



1. MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS.

2. NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

1. MEDICAMENTOS NEFROTÓXICOS.

El riñón es un órgano particularmente vulnerable a la acción de determinados fármacos cuya administración puede llegar a provocar una insuficiencia renal. Este efecto es muy importante ya que los riñones intervienen en la eliminación de los productos de desecho del metabolismo y en la regulación del equilibrio hidroelectrolítico, siendo la principal vía de eliminación de muchos fármacos y sus metabolitos.

La nefrotoxicidad inducida por medicamentos es una causa muy común de lesión aguda del riñón, siendo, en la mayoría de los casos, dosis dependiente, previsible y evitable. Por ello, es necesario que los profesionales sanitarios consideren la posible nefrotoxicidad de los fármacos que prescriben, principalmente cuando se encuentran ante pacientes de riesgo (Tabla 1). En este caso es necesario conocer la función renal del paciente antes de la administración de cualquier fármaco que sea potencialmente nefrotóxico, teniendo en cuenta que algunas situaciones clínicas como la deshidratación y la insuficiencia cardíaca pueden aumentar el riesgo de toxicidad renal. Se controlará la aparición de nueva sintomatología desde el inicio del tratamiento, para descartar erupción cutánea, edema o hipotensión ortostática que puedan hacer pensar en nefrotoxicidad o en una disminución de la filtración glomerular estimada. También resulta conveniente disponer de información actualizada sobre las características farmacocinéticas de los nuevos fármacos que incluimos en nuestra práctica clínica, adoptando, siempre que sea posible, medidas preventivas para el paciente.

Edad avanzada (más de 60 años)	Diabetes
Insuficiencia renal basal	Enfermedad cardiovascular
Deshidratación	Sepsis
Hipovolemia	Exposición a más de un fármaco nefrotóxico

Tabla 1. Factores de riesgo de nefrotoxicidad por medicamentos.

1.1 Fármacos nefrotóxicos

Para reconocer y prevenir el daño renal provocado por medicamentos es imprescindible conocer que fármacos se asocian a nefrotoxicidad y los mecanismos patogénicos que la provocan. Entre estos mecanismos se

pueden incluir uno o varios de los siguientes: alteración de la hemodinámica intraglomerular; toxicidad de células tubulares; desarrollo de procesos inflamatorios; nefropatía cristalina; rhabdomiolisis y microangiopatía trombótica.

Alteración de la hemodinámica intraglomerular.

Los efectos de determinados fármacos sobre la hemodinámica renal se explican por su acción sobre una o ambas arteriolas renales, y por lo tanto sobre la presión intraglomerular. En los casos en los que el volumen de sangre circulante se encuentra disminuido, como por ejemplo en estados de hipovolemia (hemorragias digestivas, quemaduras, diarreas, diuréticos) o en pacientes de edad avanzada, la filtración glomerular se mantiene gracias a la vasodilatación de las arteriolas aferentes, mediada por prostaglandinas, y a la vasoconstricción de las arteriolas eferentes, mediada por angiotensina II. Por ello, en estas circunstancias, los medicamentos con actividad antiprostaglandinas (AINE) o antiangiotensina II (IECA, ARA II) pueden provocar una disminución de la capacidad del riñón de regular la presión intraglomerular, provocando una disminución de la tasa de filtración, aunque en algunos casos, la vasodilatación de las arteriolas eferentes, provocada por IECA y ARA II, puede tener un efecto beneficioso como en pacientes diabéticos ya que la reducción de la presión intraglomerular provoca disminución de proteinuria. Otros medicamentos como ciclosporina o tacrolimus provocan una vasoconstricción dosis dependiente, de las arteriolas aferentes y por lo tanto daño renal en pacientes de riesgo.

