



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

18 de febrero de 2009

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD

DE: MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ALERTA 2009

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL Y MEDIOS DE CONTRASTE DE GADOLINIO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

EN ATENCIÓN AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMOLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Food and Drug Administration (FDA), la Autoridad Nacional de Medicamentos y Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), comunicaron nuevos datos de seguridad relacionados a la administración de medios de contrastes para resonancia magnética (RM) que contienen gadolinio en pacientes con insuficiencia renal grave y la aparición de Fibrosis Sistémica Nefrogénica (FSN).

La fibrosis sistémica nefrogénica, inicialmente conocida como Dermopatía Fibrosante Nefrogénica (DFN), fue descrita por vez primera en 1997, como una enfermedad idiopática, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, por lo que ésta se engrosa, se vuelve áspera y dura, pudiendo llegar a producirse contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad de articulaciones. Se desarrolla en un periodo de días o semanas. La fibrosis sistémica nefrogénica puede tener afectación sistémica de otros órganos, habiéndose estimado que el 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante. La fibrosis sistémica nefrogénica se presenta únicamente en pacientes con insuficiencia renal, fundamentalmente grave.

La asociación entre la administración de medios de contraste para resonancia magnética nuclear a base de gadolinio (gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal como desencadenante de FSN, se identificó en algunos estudios recientemente publicados. Hasta la fecha no se han comunicado casos de FSN en pacientes con función renal normal. También se han identificado como pacientes a riesgo aquellos que han tenido un trasplante hepático.

Hasta el momento en España se conocen más de 200 casos de FSN en pacientes con insuficiencia renal, asociados a la administración de estos medios de contrastes, la gran mayoría relacionados con la administración de gadodiamida, aunque se han comunicado un número reducido de casos relacionados con la administración de gadopentato de dimeglumina y de gadoversetamida.

El mecanismo por el que unos contrastes a base de gadolinio pueden favorecer más que otros la aparición de FSN no se conoce con exactitud, aunque se ha indicado que podría estar relacionado con sus diferentes propiedades físicoquímicas, que pueden afectar a la cantidad de gadolinio libre disponible. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave estarían sometidos a un riesgo incrementado de FSN debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

El Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles en relación con la aparición de FSN en pacientes que han recibido este tipo de contrastes. Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras europeas, ha adoptado las siguientes medidas:

- **Contrastes para RM con gadodiamida:**
 - Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular-TFG < 30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes sometidos, o que van a someterse, a trasplante hepático.

- En neonatos y en niños de hasta un año de edad, solo debe administrarse tras una cuidadosa valoración, debido a la inmadurez de su función renal.
- **Contrastes para RM a base de otros quelatos de gadolinio diferentes a gadodiamida:**
 - La administración de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave (TFG < 30 ml/mn/1,73 m²), solo debe realizarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.

CONSIDERACIONES PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

- Se han presentado casos de FSN asociados a este tipo de contrastes, fundamentalmente los que contienen gadodiamida, aunque algunos casos se han notificado en relación con otros quelatos de gadolinio.
- No se deben usar contrastes con gadodiamida en pacientes con insuficiencia renal grave (filtración glomerular <30ml/min/1,73 m²) y en aquellos que han recibido o van a recibir un trasplante hepático. Su administración en niños menores de un año de edad debe de hacerse después de una cuidadosa valoración.
- Para los demás contrastes para RM con gadolinio, deben extremarse la precauciones para la administración en pacientes con insuficiencia renal grave, solo deben administrarse después de una cuidadosa valoración del balance beneficio-riesgo para cada paciente individual.
- Se desconoce el riesgo para desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica entre los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada o función renal normal.
- Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la “Fibrosis Sistémica Nefrogénica”.
- Para los pacientes a los que se les realizan hemodiálisis, los profesionales del cuidado de la salud pueden considerar realizar inmediatamente hemodiálisis luego de la administración de gadolinio para aumentar la eliminación del agente de contraste. De la primera a la tercera sesión de hemodiálisis, las tasas de eliminación promedio reportadas fueron 78%, 96%, y 99%. No obstante se desconoce si la hemodiálisis previene la aparición de la fibrosis sistémica nefrogénica.
- Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio las cuales medirán la función renal.
- El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la “Fibrosis Sistémica Nefrogénica” es variable pudiendo ir de días a meses.
- Se debe evitar el uso de compuestos derivados del gadolinio a menos que la información diagnóstica sea esencial y no disponible con una imagen de resonancia magnética sin contraste. Debe permitirse un plazo suficiente para la eliminación del gadolinio antes de cualquier readministración.
- Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar.
- Finalmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas de estos productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

DERIVADOS DE GADOLINO REGISTRADOS EN PANAMÁ

Nombre Comercial	Principio activo	Registro Sanitario
Magnevist (469 mg/mL) Sol. Iny. IV	Gadopentetato de Dimeglumina 469 mg	36429
Omniscan (287 mg/mL) 0.5mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadodiamida 287 mg	56561
Optimark 0.5 mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadoversetamida	61316

FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN-f.pdf
2. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/gcca_200705.htm
3. <http://www.anmat.gov.ar/medicamentos/Gadolinio.asp>
4. http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_5555-2007.pdf