



Fracaso renal agudo inducido por rifampicina

A. Ortiz, A. Barat y H. Oliva

Unidad de Diálisis y Servicio de Anatomía Patológica. Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

RESUMEN

Presentamos un caso de fracaso renal agudo que precisó diálisis, asociado a un característico cuadro clínico fulminante directamente relacionado con el uso intermitente de rifampicina. La biopsia renal mostró una lesión fundamentalmente tubular, con un discreto infiltrado inflamatorio intersticial. La suspensión de la rifampicina condujo a una resolución completa del cuadro. Revisamos la literatura sobre la patogenia y tratamiento de este síndrome y discutimos las distintas formas de fracaso renal agudo asociado a rifampicina.

Palabras clave: **Fracaso renal agudo. Rifampicina.**

RIFAMPICIN INDUCED ACUTE RENAL FAILURE

SUMMARY

A case of acute renal failure requiring dialysis and associated with a characteristic, fulminant clinical course following the intermittent administration of rifampicin is presented. Renal biopsy showed severe tubular injury and a mild interstitial mononuclear cell infiltrate. Withdrawal of rifampicin led to a complete resolution of renal injury. We review the literature on the pathogenesis and treatment of this syndrome and we discuss the different substrates for acute renal failure induced by rifampicin.

Key words: **Acute renal failure. Rifampicin.**

La rifampicina es un antibiótico tuberculostático que es también empleado en infecciones graves por *estafilococo aureus* y en la quimioprofilaxis de la meningitis meningocócica. Su efecto adverso más frecuente es la hepatotoxicidad. Sin embargo, la rifampicina puede causar también fracaso renal agudo (FRA)¹⁻². Recientemente se han distinguido cuatro formas de FRA causado por rifampicina². Presentamos un caso de FRA asociado a rifampicina y revisamos la literatura sobre el tema.

Recibido: 16-VI-2000.

En versión definitiva: 11-IX-2000.

Aceptado: 15-IX-2000.

Correspondencia: Dr. Alberto Ortiz
Unidad de Diálisis
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid (España)

CASO CLÍNICO

Varón de 28 años que consulta en la Fundación Jiménez Díaz por fiebre, dolor epigástrico, náuseas, vómitos, orinas oscuras y oliguria. Estos síntomas aparecieron tras la segunda dosis de rifampicina oral, prescrita para tratar una infección dérmica. Un año antes había recibido rifampicina (12 dosis de 300 mg administradas cada 48 horas) por una infección dérmica. Seis meses antes suspendió un nuevo ciclo de rifampicina por presentar, después de la segunda dosis, malestar general, fiebre, dolores musculares y vómitos. El típico curso clínico sugería un fracaso renal agudo secundario al empleo de rifampicina.

Exploración física: paciente febril, hipertenso (150/100 mmHg), pulso rítmico a 96 latidos/minuto. Auscultación cardiopulmonar normal. No adenopatías. Abdomen blando, sin organomegalias. No edemas.

Pruebas complementarias: hemoglobina 14 g/dL, leucocitos 13.500/ μ l, con fórmula normal, urea 184 mg/dL, creatinina 12,6 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 4,7 mEq/L, Cl 101 mEq/L, CO₂ 20 mEq/L, ácido úrico 11 mg/dL. ASLO 1.250 U Todd. GOT 98 U/L, GPT 55 U/L, CPK 1.908 U/L, LDH 256 U/L. IgG 960 mg/dL, IgA 350 mg/dL, IgM 108 mg/dL, C3 103 mg/dL, C4 42 mg/dL. Sedimento: 20 hematíes por campo. Proteinuria 30 mg/dL. Test de liberación de histamina frente a rifampicina positivo. Coombs directo e indirecto negativos.

La evolución se caracterizó inicialmente por oligoanuria, por lo que comienza diálisis peritoneal intermitente, que se realiza durante 12 días. A los 6 días del ingreso la diuresis sobrepasa los 600 mL/día, y el aclaramiento de creatinina alcanza 3 ml/min a los 10 días, 64 ml/min a los 30 días y 90 ml/min a los 3 meses. No recibió tratamiento esteroideo.

La biopsia renal, practicada a los 6 días del ingreso, muestra una lesión que afecta a los túbulos e intersticio. Los túbulos aparecen en grupos discretamente dilatados, con aplanamiento del epitelio y despolarización nuclear, observándose de forma ocasional alguna figura de mitosis (fig. 1). La luz contiene restos celulares y material granular. En ocasiones, se aprecian signos de tubulorrexis, dando lugar a una continuidad de la luz tubular con el intersticio (fig. 2), donde se aprecia un discreto infiltrado inflamatorio crónico linfocitario, con ocasionales neutrófilos, pero sin eosinófilos. A nivel glomerular no se observaron alteraciones significativas. Las arteriolas presentan discreta hiperplasia parietal. La inmunofluorescencia directa (IgG, IgM, IgA, IgE, C₃, fibrinógeno) fue negativa.

