

Fracaso renal agudo asociado a rifampicina

(Comunicación de 4 nuevos casos)

J. M. Mauri, * J. Fort, * J. Bartolomé, * J. Camps, * L. Capdevila, *
M. Morlans, * C. Martín-Vega, ** L. Piera *

Resumen

Se presentan 4 pacientes con antecedentes de tratamiento previo con rifampicina en régimen discontinuo, afectos de fracaso renal agudo inducido por la reintroducción de rifampicina. Se describen las manifestaciones clínicas, así como los datos inmunológicos y hallazgos patológicos más significativos.

Introducción

Desde el reconocimiento de la rifampicina como agente causal de fracaso renal agudo, secundario a nefritis túbulo-intersticial (1), se han publicado aproximadamente 50 nuevos casos.

En este artículo, se presentan 4 nuevos casos de fracaso renal agudo, asociados a administración discontinua de rifampicina, analizando los parámetros clínicos, histológicos e inmunológicos.

Caso núm. 1. T. T. V.

Hembra de 57 años de edad, con antecedentes de tuberculosis pulmonar a los 41 años, tratada con estreptomina, hidracidas y PAS.

A los 55 años, por cuadro tóxico-febricular asociado a reactivación de la enfermedad pulmonar, recibió nuevamente tratamiento específico, incluyendo rifampicina durante 9 meses.

En agosto de 1977, coincidiendo con un cuadro catarral de las vías respiratorias altas, reinició el tratamiento con rifampicina, presentando, a los 30 min. de recibir una dosis única de 300 mg del fármaco, un cuadro de náuseas, vómitos y sensación lipotímica, apareciendo a las 24 h. ictericia de piel y mucosas y oligoanuria.

* Servicio de Nefrología;

** Servicio de Hematología. Ciudad Sanitaria «Francisco Franco». Barcelona.

La exploración física, mostraba: ictericia de piel y mucosas. Petequias y equimosis en tórax, siendo el resto de la exploración normal. T. A.: 140-80 mm Hg. T.: 36,9°C. Rx tórax: casquete apical izquierdo. Biológicamente: creatinina: 14,5 mg %; urea: 469 mg %. Hto.: 32 %. Presencia de esquistocitos en sangre periférica y plaquetopenia de 40.000 elementos. Bilirrubina total: 8,1 mg%, con fracción directa de 5,8 mg%. Transaminasas: normales. F. A.: 169 mU/ml. En orina, proteinuria de 180 mg/24 h.; urea: 6,1 g/l. Na: 70 mEq/l. Osmolaridad: 310 mOsm por litro. Estudio inmunohematológico: negativo. T. T. L. y M. I. F., así como dosificación de inmunoglobulinas (IgG, A, M, D) y fracciones del complemento, dentro de la normalidad. Anticuerpos anti-rifampicina, positivos a título 1/256, observándose aglutinación en medio salino. Las tomografías renales, mostraron dos riñones, de situación, forma y tamaño normales.

Durante la fase oligúrica, precisó dos hemodiálisis, iniciando poliuria a los 9 días de su ingreso.

A los 23 días de hospitalización, fue dada de alta, comprobándose la normalización de la función renal.

Caso núm. 2. T. S. V.

Hembra de 37 años de edad, con antecedentes de hepatitis a los 18 años. Diagnosticada de peritonitis y poliserositis tuberculosa a los 36 años, por lo que siguió tratamiento tuberculostático hasta 3 meses antes de su ingreso.

En marzo de 1977, por un cuadro catarral de las vías respiratorias altas, inició automedicación con 900 mg de rifampicina al día. Media hora después de la tercera dosis del fármaco, aquejó cuadro de escalofríos, náuseas y vómitos, advirtiendo al cabo de 48 h. oligoanuria progresiva, motivo por el que ingresó en el hospital.

