de hiponatremia severa causando daño neurológico permanente y significativo e incluso muerte con el uso de los siguientes fármacos: hidroclorotiazida, indapamida, carbamazepina, paroxetina, venlafaxina y sertralina. Dentro de estas notificaciones algunas de ellas se debieron a la asociación con más de un fármaco, que implicaba el uso de un diurético con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (ISRN). También la combinación de carbamazepina con un antihipertensivo y un diurético con un antidepresivo. (4)

La clínica que se presentan en pacientes con hiponatremia es amplia, pero las más frecuentes son: neurológicas (convulsiones, síncope, temblor, cefaleas, alteración de la conciencia, ataxia, edema cerebral...), psiquiátricas) confusión, delirio, agitación y alucinaciones), gastrointestinales (náuseas,vómitos..), e incluso muerte. (5)

El tratamiento depende de la gravedad de la hiponatremia, del tiempo de evolución, de las manifestaciones clínicas y del riesgo de complicaciones neurológicas. El objetivo de natremia durante el tratamiento farmacológico es de 130 mmol/l. Tras alcanzarse se

debe intentar normalizar limitando el aporte de agua y administrando una dieta normosódica y normoproteica. (1)

1.2 ¿Qué tipo de fármaco es la pregabalina?

La pregabalina pertenece a un grupo de medicamentos llamados anticonvulsivos.

Está indicada para el tratamiento de la epilepsia, dolor neuropático periférico y central, así como el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) en adultos.

En el caso de la epilepsia, está indicado en adultos para el tratamiento combinado de las crisis parciales con o sin generalización secundaria. (6)

En cuanto a su mecanismo de acción, la pregabalina es un análogo de GABA. Actúa como un neuromodulador, uniéndose a la subunidad auxiliar de los canales de CA dependientes de voltaje, reduciendo la entrada de calcio en las terminales nerviosas presinápticas y por lo tanto la liberación de neurotransmisores excitadores como el glutamato, la noradrenalina y la sustancia P. (7)

La pregabalina se absorbe rápidamente cuando se administra en ayunas y disminuye cuando se administra con alimentos. Tiene una biodisponibilidad del 90% independientemente de la dosis. Tras 24 o 48 horas de su administración, la pregabalina alcanza su nivel estacionario. Es importante destacar que la pregabalina no se une a proteínas plasmáticas y tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Además, sufre un metabolismo insignificante, siendo el derivado N-metilado de pregabalina el principal metabolito. Esto significa que la pregabalina se encuentra principalmente en su forma original en el cuerpo y tiene poca o ninguna transformación metabólica significativa. Esta información es relevante para comprender la farmacocinética y el procesamiento de la pregabalina en el organismo. Se elimina mediante excreción renal como fármaco inalterado con lo que si existe alteración renal habrá que modificar la dosis ya que el aclaramiento de la pregabalina es directamente proporcional al aclaramiento de creatinina (6)

1.3 ¿Qué es la farmacovigilancia?

La farmacovigilancia es la actividad de salud pública que tiene por objetivo la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los riesgos de uso de los medicamentos una vez comercializados. Por ello, se ocupa de detectar, estudiar y

prevenir posibles efectos adversos de los medicamentos, generar señales y si es preciso poner en marcha estudios para cuantificar riesgos asociados a los medicamentos.

El Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) tiene como objetivo fundamental recopilar información sobre casos sospechosos de reacciones adversas a medicamentos (RAM) notificadas por profesionales de la salud y ciudadanos. En cada comunidad autónoma de España, hay un centro de farmacovigilancia encargado de evaluar y registrar estos efectos adversos en una base de datos común llamada FEDRA (Farmacovigilancia Española, Datos de Reacciones Adversas). El propósito principal de este sistema es analizar las notificaciones recibidas para obtener información sobre las sospechas de reacciones adversas causadas por medicamentos. Esto permite generar señales y alertas, así como establecer la gravedad de los efectos y los grupos de edad afectados, lo que contribuye a mejorar la calidad y la seguridad de la atención médica en España.

En el año 2016, el Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Andalucía informó sobre once casos de hiponatremia asociados al uso de pregabalina. De estos casos, cuatro se relacionaron únicamente con el uso de pregabalina como medicamento sospechoso, mientras que en siete casos se administró conjuntamente con otros fármacos considerados también sospechosos. (11)

Es importante destacar que esta reacción adversa no está descrita en la ficha técnica de los medicamentos que contienen pregabalina (12). Por lo tanto, se trata de una reacción adversa desconocida. Al tratarse de una reacción potencialmente grave, es fundamental identificar todos los medicamentos con riesgo potencial de inducir hiponatremia para poder monitorear a los pacientes que los reciben y tratar de minimizar su aparición. En caso de que aparezca hiponatremia, es necesario poder retirar el medicamento a tiempo.

2. OBJETIVOS

Objetivo principal: investigar la posible asociación entre la hiponatremia y el uso de pregabalina.

Objetivos secundarios.:

- Describir las principales características de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados.
- Describir el tipo de pacientes afectados por esta reacción adversa.

- Evaluar la influencia de otras patologías o problemas en la aparición de la hiponatremia.
- Evaluar posibles interacciones con otros fármacos que favorezcan la hiponatremia.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Tipo de estudio

Estudio observacional analítico retrospectivo de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados al SEFV-H. Se llevó a cabo un estudio caso/no-caso, mediante un análisis de desproporcionalidad que permitió comparar la notificación de la asociación pregabalina – hiponatremia con la asociación de hiponatremia con otros fármacos en la base de datos.

La fuente de información que se utilizó fue FEDRA base de datos del SEFV-H. FEDRA recoge todos los casos notificados de sospechas de reacciones adversas a medicamentos notificados por profesionales sanitarios, laboratorios farmacéuticos y ciudadanos en nuestro país. Con el fin de armonizar los procedimientos a nivel internacional, las reacciones adversas se incluyen en FEDRA codificadas mediante el diccionario MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (17)

Se utilizaron todos los casos notificados desde la fecha de la primera autorización de la pregabalina (15/07/2004) hasta el 15/07/2022.