DISCUSIÓN

La rifampicina se comenzó a utilizar en clínica en 1968 y el FRA asociado al uso de rifampicina es conocido desde 1971¹, pero ha sido más recientemente cuando se han identificado diversos substratos anatomopatológicos. Una revisión de 48 casos publicados en la literatura anglosajona hasta 1998 distingue cuatro formas de FRA asociado a rifampicina² (tabla I).

La necrosis tubular aguda es la forma más frecuente de FRA asociado a rifampicina. Es muy característico el cuadro clínico fulminante después de la primera o segunda dosis de rifampicina en regímenes de tratamiento intermitentes o interrumpidos^{2,3}. Recientemente se ha publicado la serie más numerosa de FRA por rifampicina³, que incluye 60 casos observados en un único centro rumano, lo que ha contribuido a definir el espectro clínico de la enfermedad. En esta serie la rifampicina es la causa del 16% de los FRA que requieren diálisis, probablemente debido a la alta tasa de incumplimiento terapéutico y a la utilización de re-

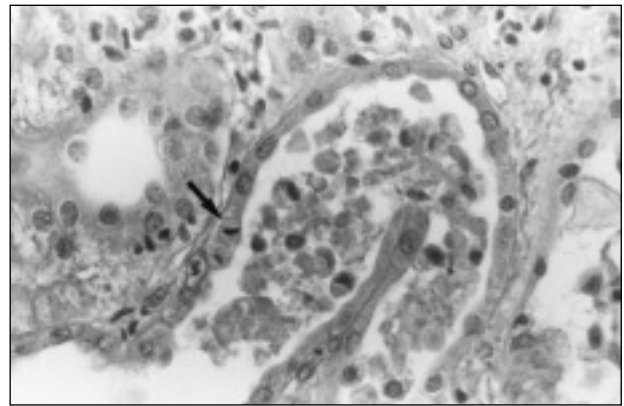


Fig. 1.—Túbulo con dilatación, aplanamiento del epitelio y material granular en la luz con restos celulares y una figura de mitosis (flecha) (H&E). Aumento original x 1440.

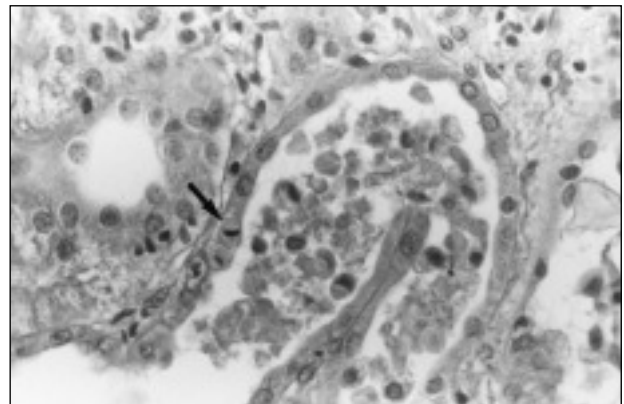


Fig. 2.—Tubulorrexis e infiltrado inflamatoria en el intersticio (Hematoxilina y eosina). Aumento original x 640.

Tabla I. Formas clínicas de la nefrotoxicidad por rifampicina

Causa	% casos *	Régimen terapéutico	Clínica extrarrenal
NTA	76	Intermitente/ ininterrumpido	Sí, fulminante
NTIA	10	Continuo	No
Proteinuria cadenas ligeras	8	Continuo	No
GMRP	4	Continuo	No

*Publicados hasta 1998.

NTA: necrosis tubular aguda. NTIA: nefritis tubulointerstitial aguda. GMRP: glomerulonefritis rápidamente progresiva.

gímenes obsoletos de tratamiento intermitente (dos dosis semanales) en Rumania. Estos autores calcularon una incidencia de FRA de 0,05% entre las quimioterapias prescritas para tuberculosis en su área de in-

fluencia. Fiebre y escalofríos (43-90%), náuseas y vómitos (43-78%), diarrea (26-50%), dolor abdominal o lumbar (40-60%), mialgias (15%) y oligoanuria (> 90%) son manifestaciones frecuentes de esta forma de FRA por rifampicina^{2,3}. La HTA está presente tan sólo en el 6% de los pacientes. Las pruebas de laboratorio pueden mostrar anemia (96%), aunque son menos frecuentes los datos de hemólisis autoinmune (25-40%) y trombopenia (30-50%). En el 25% de los pacientes se objetivó evidencia analítica de daño hepático. Otros datos fueron microhematuria (33%), proteinuria (60%) y piuria estéril (83%). La anuria dura una media de 11 días, el FRA suele requerir diálisis (65%) y la función renal se recupera en > 90% de los casos, sin necesidad de tratamiento esteroide^{2,3}. Histológicamente el hallazgo más llamativo es la necrosis tubular aguda, que se suele acompañar de un infiltrado inflamatorio intersticial. En ocasiones se ha reportado un curso clínico similar con una biopsia que muestra nefritis intersticial aguda o necrosis cortical³⁻⁶. Por ello algunos autores han discutido la utilización del término necrosis tubular aguda y han atribuido el daño tubular a tubulitis⁶. Nuestro caso se corresponde clínica e histológicamente con esta forma de FRA por rifampicina, y presentó una severa lesión tubular con una lesión intersticial leve. La afectación intersticial predominó en los 5 pacientes biopsiados en la serie de Covic³.