La exploración física estaba dentro de la nor-

malidad. T. A.: 140-80 mm Hg. T.: 37,1°C. Analíticamente, destacaba: creatinina: 10,2 mg %; urea: 227 mg %. Hto.: 32 %. Plaquetas, bilirrubina, así como resto de determinaciones analíticas en plasma, dentro de la normalidad. En orina, proteinuria de 234 mg/24 h. Urea: 4 g/l. Na: 79 mEq/l. Osmolaridad: 239 mOsm/l. Estudio inmunohematológico: negativo. T.T.L. y M.I.F., dosificación de inmunoglobulinas y fracciones del complemento: dentro de la normalidad. Anticuerpos anti-rifampicina, positivos 1/8. La urografía mostró dos riñones normales.

Se practicó biopsia renal percutánea, que reveló necrosis tubular con escasa participación intersticial en forma de infiltrados focales linfocitarios con indemnidad glomerular y vascular.

La fase oligúrica persistió durante 10 días, precisando la práctica de dos hemodiálisis, reemprendiendo posteriormente la diuresis con evolución clínico-biológica satisfactoria.

Caso núm. 3. J. S. P

Varón de 45 años, diagnosticado en octubre de 1976 de tuberculosis pulmonar y tratado durante 3 meses con rifampicina, estreptomycinina e hidracidas.

En junio de 1977, en el transcurso de un proceso gripal, se automedicó con 600 mg de rifampicina, apareciendo, a los 15 min. de una dosis única del fármaco, lumbalgia bilateral acompañada de fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, observando al cabo de 12 h. la aparición de ictericia y oligoanuria.

La exploración física mostraba: ictericia de piel y mucosas. T. A.: 130-80 mm Hg. T.: 36,8°C. Rx tórax: infiltrado residual apical izquierdo. Biológicamente: creatinina: 8,6 mg %; urea: 234 mg %. Hto.: 24 %. Reticulocitos: 29 %. Plaquetas: 30.000. Bilirrubina total: 22 mg, con fracción directa de 15 mg %. GOT: 23 U.I. GPT: 68 U.I. F.A.: 300 mU/ml. En orina, proteinuria de 150 mg/24 h.; urea: 6,3 g/l. Na: 87 mEq/l. Osmolaridad: 302 mOsm/l. Estudio inmunohematológico, T.T.L. y M.I.F., así como estudio de inmunoglobulinas y complemento, fueron normales. La determinación de anticuerpos anti-rifampicina fue positiva a título 1/2, mostrando aglutinación en medio salino. Las pielografías fueron normales.

A los 15 días de evolución, se practicó biopsia renal percutánea, que evidenció un patrón de necrosis tubular aguda inespecífico.

La fase oligúrica, se prolongó por espacio de 15 días, realizándose un total de ocho hemodiálisis. A los 26 días de haber iniciado la fase poliúrica, las pruebas de funcionalismo renal y bilirrubina estaban dentro de la normalidad.

Caso núm. 4. I. P. A.

Varón de 75 años, con antecedentes de bronquitis. Tratado durante 18 meses con rifampicina por tuberculosis pulmonar.

En marzo de 1978 interrumpió el tratamiento, reiniciando el mismo 4 semanas más tarde. Treinta minutos después de la primera dosis, aquejó dolor abdominal, escalofríos, náuseas y vómitos así como diarreas. Esta sintomatología se autolimitó en 2 días. Una semana más tarde, coincidiendo nuevamente con la ingesta de dos dosis (600 mg) de rifampicina, presentó manifestaciones de intolerancia semejantes a las anteriormente citadas. En mayo de 1978, al reintroducir nuevamente el fármaco, aquejó análoga sintomatología asociada a lumbalgia y oligoanuria severa.

El examen físico revelaba ictericia. Rx tórax: lesiones específicas residuales pleurales y casquete apical. T.A.: 170-85 mm Hg. T.: 37,3°C. Analíticamente: creatinina: 9,5 mg %; urea: 255 mg %. Hto.: 30 %. Reticulocitos de 39 % y test de Ham positivo. Bilirrubina total de 5 mg % con fracción directa de 3 mg %. GOT: 510 U.I. GPT: 770 U.I. En orina, proteinuria de 1,35 g/24 h.; urea: 3 g/l. Na: 76 mEq/l. Osmolaridad: 280 mOsm/l. Estudios inmunológicos: negativos. Dosificación de inmunoglobulinas y fracciones del complemento, dentro de la normalidad. La detección de anticuerpos anti-rifampicina resultó positiva 1/64, con aglutinación en medio salino.