3.2 Población de estudio

En el estudio se incluyeron todos los pacientes mayores de 11 años para los que se notificó la aparición de “Hiponatremia/SIADH” (*Standardised MedDRA Query – SMQ*), que tomaron pregabalina y se consideró sospechosa de inducir la reacción. Sin restricción por sexo. La SMQ Hiponatremia /SIADH es una consulta prediseñada de MedDRA que incluye los siguientes términos de búsqueda: “Anormalidad de la hormona antidiurética”, “Coma hiponatrémico”, “Corrección rápida de la hiponatremia”, “Encefalopatía hiponatrémica”, “Estado hiposmolar”, “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 hiponatrémico”, “Sodio en sangre anormal” y “Sodio en sangre disminuido”.

Los criterios de inclusión fueron que debían proceder de la notificación espontánea (esto excluye los casos procedentes de estudios postautorización) y fueron considerados por el SEFVH como casos válidos.

Los criterios de exclusión se basaron en la consideración de no validez del caso por parte del SEFV-H, y que los pacientes fuesen niños, menores de 12 años. Se excluyeron los niños porque según la ficha técnica no se ha establecido la seguridad y eficacia de la pregabalina en menores de 12 años, y este fármaco no está indicado en esa población. (6)

3.3 Análisis de datos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los casos notificados. Para las variables cuantitativas como el sexo y la edad se obtuvieron la media y la mediana, y las variables cualitativas se expresaron en forma de frecuencias absolutas y relativas. Para el estudio caso/ no caso, se estimó la desproporcionalidad mediante el cálculo del *Reporting Odds Ratio* (ROR) con su intervalo de confianza (IC) al 95%. Esta razón de odds está basada en una tabla 2 x 2 en la que el $ROR = (a/b)/(c/d) = ad/bc$. (9)

Los datos, tanto para la descripción de los casos como para el análisis, fueron tratados con la herramienta Excel 2016.

4. RESULTADOS

Los casos de Hiponatremia/SIADH que fueron notificados de forma espontánea al SEFV-H entre el 15/07/2004 al 15/07/2022, y en los que pregabalina fue considerada fármaco sospechoso son 24. En el mismo periodo, y para pacientes de 12 años o más, se notificaron 324.716 casos de sospechas de reacciones adversas, por lo que, para este grupo de pacientes, las notificaciones de hiponatremia asociada al uso de pregabalina supusieron el 0,007 % de los casos notificados.

Procedencia de las notificaciones

De acuerdo con la información de las notificaciones, se notificaron 26 veces la hiponatremia asociada al uso de pregabalina de 24 casos. De estas notificaciones, 23 fueron notificados por médicos (88%) y 3 por farmacéuticos (12%). Es importante mencionar que un mismo caso puede ser notificado varias veces y por diferentes

profesionales, como sucedió con el caso número 12 que se notificó por triplicado (2 médicos y 1 farmacéutico).

Con respecto al origen de las notificaciones, 20 (77%) procedían del entorno intrahospitalario, mientras que solo 2 (8%) eran de origen extrahospitalario y para 4 (15%) se desconocía su origen.

El caso nº 12, fue notificado 3 veces, 2 desde el ámbito hospitalario (médico y farmacéutico), y la otra de origen por parte de un médico.

4.2 Análisis cualitativo: descripción de los casos notificados

En la tabla 1 se presentan las principales características de los 24 casos notificados.

Tabla 1. Características generales de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados al SEFV-H

	edad/ sexo ¹	grave ²	desenlac e ³	Otros fármacos	Antecedentes Clínicos	Dosis (mg/d)	Indicación
1	56/M	G	R	enalapril*, hidroclorotiazida*		300	Ansiedad
2	81/M	G	R		Asma, Fa ⁴ , EPI ⁵	150	Dolor lumbar
3	79/H	G	R	citalopram*, enalapril*, furosemida*, glicazida*		150	Dolor
4	60/M	G	R	venlafaxina*		300	Desconocido
5	74/H	G	R	quinapril, lorazepam*, quetiapina*, venlafaxina*	Divertículos, cáncer colon, colelitiasis, alt ⁶ hepática, ttorno ⁷ adaptación	300	Desconocido
6	67/H	NG	En R			150	Desconocido
7	67/M	G	-			100	Polineuropatía
8	85/H	G	R	sertralina*		Des	Desconocido
9	55/M	G	En R	hidroclorotiazida*, candesartán*, trazodona*, duloxetina*, furosemida*	Insuficiencia cardiaca	75	Dolor
10	55/H	G	R	duloxetina*, levomepromazina* asenapina	Trastorno bipolar I	Des	Desconocido
11	83/H	G	Des			75	Herpes Zóster
12	71/M	G	En R	amlodipino, carvedilol, amitriptilina*, enalapril, fluoxetina*, metamizol, paracetamol, furosemida* solifenacina, eslicarbazepina*		225	Desconocido
13	88/M	G	S	levofloxacino, tamsulosina		50	Neuralgia postherpética
14	87/M	G	R	acetilsalicílico, brinzolamida, timolol, glicazida*, enalapril, simvastatina, ezetimib a, ivabradina, lactulosa, metformin a, omeprazol*, ferrimanitol.	Hiponatremia, anemia por Fe ⁸ , Dolor espalda, HTA ⁹ , Ds ¹⁰ , DM ¹¹	300	Desconocido
15	83/M	G	R	hidroclorotiazida*, amilorida*	HTA ⁹ , HPM ¹² , Ictus ¹³ , DM ¹¹ , osteoporosis	150	Neuralgia postherpética
16	76/H	G	En R	acetilsalicílico, alopurinol, atorvastatina, carvedilol, escitalopram*, furosemida*, losartán, omeprazol*, lorazepam*, acenocumarol tamsulosina, timolol, latanoprost		75	Depresión
17	70/M	G	R			300	Polineuropatía diabética
18	76/M	G	R			Des	Dolor neuropático
19	77/M	G	R	amoxicilina, captopril escitalopram*, ciprofloxacino trazodona*		150	Trastorno ansiedad
20	80/M	G	R			600	Desconocido
21	96/M	NG	R	furosemida*, hidroclorotiazida* losartán*		75	Dolor neuropático
22	86M	G	R	escitalopram*, fentanilo tramadol, paracetamol		50	Dolor
23	46/M	G	En R	biperideno, sertralina*, cabergolina, risperidona, amitriplina*		150	Neuropatía periférica
24	73/H	G	Des	citalopram*, eslicarbazepina*		150	Dolor neuropático