En los pacientes con esta forma de FRA por rifampicina se detectan anticuerpos que son activos únicamente en presencia de rifampicina y están dirigidos contra el antígeno I presente en eritrocitos y células tubulares, lo que podría justificar la hemólisis y la necrosis tubular aguda². La anemia hemolítica y la hemoglobinuria no están presentes en todos los casos de FRA, como no lo estaban en nuestro paciente. Se ha sugerido que esta forma de FRA es característica de los regímenes interrumpidos o intermitentes de rifampicina por que el tratamiento continuo impide que se alcancen niveles elevados de anticuerpos, ya que estos estarían continuamente formando inmunocomplejos con la rifampicina y los inmunocomplejos serían aclarados de forma no lesiva. Los regímenes intermitentes e interrumpidos permitirían el aumento de los títulos de anticuerpos hasta niveles capaces de desencadenar patología.

Las demás formas de FRA asociado a rifampicina se han observado en pacientes con regímenes terapéuticos continuos. En estos casos no se detectan habitualmente anticuerpos dependientes de rifampicina (revisado en 2). La segunda forma más frecuente es la nefritis tubulointersticial aguda. Clínicamente se presenta como un FRA, habitualmente en ausencia de síntomas sistémicos. La histología muestra una prominente inflamación intersticial, predominantemente de células plasmáticas y linfocitos. Puede asociarse a

síndrome nefrótico⁷. En esta forma clínica podría considerarse el empleo de corticoides. En otras ocasiones el sustrato histológico se caracteriza por cilindros intratubulares de cadenas ligeras policlonales asociadas a necrosis tubular, que se han relacionado con una proteinuria de cadenas ligeras consecuencia del tratamiento con rifampicina⁸. Por último, se han descrito al menos cuatro casos de glomerulonefritis rápidamente progresiva con semilunas coincidiendo con un tratamiento con rifampicina⁹⁻¹². Aunque la relación causal es dudosa, en un paciente se detectaron anticuerpos anti-rifampicina y la función renal mejoró espontáneamente al suspender este fármaco¹².

En resumen, la rifampicina se asocia a varias formas de FRA. La forma más frecuente se produce tras la ingesta de forma intermitente o interrumpida de rifampicina y se caracteriza por un cuadro clínico fulminante que permite el diagnóstico. La ausencia de la clínica característica podría ser indicación de biopsia renal para descartar otras formas de FRA asociados a rifampicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Izhar M, Magana L: Rifampicin induced acute renal failure. *Int J Artif Organs* 22: 474-476, 1999.
2. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC, Vogelaers DP, Lameire NH: Rifampicin-associated acute renal failure: Pathophysiologic, immunologic and clinical features. *Am J Kidney Dis* 31: 108-115, 1998.
3. Covic A, Goldsmith DJA, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, Covic M: Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant* 13: 924-929, 1998.
4. Gallieni M, Braidotti P, Cozzolino M, Romagnoli S, Carpani P: Acute tubulo-interstitial nephritis requiring dialysis associated with intermittent rifampicin use: case report. *Int J Artif Organs* 22: 477-481, 1999.
5. Cochran M, Moorhead PJ, Platts M: Permanent renal damage with rifampicin. *Lancet* 1: 1428, 1975.
6. Feinfeld DA, Ansari N, Nuovo M, Hussain A, Mir R: Tubulointerstitial nephritis associated with minimal self reexposure to rifampicin. *Am J Kidney Dis* 33: E3, 1999.
7. Gabow PA, Lacher JW, Neff TA: Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with rifampin. Report of a case. *JAMA* 235: 2517-2518, 1976.
8. Warrington RJ, Hogg GR, Paraskevas F, Tse KS: Insidious rifampicin-associated renal failure with light-chain proteinuria. *Arch Intern Med* 137: 927-930, 1977.
9. Hirsch DJ, Bia FJ, Kashgarian M, Bia MJ: Rapidly progressive glomerulonephritis during antituberculous therapy. *Am J Nephrol* 3: 7-10, 1983.
10. Murray AN, Cassidy MJ, Templecamp C: Rapidly progressive glomerulonephritis associated with rifampicin therapy for pulmonary tuberculosis. *Nephron* 46: 373-376, 1987.
11. Kohler LJ, Gohara AF, Hamilton RW, Reeves RS: Crescentic fibrillary glomerulonephritis associated with intermittent rifampin therapy for pulmonary tuberculosis. *Clin Nephrol* 42: 263-265, 1994.
12. Ogata H, Kubo M, Tamaki K, Hirakata H, Okuda S, Fujishima M: Crescentic glomerulonephritis due to rifampin treatment in a patient with pulmonary atypical mycobacteriosis. *Nephron* 78: 319-322, 1998.