

Nefritis intersticial aguda inducida por rifampicina en un paciente con tuberculosis pulmonar

Autores: Joza Karla, Llebaria Guadalupe, Dosso María de los Ángeles, Muñoz Luis, Gallego Claudio, Poropat Alejandra, Salomone César

Hospital General de Agudos Parmenio P. Piñero, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Argentina

Introducción

La tuberculosis (TB) constituye un grave problema de salud en el mundo y está relacionada con problemáticas sociales que dificultan su control y erradicación como la pobreza, la marginalidad y el hacinamiento.

Aunque la toxicidad hepática por rifampicina es bien conocida, la nefrotoxicidad es una complicación poco frecuente y grave del tratamiento antituberculosis¹. El deterioro de la función renal, determinado por nefritis tubulointersticial aguda o necrosis tubular aguda o ambos, por lo general aparece en pacientes que reciben tratamiento intermitente; no obstante, algunos autores han informado casos ocurridos durante la terapia continua con rifampicina². Con frecuencia la lesión renal aguda inducida por rifampicina tiene un curso favorable con tratamiento y una recuperación completa de la función renal en un lapso de tres meses³.

El siguiente reporte describe un paciente en tratamiento por TB Pulmonar, que desarrolló toxicidad renal inducida por rifampicina.

Palabras clave: Nefritis hereditaria, Rifampin, Tuberculosis Pulmonar

Caso clínico

Paciente masculino de 56 años de edad. Consulta a la guardia del Hospital de Agudos Parmenio Piñero en junio 2017 por presentar tos productiva mucosa, sudoración nocturna, fiebre, astenia, hiporexia y pérdida de peso no cuantificada, de un mes de evolución.

Antecedentes

Nacionalidad uruguaya, reside en Buenos Aires desde hace 20 años, encontrándose en situación de calle. Tabaquismo (30 paquetes/año) y alcoholismo.

Exámenes complementarios

La radiografía de tórax evidencia una opacidad heterogénea en el vértice pulmonar derecho y compromiso pleural homolateral (**Figura 1**) El examen de esputo para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) arroja resultado positivo.



Figura 1. Rx de tórax incidencia anteroposterior. Se observa opacidad heterogénea en vértice pulmonar derecho y compromiso pleural homolateral

Tratamiento y evolución

Dado su mal estado general se decide la internación e inicio de tratamiento antifímico con Isoniacida (H) 300 mg/día, Rifampicina (R) 600 mg/día, Pirazinamida (Z) 1500 mg/día y Etambutol (E) 1200 mg/día. Presenta evolución clínica y de laboratorio favorable.

La serología para Hepatitis B-C y VIH resultaron negativas.

Al tercer mes de tratamiento se inició un cuadro de deterioro de la función renal con creatinina de 4.21 mg/dL (al ingreso 0.57 mg/dL), oliguria, proteinuria 1.4 g/día, aclaramiento de creatinina 13.9 mL/min y cilindros granulosos en orina. Los estudios inmunológicos (ANCA, FAN, Factor reumatoideo, Complemento C3, C4 ASTO) fueron negativos. La ecografía renal no mostraba anomalías. La función hepática era normal.

Con sospecha de glomerulopatía de probable origen farmacológico, se programó una punción biopsia renal (PBR); se suspendieron los tuberculostáticos y se implementó tratamiento con glucocorticoides (meprednisona 40 mg/día).

El análisis histopatológico del tejido biopsiado reveló severa lesión inflamatoria túbulo intersticial difusa con escasa fibrosis intersticial y atrofia tubular en aproximadamente un 5% de la superficie cortical evaluada (**Figura 2**).

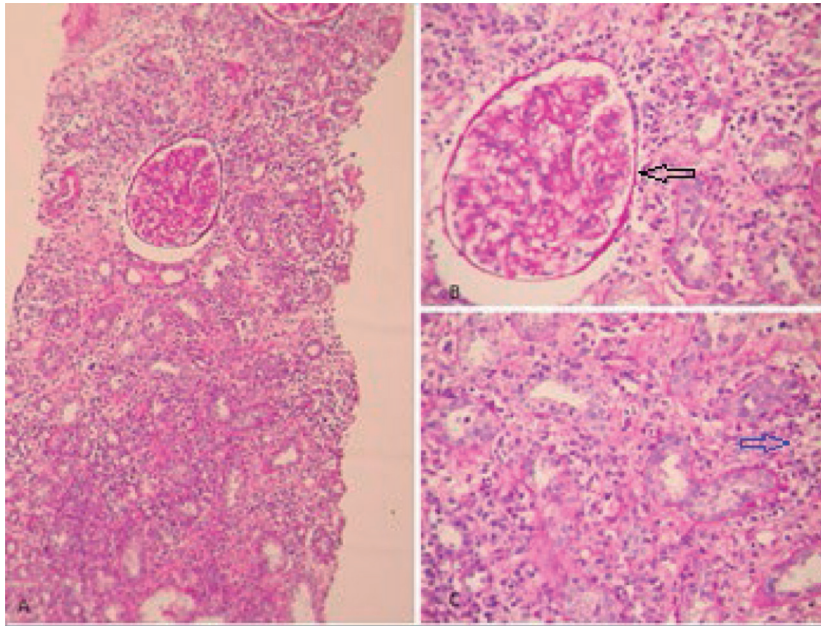


Figura 2. Biopsia Renal. A. Cilindro Renal con expansión e infiltrado inflamatorio intersticial. B. Glomérulo sin lesión (flecha negra). C. Intersticio Renal con linfocitos, plasmocitos, polimorfonucleares y tubulitis (flecha azul). (PAS X100) en la foto original no aparecen las flechas.

