



Nefritis intersticial aguda por omeprazol

E. Torregrosa, R. E. Rovira*, C. Calvo, J. Hernández-Jaras, F. Maduell y H. García

Servicio de Nefrología y *Medicina Interna. Hospital General Castellón.

RESUMEN

La nefritis intersticial aguda (NIA) es una entidad responsable del 1 al 3% de los fracasos renales agudos. En la mayoría de ocasiones está causada por fármacos, siendo los antiinflamatorios, las penicilinas y las sulfonamidas los más frecuentemente implicados en la actualidad.

Las manifestaciones clínicas de la NIA han variado con el paso del tiempo y con el uso masivo de nuevos fármacos, siendo poco frecuente en la actualidad la aparición de la tríada típica de la NIA (fiebre, rash y eosinofilia).

El omeprazol es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento tanto de la enfermedad ulcerosa como del reflujo gastroesofágico. Es un fármaco con pocos efectos adversos, pero dado su uso masivo cada vez se describen mayor número de reacciones adversas. A continuación presentamos dos pacientes que debutaron con fracaso renal agudo secundario a NIA por omeprazol así como una revisión de todos los casos descritos en la bibliografía en los últimos años.

Palabras clave: **Fracaso renal agudo. Nefritis intersticial aguda. Omeprazol.**

ACUTE INTERSTITIAL NEPHRITIS ASSOCIATED WITH OMEPRAZOL THERAPY

SUMMARY

From 1 to 3% of acute renal failure are due to acute interstitial nephritis (AIN). Most of them are due to drugs. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, penicillins and sulfonamides are the most frequently reported. Clinical presentation of drug-induced AIN has changed over time and with the use of new drugs. In fact actually the classic triad of fever, rash and eosinophilia is uncommon.

Omeprazol is a drug widely used in the treatment of gastroesophageal reflux disease and peptic ulcer disease. Serious side effects are rare with this drug, but despite of its security we can see serious adverse effects such as acute renal failure. We describe two cases of acute interstitial nephritis after use of omeprazol and a revision of all the cases published in the last years.

Key words: **Acute renal failure. Acute interstitial nephritis. Omeprazole.**

Correspondencia: Dr. Eduardo Torregrosa de Juan
Servicio de Nefrología
Hospital General de Castellón
Avda. Benicasim, s/n.
12004 Castellón

INTRODUCCIÓN

El omeprazol es un fármaco inhibidor de la bomba de protones que actúa a nivel de la célula parietal gástrica, obteniendo con ello, una reducción de la secreción ácida. Su uso está indicado en la esofagitis por reflujo, en el úlcus péptico y en enfermedades con hipersecreción gástrica, como puede ser la Enfermedad de Zollinger-Ellison.

Sus efectos secundarios son poco frecuentes, siendo la cefalea, el mareo y las alteraciones gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal, náuseas y vómitos) lo más frecuentes.

La primera asociación entre el omeprazol y la NIA fue descrita en el año 1992¹; actualmente existen 18 casos descritos en la bibliografía médica inglesa, revisados recientemente por Myers y cols.². Nosotros aportamos dos casos recogidos en nuestro servicio de nefrología, en un período de 4 años, el primero de ellos descrito por Segarra y cols., en 1998³.

Caso 1

Mujer de 63 años sin antecedentes de interés, que inició tratamiento con omeprazol (20 mg/día) por presentar epigastralgia, náuseas y vómitos (la función renal era normal: urea 34 mg/dl, creatinina 0,8 mg/dl). Dos meses más tarde persistía la clínica digestiva y además refería astenia, anorexia con pérdida de 5 kg y poliuria sin nicturia. La exploración física por aparatos era normal, presión arterial 150/75 mmHg, temperatura 36,8 °C. En la analítica se objetivó urea 145 mg/dl y creatinina 99 mg/dl, Na 139 mEq/L, K 3,7 mEq/L, colesterol 243 mg/dl, triglicéridos 248 mg/dl. Hb 10,7 mg/dl, Hto 32%, VCM 84,5 fl, HCM 28,1 pg, leucocitos 8.500 (70 S, 23 L, 4 M, 1 E). VSG 114 mm en la 1ª hora. Sedimento: leucocitos 40-50/ campo, eritrocitos 10-20/campo y cilindros granulados aislados. El resto de analítica, incluyendo coagulación, proteinograma e inmunoelectroforesis fue normal. Proteinuria de Bence-Jones negativa. ANCA, ANA Y ENA fueron negativos. Urocultivo general y para micobacterias y la serología para VHB, VHC fueron negativos. La gastroscopia mostró una gastritis tipo B con Clotest negativo. Radiografía simple de tórax y abdomen fueron normales. La ecografía y tomografía axial computerizada (TAC) abdominales descartaron obstrucción de las vías urinarias. Se realizó biopsia renal en la que apareció una arquitectura renal conservada con una intensa infiltración difusa de linfocitos de tamaño intermedio, afectando sobre todo a la cortical, con presencia de un 10% de eosinófilos. La inmunohistoquímica para IgG, IgA, IgM, C3, fibrinógeno y cadenas kappa y lambda fue negativa.