Toxicidad de células tubulares. Los efectos tóxicos de determinados medicamentos sobre las células tubulares son principalmente debidos al incremento de su concentración tubular, que es a su vez secundario a la reabsorción de líquido que tiene lugar en los distintos segmentos tubulares; afectando principalmente al túbulo proximal, que es donde se reabsorbe la mayor parte del líquido filtrado. Los efectos tóxicos de determinados fármacos sobre las células del túbulo proximal pueden ser debidos a una alteración en la función mitocondrial, a la interferencia en el transporte tubular, a un aumento del estrés oxidativo, o a la formación de radicales libres. Algunos de los medicamentos relacionados con este mecanismo de lesión renal son: aminoglucósidos, anfotericina B, antirretrovirales (adefovir, cidofovir y tenofovir), cisplatino, medios de contraste, foscarnet y ácido zoledrónico.

Desarrollo de procesos inflamatorios: La administración de algunos medicamentos puede provocar el desarrollo de procesos inflamatorios a nivel del glomérulo, de las células tubulares o del intersticio circundante. Como consecuencia de ello se puede desencadenar la aparición de una fibrosis intersticial renal, una glomerulonefritis o una nefritis intersticial aguda o crónica. La glomerulonefritis se puede producir por mecanismos de tipo inmunológico tras la administración de determinados fármacos, entre los que se pueden mencionar: sales de oro, hidralazina, interferón, litio, fenitoína, propiltiouracilo y pamidronato. La nefritis intersticial aguda suele ser una reacción de tipo idiosincrásico y no dosis dependiente, que puede ocurrir como consecuencia de una reacción alérgica a un medicamento, aunque no siempre cursa con los síntomas clásicos de una reacción de hipersensibilidad. Entre los fármacos que la provocan se encuentran: antibióticos (betalactámicos, quinolonas, rifampicina, sulfonamidas y vancomicina), antivirales (aciclovir e indinavir), diuréticos, AINE, fenitoína, IBP y ranitidina. La nefritis intersticial crónica, aunque menos frecuentemente, también se ha asociado con la administración de algunos fármacos como: ciclosporina, tacrolimus, quimioterápicos, hierbas chinas que contienen ácido aristolóquico (utilizadas como adelgazantes), litio, y algunos analgésicos como paracetamol, aspirina o AINES, cuando son usados en dosis altas de forma crónica o en pacientes con enfermedad renal preexistente.

Nefropatía cristalina. Esta alteración se produce por la

precipitación de cristales insolubles en el interior de la luz tubular. Como consecuencia de ello se obstruye el flujo de orina y se produce una alteración importante de la función renal. La nefropatía cristalina ha sido descrita en pacientes tratados con algunos antibióticos (ampicilina, ciprofloxacino, sulfamidas), antivirales (aciclovir, foscarnet, ganciclovir, indinavir), metotrexato, triamtereno y tras quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad linfoproliferativa. La probabilidad de precipitación de cristales depende de la concentración del fármaco en orina y del pH urinario, siendo más común en paciente con depleción del volumen o con insuficiencia renal previa.

Rabdomiolisis: la lesión del músculo esquelético a nivel de los miocitos puede ocasionar una lesión renal secundaria por acción de la mioglobina, obstrucción tubular y alteraciones de la filtración glomerular. Las estatinas son los medicamentos más comúnmente asociados a rabdomiolisis.

Microangiopatía trombótica: los medicamentos asociados a microangiopatía trombótica pueden causar una lesión renal secundaria mediada por una reacción inmune o por toxicidad directa sobre el endotelio. Algunos fármacos asociados a este mecanismo patogénico de nefrotoxicidad son: antiagregantes plaquetarios (clopidogrel, ticlopidina), ciclosporina, mitomicina C y quinina. En la tabla 2 se detallan los principales medicamentos relacionados con nefrotoxicidad y el mecanismo fisiopatológico por el cual la ocasionan.

Medicamento

Mecanismo fisiopatológico

Analgésicos/ Antiinflamatorios

Paracetamol, AAS	Nefritis intersticial crónica
AINE	Nefritis intersticial aguda y crónica, alteración hemodinámica glomerular glomerulonefritis.