¹H: hombre, M: mujer; ²G: grave, NG: no grave; ³R: recuperado, En R: en recuperación; Des: desconocido, S: Secuelas; ⁴Fa: fibrilación auricular; ⁵EPI: enfermedad pulmonar intersticial; Alt⁶: alteración; Ttorno⁷: trastorno; Fe⁸: hierro; HTA⁹: hipertensión; Ds¹⁰: dislipemia DM¹¹: diabetes; HPM¹²: hiperlipidemia, Ictus¹³: accidente cerebrovascular; * fármacos para los que la hiponatremia o el SIADH está descrito.

Características de los pacientes implicados

Dentro de estos casos 16 eran mujeres (67%) y el 8 eran hombres (33%) (Gráfico 1). En cuanto a la edad de los pacientes, el rango de edad de nuestros casos osciló entre los 46 y los 96 años, siendo la mediana 76 años. Hubo 5 pacientes adultos y 19 pacientes mayores de 65 años, según el grupo de edad.



Gráfico 1. Sexo de los casos notificados

Gravedad y desenlace de la reacción

Se notificaron un total de 22 casos graves, lo cual representa aproximadamente el (92%) de todos los casos notificados. Sin embargo, 2 de ellos (8%), no presentaron síntomas de gravedad. La mayoría de los pacientes se recuperaron, 15 (62,5%), 5 de ellos estaban en recuperación en el momento en el que se notificó el caso (20,8%) y 1 paciente se recuperó con secuelas (4,2%). En 3 casos no se conocía el desenlace (8,3%).

Indicaciones y posología de pregabalina utilizada

Los motivos por lo que los pacientes estaban tomando pregabalina se muestran en la tabla 1.

De los pacientes notificados, cuatro (16,6%) estaban recibiendo pregabalina para el tratamiento del dolor, sin especificar la causa, incluyendo el dolor lumbar. Cinco pacientes (20,83%) fueron indicados para el tratamiento del dolor neuropático, que incluyó neuropatía periférica, polineuropatía y polineuropatía diabética. Tres pacientes (12,5%), fueron tratados con pregabalina por trastorno de ansiedad y depresión. Otros tres pacientes (12,5%) recibieron pregabalina para el herpes zóster y la neuralgia postherpética. En los nueve casos restantes (37,5%), no se pudo determinar la indicación específica.

Según la ficha técnica de la pregabalina recomienda una dosis diaria que varía entre 150 y 600 mg, pudiendo dividirse en dos o tres tomas. Es relevante señalar que 12 pacientes (50%) estaban tomando la dosis recomendada según los datos disponibles (6).

Un total de 8 pacientes (33,3%) tomaron dosis inferiores a las recomendadas, mientras que el caso nº 20 (4,16%) tomó una dosis de 600 mg, superando la dosis indicada en la ficha técnica. La dosis prescrita se desconoció en 3 de los casos notificados (12,5%).

Los pacientes que presentaban dolor, dolor lumbar, polineuropatía, herpes zóster, neuralgia postherpética, depresión y dolor neuropático recibieron dosis que variaron entre 50 mg y 225 mg. Por otro lado, aquellos con polineuropatía diabética, neuropatía periférica y trastorno de ansiedad generalizada tomaron dosis que oscilaron entre 150 mg y 600 mg.

Causas alternativas que puedan explicar la hiponatremia

De los 24 pacientes, solo 7 (29,1%) tomaron exclusivamente pregabalina, mientras que los otros 17 pacientes utilizaron además otros fármacos. Para algunos de esos fármacos es conocida su asociación con la hiponatremia o el SIADH y son: enalapril, hidroclorotiazida, citalopram, furosemida, glicazida, venlafaxina, lorazepam, quetiapina, sertralina, candesartán, trazodona, duloxetina, levomepromazina, amitriptilina, fluoxetina, eslicarbazepina, amilorida, losartán, omeprazol y escitalopram.

En cuanto a la historia clínica, los antecedentes clínicos que presentaron los casos eran: asma, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar intersticial, diverticulitis, cáncer de colon, colelitiasis, disfunción hepática, trastorno de adaptación, insuficiencia cardíaca, trastorno bipolar, hiponatremia, anemia ferropénica, dolor de espalda, hipertensión, dislipidemia, diabetes mellitus, hiperlipemia, accidente cerebrovascular y osteoporosis. De todas las condiciones médicas mencionadas, se ha determinado que solo la insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y la hiponatremia previa son factores contribuyentes para el desarrollo de la hiponatremia.

4.2 Análisis de desproporcionalidad

En este trabajo se encontraron 24 notificaciones espontáneas de hiponatremia asociada a pregabalina de un total de 2.177 notificaciones con la pregabalina como fármaco sospechoso notificadas al SEFV-H desde la comercialización de este fármaco, lo que supone un 1,10 %. Se identificaron, además, en la base de datos de FEDRA, un total de 1.841 notificaciones de hiponatremia de un total de 324.716 notificaciones en el periodo de estudio entre el 15/07/2004 hasta el 15/07/2022, para los pacientes de las edades estudiadas.

El análisis estadístico se realizó con ayuda de una tabla de contingencia de 2x2, utilizada en epidemiología tal y como se muestra a continuación (Tabla 2):

Tabla2. Tabla de contingencia 2x2. Casos de hiponatremia relacionados con pregabalina en FEDRA

	Casos de hiponatremia	No casos	
Expuestos a pregabalina	24	2153	2177
No expuestos	1817	320722	322539
	1841	322875	324716

Con estos datos se obtiene un valor del ROR, junto con su intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 1,97 (1,31-2,95).