La fase oligúrica, se prolongó por espacio de 12 días, precisando durante este período de la práctica de dos hemodiálisis y una diálisis peritoneal.

Fue dado de alta, con recuperación completa de la función renal y normalización de las cifras de bilirrubina, al mes de inicio de la enfermedad.

Discusión

Desde el año 1971, en que Poole y cols. (1) describieron la aparición de fracaso renal agudo como un efecto secundario a la administración de rifampicina, han sido descritos alrededor de otros 50 casos. La clínica renal se ve normalmente precedida por manifestaciones generales, tales como: fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas y disconfort (flu-síndrome), náuseas y vómitos, ictericia hepatotóxica y trastornos hematológicos como púrpura y hemólisis (1, 2, 3, 4, 5).

Estas manifestaciones generales, se observaron en los 4 casos (tabla I), señalándose el carácter inespecífico de las mismas. La sintomatología más frecuente consistió en náuseas y vó-

TABLA I
Fracaso renal agudo y rifampicina.
Cuadro clínico

Caso	Sexo	Síndrome Flu				Manifestaciones digestivas				Manifestaciones hematológicas		Instauración F.R.A.
		Fiebre	Escalofrío	Lumbalgia	Malestar	Dolor abdominal	Náusea	Vómito	Diarrea	Púrpura hemorrágica	Ictericia hemolítica	
T.T.V.	H				+		+			+	+	24 h.
T.S.V.	H		+		+		+					48 h.
J.S.P.	V	+	+	+	+		+			+	+	12 h.
I.P.A.	V		+			+	+	+	+		+	24 h.

mitos, presentes en los 4 pacientes, escalofríos y sensación de malestar. La clínica hematológica, representada por trombocitopenia, trastornos de la hemostasia e ictericia hemolítica, se advirtió en nuestros pacientes con frecuencia superior a la referida por otros autores (4, 9).

Poole y cols. (1) describieron una mayor incidencia de efectos secundarios en enfermos que recibían dosis iguales o superiores a 1.200 mg en régimen intermitente, sugiriendo un carácter dosis-dependiente para las crisis de intolerancia. Aunque esta hipótesis fue inicialmente avalada por otros autores (5, 8), datos procedentes de extensas revisiones (9) o de amplia experiencia personal (7) permiten descartar el carácter dosis-dependiente atribuido a los efectos indeseables. En su lugar, evidencian la existencia de correlación entre el tipo de tratamiento —intermitente o discontinuo— y la aparición de manifestaciones de intolerancia (6, 7, 9). La patogenicidad de los tratamientos intermitentes, y particularmente de los discontinuos, parece correlacionarse con el aclaramiento inmunológico del fármaco (8, 14), aun cuando no existe uniformidad de criterios al respecto (5).

La gravedad de las manifestaciones clínicas generales no guarda correlación con el tipo de posología indicado, sea intermitente o discontinuo. El fracaso renal agudo, sin embargo, acae-

ce con mayor frecuencia en el curso de tratamientos discontinuos (9).

En ninguno de nuestros casos, se advirtió correlación significativa entre las dosis totales recibidas y el cuadro clínico general, señalándose, no obstante, que todos ellos se hallaban bajo régimen de tratamiento discontinuo (tabla II).

La instauración de oligoanuria y fracaso renal, se observó a las 12-48 h. del inicio de las manifestaciones generales de intolerancia, cuando éstas —a excepción de la clínica hematológica— habían ya desaparecido. Esta disociación clínica entre las manifestaciones generales y renales ha sido señalada por otros autores (10), aunque sin aducir argumentos explicativos.

