

# Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

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



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut

Butlletí de  
Farmacovigilància  
de Catalunya

- Síndrome Neuroléptico Maligno
- Nefritis intersticial por inhibidores de la bomba de protones

## Síndrome Neuroléptico Maligno ■

El síndrome neuroléptico maligno (SNM) es una reacción adversa rara pero muy grave. La incidencia se ha estimado que puede oscilar desde el 0,07 hasta el 4% de pacientes tratados con neurolépticos.<sup>1</sup>

Las características clínicas incluyen rigidez muscular extrapiramidal, hipertermia, aumento de CPK, disfunción autonómica con taquicardia, labilidad de la presión arterial, intensa sudoración y taquipnea, leucocitosis y alteración del nivel de conciencia. Puede aparecer rabdomiólisis e insuficiencia renal mioglobínúrica. Aunque ésta es la clínica típica, no hay criterios completamente aceptados para el diagnóstico del SNM.<sup>1</sup> En la tabla 1 se reproducen los más habitualmente utilizados en los estudios publicados.

La mortalidad es del 10 al 30%, siendo las causas más frecuentes la insuficiencia respiratoria por hipoventilación, la neumonía por aspiración, la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada.<sup>1</sup>

La patogenia del SNM todavía no está bien establecida. Hay dos teorías no excluyentes sobre el mecanismo de producción. Según la primera de ellas, habría una disminución aguda de la función dopaminérgica central (en el núcleo estriado y el hipotálamo) por el bloqueo agudo

de los receptores D<sub>2</sub> ocasionado por los neurolépticos. Esto, por un lado alteraría la termorregulación central haciendo que no se disipara el calor. Por otra parte, se produciría una rigidez muscular extrapiramidal, que generaría calor. Como consecuencia de estos dos procesos se produciría hipertermia. La segunda teoría hace referencia a que habría una reacción anormal del músculo esquelético en pacientes susceptibles, en los que los neurolépticos incrementarían la disponibilidad de calcio intracelular en el músculo esquelético, produciendo contracción y rigidez muscular, que evolucionaría hacia la rabdomiólisis.<sup>1,2</sup>

La clínica se desarrolla en 24 a 72 h y lo más frecuente es que comience durante la primera semana después del inicio del neuroléptico o de su incremento de dosis.<sup>1,3</sup> Sin embargo, puede aparecer de manera más tardía o, incluso, después de la suspensión del fármaco (entre una y tres semanas después, o más si se trata de formas de liberación retardada).<sup>1</sup>

El riesgo de desarrollar un SNM es más alto cuando se inicia el tratamiento con dosis altas o cuando las dosis se incrementan de manera muy rápida.<sup>1,2</sup> Otros factores predisponentes son la deshidratación, las enfermedades infecciosas y la enfermedad cerebral orgánica preexistente.<sup>1,4</sup> Se produce en ambos sexos y en todas las edades, pero parece ser que predominan los hombres adultos jóvenes.<sup>1</sup>

**Tabla 1.** Diagnóstico de SNM.<sup>1</sup>

### Criterios de Levenson

Descartada la hipertermia maligna y otras causas evidentes que justifiquen la clínica, la presencia de 3 criterios mayores o 2 mayores y 4 menores sugiere una alta probabilidad de SNM.

<b>Criterios mayores:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- rigidez muscular</li><li>- hipertermia</li><li>- aumento de CPK (generalmente &gt; 1.000 UI/l)</li></ul>
<b>Criterios menores:</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- alteración del nivel de conciencia (desde agitación hasta estupor o coma)</li><li>- sudoración intensa</li><li>- taquicardia</li><li>- labilidad de la presión arterial</li><li>- taquipnea</li><li>- leucocitosis</li></ul>

Se deben incluir en el diagnóstico diferencial infecciones del SNC, rabdomiólisis de otras causas, el golpe de calor, la catonía, el síndrome serotoninérgico, o la hipertermia maligna.<sup>1</sup>

Actualmente no se dispone de un tratamiento específico, pero la retirada inmediata del antipsicótico es esencial, seguida de tratamiento sintomático y de apoyo. No hay datos suficientes que avalen la eficacia de tratamientos específicos como el dantroleno o la bromocriptina.<sup>1</sup> Tras la retirada del neuroléptico y la instauración del tratamiento, generalmente el cuadro se resuelve en 7 a 10 días si no hay complicaciones.<sup>2</sup>

La reintroducción del tratamiento antipsicótico es posible, pero hay que hacerla con precaución, evaluando cada caso de manera individualizada. Se recomienda esperar un mínimo de 4 semanas después de la resolución de los síntomas y utilizar un neuroléptico de baja potencia incrementando las dosis lentamente.<sup>1,3,5</sup>

Cualquier neuroléptico puede inducir este trastorno. No se han demostrado diferencias entre el riesgo de SNM asociado al uso de antipsicóticos clásicos y al de antipsicóticos atípicos.<sup>1-4</sup>

