

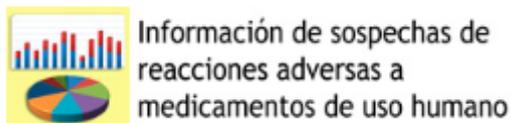
Índice

1. Nefritis tubulointersticial por medicamentos
2. Disminución de peso involuntaria como RAM
3. Noticias sobre seguridad de medicamentos



PASARELA CON FEDRA

Desde la DG de Inspección, Ordenación y Estrategia Sanitaria se ha impulsado el proyecto de notificación mediante una pasarela entre los **profesionales del Servicio Madrileño de Salud** y la base de farmacovigilancia FEDRA. Los equipos del Servicio Madrileño de Salud ya están trabajando para hacerlo una realidad en el ámbito hospitalario y en el de primaria.



Información de sospechas de reacciones adversas a medicamentos de uso humano

ENLACE DIRECTO PARA NOTIFICAR EN LÍNEA

<https://www.notificaram.es>

Suscripción gratuita en:

<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>
o en
<https://seguridadmedicamento.sanidadmadrid.org/>

Comité de Redacción:

Carmen Esteban Calvo. Amparo Gil López-Oliva.
Carmen Ibáñez Ruiz

Nefritis tubulointersticial por medicamentos

1

Las nefropatías intersticiales engloban aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal, aunque pueden estar implicados también glomérulos y vasos, y las células del túbulo renal siempre presentan anomalías histológicas y funcionales, por lo que algunos autores prefieren utilizar el término de nefropatías tubulointersticiales. Existen formas agudas y crónicas, con causas etiológicas y manifestaciones clínicas muy diferentes¹.

La nefritis intersticial aguda (NIA) generalmente se asocia a deterioro agudo de la función renal y se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios (con predominio de linfocitos T en las debidas a medicamentos) y edema en el compartimento intersticial, junto con tubulitis y signos de degeneración tubular². Se observa en el 0,5-5% de todas las biopsias renales, y hasta en el 27% de las realizadas en pacientes con insuficiencia renal aguda (IRA). Estos datos probablemente infraestimen su verdadera incidencia, porque en muchos pacientes con sospecha clínica no se realiza biopsia de confirmación sino tratamiento empírico (sobre todo pacientes de edad avanzada, en tratamiento antiagregante o anticoagulante...) y porque las formas más leves pueden pasar desapercibidas o atribuirse a otras causas de lesión renal^{1,2,3}.

Diferentes estudios han mostrado un incremento progresivo de la incidencia de NIA en los últimos años, especialmente en pacientes ancianos, aunque se desconoce si este incremento corresponde a un incremento real de la patología, o a un cambio de criterios para la realización de biopsias renales^{1,2,3}.

En cuanto a su etiología, según los estudios hasta el 85% de las nefritis intersticiales agudas podrían ser inducidas por medicamentos, seguidas por las relacionadas con infecciones (hasta el 15%), las asociadas a enfermedades sistémicas (autoinmunes, neoplásicas, metabólicas...) y con una fracción de causa idiopática^{1,2,3}.

Aunque desde un punto de vista teórico potencialmente cualquier fármaco puede inducir el desarrollo de una NIA, los grupos que más frecuentemente se han implicado son los antibióticos, los inhibidores de la bomba de protones (IBP) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), y más recientemente los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI o immune checkpoint inhibitors), aunque en muchos casos, especialmente en pacientes polimedcados, es difícil determinar cuál ha sido el agente causal^{1,2,3,4}.

Se considera que el mecanismo de producción sería un tipo de hipersensibilidad retardada tipo IV, idiosincrática, mediada por células T. Suele desarrollarse en un plazo de entre 7-10 días tras la exposición al fármaco causante, pero puede producirse tras exposiciones mucho más largas, por ejemplo, en el caso de los IBP y AINE^{1,2,3}.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y frecuentemente leves e inespecíficas, lo que dificulta el diagnóstico, que se basa en un alto índice de sospecha y solo puede ser confirmado mediante biopsia. Solo un 10% de los casos formará parte de un síndrome de DRESS clásico y suelen relacionarse con NIA debida a antibióticos o alopurinol^{1,2,3}. A nivel renal cursa

con fracaso renal agudo no oligúrico. La presencia de acidosis metabólica hiperkalemica e hiperclorémica, no acorde con el grado de insuficiencia renal, puede orientar hacia un daño renal a nivel túbulointersticial. El 90% de los pacientes tienen proteinuria de origen tubular en rango no nefrótico. En conjunto sólo un 2,5-3% de los pacientes presentan síndrome nefrótico, aunque es bastante más frecuente en los cuadros causados por AINE. En el análisis de orina puede encontrarse piuria (2/3 de los casos), leucocituria, hematuria y glucosuria².

Ante la sospecha de NIA de origen farmacológico, se debe suspender lo antes posible el medicamento sospechoso, y si no existe mejoría en 5-7 días se recomienda iniciar precozmente tratamiento con corticoides, para disminuir el infiltrado inflamatorio intersticial y prevenir la aparición de fibrosis residual².

