

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

Vol. 2, n.º 5 • octubre - desembre 2004



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
**Farmacovigilància**  
de Catalunya

- Síndrome neurolèptica maligna
- Nefritis intersticial per inhibidors de la bomba de protons

## Síndrome neurolèptica maligna ■

La síndrome neurolèptica maligna (SNM) és una reacció adversa rara però molt greu. La incidència s'ha estimat que pot anar des del 0,07 fins al 4% de pacients tractats amb neurolèptics.<sup>1</sup>

Les característiques clíniques inclouen rigidesa muscular extrapiramidal, hipertèrmia, augment de CPK, disfunció autonòmica amb taquicàrdia, labilitat de la pressió arterial, intensa sudoració i taquipnea, leucocitosi i alteració del nivell de consciència. Pot aparèixer rabdomiòlisi i insuficiència renal mioglobínúrica. Tot i que aquesta és la clínica típica, no hi ha criteris completament acceptats per al diagnòstic de la SNM.<sup>1</sup> A la taula 1 es reproduïxen els més habitualment utilitzats en els estudis publicats.

La mortalitat és del 10 al 30%, essent les causes més freqüents la insuficiència respiratòria per hipoventilació, la pneumònia per aspiració, la insuficiència renal i la coagulació intravascular disseminada.<sup>1</sup>

La patogènia de la SNM encara no està ben establerta. Hi ha dues teories no excloents sobre el mecanisme de producció. Segons la primera d'elles, hi hauria una disminució aguda de la funció dopaminèrgica central (al nucli estriat i a l'hipotàlem) pel bloqueig agut dels receptors D2 ocasionat pels neurolèptics. Això, d'una banda alteraria la termoregulació central fent que no és dissipés la calor. D'altra banda, es produiria una rigidesa muscular extrapiramidal, la qual generaria calor. Com a conseqüència d'aquests dos processos es produiria hipertèrmia. La segona teoria fa referència a què hi hauria una reacció anormal del múscul esquelètic en pacients susceptibles, en els quals els neurolèptics incrementarien la disponibilitat de calci intracel·lular al múscul esquelètic, produint contracció i rigidesa muscular, que evolucionaria cap a la rabdomiòlisi.<sup>1,2</sup>

La clínica es desenvolupa en 24 a 72 h i el més freqüent és que comenci durant la primera setmana després de l'inici del neurolèptic o del seu increment de dosi.<sup>1-3</sup> Això no obstant, pot aparèixer de manera més tardana o, fins i tot, després de la suspensió del fàrmac (entre una i tres setmanes després, o més si es tracta de formes d'alliberació retardada).<sup>1</sup>

## Taula 1. Diagnòstic de SNM.<sup>1</sup>

### Criteris de Levenson

Descartada la hipertèrmia maligna i altres causes evidents que justifiquin la clínica, la presència de 3 criteris majors o 2 majors i 4 menors suggereix una alta probabilitat de SNM.

<b>Criteris majors:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- rigidesa muscular</li><li>- hipertèrmia</li><li>- augment de CPK (generalment &gt; 1.000 UI/l)</li></ul>
<b>Criteris menors:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- alteració del nivell de consciència (des d'agitació fins a estupor o coma)</li><li>- sudoració intensa</li><li>- taquicàrdia</li><li>- labilitat de la pressió arterial</li><li>- taquipnea</li><li>- leucocitosi</li></ul>

El risc de desenvolupar una SNM és més alt quan s'inicia el tractament amb dosis altes o quan les dosis s'incrementen de manera molt ràpida.<sup>1,2</sup> Altres factors predisponents són la deshidratació, les malalties infeccioses i la malaltia cerebral orgànica preexistent.<sup>1,4</sup> Apareix en ambdós sexes i en totes les edats, però sembla ser que predominen els homes adults joves.<sup>1</sup>

S'han d'incloure en el diagnòstic diferencial infeccions del SNC, rabdomiòlisis d'altres causes, el cop de calor, la catatònia, la síndrome serotoninèrgica o la hipertèrmia maligna.<sup>1</sup>