Al ingreso se retiró el omeprazol y tras conocer el resultado de la biopsia se inició tratamiento con predni-

sona 60 mg/día durante 15 días, con reducción posterior hasta su supresión, en un período de 45 días. Seis meses después la paciente estaba totalmente asintomática y con cifras de creatinina 1,7 mg/dl y urea 53 mg/dl.

Caso 2

Mujer de 79 años con antecedentes de HTA de 2 años de evolución en tratamiento con enalapril. Cuatro meses antes del ingreso fue diagnosticada de cardiopatía isquémica e inició tratamiento con nitritos, beta-bloqueantes, antiagregantes y omeprazol (20 mg/día), siendo la función renal normal. Posteriormente inicia cuadro de debilidad generalizada, astenia, anorexia, náuseas, vómitos, acompañándose de fiebre y dolor lumbar bilateral sin síntomas urinarios en la semana previa al ingreso. A la exploración física, la paciente presentaba un regular estado general, con presión arterial 135/75 mmHg, temperatura 38,8 °C y una exploración por aparatos totalmente normal excepto puñopercusión renal bilateral positiva. En la analítica de sangre se objetivó urea 187 mg/dl, creatinina 5,76 mg/dl, Na 132 mmol/l, K 5,3 mmol/l, PCR 144,8 mg/l, pH 7,4, bicarbonato 18,8 mmol/l. Hemograma: recuento leucocitario con fórmula normal, Htco 27,9%, Hb 9,19 g/dl, plaquetas normales. VSG 115 mm en la 1ª hora. Resto de parámetros bioquímicos en rango normal. C3, C4, IgG, IgA, IgM normales, ANCA, ANA negativos. El sedimento urinario reveló la presencia de más de 500 leucocitos/c, 5-10 hematíes/c. Proteinuria 24 horas: 400 rrig. Proteinuria Bence-Jones negativa. Rx tórax normal. ECG: ritmo sinusal a 75 ppm; infarto inferior antiguo. Ecografía renal: riñones de tamaño y morfología normales. TAC abdomino-pélvico normal.

El urocultivo y hemocultivo resultaron negativos. Las serologías para toxoplasma, lúes, salmonella, brucella, CIVIV IgM herpes, Epstein-Barr, varicela zoster, leishmania, rickettsias, yersinia, borrelia, M. pneumoniae, VIH, VHC, VHB fueron negativos. Auramina en orina negativa. Mantoux negativo.

Ante la sospecha de infección urinaria, al ingreso se inició antibioterapia con ciprofloxacino y posteriormente con imipenem, manteniéndose durante 7 días. Al tercer día de ingreso se decidió iniciar tratamiento sustitutivo por deterioro progresivo de la función renal (creatinina de 6,45 mg/dl). Al 9º día de ingreso se realizó biopsia renal, objetivando nefritis tubulo-intersticial aguda. Tras la obtención de este resultado se suspendió el tratamiento con omeprazol y se inició tratamiento con prednisona a dosis de 1 mg/kg. A los cuatro días la urea era de 140 mg/dl y la creatinina de 3,06 mg/dl. Se suspendió la hemodiálisis y se inició descenso paulatino de la dosis de prednisona. En el momento del alta (40 días después del ingreso) presentaba una creatinina de 1,2 mg/dl.

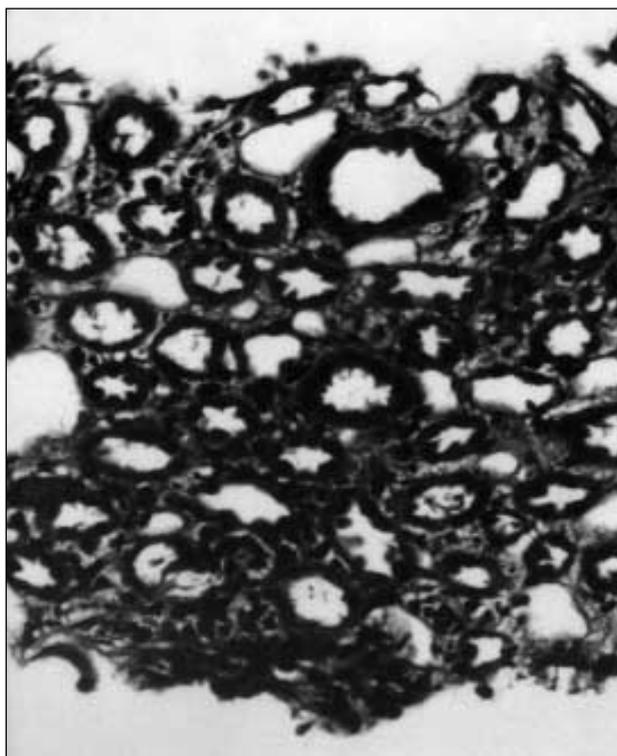


Fig. 1.—Infiltrado intersticial difuso con predominio de linfocitos y células plasmáticas.

