

## ¿Cuál es el riesgo de hiponatremia en el tratamiento con diuréticos tiazídicos en la hipertensión?

Leung AA, Wright A, Pazo V, et al. Risk of thiazide-induced hyponatremia in patients with hypertension. *Am J Med* 2011;124:1064-72.

Análisis crítico: Sandra Elías<sup>1</sup>, Pelayo Pedrero-Pérez<sup>2</sup>, Alfonso Muriel<sup>3</sup>, Carlos Quereda<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

<sup>3</sup> Unidad de Bioestadística, IRYCIS, CIBERSP. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

doi:10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2012.Jun.11594

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo de cohortes cuyos objetivos principales son establecer el riesgo de hiponatremia secundaria al uso de diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión y las hospitalizaciones derivadas de ello, frente al uso de otros fármacos antihipertensivos. El seguimiento de los pacientes fue como mínimo de 4 años y hasta un máximo de 10 años.

### ■ Ámbito

- Realizado sobre la base de datos Research Patient Data Registry, que contiene información de dos hospitales terciarios y sus centros adscritos en Massachusetts, EE. UU.

### ■ Pacientes

- Criterios de inclusión:** pacientes adultos con diagnóstico de hipertensión que iniciaron tratamiento antihipertensivo en el periodo de estudio. Se definen dos grupos: uno expuesto a tiazidas (si se utilizaron tiazidas para el tratamiento de inicio) y otro grupo no expuesto a tiazidas (cuando el tratamiento inicial se realizó con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, betabloqueantes o calcioantagonistas sin diurético tiazídico asociado).

**Criterios de exclusión:** pacientes que recibieron prescripción antihipertensiva o presentaron hiponatremia antes del inicio del estudio, así como los fallecidos en los 30 días del inicio del estudio. Durante el seguimiento se excluyeron aquellos pacientes en los que no se tuvo constancia de un buen cumplimiento del tratamiento inicial prescrito, los que recibieron otros tratamientos de primera línea no contemplados en los criterios de inclusión o aquellos del grupo no expuesto a los que, durante el seguimiento, se les asoció un diurético tiazídico al tratamiento.

### ■ Enmascaramiento

- No aplicable dado el diseño del estudio, pero cabe destacar el mayor número de pacientes con determinaciones analíticas y el mayor número de ellas por paciente en el grupo en tratamiento con tiazidas que en el grupo sin tiazidas.

### ■ Evaluaciones

Se analizó la edad, el sexo, la raza, las comorbilidades, el índice de Charlson y el uso concomitante de otros fármacos no antihipertensivos. También se especificó el tipo de medicación antihipertensiva utilizada.

### ■ Variables de resultado

#### Variables principales

- El primer episodio de hiponatremia, definida como Na plasmático < 130 mmol/l y estratificada según severidad en moderada (125-130 mmol/l), severa (120-124 mmol/l) y muy severa (< 120 mmol/l).
- El número de hospitalizaciones asociadas a hiponatremia, definida por estancia hospitalaria de al menos 48 horas y una determinación de laboratorio con hiponatremia en el momento del ingreso. Fue ajustado por edad, sexo, etnia, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, malignidad, índice de Charlson (según ICD-9-CM) y el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Mortalidad, determinada por Social Security Death Index, entre el grupo de pacientes en tratamiento con tiazidas frente a aquellos con otro tratamiento. Los datos fueron ajustados de la misma forma que en el punto anterior.

### ■ Estadística

- Análisis univariante: test exacto de Fisher,  $\chi^2$  para variables discretas y *t* de Student o Wilcoxon para variables continuas.
- Tasa de incidencia ajustada y cocientes de tasa de incidencia (riesgo relativo [RR]) calculado mediante regresión de Poisson. El ajuste se realizó incluyendo variables clínicas basales y demográficas, como la edad, el sexo, la etnia y el antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal crónica, malignidad, el índice de Charlson y exposición a AINE.
- Para la representación gráfica del tiempo hasta hiponatremia se utilizó un análisis de tiempo a evento con riesgos competitivos.

### ■ Promoción y conflicto de intereses

Los autores declaran ausencia de conflictos de intereses y no recibieron financiación.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Evaluación basal

De los 1275 pacientes del grupo expuesto a tiazidas, solo 220 pacientes continuaron con el tratamiento diurético y tuvieron seguimiento adecuado durante el estudio. En el grupo no expuesto de los 7138 pacientes, solo 2393 quedaron incluidos para el análisis, ya que no recibieron tratamiento tiazídico en ningún momento durante el seguimiento.

Los pacientes tratados con tiazidas fueron más frecuentemente mujeres jóvenes de etnia negra y con menos comorbilidades, incluyendo menos incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y de cáncer. Cabe resaltar que estas 2 patologías son causas conocidas de hiponatremia, al igual que la edad avanzada.

Por otro lado, el hecho de identificar las hiponatremias únicamente por determinación de laboratorio sin información clínica puede sobrestimar las causas asociadas al tratamiento diurético.