Actualment no es disposa d'un tractament específic, però la retirada immediata de l'antipsicòtic és essencial, seguida de tractament simptomàtic i de suport. No hi ha dades suficients que avalin l'eficàcia de tractaments específics com el dantrolè o la bromocriptina.<sup>1</sup> Després de la retirada del neuroleptic i la instauració del tractament, generalment el quadre es resol en 7 a 10 dies si no hi ha complicacions.<sup>2</sup>

La reintroducció del tractament antipsicòtic és possible, però cal fer-la amb precaució, avaluant cada cas de manera individualitzada. Es recomana esperar un mínim de 4 setmanes després de la resolució dels símptomes i utilitzar un neuroleptic de baixa potència incrementant-ne les dosis lentament.<sup>1,3,5</sup>

Qualsevol neuroleptic pot induir aquest trastorn. No s'han demostrat diferències entre el risc de SNM associat a l'ús d'antipsicòtics clàssics i al d'antipsicòtics atípics.<sup>1-4</sup>

La *SNM-like* és una variant clínicament indistingible de la SNM. Apareix en malalts que no han rebut neuroleptics prèviament, però en els quals hi ha hagut una interrupció brusca de la transmissió dopaminèrgica. És el cas de pacients amb malaltia de Parkinson en els quals se suprimeix de forma aguda l'administració de levodopa o d'altres dopaminèrgics.<sup>1,2,6</sup>

## Resum

La SNM és un efecte advers greu però rar que sol aparèixer a l'inici del tractament o després d'un increment de dosi d'antipsicòtics clàssics o atípics. Es manifesta amb rigidesa muscular, hipertèrmia, augment de CPK, signes de disfunció autonòmica, depressió del nivell de consciència, i leucocitosi. Es recomana la retirada immediata de l'antipsicòtic i tractament simptomàtic i de suport. La reintroducció posterior del tractament s'ha de decidir avaluant cada cas de manera individualitzada. Hi ha una variant clínica, la *SNM-like*, que apareix en pacients amb malaltia de Parkinson en els quals se suprimeix de forma aguda l'administració de levodopa o d'altres dopaminèrgics.

Cal recordar que totes les sospites de SNM s'han de notificar al Centre de Farmacovigilància.

## Bibliografia

- 1 Adnet P, Lestavel P, Krivosic-Horber R. Neuroleptic malignant syndrome. Br J Anaesth 2000; 85: 129-35.

- 2 Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Neuroleptic malignant syndrome. *Adv Drug React Bull* 2001; 209: 799-802.
- 3 Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 464-70.
- 4 Sachdev P, Mason C, Hadzi-Pavlovic D. Case-control study of neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1156-8.
- 5 Chandran GJ, Mikler JR, Keegan DL. Neuroleptic malignant syndrome: case report and discussion. *CMAJ* 2003; 169: 439-442.
- 6 Serrano-Dueñas M. Neuroleptic malignant syndrome, or dopaminergic malignant syndrome due to levodopa therapy withdrawal. Clinical features in 11 patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 175-8.

## Nefritis intersticial per inhibidors de la bomba de protons ■

La nefritis intersticial és una malaltia renal caracteritzada per la inflamació i edema de l'interstici renal que cursa amb insuficiència renal. Pot estar causada per fàrmacs (antibiòtics  $\beta$ -lactàmics i sulfamides, diürètics, AINE, cimetidina, alopurinol o rifampicina), infeccions, malalties immunològiques o neoplàsies.<sup>1</sup>

La nefritis intersticial és una reacció d'hipersensibilitat coneguda, però rara, dels inhibidors de la bomba de protons com l'omeprazol.<sup>2</sup> Els pacients presenten símptomes inespecífics de malaltia; la triada clàssica de la nefritis intersticial de febre, erupció i eosinofília és poc freqüent. Les dades de laboratori confirmen la presència de disfunció renal i l'orina pot mostrar hematúria i proteïnúria. El diagnòstic només es pot confirmar per biòpsia renal. El seu tractament inclou la retirada del fàrmac i tractament de suport. Tot i que sovint es tracten amb corticoides, no s'ha demostrat la seva eficàcia en assaigs clínics.