DISCUSIÓN

La NIA por omeprazol es una entidad con escasa incidencia, pero dado el empleo masivo de este fármaco en los últimos años, es importante tenerla en cuenta en aquellos pacientes que se presenten con una insuficiencia renal aguda de causa no filiada. Sobre la etiopatogenia, no están claros los mecanismos por los cuales el omeprazol produce inflamación del intersticio renal, implicándose los mecanismos inmunoalérgicos. Algunos autores proponen que estados de alteración inmunológica, ya sea clínicamente manifiesta o no, podrían aumentar el riesgo. Como en la mayoría de los casos descritos, nuestros pacientes eran mujeres, con una edad de 63 y 79 años respectivamente. La dosis de omeprazol en ambos casos fue de 20 mg/día y el tiempo de tratamiento con el fármaco fue de 60 y 70 días respectivamente. En el resto de casos descritos la dosis era similar y el tiempo de tratamiento algo inferior (1,8 meses). Con respecto a la clínica, las manifestaciones más frecuentes fueron la anorexia, náuseas y vómitos; la fiebre sólo se manifestó en 4 casos y el rash en ninguno. Por tanto merece mención el hecho de que en ninguno de los casos apareció la tríada típica de la NIA: fiebre, rash y eosinofilia. La afectación extrarrenal

apareció en dos casos, en forma de síndrome de Sjogren y hepatitis granulomatosa^{4,5}. En todos existió leucocituria, siendo poco habituales la eosinofilia, la hematuria y la proteinuria; sólo 2 casos presentaron eosinofilia^{6,7}. El pico máximo medio de creatinina fue de 6,9 mg/dl y en todos los casos, excepto en dos^{6,7}, se llegó al diagnóstico mediante la biopsia renal.

El tratamiento consistió en la retirada del fármaco en todos los casos y en los casos^{2,4,5} y en los que nosotros aportamos se pautó tratamiento corticoideo. La presencia de fiebre y leucocituria hizo que en la mayoría de los casos se asociara tratamiento antibiótico, ante la sospecha de infección del tracto urinario.

No existe una clara relación entre el tratamiento corticoideo y la normalización de la función renal ya que de los 11 casos revisados, cinco recibieron corticoides, y en todos excepto uno, hubo una total recuperación de la función renal. Tampoco existe relación entre el tratamiento corticoideo y el tiempo de normalización (tiempo mínimo de normalización de la función renal con o sin tratamiento esteroideo de 2 semanas). Y del total de casos revisados, sólo el segundo que describimos nosotros necesitó hemodiálisis. El uso de corticoides no está claramente establecido y serían necesarios estudios controlados futuros para comprobar la existencia de un claro beneficio.

Como conclusiones podemos decir que la nefritis intersticial aguda secundaria a omeprazol es una entidad de escasa a incidencia, pero a tener en cuenta en pacientes que debuten con una insuficiencia renal aguda de causa no filiada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruffenach SJ, Siskind MS, Lien YH: Acute interstitial nephritis due to omeprazol. *Am J Med* 93: 472-473, 1992.
2. Myers RP, McLaughlin K, Hollomby DJ. Acute Interstitial Nephritis due to omeprazole. *Am. J Nephrol* 96: 3428-3431, 2001.
3. Segarra MA, Teruel CJ, Calvo C, Usó J: Nefritis intersticial por omeprazol. *An Med Interna* 15: 618, 1998.
4. Fleury D, Storkebaum H, Mougnot B, Bridoux F, Gobert P, Lemaire V, Vanhille Ph: Acute interstitial nephritis due to omeprazole. *Clinical Nephrology* 44: 129, 1995.
5. Montseny JJ, Meyrier A: Immunoallergic Granulomatous Interstitial Nephritis following treatment with omeprazole. *Am J Nephrol* 18: 243-246, 1998.
6. Geetha D: Omeprazole-induced Acute Interstitial Nephritis. *Am J Gastroenterol* 94: 3375-3376, 1999.
7. Shuster J. Omeprazole and nephritis. *Nursing* 30: 79, 2000.
8. Badov D, Perry G, Lambert J, Dowling J: Acute interstitial nephritis secondary to omeprazole. *Nephrol Dial Transplant* 12: 2414-2416, 1997.
9. Yip D, Kovac S, Jardine IVI, Horvath J, Findlay M: Omeprazole-induced interstitial nephritis. *J Clin Gastroenterol* 25: 450-452, 1997.
10. Post AT, Voorhorst G, Zanen AL: Reversible renal failure after treatment with omeprazole. *The Netherlands Journal of Medicine* 57: 58-61, 2000.