5. DISCUSIÓN

La hiponatremia es un efecto secundario notificado de forma poco frecuente con la pregabalina. Aunque su incidencia parece baja, se han identificado en la literatura médica casos de hiponatremia relacionados con el uso de este fármaco. La primera descripción de este efecto adverso en España aparece en el Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Andalucía en el año 2016 (11). Sin embargo, el primer caso publicado en una revista científica fue en diciembre de 2019 en Arabia Saudí. Este caso destacó la importancia de aumentar la concienciación entre médicos y farmacéuticos sobre este grave efecto adverso (18).

La hiponatremia en este estudio es más común en el grupo de edad que abarca de los 46 a los 96 años, siendo especialmente predominante en los mayores de 65 años. Esta mayor incidencia en los ancianos se puede deber a una serie de factores que se

presentan con mayor frecuencia en este grupo de edad, como los cambios fisiológicos relacionados con la edad, como cambios en la función renal, equilibrio ácido-base y respuesta hormonal; enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus; la polifarmacia, ya que los ancianos suelen tomar múltiples medicamentos, lo que aumenta el riesgo de interacciones farmacológicas y efectos secundarios; y una mayor vulnerabilidad a las infecciones debido a un sistema inmunológico más debilitado, donde algunas infecciones como la neumonía o las infecciones del tracto urinario aumentan el riesgo de hiponatremia (24)(25). Es posible que en ese grupo de edad hubiese más prescripciones de pregabalina, ya que se utiliza frecuentemente para tratar el dolor lumbar y otros tipos de dolencias habituales en personas mayores. (39)

En relación con el sexo de los casos notificados, es más prevalente en mujeres que en hombres en una proporción de 2:1. Esto nos lleva a pensar que las mujeres pueden tener un mayor riesgo de sufrir hiponatremia. Hay estudios que investigan las enfermedades que causan hiponatremia en las mujeres, como la preeclampsia (20). Esto puede estar relacionado con el efecto de las hormonas sexuales en las mujeres en la capacidad del cuerpo para equilibrar los niveles de sodio. Entre los mecanismos descritos que explican esto, parece que la inhibición de la ATPasa cerebral por las hormonas sexuales femeninas (tanto estrógenos como progesterona) es el más importante. Esta inhibición disminuye la capacidad de adaptación cerebral. Por otro lado, los niveles de hormonas sexuales femeninas y ADH varían según el período del ciclo sexual de la mujer. Por lo tanto, las consecuencias de la hiponatremia varían según el momento del ciclo menstrual en que se produzca (21). En el hombre, la testosterona parece disminuir los niveles de ADH, lo que podría constituir un menor riesgo de sufrir hiponatremia (22). La prevalencia del uso de pregabalina entre hombres y mujeres puede variar y está influenciada por varios factores, como la condición médica que se está tratando y las pautas de prescripción específicas. Se ha observado un mayor uso de pregabalina en mujeres en ciertas condiciones médicas, como la fibromialgia y el dolor neuropático, donde estas condiciones son más prevalentes en el género femenino. Varios estudios han evidenciado que las mujeres presentan una mayor prevalencia de fibromialgia en comparación con los hombres. Además de la fibromialgia, también se ha encontrado una mayor prevalencia de dolor neuropático en mujeres. Como parte del tratamiento se ha observado que las mujeres son más propensas a recibir pregabalina en comparación con los hombres (8)(29), lo que podría explicar también el mayor número de mujeres en este estudio.

El 92% de los casos de hiponatremia notificados fueron graves. De este grupo, el 62.5% ha logrado una recuperación completa, mientras que el 4,2% presentaron secuelas neurológicas permanentes. El diagnóstico de la hiponatremia se basa en la evaluación de los síntomas del paciente, ya que a medida que los niveles de sodio en sangre disminuyen, pueden aparecer una serie de manifestaciones clínicas. Estos síntomas pueden variar desde disfunciones cerebrales, como letargo y confusión, hasta sacudidas musculares y convulsiones más graves. Por lo tanto, es crucial realizar un diagnóstico lo antes posible para iniciar el tratamiento adecuado (28). Es importante destacar que, después de corregir una hiponatremia grave, la recuperación neurológica puede tardar semanas e incluso meses. El tratamiento debe ser cuidadoso y gradual para evitar la aparición del síndrome de desmielinización osmótica (SDO) o encefalopatía hiponatrémica, que es una complicación grave relacionada con la corrección demasiado rápida de los niveles de sodio en sangre, pudiendo llegar en sus estados más avanzados a una parálisis respiratoria central, cuadriplejía y coma irreversible (27). La hiponatremia suele diagnosticarse como grave porque los síntomas pueden ser inespecíficos, la progresión puede ser gradual, las condiciones subyacentes pueden enmascarar los síntomas y las consecuencias pueden ser serias. (30)

Respecto a las indicaciones de la pregabalina, en un estudio que abordó los ligandos de la alfa2-delta, como la gabapentina y la pregabalina, se ha demostrado su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático, la fibromialgia y la epilepsia. Además, se ha observado que estos fármacos también pueden ser utilizados para tratar la ansiedad y el síndrome de piernas inquietas. Se encontró que las interacciones farmacocinéticas con estos fármacos son limitadas, aunque se han descrito algunas interacciones cuando se combinan con medicamentos depresores del sistema nervioso central. Estos resultados resaltan la amplia gama de aplicaciones terapéuticas de los ligandos de la alfa2-delta, como la gabapentina y la pregabalina, en diversas condiciones médicas. En este trabajo, se observó que el 12,5% de los pacientes recibieron este medicamento para el tratamiento del herpes zóster. Es conocido que una de las complicaciones más comunes del herpes zóster es la neuralgia postherpética, que afecta aproximadamente a 1 de cada 5 pacientes. El tratamiento de la neuralgia postherpética se centra en el control de los síntomas, ya que puede ser una condición dolorosa y debilitante. En este sentido, la pregabalina se encuentra indicada como una opción terapéutica para el manejo de este tipo de dolor neuropático. Es importante señalar que ninguno de los casos en los que se conocía la indicación de la pregabalina se pautó para tratar la epilepsia. Además, se observó que en algunos casos se prescribió para el dolor lumbar

y el dolor general, a pesar de la falta de evidencia científica que respalde su eficacia en estas indicaciones.