Sistema Nervioso

Amitriptilina, doxepina, fluoxetina, benzodiazepinas, haloperidol	Rabdomiolisis
Litio	Nefritis intersticial crónica, glomerulonefritis, rabdomiolisis.
Fenitoína	Nefritis intersticial aguda

Antiinfecciosos

Aciclovir, indinavir	Nefritis intersticial aguda, nefropatía cristalina
Aminoglucósidos, Anfotericina B, adefovir, cidofovir, tenofovir	Toxicidad células tubulares
Betalactámicos	Nefritis intersticial aguda, glomerulonefritis
Foscarnet	Nefropatía cristalina, toxicidad células tubulares
Ganciclovir	Nefropatía cristalina
Pentamidina	Toxicidad células tubulares
Quinolonas, sulfonamidas	Nefropatía intersticial aguda, nefropatía cristalina
Rifampicina, vancomicina	Nefritis intersticial aguda

Agentes cardiovasculares

IECA, ARA	Alteración hemodinámica intraglomerular
Clopidogrel, ticlopidina	Microangiopatía trombótica
Estatinas	Rabdomiolisis

Medicamento

Mecanismo fisiopatológico

Antineoplásicos

Ciclosporina	Alteración hemodinámica intraglomerular, nefritis intersticial crónica, microangiopatía trombótica
Tacrolimus	Alteración hemodinámica intraglomerular, nefritis intersticial crónica
Carmustina, semustina	Nefritis intersticial crónica
Cisplatino	Nefritis intersticial crónica, toxicidad células tubulares
Interferon-alfa	Glomerulonefritis
Metotrexato	Nefropatía cristalina
Mitomicina-C	Microangiopatía trombótica

Diuréticos

Diuréticos del asa, tiazidas	Nefritis intersticial aguda
Triamtereno	Nefropatía cristalina

Antiulcerosos

Lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, ranitidina	Nefritis intersticial aguda
---	-----------------------------

Bifosfonatos

Ac. zoledrónico	Toxicidad células tubulares
Ac. Pamidrónico	Glomerulonefritis

Otros

Alopurinol	Nefritis intersticial aguda
Difenhidramina, doxilamina	Rabdomiolisis
Sales de oro	Glomerulonefritis
Quinina	Microangiopatía trombótica
Contrastes yodados	Toxicidad células tubulares
Plantas medicinales (ácido aristolóquico)	Nefritis intersticial crónica

Tabla 2. Medicamentos nefrotóxicos y mecanismos fisiopatológicos.

1.2 Medidas preventivas.

El riesgo de fallo renal debe tenerse en cuenta cuando se administren medicamentos de toxicidad renal conocida a pacientes de riesgo. En estos casos, se debe:

- Mantener una ingesta de líquidos adecuada a fin de mantener la filtración glomerular, particularmente cuando se prescriben AINE, IECA o ARA-II.
- Evaluar la función renal basal del paciente y ajustar la dosis de los medicamentos en función del aclaramiento de creatinina del paciente en los fármacos que se eliminan vía renal (Tabla 3), y fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que se puede producir un aumento de la semivida del fármaco aumentando su concentración plasmática, lo que puede favorecer la aparición de reacciones adversas propias de estos fármacos. Esta recomendación es también importante en personas de edad avanzada, ya que suelen tomar una cantidad elevada de medicamentos y su función renal puede estar alterada.

Hipoglucemiantes	Digoxina
Antibióticos	Analgésicos
Antifúngicos	Antineoplásicos
Antivirales	Hipolipemiantes
Anticoagulantes	Antiagregantes plaquetarios
Antihipertensivos	Antidepresivos
Antipsicóticos	Anticonvulsivantes
Antigotosos	

Tabla 3. Grupos farmacológicos que requieren ajuste de dosis.