### Variable principal (tabla 1)

Tabla 1. Resultados de las variables principales

	Grupo expuesto tiazidas	N.º casos/ Total pacientes-grupo	Personas-año de seguimiento <sup>a</sup>	Incidencia bruta x 1000 personas-año	Incidencia ajustada x 1000 personas-año (IC 95%) <sup>b</sup>	RR incidencia ajustada (IC 95%) <sup>c</sup>
<b>RESULTADOS</b>						
<b>Hiponatremia</b>	No	422/2393	9938	42	87 (25 a 307)	1,61
	Sí	66/220	1311	50	140 (38 a 518)	(1,15 a 2,25)
<b>Hospitalización por hiponatremia</b>	No	229/2393	10.990	21	161 (33 a 800)	1,04
	Sí	22/220	1416	16	167 (27 a 1022)	(0,46 a 2,32)
<b>Mortalidad (todas las causas)</b>	No	193/2393	10.990	18	6 (0 a 191)	0,41
	Sí	7/220	1416	5	2 (0 a 97)	(1,12 a 1,42)

<sup>a</sup> Cohorte seguida desde la inclusión hasta muerte o 31/12/2009. <sup>b</sup> Ajustado por edad, sexo, etnia, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal crónica, malignidad, índice de Charlson y antiinflamatorios no esteroideos. <sup>c</sup> El grupo no expuesto a tiazidas es el grupo de referencia. IC: intervalo de confianza; RR: riesgo relativo.

**Episodio de hiponatremia:** se produce hiponatremia en 66 pacientes (30 %) en el grupo de los expuestos y en 422 (17,6 %) de los no expuestos. La mayoría de los casos fueron moderadas (87,9 %) y solo 1,5 % fueron muy severas. El tiempo medio hasta la aparición de la hiponatremia fue de 1,75 años. Analizado por sexo y edad, la hiponatremia fue más frecuente en hombres y aumenta con la edad.

**Hospitalizaciones:** las hospitalizaciones causadas por hiponatremia fueron algo más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con tiazidas. Este hecho no resultó estadísticamente significativo.

**Mortalidad:** no hubo diferencias significativas entre ambos grupos, pero el RR ajustado fue de 0,41 (intervalo de confianza al 95%: 0,12 a 1,42).

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

La hiponatremia es común en pacientes en tratamiento con tiazidas y conlleva un aumento de riesgo del 60 % en comparación con otros antihipertensivos.

El riesgo de hiponatremia es mayor en los 3 primeros meses de tratamiento y este se mantiene al menos 10 años mientras se continúe con el tratamiento.

Son necesarios 15 pacientes en tratamiento con tiazida para producir un caso de hiponatremia severa en 5 años.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Estudio retrospectivo cuyos datos son obtenidos de una base de datos centralizada de pacientes ambulatorios, lo cual hace difícil asegurar el cumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes.

Por otro lado, las poblaciones estudiadas presentan diferencias en puntos clave para el estudio, como la edad, sexo y las comorbilidades. Esto se observa en el hecho de tener menos pacientes con cáncer, aunque no en los casos totales de síndrome de secreción inadecuada de vasopresina y de insuficiencia cardíaca en el grupo expuesto, siendo todas ellas otras causas conocidas de hiponatremia<sup>1,2</sup>. Cabe destacar que este grupo está compuesto mayoritariamente por mujeres jóvenes, hecho especialmente importante cuando concluyen que el riesgo de hiponatremia es mayor en lo contrario, hombres de edad avanzada, a diferencia de lo expuesto en revisiones recientes del mismo tema, donde la frecuencia de hiponatremia es mayor en mujeres<sup>1,2</sup>.

Por último, cabe destacar que el diagnóstico de hiponatremia lo realizan únicamente por el dato analítico obtenido sin información clínica asociada. Esto puede suponer falsos diagnósticos por errores del laboratorio puntuales o atribuir la causa de esta a las tiazidas cuando puede haber existido otra causa concomitante, como por ejemplo depleción de volumen o descompensación hidrópica, entre otras. Además, el número de determinaciones de natremia entre ambos grupos fue distinto, resultando más frecuente en el grupo en tratamiento con tiazidas que en el no expuesto, así como el porcentaje de pacientes que tuvieron al menos una analítica durante el tiempo de seguimiento. Este hecho puede sobrestimar el riesgo de hiponatremia secundario a las tiazidas, ya que el seguimiento en este grupo fue más estrecho.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes parcialmente con las de los autores. El riesgo de hiponatremia parece mayor en pacientes hipertensos tratados con diuréticos tiazídicos, en comparación con otros antihipertensivos. El distinto número de determinaciones de natremias a lo largo del seguimiento podría sobrestimar este riesgo. Hay pacientes en los que en el seguimiento no se realiza ninguna determinación del Na plasmático.

En este estudio se excluyen a los pacientes que no siguen con la medicación durante todo el seguimiento; esto podría influir en la sobrestimación del riesgo de hiponatremia. Un análisis de sensibilidad similar al análisis por intención de tratar de los ensayos clínicos que incluyese a los pacientes que toman tiazidas durante el seguimiento podría resultar útil.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Subespecialidad:** Nefrología clínica.

**Tema:** Hiponatremia.

**Palabras clave:** Diuréticos tiazídicos. Hipertensión arterial. Mortalidad. Hospitalización. Estudio retrospectivo de cohorte.

**NIVEL DE EVIDENCIA:** Muy baja.

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** Débil.

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja; y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burguera V, Rodríguez-Palmares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. *Nefrología Supl Extr* 2011;2(6):13-20.
2. Egom EE, Chirico D, Clark AL. A review of thiazide-induced hyponatremia. *Clin Med* 2011;11:448-51.