

Nefritis tubulointersticial aguda con fracaso renal secundario a antibióticos

M. V. Ejea, J. M. Logroño,* L. Plaza,** A. Sanjuán,*** J. Pérez,*** J. A. Gutiérrez***

Resumen

La nefritis tubulointersticial aguda inmunoalérgica en relación con el uso de fármacos, constituye en la actualidad una entidad clinicopatológica bien definida. Aunque su incidencia real es difícil de establecer, es una causa frecuente de fracaso renal agudo.

Se describen los casos de tres pacientes con historia de exposición a antibióticos (rifampicina, amoxicilina y cefaloridina) y fracaso renal agudo en los que la biopsia renal mostró lesiones de nefritis tubulointersticial aguda. El caso por cefaloridina supone el primero publicado hasta ahora en la bibliografía.

A propósito de los mismos, analizamos las características clínicas y patológicas de la nefritis tubulointersticial aguda, en relación con los hallazgos más frecuentes descritos en la literatura y se revisan los aspectos etiopatogénicos, factores pronósticos y perspectivas terapéuticas de la misma.

PALABRAS CLAVE: Fracaso renal agudo. Fármacos.

Acute tubulointerstitial nephritis with renal failure due to antibiotics

Immunoallergic acute tubulointerstitial nephritis in relation to the use of drugs, is currently a well-defined clinical-pathological entity. Although its real incidence is difficult to establish, it is a frequent cause of acute renal failure.

A description is made of three patients with a history of exposure to antibiotics rifampin, amoxicillin and cephaloridine and acute renal failure whose renal biopsy showed acute tubulo-interstitial nephritis lesions. The case of cephaloridine is the first published to date in the bibliography.

On the basis of these cases, we analyse the clinical and pathological characteristics of acute tubulointerstitial nephritis, in relation to the findings which are most frequently described in the literature, and revise the etiopathogenic aspects, prognostic factors and therapeutic prospects.

KEY WORDS: Tubulointerstitial nephritis. Acute renal failure. Drugs.

Introducción

La nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) inmunoalérgica de origen medicamentoso constituye una entidad clinicopatológica bien definida en la actualidad (1), particularmente el fracaso renal agudo (FRA) tras la administración de penicilina y meticilina (2), siendo numeroso el grupo de fármacos relacionados con la misma (3). A pesar de esto, la incidencia es desconocida, su presentación clínica variable y el diagnóstico puede ser bastante oscuro, quedando numerosas cuestiones sin respuesta (4).

El objetivo de este trabajo es incrementar la experiencia clínica, todavía limitada, de la NTIA mediante la aportación de tres nuevos casos que desarrollaron FRA en relación directa con el uso de antibióticos habituales en la clínica diaria como la rifampicina, la amoxicilina y la cefaloridina, este último no publicado hasta ahora en la literatura.

Casos clínicos

Paciente n.º 1: Mujer de 61 años de edad, con antecedentes de litiasis renal y alergia a sulfamidas y ampicilina, que había recibido tratamientos previos

Area de Farmacología del Colegio Universitario de Huesca.
* Sección de Nefrología del Hospital "San Jorge" de Huesca.
** Servicios de Anatomía Patológica y *** Nefrología del Hospital "Miguel Servet" de Zaragoza.

con rifampicina. El 26-7-80 se constató clínica y radiológicamente una neumonía. Inicialmente se administró amoxicilina, que se suspendió de forma inmediata, para sustituirla por rifampicina (600 mg/día) en dosis única. A los 6 días, y de forma brusca, aquejó dolor lumbar derecho, oliguria, temperatura de 38,5°C y malestar general, siendo remitida al hospital. A su ingreso, presentó un FRA oligúrico (FRAO) con urea plasmática 2,90 g/l, creatinina sérica 11,8 mg/dl, leucocitosis, sin eosinofilia, ni anemia, ni hemólisis, ni trombopenia. La tasa de enzimas hepáticas fueron normales. En orina se objetivó una proteinuria de 0,20 g/l (diuresis de 250 cc/24 h), con hematuria intensa en el sedimento. La ecografía y urografía mostraron riñones de tamaño normal sin dilatación de vías urinarias.