Según la posología de la pregabalina, se ha observado en un estudio que las dosis de 300 mg o 600 mg diarios han demostrado tener un efecto significativo en el tratamiento del dolor neuropático y el herpes zóster. Sin embargo, se ha encontrado poca evidencia de su eficacia en el tratamiento de traumatismos causados por un accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal, así como en el dolor neuropático en pacientes con VIH. Además, la evidencia para el dolor lumbar y el dolor por cáncer es limitada. Es importante mencionar que en el estudio se observó que los pacientes que tomaron pregabalina experimentaron efectos secundarios con mayor frecuencia en comparación con el grupo placebo. Además, se destaca que aproximadamente uno de cada diez pacientes que toman pregabalina interrumpen su tratamiento debido a los efectos secundarios (38). En este trabajo se observa que el 29.6% de los participantes estaban tomando dosis inferiores a las recomendadas de pregabalina

Con respecto a otras causas alternativas a la pregabalina que pudieran explicar la aparición de hiponatremia en los casos descritos, con la información disponible sobre los antecedentes personales, se conoce que en un caso el paciente presentaba insuficiencia cardíaca. Esta enfermedad puede tener diversas causas, pero es importante destacar que los desequilibrios electrolíticos, en particular la retención de agua libre en proporción a la retención de sodio, desempeñan un papel significativo en su desarrollo y progresión. En conclusión, los desequilibrios electrolíticos, especialmente la retención de agua libre en proporción a la retención de sodio, desempeñan un papel importante en la insuficiencia cardíaca crónica (14). Además, los trastornos electrolíticos están relacionados con la diabetes mellitus y el uso de diuréticos. (19). Haber experimentado un episodio previo de hiponatremia puede aumentar la susceptibilidad a padecerla nuevamente en el futuro. La razón principal es que una vez que se ha tenido hiponatremia, puede haber una predisposición subyacente o factores de riesgo que aumenten la probabilidad de que vuelva a ocurrir (32). En el resto de los pacientes, no se encontraron factores de riesgo o circunstancias previas que se pudieran asociar con hiponatremia. Aunque la mayor parte de los pacientes habían estado o estaban en tratamiento con otros fármacos para los que la hiponatremia es una reacción conocida, y no se podía descartar su implicación. Los pacientes que se encontraban tomando otra medicación a parte de la pregabalina y que presentaron como RAM la hiponatremia fueron: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, inhibidor de la recaptación de la noradrenalina, antidiabéticos, inhibidor de

recaptación de la serotonina, benzodicepinas, antidepresivo, antagonista de la angiotensina, antipsicóticos, inhibidor de la bomba de protones.

La gabapentina, que comparte un mecanismo de acción similar al de la pregabalina, incluye la hiponatremia como una posible reacción adversa en su ficha técnica (16). La SIADH, los cambios en la sensibilidad de los osmorreceptores hipotalámicos y el aumento de la respuesta tubular renal a la ADH pueden ser los mecanismos subyacentes a la hiponatremia inducida por los fármacos antiepilépticos (FAE). (23) Es necesario comprender el riesgo asociado a la hiponatremia inducida por FAE y tomar medidas eficaces para combatir el desequilibrio del sodio sérico inducido por ellos.

Los resultados del análisis de desproporcionalidad revelan, con una ROR (IC95%) de 1,97 (1,31-2,95), que el riesgo de notificación de hiponatremia es aproximadamente el doble en pacientes tratados con pregabalina en comparación con otros fármacos, lo que apoya estadísticamente la hipótesis de que pregabalina puede causar este trastorno.

En cuanto a las notificaciones, en España se realizó, el "Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria" (APEAS) realizado durante los años 2008-2015, reveló que el 37% de las causas graves de consulta en centros de atención primaria estaban relacionadas con la medicación. Estos casos se referían a efectos adversos a medicamentos y tuvieron una tasa de mortalidad de 0,1 por cada 100.000 habitantes (34). La infranotificación de reacciones adversas a medicamentos es un problema multifactorial que afecta a la seguridad de los pacientes. Se relaciona con la percepción de la gravedad de los efectos adversos, la incertidumbre sobre la causalidad entre el medicamento y la reacción, el temor a generar falsas alarmas, la falta de tiempo por parte de los profesionales de la salud y la falta de conocimiento completo sobre la información requerida en la tarjeta amarilla. (33). Esta información resalta la importancia de la farmacovigilancia y la necesidad de actualizar y complementar la información en las fichas técnicas de los medicamentos para incluir las reacciones adversas relevantes y garantizar la seguridad de los pacientes.

En resumen, los resultados de este trabajo respaldan la hipótesis de que pregabalina puede inducir hiponatremia. Sería necesario algún estudio más que permitiese confirmar esta señal de farmacovigilancia, no obstante, el hecho de que sea una reacción conocida para el resto de los fármacos del grupo apoyaría que se incluya el efecto adverso de hiponatremia en la ficha técnica de la pregabalina. La información a los

médicos prescriptores y resto de profesionales sanitarios sobre este efecto adverso proporcionará una mayor comprensión de los posibles riesgos asociados con el uso de pregabalina y permitirá una toma de decisiones más informada por parte de los profesionales de la salud al prescribir este medicamento. La inclusión de esta información en la ficha técnica promovería la seguridad y la adecuada gestión de los pacientes que reciben pregabalina.