Tampoco los estudios inmunológicos practicados en estos pacientes han permitido establecer un claro nexo patogenético. El frecuente hallazgo de positividad para el test indirecto de la antiglobulina rifampicin-específica, así como la detección ocasional de positividad para el T.T.L. y M.I.F., han sugerido la existencia de agresión mediada por mecanismos inmunológicos. La frecuente detección de anticuerpos circulantes anti-rifampicina sugeriría la implicación patogénica de la inmunidad humoral en la génesis de una nefropatía inducida por inmunocomplejos (4, 17, 18, 20, 21). Sin embargo, aun afirmando el carácter específico de tales anticuer-

TABLA II
Fracaso renal agudo y rifampicina.
Datos inmunohematológicos

Caso	Hemólisis	Recuento de plaquetas	Anticuerpos anti-rifamp.	Aglut. 37°C
T.T.V.	Intensa	40.000	Pos. +++ 1:256	Pos. 1:64
T.S.V.	Negativa	Normal	Pos. ++ 1:8	Negativa
J.S.P.	Intensa	30.000	Pos. ++ 1:2	Pos. 1:14
I.P.A.	Moderada		Pos. +++ 1:64	Pos. 1:16

TABLA III
Fracaso renal agudo y rifampicina.
Datos generales

Caso	Edad	Sexo	Infección TBC	Tratamiento	Interrupción	Hepatopatía
T.T.V.	57	H	Pulmonar	Discontinuo	2 semanas	No
T.S.V.	37	H	Peritonitis	"	14 "	No
J.S.P.	46	V	Pulmonar	"	36 "	No
I.P.A.	75	V	Pulmonar	"	4 "	No

pos, no resulta posible establecer correlaciones causa-efecto significativas entre su incidencia y el desarrollo de manifestaciones indeseables, toda vez que en clínica resulta frecuente el hallazgo de tales anticuerpos circulantes en pacientes sin signos clínicos de intolerancia (4).

Aunque no se haya demostrado la existencia de mecanismos inmunológicos asociados a la presencia de anticuerpos circulantes anti-rifampicina, se recomendó su detección como medida profiláctica para prevenir las reacciones en el curso de tratamientos intermitentes prolongados o discontinuos (5). Estas observaciones, no obstante, tampoco han sido constatadas clínica o experimentalmente (7, 11, 14, 15).

En ninguno de nuestros pacientes fueron realizadas determinaciones de anticuerpos anti-rifampicina previamente a la aparición de manifestaciones de intolerancia.

Se ha indicado la presencia de correlaciones significativas entre la existencia de manifestaciones clínicas generales de intolerancia y la presencia de anticuerpos anti-rifampicina circulantes (1, 5, 11, 12); sin embargo, tampoco existe uniformidad de criterios en este sentido (7, 13).

En los 4 casos estudiados, se detectó la presencia de anticuerpos anti-rifampicina circulantes, sin otro indicio biológico sugerente de agresión inmunológica. En 3 de los 4 casos se advirtió aglutinación en medio salino, sugiriéndose la naturaleza IgM de estos anticuerpos (tabla III), de acuerdo con los datos de otros autores (3, 11, 16).

Se ha intentado relacionar la severidad de la clínica hematológica con el título de anticuerpos circulantes (11, 16). Nuestras observaciones no coinciden con las descritas previamente, toda vez que nuestro tercer paciente asociaba los trastornos hematológicos más severos (hemólisis, hemorragia) con los más bajos títulos de anticuerpos circulantes.

La literatura ofrece pocos datos de examen histopatológico renal en pacientes con fracaso renal agudo asociado a rifampicina. En los casos descritos, la microscopía óptica ofrece habi-

tualmente una imagen de nefritis túbulo-intersticial aguda inespecífica (9, 10, 17, 21). La inmunofluorescencia es usualmente negativa, habiéndose descrito tan sólo casos aislados en los que se hallaron depósitos de inmunoglobulinas (4, 17, 18, 20, 21). Los hallazgos de la fluorescencia podrían argumentar a favor de una lesión mediada por mecanismos inmunológicos; sin embargo, la inhabitual frecuencia de fluorescencias positivas, así como su variabilidad, permiten suponer una ausencia de especificidad (18).