Se efectuó biopsia renal y, tras suspensión de la rifampicina y la realización de 2 sesiones de diálisis peritoneal (DP), la evolución fue favorable alcanzando la fase poliúrica al 8.º día del ingreso. Al mes, el aclaramiento de creatinina (AC) era de 70 ml/min y a los 6 meses, la función renal y el sedimento urinario eran normales.

Paciente n.º 2: Varón de 73 años de edad, con antecedentes de TBC pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y diabetes mellitus del adulto. Desde hacía 1 año estaba diagnosticado de insuficiencia renal crónica (IRC) con creatinina sérica de 1,8 mg/dl, secundaria a nefropatía intersticial por litiasis, uropatía obstructiva por síndrome prostático y glomerulosclerosis diabética. El 26-7-1981 fue hospitalizado por una traqueobronquitis aguda e insuficiencia respiratoria con polipnea, cianosis y broncoespasmo, sin signos de insuficiencia cardíaca y tensión arterial (TA) de 160/80. Recibió, durante 3 días, 3 g/día de amoxicilina, presentando al tercer día oliguria y febrícula, sin rash cutáneo, ni otras manifestaciones alérgicas. Paralelamente, se constató un FRAO con urea plasmática 2,30 g/l, creatinina sérica 7,8 mg/dl, hiperkalemia 6,7 mEq/l, acidosis metabólica y respiratoria, y leucocitosis sin eosinofilia. El examen del sedimento de orina mostró 90-100 hemátis/campo (H/C), 2-4 leucocitos/campo (L/C) y una proteinuria de 0,50 g/l diuresis de 100 cc/24 h). La tasa sérica de IgE, determinada por radioinmunoanálisis (RIA), fue de 310 Kilounidades/Litro (KU/L) (valor de referencia considerado normal, inferior a 40). La urografía intravenosa mostró riñones de tamaño normal, sin dilatación de vías urinarias.

Se le efectuó biopsia renal percutánea y requirió 2 sesiones de DP, falleciendo por un infarto agudo de miocardio en el 8.º día de evolución, sin recuperar diuresis.

Paciente n.º 3: Varón de 68 años de edad, con antecedentes quirúrgicos de adenocarcinoma de próstata y litiasis vesical, 2 y 1 año antes del ingreso, respecti-

vamente. No tenía antecedentes alérgicos ni sistémicos. Dos semanas antes del ingreso, como consecuencia de un cuadro etiquetado de gripal, fue tratado con antibióticos, sin especificar, por vía parenteral. Una semana antes, dado el empeoramiento del estado general, recibió cefaloridina (1 g/día) durante 3 días consecutivos, apreciándose desde la primera dosis hinchazón facial, rash cutáneo en cara, cuello y tronco, y oliguria; no se apreció dolor lumbar, macrohematuria, vómitos, ni diarreas. El 18-1-1981 fue hospitalizado constatándose febrícula y crepitantes en base pulmonar derecha, siendo el resto de la exploración normal. La radiología de tórax evidenció una condensación basal derecha asociada a derrame pleural. En la analítica de sangre destacaba: urea 4,45 g/l, creatinina 9,1 mg/dl, potasio 7,1 mEq/l, calcio 7,5 mg/dl, fósforo 7,7 mg/dl, pH 7,1, concentración de bicarbonato 10 mEq/l, hematocrito 39 %, y leucocitosis sin eosinofilia. La tasa de IgE era de 780 KU/L, siendo las inmunoglobulinas, C3 y C4 normales, y el Antígeno Australia negativo. En orina: 20-25 H/C, 8-10 L/C, y proteinuria negativa. Los riñones eran de tamaño normal en la urografía y ecografía.