A pesar del impacto significativo que la hiponatremia puede tener en la salud, a menudo es infravalorada e inadecuadamente tratada. Esto ha llevado a la necesidad de desarrollar documentos de consenso y guías de práctica clínica orientadas a mejorar el diagnóstico y el tratamiento de esta condición médica. Estas herramientas pueden ayudar a los profesionales médicos a reconocer la hiponatremia tempranamente, determinar su causa subyacente y aplicar el tratamiento más apropiado. De esta manera, se puede prevenir la aparición de complicaciones graves y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados por esta enfermedad. (27)

6. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las bases de datos de Farmacovigilancia recogen solo casos de sospechas, por lo tanto, no se puede asegurar de forma definitiva que, para cada caso individual, que el fármaco haya sido el causante de la reacción adversa notificada. La notificación espontánea está sujeta a numerosos factores, por lo que esta no tiene por qué ser homogénea ni en el tiempo, ni para distintos fármacos o reacciones adversas y existe un alto grado de infranotificación. Además, la información recogida en las bases de datos de farmacovigilancia no permite calcular incidencias de ocurrencia de la RAM estudiada, ya que los casos notificados no son todos los que ocurren y, por otro lado, no se dispone del dato del número total de pacientes expuestos al fármaco investigado. Por otro lado, la escasa información en relación con los procesos clínicos de los pacientes también dificulta llevar a cabo el análisis de la causalidad. A pesar de todas estas limitaciones, ha demostrado ser la herramienta más eficaz para identificar riesgos nuevos asociados a medicamentos, una vez que estos se han comercializado. Se destaca de nuevo el importante papel de los profesionales sanitarios a la hora de notificar y de aportar la información clínica lo más completa posible.

7. CONCLUSIONES

- Las notificaciones de hiponatremia asociadas a pregabalina representan el 0,7% de todas las notificaciones enviadas al SEFV-H en el periodo estudiado.
- La mayoría de las notificaciones de la hiponatremia procedían del entorno hospitalario y fueron notificadas por médicos.
- Se han notificado un mayor número de casos de hiponatremia por el uso de pregabalina en mujeres.
- La mayoría de los pacientes afectados se encontraban en un rango de edad de entre 46 y 96 años.
- Casi la totalidad de los casos de hiponatremia notificados son considerados graves. En la mayoría de los casos el paciente se recuperó. En aproximadamente el 2% de los casos presentaron secuelas.
- Más del 50% de los pacientes se encontraban tomando pregabalina de acuerdo con las indicaciones establecidas en la ficha técnica.
- El 54,16% de los pacientes tenían pauta de las dosis recomendadas de pregabalina, que van desde 150 mg hasta 600 mg.
- De los 24 pacientes incluidos en el estudio, se observó que solamente 7 de ellos estaban recibiendo exclusivamente pregabalina como tratamiento.
- Dentro de las patologías que presentaban los pacientes y que se relacionaron con la hiponatremia, se encontraban la insuficiencia cardíaca, la diabetes mellitus y la presencia previa de hiponatremia.
- Se notifica casi 2 veces más hiponatremia con pregabalina en comparación con otros fármacos, lo que apoya esta asociación fármaco-reacción.
- Se identifica la hiponatremia como un riesgo potencial asociado al uso de pregabalina.
- La notificación de sospechas de reacciones adversas a medicamentos permite identificar riesgos nuevos asociados a su uso, siendo un pilar fundamental de la farmacovigilancia.

8. BIBLIOGRAFIA

(1) Hoorn EJ, Zietse R. Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines. *J Am Soc Nephrol.* 2017 May;28(5):1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139. Epub 2017 Feb 7. Review. PubMed PMID: 28174217; PubMed Central PMCID: PMC5407738.

- (2) Sterns RH. Treatment of Severe Hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Apr 6;13(4):641-649. doi: 10.2215/CJN.10440917. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295830;
- (3) Hiponatremia - Síntomas y causas - Mayo Clinic [WWW Document], n.d. URL <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/hyponatremia/symptoms-causes/syc-20373711>
- (4) Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, October 2008; vol 27, num 5. Disponible en [la URL:http://www.tga.gov.au/adr](http://www.tga.gov.au/adr) <https://botplusweb.farmaceticos.com/documentos/2009/5/7/38621.pdf>
- (5) Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. Int Urol Nephrol. 2014 Nov;46(11):2153-65. doi: 10.1007/s11255-014-0839-2. Epub 2014 Sep 24.
- (6) Ficha Técnica Lyrica® [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 17 de Abril de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/04279018/FT_04279018.pdf
https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/79362/79362_ft.pdf
- (7)* Pregabalina – Web del Grupo de Estudio de la Epilepsia [Internet]. Sen.es.. Disponible en: [\[Objeto\]](https://www.sen.es/)
- (8) Marques AP, Santo ASDE, Berssaneti AA, Matsutani LA, Yuan SLK. Prevalence of fibromyalgia: literature review update. Rev Bras Reumatol Engl Ed. 2017 Jul-Aug;57(4):356-363. English, Portuguese. doi: 10.1016/j.rbre.2017.01.005. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28743363.
- (9) ¿Qué es el Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano? [WWW Document], 2019. . Agencia Esp. Medicam. Prod. Sanit. URL <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/que-es-el-sistema-espanol-de-farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/>
- (10) La aplicación fedra (farmacovigilancia española datos de las sospechas de reacciones adversas) recibe el premio de la asociación @aslan en la categoría mejora en la comunicación con el ciudadano [internet]. gov.es.disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2018/docs/NI-AEMPS_5-2018-premio-FEDRA.pdf
- (11) Hiponatremia y SIADH por medicamentos [Internet]. Boletín informativo del Centro Andaluz de Farmacovigilancia no54;2016 [consultado el 29 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.cafv.es/wp-content/uploads/2018/04/b54.pdf#new_tab
- (12) Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos

y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en:

<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

(13) Villoslada Muñiz RL, Molina Campos L, González González B, Casado Viñas JM, Antonio Pérez A de. Hiponatremia asociada al consumo de inhibidores de la recaptación de serotonina. *Aten Primaria* [Internet]. 2020;52(1):57

(14) Robledo GG, Cantillo DS, Comín Colet J. La hiponatremia en la insuficiencia cardíaca: fisiopatología y enfoque farmacológico. *Endocrinol Nutr* [Internet]. 2010 [citado el 10 de abril de 2023]; 57:10–4. Disponible en:

(15) Rondon-Berrios H, Agaba EI, Tzamaloukas AH. Hyponatremia: pathophysiology, classification, manifestations and management. *Int Urol Nephrol*. 2014 Nov;46(11):2153-65. doi: 10.1007/s11255-014-0839-2. Epub 2014 Sep 24. PMID: 25248629.