Diagnóstico

Nefritis Intersticial Aguda de grado severo que se atribuye secundaria a Rifampicina.

Evolución

Se decidió continuar la fase consolidativa con Isoniacida 300 mg/día y Levofloxacina 750 mg/día durante 7 meses. Se observó mejoría progresiva de la función renal a los 12 días de suspendida la R; los valores de creatinina sérica, proteinuria y excreción de sodio disminuyeron hasta normalizarse el día 70 de tratamiento. No requirió hemodiálisis, el tratamiento con glucocorticoides consistió en meprednisona 40 mg/día durante 20 días y luego se disminuyó 10 mg cada 10 días, completando 50 días del tratamiento.

Discusión

La rifampicina es un antibiótico antituberculosis que se comenzó a utilizar en 1968. Su efecto adverso más frecuente es la hepatotoxicidad; sin embargo puede provocar varias formas de falla renal aguda (FRA). La ausencia de la clínica característica podría ser indicación de biopsia renal para descartar otras causas de FRA⁴.

La nefritis tubulointersticial es la forma más frecuente de FRA asociada a rifampicina. Implica la infiltración, inmunomediada, del intersticio renal por células inflamatorias. La lesión letal o subletal de las células renales conduce a la expresión de nuevos antígenos locales, con la consiguiente reiniciación del proceso y activación de citoquinas proinflamatorias y factores quimiotácticos. Estas citoquinas son producidas tanto por células inflamatorias (macrófagos, linfocitos) como también por las células renales (del túbulo proximal, células endoteliales vasculares, células intersticiales, fibroblastos). El resultado puede ser una nefritis aguda o crónica. En la nefritis intersticial aguda, el daño tubular conduce a la disfunción con o sin insuficiencia renal. Independientemente de la gravedad del daño del epitelio tubular,

esta disfunción es generalmente reversible, posiblemente reflejando la capacidad regenerativa de los túbulos con membrana basal preservada⁵.

Además de la rifampicina, otros antibióticos (ampicilina, cefalosporinas, ciprofloxacina, etambutol, meticilina, penicilinas, sulfamidas, vancomicina) pueden actuar como factor precipitante de esta entidad⁶.

Nuestro caso en particular es de gran interés debido a que no es una condición que se comunica frecuentemente en nuestro medio, comparado con estudios internacionales los que han publicado varios análisis con revisiones de casos⁶⁻⁸. En el caso descrito, la lesión renal aguda apareció durante la administración de drogas antituberculosis, y se implicó a la rifampicina como la causa etiológica. Esta condición puede ser inducida no sólo por la readministración, sino también por la administración inicial. Los hallazgos patológicos en la biopsia renal también fueron consistentes con la patogénesis de nefrotoxicidad inducida por drogas.

La readministración de drogas antifímicas, sin incluir rifampicina, resultó en la normalización de la función renal del paciente, por lo tanto, consideramos que la enfermedad renal aguda observada en este caso se debió a dicho antibiótico.

Conclusión

Se debe mantener un alto índice de sospecha de insuficiencia renal aguda asociada a rifampicina en pacientes con TB que desarrolla un deterioro progresivo de la función renal durante el tratamiento con este fármaco. El diagnóstico precoz y la interrupción del antibiótico son fundamentales para la completa recuperación de la función renal.

Bibliografía

1. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 690-6.
2. Rosati S, Cherubini Ch, Iacomi F, et al. Acute rifampicin associated interstitial tubulopathy in a patient with pulmonary tuberculosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2013; 7: 1752-947.
3. Chiba S, Tsuchiya K, Sakashita H, Ito E, Inase N. Rifampicin induced Acute Kidney Injury During the Initial Treatment for Pulmonary Tuberculosis: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2013; 52(21): 2457-60.
4. Barat A, Oliva H, Ortiz A. Fracaso renal agudo inducido por rifampicina. *Nefrología.* 2001; 21: 0-98.
5. Alper AB, Meleg-Smith S. Nefritis intersticial. En *Medicina.* 2017 agosto. En: <https://emedicine.medscape.com/article/243597-clinical>.
6. González Monte E. Nefropatías Intersticiales. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día.* En: <http://dev.nfro.elsevier.es/es-monografias-nefrologia-dia-articulo-nefropatas-intersticiales-3>.
7. Covic A, Goldsmith D, Segall L, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 924-9.
8. De Vriese A, Robbrecht D, Vanholder R, et al. Rifampicin-Associated Acute Renal Failure: Pathophysiologic, Immunologic, and Clinical Features. *Am J Kidney Dis.* 1998; 39: 108-15.
9. Chang C, Chen Y, Wu V, et al. Acute kidney injury due to anti-tuberculosis drugs: a five-year experience in an aging population. *BMC Infectious Diseases.* 2014, 14: 23.