Durante el ingreso se le practicó biopsia renal percutánea y, tras suspender la administración de cefaloridina, requirió 2 sesiones de hemodiálisis (HD) y 1 de DP, iniciando la fase poliúrica el 14.º día de evolución. A los 6 meses, tenía un AC de 55,5 ml/min y proteinuria de 1 g/24 h.

Anatomía patológica

En la tabla I se describen las lesiones renales existentes en las muestras, que fueron procesadas para su estudio por microscopía óptica, electrónica e inmunofluorescencia. En conjunto, estas lesiones son características y confirmativas de NTIA.

Discusión

Son múltiples las drogas y agentes terapéuticos con capacidad de producir reacciones de hipersensibilidad (1, 3). Una de estas reacciones es la NTIA inmunoalérgica, en la que pueden aparecer implicados numerosos fármacos de uso frecuente como antibióticos (5), antiinflamatorios no esteroideos (6), diuréticos (7), analgésicos (8) y otros fármacos (9). Sin embargo, en pacientes con cuadros clínicos complejos o cuando varios fármacos se dan simultáneamente, puede resultar difícil relacionar causa-efecto entre un fármaco y la NTIA (10). Este dilema nos lo ha planteado la paciente n.º 1, con antecedente alérgico a la ampicilina y que había recibido amoxicilina de forma previa a la rifampicina. No obstante, dada la circunstancia de la toma de rifampicina unos años antes, la relación temporal con el fallo renal, y que según Ditlove y cols. (11) una historia de alergia a la penicilina no parece ser un factor trascendental en el desa-

rollo de la NTIA, nos hemos inclinado a pensar que fue la rifampicina y no la amoxicilina el fármaco causante de la lesión. El paciente n.º 3 con NTIA por cefaloridina supone el primero publicado en la literatura ya que, si bien se ha asociado su administración a dosis elevadas con nefrotoxicidad (12), no se ha descrito hasta ahora como causante de NTIA y, aunque llama la atención el intervalo tan corto entre su administración y la aparición de síntomas, esta entidad clínica queda confirmada por la relación temporal con el de-

terio de la función renal, el incremento de IgE sérica junto a la lesión de NTIA de la biopsia renal (fig. 1) y, más importante, la mejoría de la función renal tras la suspensión de la droga.

En nuestros pacientes, el diagnóstico de NTIA se sospechó en base a datos clínicos y se demostró por biopsia renal. Ninguno presentó la tríada clásica de fiebre, artralgias y rash cutáneo, expresión de una reacción de hipersensibilidad (13). Todos cursaron clínicamente con fiebre y un deterioro brusco e inexpli-

TABLA I
Lesiones histológicas

Número caso y droga	Intersticio	Tubulos	Glomerulos	Vasos	IF
1. RIFAMPICINA (Amoxicilina)	INFILTRADO FOCAL Células predominantes: Linfocitos Polinucleares Eosinófilos EDEMA SEVERO FIBROSIS FOCAL	TUBULITIS Cilindros Hialinos	Isquemia Glomerular	Normal	(—)
2. AMOXICILINA	INFILTRADO FOCAL Células predominantes: Linfocitos Células plasmáticas Eosinófilos EDEMA MODERADO	TUBULITIS Atrofia Focal	Glomerulosclerosis diabética	Nefroangioesclerosis	(—)
3. CEFALORIDINA (Otros antibióticos)	INFILTRADO FOCAL Células predominantes: Linfocitos Células plasmáticas Polinucleares EDEMA LEVE FIBROSIS FOCAL	TUBULITIS	Edema mesangial y pericapilar	Normal	(—)