(16) Ficha técnica Gabapentina [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [consultado el 15 de Abril de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67970/FT_67970.pdf

(17) Wood KL. The medical dictionary for drug regulatory affairs (MEDDRA) project. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf*. 1994;3:7-13

(18) Pregabalin Induced Syndrome of Inappropriate Anti-Diuretic Hormone (SIADH) Secretion: A Case Report. *J. Basic Clin. Pharm*. 2019;10:3.

(19) 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 Mar;126(3):256-63. doi: 10.1016/j.amjmed.2012.06.037. Epub 2013 Jan 18. PMID: 23332973.

(20) George JC, Zafar W, Bucaloiu ID, Chang AR. Risk Factors and Outcomes of Rapid Correction of Severe Hyponatremia. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018 Jul 6;13(7):984-992. doi: 10.2215/CJN.13061117. Epub 2018 Jun 5. PMID: 29871886; PMCID: PMC6032596.

(21) Arieff AI. Influence of hypoxia and sex on hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 2006 Jul;119(7 Suppl 1):S59-64. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.05.009. PMID: 16843087.

(22) Fraser CL, Arieff AI. Epidemiology, pathophysiology, and management of hyponatremic encephalopathy. *Am J Med*. 1997 Jan;102(1):67-77. doi: 10.1016/s0002-9343(96)00274-4. PMID: 9209203.

(23) Lu X, Wang X. Hyponatremia induced by antiepileptic drugs in patients with epilepsy. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jan;16(1):77-87. doi: 10.1080/14740338.2017.1248399. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27737595.

(24) Camós P, López C, Núñez S, Dalfó A. Hiponatremia en el anciano. *Aten Primaria* [Internet]. 1996 [citado el 5 de mayo de 2023];17(6):427–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-hiponatremia-el-anciano-14243>

- De(25) la Comunidad de Madrid-SNS SA a. la C de FC de las PS. MANEJO DE LAS REPERCUSIONES CLÍNICAS [Internet]. Segg.es. [citado el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: https://www.segg.es/media/descargas/GBPCG_Hiponatremia.pdf
- (26) “sustancia P” Medline Plus.gov [citado el 5 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002314.htm>
- (27) 4. , Barajas Galindo DE, Ruiz-Sánchez JG, Fernández Martínez A, Runkle de la Vega I, Ferrer García JC, Ropero-Luis G, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la hiponatremia del Grupo Acqua de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Diabetes Nutr* [Internet]. 2023;70:7–26. Disponible en: <https://sagunto.san.gva.es/documents/7967159/10568422/Documento+consenso+grupo+Acqua+SEEN+%282022%29>
- (28) Msdmanuals.com. [citado el 12 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-hormonales-y-metabólicos/equilibrio-electrol%C3%ADtico/hiponatremia-concentración-baja-de-sodio-en-la-sangre>
- (29) Martínez-Lavín M. Fibromyalgia in women: somatisation or stress-evoked, sex-dimorphic neuropathic pain? *Clin Exp Rheumatol*. 2021 Mar-Apr;39(2):422-425. doi: 10.55563/clinexprheumatol/0c7d6v. Epub 2020 Sep 16. PMID: 32940205.
- (30) Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Guía de práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hiponatremia. *Nefrología* [Internet]. 2017 [citado el 15 de mayo de 2023];37(4):370–80. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952017000400370
- (31) Pedrós C, Arnau JM. Drug-induced hyponatraemia and SIADH. *Rev Esp Geriatr Gerontol* [Internet]. 2010 [citado el 15 de mayo de 2023];45(4):229–31. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-hiponatremia-siadh-por-medicamentos-S0211139X10000855>
- (32) Vega J, Manríquez F, Madrid E, Goecke H, Carrasco A, Martínez G, Joyas A, Rojas F, Salinas J, Borja H. La hiponatremia al momento de ingreso como factor de riesgo de mortalidad hospitalaria [Hyponatremia on admission to the emergency room as a risk factor for hospital mortality]. *Rev Med Chil*. 2011 Aug;139(8):985-91. Spanish. Epub 2011 Dec 20. PMID: 22215328.
- (33) Reacciones Adversas a Medicamentos y la importancia de notificarlas [Internet]. Colegio Oficial Farmacéuticos de Zaragoza. 2018 [citado el 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://cofzaragoza.org/reacciones-adversas-a-medicamentos-y-la-importancia-de-notificarlas/>

- (34) Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- (35) Calandre EP, Rico-Villademoros F, Slim M. Alpha2delta ligands, gabapentin, pregabalin and mirogabalin: a review of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Expert Rev Neurother.* 2016 Nov;16(11):1263-1277. doi: 10.1080/14737175.2016.1202764. Epub 2016 Jul 7. Erratum in: *Expert Rev Neurother.* 2016 Nov;16(11):iii. PMID: 27345098.
- (36) Saguil A, Kane S, Mercado M, Lauters R. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician.* 2017 Nov 15;96(10):656-663. PMID: 29431387.
- (37) Miró E, Diener F. N, Martínez M. P, Sánchez A. I, , Valenza M. C. La fibromialgia en hombres y mujeres: comparación de los principales síntomas clínicos. *Psicothema* [Internet]. 2012;24(1):10-15. Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=72723431002>
- (38) Derry S, Bell R, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore R. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 1. Art. No.: CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub3
- (39) Fu JL, Perloff MD. Pharmacotherapy for Spine-Related Pain in Older Adults. *Drugs Aging.* 2022 Jul;39(7):523-550. doi: 10.1007/s40266-022-00946-x. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35754070.

9. ANEXOS

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 POR USO DE PREGABALINA

ESTUDIO CASO-NO CASO EN LA BASE DE DATOS DEL SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA (SEFV-H)

UvA

Sandra Del Valle Velasco
Tutora: María Sáinz Gil
Departamento de Biología Celular, Genética, Histología y Farmacología



INTRODUCCIÓN

La hiponatremia se define como una concentración sérica de sodio inferior a 135 mmol/L, y es el desequilibrio hídrico-electrolítico más frecuente en la práctica clínica. En el Boletín del Centro de Farmacovigilancia de Andalucía se describen 11 casos de hiponatremia asociados al uso de pregabalina.