A continuación, vamos a revisar las notificaciones de NIA recibidas en el Sistema Español de Farmacovigilancia.

NOTIFICACIONES EN FEDRA

Desde el inicio del programa hasta el 28/02/2023 se han recibido 452 notificaciones espontáneas en las que figura el término preferente Nefritis túbulointersticial (NTI), que incluye el término de bajo nivel Nefritis intersticial, la primera en 1984. El 71% (319) fueron comunicadas directamente a los centros de farmacovigilancia y el 97% se consideró grave. En cuanto a los criterios de gravedad, precisaron ingreso hospitalario el 65% (293), prolongaron la hospitalización el 10% (43), se consideró que ponían en peligro la vida del paciente el 16% (72) y el 2% (11) de los casos fueron mortales. El 22% (98) tenía más de un criterio de gravedad y en el 16% (74) el criterio de gravedad era haber sido considerado el caso médicamente significativo, sin cumplir los criterios previos. En el momento de la notificación más de la mitad de los pacientes se había recuperado 54% (246), un 19% (86) estaba en recuperación, un 11% (49) no se había recuperado, un 4% (20) se había recuperado

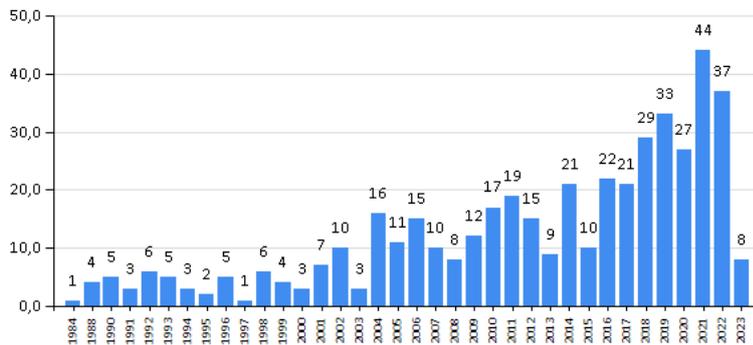
Tabla 1. Principios activos con desproporción de notificación de Nefritis túbulointersticial (notificaciones espontáneas dadas de alta en FEDRA hasta el 28/02/2023)

PRINCIPIO ACTIVO	N	% NTI	TOTAL FCO	ORn-	CI-
CEFEPIMA	4	1,54%	260	5,83	15,73
DAPTOMICINA	3	0,95%	315	3,09	9,66
BENCILPENICILINA	3	0,94%	318	3,06	9,57
LANSOPRAZOL	4	0,94%	426	3,55	9,54
AMPICILINA	3	0,90%	332	2,93	9,16
MEROPENEM	3	0,68%	440	2,21	6,89
INDOMETACINA	5	0,66%	761	2,75	6,67
LITIO	3	0,64%	466	2,08	6,51
FENITOINA	5	0,59%	848	2,47	5,98
MICOFENOLICO ACIDO	6	0,54%	1.108	2,45	5,50
TENOFOVIR	6	0,41%	1.469	1,85	4,14
PIROXICAM	5	0,41%	1.222	1,71	4,14
FUROSEMIDA	6	0,40%	1.500	1,81	4,05
ISONIAZIDA	4	0,39%	1.014	1,48	3,98
TACROLIMUS	6	0,38%	1.568	1,73	3,87
DICLOFENACO	13	0,34%	3.781	2,02	3,52
IBUPROFENO	56	1,17%	4.772	10,11	2,90
OMEPRAZOL	41	1,26%	3.256	10,07	2,84
CIPROFLOXACINO	40	1,15%	3.487	9,10	2,72
AMOXICILINA	33	0,26%	12.797	1,90	2,71
PEMBROLIZUMAB	15	2,54%	590	15,98	2,60
MESALAZINA	13	2,85%	456	17,23	2,48
ACETILSALICILICO ACIDO	9	0,23%	3.876	1,21	2,35
RIFAMPICINA	14	1,56%	899	9,52	2,23
ALOPURINOL	15	1,24%	1.209	7,71	2,13
CLOXACILINA	9	1,76%	510	9,39	1,81
NIVOLUMAB	10	1,37%	729	7,54	1,80
PARACETAMOL	16	0,18%	9.078	1,09	1,79
DEXKETOPROFENO	14	0,59%	2.392	3,54	1,40
PIPERACILINA	8	1,03%	777	5,23	1,38
METAMIZOL	22	0,42%	5.238	2,85	1,27
SULFAMETOXAZOL	11	0,57%	1.920	3,22	1,21
TRIMETOPRIMA	11	0,56%	1.965	3,15	1,18
VANCOMICINA	7	0,91%	772	4,38	1,16
PANTOPRAZOL	6	0,98%	615	4,43	1,03
PROPIFENAZONA	5	1,47%	339	6,22	0,99
CLAVULANICO ACIDO	27	0,30%	8.874	2,15	0,95
GENTAMICINA	5	1,23%	408	5,16	0,92
TAZOACTAM	6	0,79%	760	3,58	0,91
CAFEINA	6	0,77%	779	3,49	0,89
CLOZAPINA	5	1,08%	463	4,54	0,86
ATEZOLIZUMAB	4	2,70%	148	10,31	0,83
DIHIDROERGOTAMINA	4	2,60%	154	9,91	0,82
RABEPRAZOL	4	2,29%	175	8,70	0,80