TABLA II
Parámetros clínico-analíticos

Número Caso y Droga	Duración del tratamiento en días	Fiebre	Rash cutáneo	Dolor lumbar	Oliguria	Hematuria	Proteinuria	Creatinina máxima en mg/dl	IgE sérica KU/L
1. Rifampicina (amoxicilina)	6	++	-	+++	+++	+++	+	11,8 (2 DP)	ND
2. Amoxicilina	3	+	-	-	+++	++	+	7,8 (2 DP)	310
3. Cefaloridina (otros antibióticos)	3	+	+++	-	+++	+	-	9,1 (2 HD + 1 DP)	780

+ positividad en grados de intensidad
- negatividad en grados de intensidad
() otras drogas administradas
ND no determinada

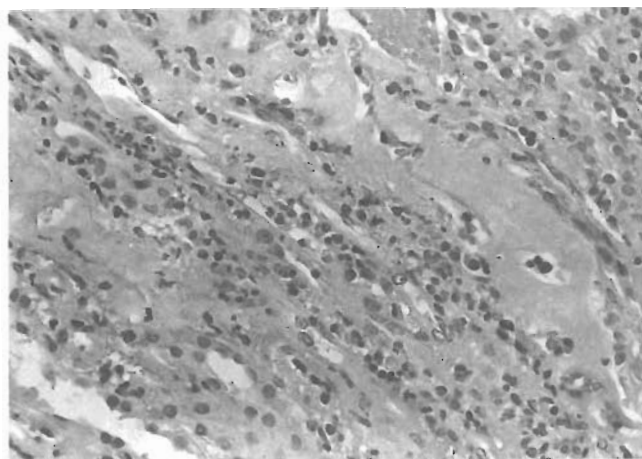


Fig. 1. Infiltrado intersticial polimorfo con ligero edema y afectación tubular. (HE x 400)

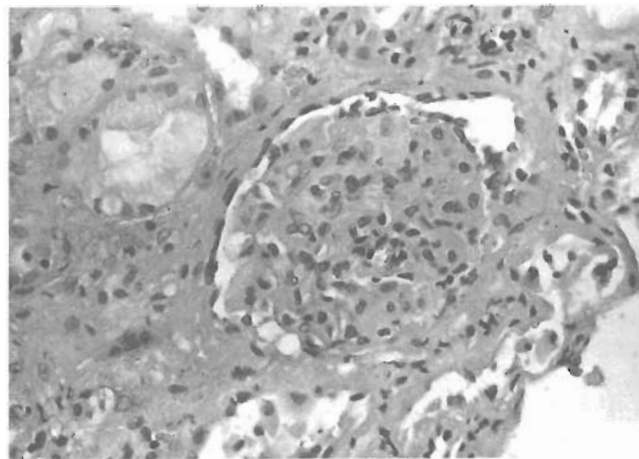


Fig. 2. Glomérulo con desaparición de luces capilares por edema pericapilar y aumento de la celularidad segmentaria (HE x 400)

cable de la función renal con oliguria (tabla II), lo que contrasta con el 40-70 % (2, 14) de casos que son no oligúricos. El intervalo entre la toma de la droga a dosis terapéuticas y el fallo renal osciló de unas horas a 6 días, describiéndose en la literatura entre pocas horas a varias semanas (13).

Los exámenes de laboratorio son inespecíficos y poco aclaratorios del proceso, mostrando la hematuria (15) (tabla II), proteinuria (10) y leucocituria (2) como hallazgos habituales. La eosinofilia sanguínea, no observada por nosotros, se ha asociado a la eosinofilia en el 60 al 100 % de los casos (2, 10). La elevación de la tasa de IgE sérica no se ha apreciado más que en la mitad de los casos de la literatura (10); ella se ha encontrado elevada de forma muy importante en dos de nuestros pacientes en que se determinó (tabla II). Otros tests inmunológicos que exploran la inmunidad humoral y celular son inconstantemente positivos y su sensibilidad y especificidad es a menudo dudosa, reflejando la imprecisión de nuestros conocimientos en la patogenia de la alteración renal (3). Las técnicas de imagen tampoco son definitivas, usándose en la actualidad el citrato de galio (^{67}Ga), radioisótopo que muestra captación renal mayor en estos pacientes (16).