OBJETIVOS

Objetivo principal: investigar la posible asociación entre la hiponatremia y el uso de pregabalina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico, retrospectivo de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H). Se llevó a cabo un estudio caso/no-caso, mediante un análisis de desproporcionalidad.

Se utilizaron todos los casos notificados desde la fecha de la primera autorización de la pregabalina (15/07/2004) hasta el (15/07/2022).

Tabla2. Tabla de contingencia 2x2. Casos de hiponatremia relacionados con pregabalina en FEDRA

	Casos de hiponatremia		No casos
Expuestos a pregabalina	24	2153	2177
No expuestos	1817	320722	322539
	1841	322875	324716

CONCLUSIONES

- ✓ Los casos de hiponatremia por pregabalina notificados son graves, aunque en su mayoría se recuperaron.
- ✓ La mayoría de las pacientes eran mujeres y pacientes de más de 45 años
- ✓ La mayoría estaban tomando otros fármacos que pueden producir hiponatremia, por lo que no se puede descartar su contribución.
- ✓ Solo 2 pacientes presentaban antecedentes que podían relacionarse con la hiponatremia: 1 insuficiencia cardíaca y otro diabetes e hiponatremia previa.
- ✓ Se notifica casi 2 veces más hiponatremia con pregabalina en comparación con otros fármacos, lo que apoya esta asociación fármaco-reacción.
- ✓ Los casos notificados al SEFV-H permiten identificar la hiponatremia como un riesgo potencial asociado al uso de pregabalina.

RESULTADOS

24 casos sospechosos de hiponatremia asociada a pregabalina, representa el 0,007% del total de notificaciones recibidas en (SEFV-H). El análisis de desproporcionalidad muestra una ROR (IC95%) de 1,97 (1,31-2,95).

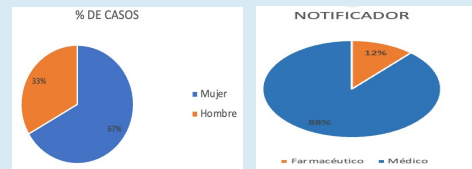


Tabla 1. Características generales de los casos de hiponatremia asociados a pregabalina notificados al SEFV-H

edad/sexo	grave ¹	desenlace ²	Otros fármacos	Antecedentes Clínicos	Dosis (mg/d)	Indicación
56M	G	R	enalapril ³ , hidroclorotiazida*		300	Ansiedad
81M	G	R		Asma, Fa ⁴ , EPI ⁵	150	Dolor lumbar
79H	G	R	citalopram ⁶ , enalapril ³ , furosemida ⁷ , glicazida ⁸ , venlafaxina ⁹		150	Dolor
60M	G	R			300	Desconocido
74H	G	R	quinapril ¹⁰ , lorazepam ¹¹ , quetiapina ¹² , venlafaxina ⁹	Divertículos, cáncer colon, colelitiasis, alt ⁴ hepática, tórno ⁷ adaptación	300	Desconocido
67H	NG	En R			150	Desconocido
67M	G	-			100	Polineuropatía
85H	G	R	sertralina ¹³		Des	Desconocido
55M	G	En R	hidroclorotiazida ⁸ , candesartán ¹⁴ , trazodona ¹⁵ , duloxetina ¹⁶ , furosemida ⁷ , duloxetina ¹⁶	Insuficiencia cardíaca	75	Dolor
55H	G	R	glicazida ⁸ , levomepromazina ¹⁷ , asenapina ¹⁸	Trastorno bipolar I	Des	Desconocido
83H	G	Des			75	Herpes Zóster
71M	G	En R	amlodipino, carvedilol, atorvastatina ¹⁹ , enalapril ³ , fluoxetina ²⁰ , metformin ²¹ , paracetamol ²² , furosemida ⁷ , sulfonamida, escitalopram ⁶ , levodopa ²³ , lamivudina		225	Desconocido
88M	G	S			50	Neuralgia postherpética
87M	G	R	acetilsalicílico, bintrolamida ²⁴ , simvastatina ²⁵ , enalapril ³ , simvastatina, ezetimib ²⁶ , irabradina, lactulosa, metformin ²¹ , omeprazol ²⁷ , ferromantol ²⁸ , hidroclorotiazida ⁸ , amilorida ²⁹	Hiponatremia, anemia por Fa ⁴ , Dolor espalda, HTA ⁴ , Da ⁴ , DM2 ¹	300	Desconocido
83M	G	R		HTA ⁴ , HPM ¹⁰ , ictus ¹¹ , DM ¹¹ , osteoporosis	150	Neuralgia postherpética Depresión
76H	G	En R	acetilsalicílico, allopurinol, atorvastatina, carvedilol, escitalopram ⁶ , furosemida ⁷ , losartán, cimetidina, lorazepam ¹¹ , acenocumarol ³⁰ , lamivudina, simvastatina, latanoprost		75	
70M	G	R			300	Polineuropatía diabética
76M	G	R			Des	Dolor neuropático
77M	G	R	amoxicilina, captopril, escitalopram ⁶ , ciprofloxacino, trazodona ¹⁵		150	Trastorno ansioso
80M	G	R			600	Desconocido
96M	NG	R	furosemida ⁷ , hidroclorotiazida ⁸ , losartán ³¹		75	Dolor neuropático
86M	G	R	escitalopram ⁶ , fentanilo, tramadol, paracetamol		50	Dolor
46M	G	En R	biperideno, sertralina ¹³ , citalopram ⁶ , risperidona, amitriptilina ³²		150	Neuropatía periférica
73H	G	Des	citalopram ⁶ , escitalopram ⁶		150	Dolor neuropático

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Hoorn EJ, Zietse R. *Diagnosis and Treatment of Hyponatremia: Compilation of the Guidelines*. J Am Soc Nephrol. 2017 May;28(5):1340-1349. doi: 10.1681/ASN.2016101139. Epub 2017 Feb 7. Review. PubMed PMID: 28174217; PubMed Central PMCID: PMC5407738.
- (2) Stems RH. Treatment of Severe Hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol. 2018 Apr 6;13(4):641-649. doi: 10.2215/CJN.10440917. Epub 2018 Jan 2. PMID: 29295830;