

- Nanda A. and Kaur S. Drug-induced toxic epidermal necrolysis in developing countries. Arch.Dermatol. 1990; 126: 125.
- Porteous D.M. and Berger T.G. Severe cutaneous drug reactions (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis) in human immunodeficiency virus infection. Arch. Dermatol. 1991; 127: 740-741.
- Roujeau J.C. Drug-Induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. Clin. Dermatol. 1993; 11: 493-500.
- Schöpf E., Stümer A., Rzany B. et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 839-842.
- Stern R.S., Albengres E., Carlson J. et al. An international comparison of case definition of severe adverse cutaneous reactions to medicines. Drug Safety. 1993; 8(1): 69-77.
- Strom B.L., Carson J.L., Halpern A.C. et al. A population-based study of Stevens-Johnson Syndrome. Arch.Dermatol. 1991; 127: 831-838.

3.- NEFROLITIASIS POR FARMACOS

La patogenia de la nefrolitiasis depende de tres factores: primero, un aumento de los solutos urinarios; segundo, una disminución de los factores que inhiben la cristalización; y tercero, la presencia de materiales que sirven de nido para la cristalización. Aproximadamente un 2,5% de los cálculos renales están constituidos por fármacos que precipitan; además algunos fármacos pueden alterar estos factores y favorecer la formación de cálculos de calcio, oxalato, ácido úrico o xantina (tabla 1).

Los cálculos de calcio se pueden formar en aquellas condiciones que producen hipercalcemia, como: 1- la sobredosis de vitaminas D y A, especialmente en pacientes con función renal deteriorada y ancianos; 2- el síndrome de leche y alcalinos, especialmente con antiácidos de carbonato cálcico; y 3- el tratamiento con furosemida en niños prema-

turos. La acetazolamida reduce la excreción renal de citrato, un inhibidor de la cristalización, y alcaliniza la orina, con lo que se favorece la formación de cálculos de fosfato cálcico.

La ingesta prolongada de otros antiácidos como el trisilicato de magnesio, a pesar de que casi no se absorbe, se ha asociado a la aparición de cálculos de silicato, que se previenen suspendiendo este tipo de antiácidos.

Se pueden presentar cálculos de oxalato en los pacientes que han sido anestesiados con metoxiflurano, ya que se puede metabolizar a oxalato. El tratamiento con nutrición parenteral total en niños también se ha asociado a litiasis de oxalato. La sobredosis de vitamina C y el octeotrido, un análogo de la somatostatina, también pueden producir hiperoxaluria y litiasis.

Tabla 1.- Fármacos que pueden producir Nefrolitiasis.

<p>Cálculos de Calcio</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acetazolamida - Furosemida - Síndr. de leche y alcalinos - Sobredosis Vitamina A y D 	<p>Cálculos de Xantina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alopurinol
<p>Cálculos de Oxalato</p> <ul style="list-style-type: none"> - Metoxiflurano - Nutrición parenteral total - Octeotrido - Sobredosis Vitamina C 	<p>Cálculos de Urato Amónico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abuso de laxantes
<p>Cálculos de Acido Úrico</p> <ul style="list-style-type: none"> - Benzobromarona - Fenilbutazona - Probenecid - Salicilatos (altas dosis) - Sulfinpirazona - Vitamina C 	<p>Cálculos de Hematina</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anticoagulantes orales <p>Cristaluria por fármacos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aciclovir - Acido Oxolínico - Ceftriaxona - Mercaptopurina - Metotrexato - Nitrofurantoina - Sulfamidas - Sulfasalacina - Triamtereno - Trisilicato de Magnesio

La quimioterapia en pacientes con cáncer puede ocasionar hiperuricemia y litiasis de ácido úrico (síndrome de lisis tumoral), que se puede prevenir con alopurinol, hidratación y alcalinización de la orina. Los agentes uricosúricos (probenecid, benzobromarona, sulfinpirazona, fenilbutazona y salicilatos a altas dosis) también pueden dar lugar a litiasis úrica. Los agentes acidificantes de la orina, como el ácido ascórbico, favorecen la precipitación de uratos en personas con hiperuricosuria. En los receptores de trasplante renal que reciben ciclosporina se ha encontrado un aumento de la incidencia de cálculos de ácido úrico.

El tratamiento con alopurinol aumenta la excreción renal de xantina e hipoxantina, que son mucho más solubles que el ácido úrico, por lo que sólo se han observado cristales de xantinas en aquellos casos en los que su concentración alcanza cifras muy elevadas, como son los pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan o linfomas malignos que reciben quimioterapia.

El abuso de laxantes se ha relacionado con la aparición de cálculos de urato amónico, que son muy raros en otras situaciones.

Algunos fármacos pueden precipitar en la orina dando lugar a cristales (**tabla 1**). Entre ellos destacan las sulfonamidas, que precipitan en medio ácido. Se han comunicado varios casos de nefrolitiasis con sulfadiazina, debido al aumento de su utilización en pacientes con SIDA, pero también con sulfametoxazol y otras sulfamidas. Esta precipitación se puede prevenir manteniendo una diuresis alcalina de al menos 2 litros al día durante el tratamiento con estos fármacos.

Otros agentes que pueden formar cristales y dar lugar a nefrolitiasis son : el aciclovir cuando se administra a altas dosis por vía intravenosa; el metotrexato a altas dosis con ácido fólico, cuya precipitación se previene con diuresis alcalina; el triamtereno, un diurético ahorrador de potasio, principalmente en pacientes con alteraciones del metabolismo del ácido úrico. El tratamiento con ceftriaxona, principalmente en niños pero también en adultos, se ha asociado a colelitiasis y en algunos casos a nefrolitiasis, que aparece entre 4 y 20 días después de iniciar el tratamiento y se resuelve 1 a 2 semanas después de suspenderlo.