Así pues, un diagnóstico definitivo requiere la comprobación histológica de un infiltrado a nivel del intersticio renal, ocasionalmente asociado con lesiones tubulares (fig. 1), pero sin apenas afectación glomerular (17) (fig. 2). Se han descrito otros cambios como son glomerulopatías proliferativas en relación con el uso de antibióticos (18), angéitís necrotizantes con noramidopirina (19) y lesiones mínimas con antiinflamatorios no esteroideos (20). Así, la paciente n.º 1 mostró lesiones de isquemia glomerular; el 3, edema

pericapilar y mesangial (fig. 2); y el paciente n.º 2, glomérulo y nefroangioesclerosis no relacionadas con la NTIA. La microscopia electrónica confirmó el diagnóstico y la IF fue negativa en los 3 pacientes, no aportando ambas ninguna ayuda diagnóstica (2).

En cuanto a la etiopatogenia de la NTIA, aunque permanece oscura, tiene una base inmunológica clara y quizás en nuestros días se decante cierto favoritismo hacia un mecanismo de inducción de hipersensibilidad retardada y base en la inmunidad celular (21). También se han propuesto respuestas de tipo humoral (19), como en nuestros pacientes, con una reacción mediada por IgE ante la detección de niveles séricos elevados, lo cual indicaría la posibilidad de una reacción tipo I mediada por anticuerpos reagénicos.

La suspensión del fármaco responsable junto a medidas de sostén del FRA, si es necesario con diálisis (2), constituyen los elementos fundamentales del tratamiento de la NTIA. En la actualidad, no existen suficientes datos ni estudios controlados para evaluar la eficacia del tratamiento corticoideo (14), persistiendo la polémica sobre su utilización clínica; experimentalmente, aprovechando su capacidad para inhibir *in vitro* la activación de las células T y su acción inmunomoduladora, se ha utilizado con éxito la ciclosporina A (22). En general, se estima que el pronóstico de la NTIA es favorable, aunque a largo plazo no es infrecuente apreciar cierto grado de disfunción renal (14) que puede derivar en IRC. Entre los factores pronósticos favorables estudiados tenemos: 1) el reconocimiento de esta entidad y del agente causal para su suspensión, 2) que el FRA no tenga una duración superior a 3 semanas, 3) una edad no avanzada en el momento de la lesión y 4) que el infiltrado intersticial no sea difuso (14, 15).

