

Cartas al Director

Nefritis intersticial asociada a omeprazol. Descripción de un caso*

Sr. Director:

El omeprazol es un inhibidor de la bomba de protones de la célula parietal gástrica, que reduce la secreción del ácido gástrico. Es un medicamento ampliamente utilizado en la práctica clínica, con una buena relación beneficio/riesgo. Los efectos adversos más frecuentes asociados a este medicamento afectan al sistema gastrointestinal (diarrea, náuseas, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos) y al sistema nervioso central (cefalea, mareos), sin precisar, usualmente, su retirada¹. El omeprazol también se ha relacionado con la nefritis intersticial aguda.

Presentamos un nuevo caso de nefritis intersticial asociado a omeprazol.

Descripción del caso

Mujer de 75 años con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia y osteoporosis. En tratamiento con hidroclorotiazida, simvastatina, calcio y vitamina D. En marzo de 2004 se le realiza una histerectomía vaginal siendo dada de alta con su tratamiento habitual junto con omeprazol 20 mg/24 h como protector gástrico y una creatinina de 0,9 mg/dl. A los 15 días después del alta acude a urgencias del hospital refiriendo disuria, poliaquiuria, sabor metálico en los alimentos, anorexia y poliuria. También presenta una erupción cutánea pruriginosa en tratamiento con ebastina. Ante los síntomas inespecíficos que presentaba, se realizó una analítica detectándose una creatinina plásmatica de 5,4 mg/dl, motivo por el que ingresa. Otros datos al ingreso fueron: tensión arterial 140/80 mmHg; temperatura 36,7 °C y frecuencia cardiaca 70 latidos/m. Los valores analíticos más relevantes fueron: urea 165 mg/dl; sodio 144 mEq/L; potasio 3,87 mEq/L; GOT 21 U/L; GPT 20 U/L; FA 52 U/L; bilirrubina total 0,42 mg/dl, proteínas totales 6,8 g/dl con proteinograma normal; colesterol total 168 mg/dl; triglicéridos 152 mg/dl; ácido úrico 7,4 mg/dl; hematocrito 30,6%; hemoglobina 10,1 g/dl; plaquetas 156 miles/mm³ y leucocitos 4,6 miles/mm³ (segmentados 51%, eosinófilos 25%, linfocitos 18%, monocitos 5%). El sedimento urinario presentó 50-100 leucocitos por campo. En el estudio inmunológico se determinaron los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) y anticuerpos antinucleares (ANA) siendo negativos.

En la ecografía, ambos riñones tenían un tamaño, morfología y ecogenicidad normales, sin imágenes de masa ni dilatación de la vía excretora. Se realizó una biopsia renal que reveló intersticial-

mente un infiltrado denso, si bien parcheado, constituido por células redondas linfoplasmocitarias con participación de algunos eosinófilos. No se observaron alteraciones a nivel glomerular. La biopsia confirmó el diagnóstico de nefritis intersticial. Se retiró el omeprazol, ya que la ausencia de otras posibles causas hizo pensar que sería de origen medicamentoso. La paciente fue dada de alta 9 días después, objetivándose una mejoría gradual de su función renal (en septiembre, creatinina de 2,3 mg/dl).

Discusión

La nefritis intersticial cursa con un cuadro clínico de fracaso renal agudo. Hay cuatro razones que sugieren la etiología inmune en este trastorno: a) ocurre sólo en un pequeño porcentaje de pacientes expuestos a un medicamento concreto; b) no existe una relación dosis dependiente; c) en ocasiones se asocia con manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad; y d) usualmente recurre si se administra el mismo medicamento de nuevo. En este tipo de nefritis el fármaco se comporta como un antígeno que se puede unir a la membrana basal tubular actuando como un hapteno; también puede mimetizar antígenos presentes en dicha membrana, se puede depositar en el intersticio o bien elicitar una respuesta de anticuerpos siendo los complejos inmunes los que se depositan en el intersticio, activando la cascada del complemento y otros mediadores inflamatorios².