- Monitorizar la actividad renal del paciente, principalmente con la determinación de los valores de creatinina sérica y aclaramiento de creatinina, cuando se comience un nuevo tratamiento con fármacos nefrotóxicos o se aumente la dosis de los mismos (Tabla 4).
- Evitar el uso de combinaciones de fármacos nefrotóxicos. En el caso de que esté justificado su uso se deberán tomar precauciones especiales para preservar la función renal.

Estadio	Definición	FG	Tratamiento	
1	Daño renal con FG normal o aumentado	>90	Cribado en pacientes de alto riesgo	
2	Daño renal con ↓ Leve del FG	60-90	Control de factores de riesgo. Medidas para evitar evolución	
3	Insuficiencia renal	↓ Moderada del FG	30-59	Evaluación y tratamiento de complicaciones
4		↓ Severa del FG	15-29	Preparación para terapia sustitutiva (diálisis o trasplante renal)
5		Fallo o fracaso renal	<15	Terapia sustitutiva

Tabla 4. Clasificación de la insuficiencia renal en función de la filtración glomerular (FG) o aclaramiento de creatinina (ml/min).

2. NOTAS INFORMATIVAS EMITIDAS POR LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS).

A continuación se resumen las notas informativas sobre seguridad de medicamentos emitidas por la AEMPS. Para ampliar la información se pueden consultar las notas completas en www.murciasalud.es/ciemp.

2.1 Sitaxentan (▲Thelin®): suspensión de la comercialización (15/2010, 16/2010).

Thelin® (sitaxentan) es un medicamento huérfano, antagonista de los receptores de endotelina, indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Su uso está relacionado con daño hepático y por ello desde su autorización se encuentra contraindicado en pacientes con disfunción hepática (clases Child-Pugh A-C) o con niveles elevados de transaminasas o bilirrubina.

Debido a la aparición de nuevos casos de daño hepático agudo con desenlace mortal asociados a sitaxentan el laboratorio titular de la autorización de comercialización ha decidido llevar a cabo la suspensión de comercialización de Thelin®, así como de los ensayos clínicos actualmente en marcha.

Por su parte el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo una revisión de todos los datos disponibles sobre toxicidad hepática asociada a sitaxentan concluyendo que:

- Los datos analizados sugieren que la toxicidad hepática grave no puede prevenirse de un modo general.
- Los casos de toxicidad hepáticas no pudieron ser detectados precozmente con la determinación periódica de transaminasas, no presentaron otros factores de riesgo y no revirtieron tras la retirada del medicamento.

En consecuencia se recomienda a los profesionales sanitarios no iniciar nuevos tratamientos con Thelin® y revisar los pacientes en tratamiento con objeto de suspender el mismo y valorar el cambio a otra alternativa terapéutica.

Por otro lado, debido a que esta toxicidad podría ser un defecto de clase, el CHMP va a llevar a cabo una revisión de la hepatotoxicidad del resto de antagonistas de receptores de endotelina (bosentan y ambrisentan).

2.2 Inicio de la evaluación en Europa del perfil de seguridad de somatropina (17/2010).

Somatropina es una hormona de crecimiento obtenida por tecnología de ADN recombinante indicada para el tratamiento de diferentes enfermedades que cursan con déficit de hormona de crecimiento y baja talla, como por ejemplo trastorno de crecimiento por secreción insuficiente de hormona de crecimiento, trastorno de crecimiento asociado a Síndrome de Turner o insuficiencia renal crónica.

Los resultados preliminares obtenidos en Francia, de un estudio epidemiológico que se está llevando a cabo

Bibliografía:

1. AM Farm Physician.2008;78:743-750
2. Prescrire International.2010;105, vol19:18-21
3. Fisterae. Parámetros de la función renal.(20/02/2007).

en ocho países de la Unión Europea, sugieren que los pacientes adultos que habían sido tratados con somatropina durante la infancia presentan un riesgo de mortalidad superior a la población general, por ello el CHMP ha iniciado una revisión del perfil de seguridad de los medicamentos que contienen somatropina.