El *SNM-like* es una variante clínicamente indistinguible del SNM. Se produce en enfermos que no han recibido neurolépticos previamente, pero en los que ha habido una interrupción brusca de la transmisión dopaminérgica. Es el caso de pacientes con enfermedad de

Parkinson en los que se suprime de forma aguda la administración de levodopa o de otros dopaminérgicos.<sup>1,2,6</sup>

### Resumen

El SNM es un efecto adverso grave pero raro que suele aparecer al inicio del tratamiento o después de un incremento de dosis de antipsicóticos clásicos o atípicos. Cursa con rigidez muscular, hipertermia, aumento de CPK, signos de disfunción autonómica, depresión del nivel de conciencia y leucocitosis. Se recomienda la retirada inmediata del antipsicótico y tratamiento sintomático y de apoyo. La reintroducción posterior del tratamiento se debe decidir evaluando cada caso de manera individualizada. Hay una variante clínica, el *SNM-like*, que aparece en pacientes con enfermedad de Parkinson en los que se suprime de forma aguda la administración de levodopa o de otros dopaminérgicos.

Es preciso recordar que todas las sospechas de SNM se deben notificar al Centro de Farmacovigilancia.

### Bibliografía

- 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 por inhibidores de la bomba de protones

La nefritis intersticial es una enfermedad renal caracterizada por la inflamación y edema del intersticio renal que cursa con insuficiencia renal. Puede estar causada por fármacos (antibióticos  $\beta$ -lactámicos y sulfamidas, diuréticos, AINE, cimetidina, alopurinol o rifampicina), infecciones, enfermedades inmunológicas o neoplasias.<sup>1</sup>

La nefritis intersticial es una reacción de hipersensibilidad conocida, pero rara, de los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol.<sup>2</sup> Los pacientes presentan síntomas inespecíficos de enfermedad; la tríada clásica de la nefritis intersticial de fiebre, erupción y eosinofilia es poco frecuente. Los datos de laboratorio confirman la presencia de disfunción renal y la orina puede mostrar hematuria y proteinuria. El diagnóstico sólo se puede confirmar por biopsia renal. Su tratamiento incluye la retirada del fármaco y tratamiento de apoyo. Aunque a menudo se tratan con corticoides, no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos.

Se han publicado diversos casos de insuficiencia renal aguda por nefritis intersticial atribuidas al uso de omeprazol,<sup>3-6</sup> y alguno por pantoprazol.<sup>7</sup> La mayoría son personas de edad avanzada que después de un período de entre uno y cuatro meses de tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones presentaron una insuficiencia renal aguda que se recuperó con la retirada del fármaco.

El sistema australiano de farmacovigilancia ha recibido 18 notificaciones de nefropatía intersticial confirmada por biopsia de riñón en pacientes tratados con omeprazol.<sup>8</sup> Se trata de 5 hombres y 13 mujeres de entre 47 y 86 años (promedio de edad 68 años), que después de un período medio de 3 meses de haber iniciado el tratamiento presentaron síntomas de pérdida de peso, malestar, fiebre y náusea. Un paciente presentó poliuria y polidipsia, y en la mayoría se observó un aumento de la urea y la creatinina. Nueve pacientes se habían recuperado en el momento de la notificación, en dos de ellos la curación fue rápida en 2-3 semanas después de retirar

el omeprazol. También se han notificado dos casos de nefritis intersticial asociada a rabeprazol en Australia y uno en Alemania, y tres casos en pacientes tratados con pantoprazol en Alemania.<sup>9</sup>

En el Centro de Farmacovigilancia de Cataluña, se ha recibido una notificación espontánea de nefritis intersticial por omeprazol. No hay casos notificados por otros inhibidores de la bomba de protones.

### Conclusión

La nefritis intersticial es una reacción de hipersensibilidad conocida, pero rara, de los inhibidores de la bomba de protones, como el omeprazol. Cursa con síntomas inespecíficos y signos de insuficiencia renal que se recupera con la retirada del fármaco. En caso de trastornos renales que no se explican por otras causas en pacientes tratados con un inhibidor de la bomba de protones, es preciso pensar en la posible implicación de estos fármacos y notificar los casos en el Centro de Farmacovigilancia.

### Bibliografía

- 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 insuficiencia 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 Anónimo. Interstitial nephritis with the proton pump inhibitors. Aust Adv Drug React Bull 2003; 22: 7.

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

### ¿Les resulta de interés el Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya?

Encontrarán una **encuesta** sobre el Butlletí en la dirección <http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/es/diro7/doc5239.html>  
Sus respuestas nos ayudarán a adecuar mejor el contenido a sus necesidades o intereses.

**También pueden enviar sus comentarios, preguntas o sugerencias sobre temas relacionados con la farmacovigilancia a la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)**

Una selección de los comentarios recibidos se publicará periódicamente en una sección del Butlletí abierta a los lectores.

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

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

**Subscripciones:** 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 bien en la dirección de correo electrónico [farmacovigilancia@gencat.net](mailto:farmacovigilancia@gencat.net)

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