Diversos medicamentos se han asociado con nefritis intersticial aguda, antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas y rifampicina), AINE, alopurinol, diuréticos y cimetidina³. Para el omeprazol se han descrito varios casos, siendo el primero descrito por Ruffenach y cols. en 1992 en una mujer de 74 años⁴. Un análisis de 18 casos de nefritis intersticial asociada a omeprazol realizada por Myers y cols.⁵ mostraba características similares al caso que presentamos, la media de edad era de 65,8 años (rango 36-86), todos los pacientes fueron tratados con 20-40 mg/día de omeprazol y la duración media de tratamiento fue de 2,7 meses (rango 1 semana-7 meses). La tríada clásica de la nefritis intersticial consistente en fiebre, erupción cutánea y eosinofilia, solamente estuvo presente en un paciente de los 18 casos. Esta tríada que en principio se encontró frecuentemente en pacientes con nefritis intersticial asociada a meticilina, actualmente ya no es tan común; en una revisión de más de 150 casos se identificó uno de estos síntomas en el 50% de los pacientes, pero los tres sólo en menos del 5%³.

En relación con otros inhibidores de la bomba de protones se han publicado casos de nefritis intersticial asociada con lansoprazol⁶ y pantoprazol^{7,8}. El sistema australiano de farmacovigilancia ha recibido 18 notificaciones de nefritis intersticial confirmada por biopsia de riñón en pacientes tratados con omeprazol y dos casos con rabeprazol⁹. También en Alemania se ha recogido un caso para el pantoprazol¹⁰.

En un estudio en el que se revisaron 296 biopsias renales, 24 (8,1%) de ellas tenían como diagnóstico nefritis intersticial

*Este caso ha sido presentado como póster en el XLIX Congreso de la SEFH, celebrado en Huelva en 2004.

aguda. En 14 casos esta nefritis estaba asociada con algún medicamento y 8 de estos 14 era atribuida a inhibidores de la bomba de protones (6 omeprazol y 2 lansoprazol)⁶.

El tratamiento consiste en retirar la medicación sospechosa, en ocasiones esto es difícil porque el paciente está recibiendo varios fármacos y no es posible atribuir el daño a uno en concreto. Se ha preconizado el tratamiento con esteroides para acelerar la recuperación, con dosis de prednisona de 1 mg/kg/día durante dos semanas y descenso gradual en un mes², pero la eficacia de esta terapia no ha sido demostrada en ensayos controlados.

En la evaluación de la relación de causalidad de este caso, aplicando el algoritmo del Sistema Español de Farmacovigilancia, la reacción adversa fue clasificada como probablemente causada por el omeprazol y se consideró grave, ya que motivó el ingreso hospitalario. En la base de datos FEDRA, del Sistema Español de Farmacovigilancia, había 95 notificaciones de nefritis intersticial asociada a medicamentos, 4 de ellas con omeprazol.

Los inhibidores de la bomba de protones son un grupo de medicamentos que hay que tener en cuenta como posibles causantes de una nefritis intersticial aguda.

Esta reacción adversa se ha comunicado al Sistema Español de Farmacovigilancia.

M. García García, A. Illaro Uranga¹, C. Aguirre Gómez, R. Saracho Rotaache², B. Ruiz Osante

Unidad de Farmacovigilancia y de la Comunidad Autónoma Vasca. ¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Nefrología. Hospital de Galdakao. Bizkaia

Bibliografía

1. Segarra MA, Teruel CJ, Calvo C, Lázaro R, Usó J. Nefritis intersticial por omeprazol. *An Med Interna* 1998; 15: 68.
2. Saracho R. Reacciones adversas en Nefrología. En: Rodríguez-Sasiain JM, Aguirre C, eds. *Farmacovigilancia*. Leioa: Universidad del País Vasco, 2004. p. 139-58.
3. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-17.
4. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Med* 1992; 93: 472-3.
5. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 3428-31.
6. Torpey N, Barker T, Ross C. Drug-induced tubulo-interstitial nephritis secondary to proton pump inhibitors: experience from a single UK renal unit. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1441-6.
7. Moore I, Sayer JA, Nayar A, Ahmed S, Tapson JS. Pantoprazole-induced acute interstitial nephritis. *J Nephrol* 2004; 17: 580-1.
8. Ra A, Tobe SW. Acute interstitial nephritis due to pantoprazole. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 41-5.
9. Anónimo. Interstitial nephritis with the proton pump inhibitors. *Aust Adv Drug React Bull* 2003; 22: 7.
10. Anónimo. Interstitielle nephritis unter pantoprazol. *Deutsches Ärzteblatt* 2003; 20: 1387.