En tanto no concluye dicha revisión la AEMPS recomienda a los prescriptores seguir las indicaciones terapéuticas y dosis autorizadas para el tratamiento con somatropina, recordando que la dosis máxima es de 50 mcg/kg de peso y día, dosis que no deberá ser excedida.

2.3. Liberación de lotes de la vacuna Rotateq®.

El pasado mes de junio la AEMPS ordenó la retirada de todos los lotes de Rotateq®, vacuna oral frente a la gastroenteritis por rotavirus, debido a que el fabricante detectó pequeñas cantidades de fragmentos de ADN de los circovirus porcinos PCV-1 y PCV-2. El CHMP de la EMA inició entonces una investigación para valorar el impacto de este contaminante en la seguridad de la vacuna. Dicha investigación ha finalizado poniendo de manifiesto lo siguiente:

- Los circovirus porcinos PCV-1 y PCV-2 se encuentran frecuentemente en carne y otros alimentos y no causan ninguna enfermedad en humanos.
- Se han distribuido 37 millones de dosis de la vacuna sin que hayan aparecido problemas de seguridad.

- En ningún caso se ha detectado la presencia de virus porcino infeccioso, por tanto, no hay posibilidad de infección por dichos virus porcinos como consecuencia de la administración de la vacuna.

El CHMP ha concluido que la presencia de fragmentos de ADN de virus porcino en la vacuna no supone riesgo para la salud y por tanto mantiene la autorización de la misma. En base a estas conclusiones la AEMPS ha revisado las recomendaciones adoptadas previamente, decidiendo permitir de nuevo la liberación de lotes de Rotateq®.

2.4 Suspensión de comercialización de rosiglitazona. (18/2010).

La suspensión de comercialización de los medicamentos que contienen rosiglitazona (Avandia®, Avaglim®, Avandamet®) será efectiva a partir del 29 de diciembre de 2010, a partir de esta fecha dichos medicamentos dejarán de estar disponibles en España, por lo que se comunica a los profesionales sanitarios lo siguiente:

- Médicos prescriptores: no prescriber estos medicamentos a partir del 29 de diciembre.
- Farmacéuticos: no dispensar ninguna prescripción de estos medicamentos a partir de esta fecha y en el caso de que algún paciente lo solicite informarle que se ha suspendido la comercialización y que debe consultar a su médico para valorar las alternativas terapéuticas.

REACCIONES QUE DEBEN SER NOTIFICADAS AL CENTRO DE FARMACOVIGILANCIA.

Todas las reacciones adversas a medicamentos de las que tenga conocimiento durante la práctica habitual y en especial:

- **Reacciones adversas inesperadas** cuya naturaleza, gravedad o consecuencias no sean coherentes con la información descrita en su ficha técnica.
- **Reacciones adversas graves**, es decir, que ocasionen la muerte o ponen en peligro la vida, exijan la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización ya existente, ocasionen su discapacidad o invalidez significativa o persistente o constituyan una anomalía congénita o defecto de nacimiento. A efectos de su notificación se tratarán también como graves aquellas que se consideren importantes desde el punto de vista médico.
- **Reacciones adversas a medicamentos nuevos** introducidos hace menos de cinco años en el mercado, **identificados por el triángulo amarillo**.
- **Reacciones adversas a medicamentos autorizados utilizados en condiciones diferentes a las autorizadas.**
- **Reacciones adversas a medicamentos no comercializados en España pero que se haya autorizado su importación.**

Se recuerda el deber de notificar con celeridad al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas a medicamentos, incluidas aquellas derivadas de errores de medicación, mediante el formulario de recogida de sospechas de reacciones adversas (tarjeta amarilla), según el art. 53 de la ley 29/2006 de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, y el art. 7 del RD 1344/2007 por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Farmacovigilancia están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M^a José Peñalver Jara, Belén Sánchez Torrecillas. DL. MU-1834-1993 ISSN: 1135-2647