Se ha visto un aumento de la incidencia de nefrolitiasis en consumidores importantes de antiinflamatorios no esteroideos (aspirina, fenacetina, sulindac y otros). Estos fármacos producen necrosis papilar, que puede constituir un nido para la formación de cálculos.

La warfarina, un anticoagulante oral, puede producir pequeñas hemorragias a nivel renal que formarían cálculos de hematina o constituirían un nido para la formación de cálculos de calcio.

La influencia de los fármacos en la producción de nefrolitiasis es un fenómeno muchas veces poco reconocido, pero que hay que tener en cuenta para evitar la utilización de estos fármacos en pacientes con esta patología.

Ante la presencia de nefrolitiasis hay que pensar en la influencia potencial de los fármacos en su desarrollo, así

como comunicar las sospechas de asociación de ambos de manera que podamos conocer mejor la importancia que los fármacos tienen en la aparición de nefrolitiasis.

BIBLIOGRAFIA

- Cantarell M.C., Capdevila L., Morlans M. et al. Letters to editor. Uric acid calculus in renal transplant patients treated with cyclosporine. *Clin. Nephrol.* 1991; 35(6): 288.
- Cassidy M.J.D and Kerr D.N.S. Renal disorders. En: Davies D.M. *Textbook of Adverse Drug Reactions*. New York, Oxford Medical Publications, 4ª Edición, 1991; 305-343.
- Christin S., Baumelou A., Bahri S. et al. Acute renal failure due to sulfadiazine in patients with AIDS. *Nephron.* 1990; 55: 233-234.
- Dukes M.N.G. *Gastrointestinal Drugs*. En: Dukes M.N.G and Aronson J.K. *Side Effects of Drugs*, Annual 15. New York, Elsevier Science Publishers, 1991; 390-405.
- Kenney I.J. Renal Sonography in long standing Lesch-Nyhan Syndrome. *Clin. Radiology.* 1991; 43: 39-41.
- Lee M-H., Lee Y-H., Hsu T.H. et al. Silica stone-development due to long time oral trisilicate intake. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 1993; 27: 267-269.
- Miller J.I., McBeath R.B. and Drach G.W. Urinary hematin calculi. *J. Urol.* 1991; 141: 1043-1044.
- Schaad U.B., Wedwood-Krucho J. and Tschaeppeler H. Reversible ceftriaxone-associated biliary pseudolithiasis in children. *Lancet.* 1988; 2(8625): 1411-1413.
- Sillar D.B. and Kleinig D. Sulphur calculi from ingestion of sulphasalazine. *Br. J. Urol.* 1993; 71: 750-759.
- Teillac P., Daudon M., De Dreuzy O. et al. A propos de treize cas de calculs médicamenteux. *Ann. Urol.* 1988; 22(4): 278-281.
- White D.J. and Nancollas G.H. Triamterene and renal stone formation. *J. Urol.* 1982; 127: 593-597.

Reacciones adversas que deben notificarse.

* Todas las reacciones a medicamentos introducidos hace menos de tres años en el mercado.

* Para todos los medicamentos:

- Reacciones graves, es decir, que determinen el fallecimiento o riesgo de fallecimiento del sujeto, incapacidad permanente o significativa y hospitalización o prolongación de ésta.
- Reacciones adversas que no se hallen descritas en el prospecto del producto en cuanto a su naturaleza, gravedad o frecuencia.
- Reacciones adversas que den lugar a malformaciones congénitas.

Comité Editorial:

Dr. Francisco Abad Santos, Dr. Antonio J. Carcas Sansuán, Dra. Carmen Esteban Calvo, Dra. Mercedes Francés Foz, Dr. Jesús Frías Iniesta, Dr. Ignacio Galicia de Pedro, Dr. Antonio García García, Dr. L. Emilio García Pérez, Dr. Carlos Govantes Estesó, Dr. Pedro Guerra López, Dra. Carmen Ibáñez Ruiz, Dra. María Mendoza Rivera, Dr. Jesús de Rosendo González, Dr. Pedro Sánchez García, Dr. Arturo Soto Matos-Pita, Dr. Pedro Zapater Hernández.
Secretaría de Redacción: Dña. Amelia Baeza Picazo.

Comité Técnico del Centro de Farmacovigilancia de Madrid:

A. J. Carcas Sansuán (Farmacólogo Clínico, Hospital La Paz).
E. Cruz Martos (Farmacéutica de Área de la Comunidad de Madrid).
C. Esteban Calvo (Farmacólogo Clínico, Centro de Farmacovigilancia).
J. Frías Iniesta (Director del Centro de Farmacovigilancia).
B. Garijo López (Farmacólogo Clínico, Dtra. Médica Laboratorios Abbott).
I. Galende Domínguez (Farmacólogo Clínico, Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

C. Martínez Garrido (Jefa de Sección, Servicio de Farmacia del Hospital Ramón y Cajal).

A. Gil Aguado (Jefe de Sección, Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz).

I. Lobato Casado (Jefe del Servicio de Ordenación Farmacéutica de la Comunidad de Madrid).

E. Vargas Castrillón (Farmacólogo Clínico, Hospital Clínico San Carlos).

V. Zunzunegui Pastor (Coordinadora de Epidemiología, Centro Universitario de Salud Pública).



Dirección General de Farmacia
y Productos Sanitarios
MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO

SISTEMA ESPAÑOL DE FARMACOVIGILANCIA
Notificación Voluntaria de Reacciones Adversas a Medicamentos