S'han publicat diversos casos d'insuficiència renal aguda per nefritis intersticial atribuïdes a l'ús d'omeprazol,<sup>3,6</sup> i algun per pantoprazol.<sup>7</sup> La majoria són persones d'edat avançada que després d'un període d'entre un i quatre mesos de tractament amb un inhibidor de la bomba de protons van presentar una insuficiència renal aguda que es va recuperar amb la retirada del fàrmac.

El sistema australià de farmacovigilància ha rebut 18 notificacions de nefropatia intersticial confirmada per biòpsia de ronyó en pacients tractats amb omeprazol.<sup>8</sup> Es tracta de 5 homes i 13 dones d'entre 47 i 86 anys (mitjana d'edat 68 anys), que després d'un període mitjà de 3 mesos d'haver iniciat el tractament van presentar símptomes de pèrdua de pes, malestar, febre i nàusea. Un pacient va presentar poliúria i polidípsia, i en la majoria s'hi va observar un augment de la urea i la creatinina. Nou pacients s'havien recuperat en el moment de la notificació, en dos dels quals la curació va ser ràpida en 2-3 setmanes després de retirar l'omeprazol.

També s'han notificat dos casos de nefritis intersticial associada a rabeprazol a Austràlia i un a Alemanya, i tres casos en pacients tractats amb pantoprazol a Alemanya.<sup>9</sup>

Al Centre de Farmacovigilància de Catalunya, s'ha rebut una notificació espontània de nefritis intersticial per omeprazol. No hi ha casos notificats per altres inhibidors de la bomba de protons.

### Conclusió

La nefritis intersticial és una reacció d'hipersensibilitat coneguda, però rara, dels inhibidors de la bomba de protons, com l'omeprazol. Cursa amb símptomes inespecífics i signes d'insuficiència renal que es recupera amb la retirada del fàrmac. En cas de trastorns renals que no s'expliquen per altres causes en pacients tractats amb un inhibidor de la bomba de protons, cal pensar en la possible implicació d'aquests fàrmacs i notificar els casos al Centre de Farmacovigilància.

### Bibliografia

- 1 Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2527-34.
- 2 Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Omeprazole and interstitial nephritis. *Aust Adv Drug React Bull* 1995; 14: 15.
- 3 Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3428-31.
- 4 Geetha D. Omeprazol induced acute interstitial nephritis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3375-6.
- 5 Segarra Soria MA, Teruel López CJ, Calvo Gordo C, Lázaro Santander R, Usó Blasco J. Nefritis intersticial por omeprazol. *An Med Int* 1998; 15: 618.
- 6 Vera Ribera M, Pou Potau M, Botey Puig A. Nefritis intersticial por omeprazol: una causa reversible de insuficiència renal aguda. *Med Clin (Barc)* 2002; 118: 39.
- 7 Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 41-5.

8 Anònim. Interstitial nephritis with the proton pump inhibitors. Aust Adv Drug React Bull 2003; 22: 7.

9 Anònim. Néphropathie et inhibiteurs de la pompe à protons. Rev Prescr 2003; 23: 671.

### Us resulta d'interès el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Trobareu una **enquesta** sobre el Butlletí a l'adreça <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/butfarma.htm>  
Les vostres respostes ens ajudaran a adequar millor el seu contingut a les vostres necessitats o interessos.

**També podeu enviar els vostres comentaris, preguntes o suggeriments sobre temes relacionats amb la farmacovigilància a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)**

Una selecció dels comentaris rebuts es publicarà periòdicament en una secció del Butlletí oberta als lectors.

**Director** Rafael Manzanera López. **Subdirector** Joan Serra Manetas.

**Comitè editorial** Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Núria Casamitjana, Joan Costa, Eduard Diogène, M<sup>a</sup> José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Consuelo Pedrós, Neus Rams.

**Subscripcions:** Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospitals Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 427 46 46. Fax 93 489 41 09. [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es), o bé a l'adreça de correu electrònic [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

ISSN 1696-4136 - Dipòsit Legal B-6420-2003