Nuestra experiencia confirmó la inespecificidad de los estudios histopatológicos. En los 2 casos en que se practicó biopsia renal, la microscopía óptica mostró un patrón de necrosis túbulo-intersticial aguda con fluorescencia negativa.

Los mecanismos patogénéticos por los que la lesión renal se establece en el curso del tratamiento discontinuo con rifampicina, no han sido dilucidados. Nuestras observaciones, concordantes con las de otros autores (8), podrían sugerir el carácter isquémico de la necrosis túbulo-intersticial aguda como último acontecimiento de una secuencia indeterminada —probablemente mediada por mecanismos inmunológicos—, desencadenada por la reintroducción de la rifampicina.

El pronóstico es generalmente favorable. Tan sólo se ha publicado algún caso aislado de irre-

TABLA IV
Fracaso renal agudo y rifampicina.
Datos evolutivos

Caso	Duración oligoanuria	Núm. de diálisis	Recuperación completa F.R.
T.T.V.	9 días	1	23 días
T.S.V.	10 "	1	53 "
J.S.P.	18 "	8	26 "
I.P.A.	12 "	2	21 "

versibilidad o evolución hacia la cronicidad (17, 19), correspondiendo uno de ellos a una necrosis cortical (17). Todos nuestros pacientes presentaron un curso favorable, con recuperación completa de su función renal en los períodos habituales (tabla IV).

Bibliografía

1. Poole, G., Stradling, P., and Worlledge, S. (1971): *British Medical Journal*, 3, p. 343.
2. Lees, A. W., Asgher, B., Hasham, M. A., and Sinhar, B. N. (1970): *British Journal of Diseases of the Chest*, 64, p. 90.
3. Blajchman, M. A., Lowry, R. C., Pettit, J. E., and Stradling, P. (1970): *British Medical Journal*, 3, p. 24.
4. Girling, D. J. (1973): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, 84, p. 119.
5. Pujet, J. C., Hombergm, J. C., Decroix, G. (1974): *British Medical Journal*, 2, p. 415.
6. Aquinas, M. (1972): *British Medical Journal*, 1, p. 765.
7. Girling, J. D., Mitchinson, D. A. (1974): *British Medical Journal*, 2, p. 114.
8. Kleinknecht, D., Homberg, J. C., Decroix, G. (1972): *The Lancet*, I., p. 1238.
9. Nesi, R., Bonoldi, G. L., Redaelli, B., Di Dilippo, G. (1976): *Nephron*, 16, p. 148.
10. Manasia, M., Paul, Ch. (1975): *La Nouvelle Presse Médicale*, 4, p. 1212.
11. Worlledge, S. (1973): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, Suppl. 84, p. 60.
12. Stradling, P. (1973): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, Suppl. 84, p. 129.
13. Worlledge, S. (1973): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, Suppl. 84, p. 125.
14. Di Berardino, L., Pernia, G., Silvestri, L. G., (1976): *American Review Resp. Disease*, 114, p. 1189.
15. Dukor, P., Schuman, G., Dietrich, F. M. (1973): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, Suppl. 84, p. 73.
16. Sors, C., Sarrazin, A., Homberg, J. C. (1972): *Rev. Tub. Pneumol.*, 36, p. 405.
17. Cochran, M., Moorhead, P. J., Platts, M. (1975): *The Lancet*, I., p. 1428.
18. Riska, M., Mattson, Cock, B., and Foraström. J. (1976): *Scandinavian Journal Resp. Disease*, 57, p. 83.
19. Alquier, P., Denis, J., Achard, J. (1977): *La Nouvelle Presse Médicale*, 6, p. 653.
20. Bansal, W. K., Bennett, D., Molnar, Z. (1977): *American Review Resp. Disease*, 116 p. 137.
21. Oliver, J. A., Poveda, R., Carreras, L., Carrera, M. (1978): (*en prensa*).
22. Chan, W. C., Gabriel O'Mahoney, Sister, M., Yu, R. Y. H., Yu, D. Y. C. (1975): *Tubercle*, 56, p. 191.