N: N° casos de NTI con el principio activo. % NTI: respecto al total de casos notificados con el principio activo. ORn-: límite inferior de la Odds Ratio de notificación, significativo si >1. CI-: Componente de Información - 2 DE, significativo si >0



Figura 1. Evolución, por fecha de entrada, del número de casos de NTI notificados espontáneamente



con secuelas, en un 2% (11) el desenlace fue mortal y en un 9% (40) figura como desconocido.

Son mujeres el 44% de los casos (201), hombres el 55% (248), se desconoce el sexo en 3 casos. En el momento de presentar la reacción adversa el 9% (41) eran pacientes pediátricos, el 44% (198) adultos entre 19 y 65 años y el 46% (209) mayores de 65 años (un 25% mayores de 75), con una media de edad de 56 años y una mediana de 64 (rango de 0 a 98 años). Se desconoce la edad en 4 casos.

El número de notificaciones de nefritis tubulointersticial se ha ido incrementando progresivamente (Figura 1). Además de los 452 casos de NTI, hay 4 casos codificados como nefritis inmunomediada, todos con pembrolizumab. Con los subgrupos terapéuticos que corresponden a los medicamentos más frecuentemente implicados según los estudios se notifican proporcionalmente más casos: Inhibidores de la bomba de protones, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de los puntos de control inmunitario anti PD/PDL1-2. En 54 casos, en el momento de la notificación la reacción adversa no era conocida para alguno de los medicamentos sospechosos.

Se ha notificado nefritis tubulointersticial con 212 principios activos diferentes, con 44 de ellos existe una desproporción de notificación significativa respecto al resto de medicamentos de la base.

Prácticamente con todos es una reacción adversa conocida en el momento actual⁵, en la mayoría aparece recogida como tal en su ficha técnica, aunque en algunas lo que figura es insuficiencia renal aguda (gentamicina, vancomicina, tacrolimus, micofenolato) o nefropatía tóxica (cefepima). En algunos casos lo que recogen las fichas técnicas son alteraciones de pruebas de laboratorio: aumento de creatinina y de urea sanguíneas (meropenem), glucosuria, albuminuria y disminución del aclaramiento de creatinina, además de oliguria (litio). Hay 4 casos en los que figura la dihidroergotamina como fármaco sospechoso, en todos formando parte de Tonopan®, medicamento ya retirado en España y que llevaba en su composición propifenazona y cafeína, con las que es conocida la NTI.

En la Tabla 1 figuran los principios activos con desproporción de notificación, ordenados por el límite inferior del Componente de Información (-2DE CI). De los AINE, con los que más se notifica proporcionalmente son indometacina, piroxicam, diclofenaco e ibuprofeno, de los IBP lansoprazol y omeprazol, de los ICI pembrolizumab y nivolumab, y hay muchos antibióticos entre los que se notifican con mayor desproporción: cefepima, daptomicina, benzilpenicilina, ampicilina, meropenem, ciprofloxacino, amoxicilina,

rifampicina. Además de los medicamentos clásicamente implicados y de los ICI, también se notifica proporcionalmente más con mesalazina, tenofovir o alopurinol, que figura como sospechoso en 5 de los 14 casos de NTIA en los que también se notifica DRESS, en línea con lo recogido en la literatura^{1,2,3}.

CONCLUSIÓN

Las nefritis intersticiales agudas son una causa frecuente de insuficiencia renal aguda, con una fracción etiológica por medicamentos muy elevada. Es importante la sospecha diagnóstica para identificarlas, especialmente en fases iniciales, pues sus manifestaciones clínicas son poco específicas y no siempre se considerará adecuado obtener confirmación histológica. Si se sospecha una nefritis tubulointersticial relacionada con la administración de un medicamento, es interesante notificarla aun cuando sea conocida, pues generalmente son casos graves. Todavía de mayor interés es notificar cuando el medicamento del que se sospecha es nuevo o no se conoce que pueda producirla.

Bibliografía

- González E et al. Nefropatías Intersticiales. En: Lorenzo V, López JM (Eds). Nefrología al día. ISSN: 2659-2606. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/252> Fecha última actualización: 16/01/2020
- Sánchez-Alamo B et al. Facing the Challenge of Drug-Induced Acute Interstitial Nephritis. *Nephron*. Published online: July 13, 2022. DOI: 10.1159/000525561
- Praga M et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* (2015) 30: 1472–1479. doi: 10.1093/ndt/gfu326
- Singh S. et al. Urinary T cells are detected in patients with immune checkpoint inhibitor-associated immune nephritis that are clonotypically identical to kidney T cell infiltrates. *Oncoimmunology* (2022) 1: e2124678 (8 pag) <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2124678>
- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>