Bibliografía

1. Cotran, R. S.; Rubin, R. H.; Tolkoff-Rubin, N. E.: Tubulointerstitial diseases. The Kidney, Brenner, B.M.; Rector, F.C. WB Saunders, 1.143-1.173, Philadelphia, 1986.
2. Galpin, J. E.; Shinaberger, J. H.; Stanley, T. M.; Blumenkrantz, M. J.; Bayer, A. S.; Friedman, G. S.; Montgomerie, J. Z.; Guze, L. B.; Coburn, J. W.; Glasscock, R. J.: Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am. J. Med.*, 65: 756-765, 1978.
3. Kleinknecht, D.; Vanhille, Ph; Morel-Maroger, L.; Kanfer, A.; Lemaitre, V.; Mery, J. P.; Laederich, J.; Callard, P.: Acute interstitial nephritis due to drug hypersensitivity. An up-to-date review with a report of 19 cases. *Advances in Nephrology from de Necker Hospital*, vol. 12, Hamburger, J.; Crosnier, J.; Funck-Brentano, L. Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago, 227-308, 1983.
4. Appel, G. B.: A decade of penicillin related acute interstitial nephritis -more questions than answers. *Clin. Nephrol.*, 13: 151-154, 1980.
5. Enríquez, R.; Berisa, F.; Sanz Moreno, C.; Salvá, M.; Sanz Guajardo, D.; Fernández, J.; Gallego, J. L.; Botella, J.: Nefritis intersticial aguda por eritromicina. *Med. Clin.*, 82: 182-183, 1984.
6. Abraham, P. A.; Keane, W. F.: Glomerular and interstitial disease induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am. J. Nephrol.*, 4: 1-6, 1984.
7. Bailey, R. R.; Lynn, K. L.; Drennan, C. J.; Turner, G. A. L.: Triamterene-induced acute interstitial nephritis. *The Lancet*, 1: 226, 1984.
8. Baños Gallardo, M.; Claros González, I.; Forascepi Roza, R.; Argüelles Toraño, M.: Nefritis intersticial aguda con fracaso renal secundario a drogas. *Rev. Clin. Esp.*, 181: 372-374, 1987.
9. Sadjadi, S. A.; McLaughlin, K.; Shah, R. M.: Allergic interstitial nephritis due to diazepam. *Arch. Intern. Med.*, 147: 579, 1987.
10. Linton, A. L.; Clark, W. F.; Driedger, A. A.; Turnbull, D. I.; Lindsay, R. M.: Acute interstitial nephritis due to drugs. Review of the literature with a report of nine cases. *Ann. Intern. Med.*, 93: 735-741, 1980.
11. Ditlove, J.; Weidmann, P.; Bernstein, M.; Massry, S. G.: Methicillin nephritis. *Medicine*, 56: 483-491, 1977.
12. Gabriel, R.; Foord, R. D.; Joekes, A. M.: Reversible encephalopathy and acute renal failure after cephaloridine. *Br. Med. J.*, 4: 283-284, 1970.
13. Van Ypersele de Strihou, C.: Acute oliguric interstitial nephritis. *Kidney Int.*, 16: 751-765, 1979.
14. Kida, H.; Abe, T.; Tomosugi, N.; Koshino, Y.; Yokoyama, H.; Hattori, N.: Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin. Nephrol.*, 22: 55-60, 1984.
15. Laberke, H.; Bohle, A.: Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clin. Nephrol.*, 14: 263-273, 1980.
16. Linton, A. L.; Richmond, J. H.; Clark, W. F.; Lindsay, R. M.; Driedger, A. A.; Lamki, L. M.: Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin. Nephrol.*, 24: 84-87, 1985.
17. Heptinstall, R.: Interstitial nephritis. Pathology of the Kidney, Heptinstall, R.H. Little Brown, Boston, 1.149-1.193, 1983.
18. Gutiérrez, J. A.; Garbayo, A.; Pastor, L.; Madrazo, J. L.; Barrau, J.; González, C.; Muñoz, J. R.: Fracaso renal agudo por rifampicina. Glomerulopatía anúrica secundaria a rifampicina. *Rev. Clin. Esp.*, 149: 89-91, 1978.
19. Teruel, J. L.; Mampaso, F.; Rodríguez, J. M.; Matesanz, R.; Gonzalo, A.; Ortuño, J.: Nefritis intersticial aguda y angéitis necrotizante por noramidopirina. *Nefrología*, 7: 186-198, 1987.
20. Castela, A. M.; Gil-Vernet, J.; Poveda, R.; Andrés, E.; Griñó, J. M.; Alsina, J.: Nefrotoxicidad de los antiinflamatorios no esteroideos. *Nefrología*, 6: 39-47, 1986.
21. Giménez Pizarro, A.; Moreno, J.; Gonzalo, A.; Mampaso, F.: Caracterización del infiltrado inflamatorio en nefritis tubulointersticiales de origen medicamentoso. *Nefrología*, 4: 89-92, 1986.
22. Shih, W.; Hines, W. H.; Neilson, E. G.: Effects of cyclosporin A on the development of immune-mediated interstitial nephritis. *Kidney Int.*, 33: 1.113-1.118, 1988.

Correspondencia:

Dr. José Manuel Logroño González
C/ Pasaje Canal de Berdún, n.º 1, 7.º, 2.ª
22004 Huesca