

Fracaso renal agudo y afectación multivisceral por hipersensibilidad a rifampicina tratado con plasmaféresis

E. MARTIN ESCOBAR *, L. OROFINO *, L. ORTE *, J. L. STEEGMAN **, C. ZAMORA ** Y J. ORTUÑO *.

* Servicio de Nefrología. ** Servicio de Hematología. Centro Ramón y Cajal. Madrid.

RESUMEN

Se presenta un caso de hipersensibilidad por toma irregular de rifampicina en una enferma que debutó con un cuadro pseudogripal inmediato, seguido de anemia hemolítica y fracaso renal agudo, evidenciándose a su ingreso una coagulopatía de consumo y datos de afectación posiblemente inmunológica de órganos digestivos. A pesar de la gravedad inicial, la enferma evolucionó favorablemente; los datos clínicos y analíticos de hemólisis, coagulación intravascular y afectación digestiva se normalizaron durante la primera semana, después de tratamiento con heparina, plasma fresco y plasmaféresis. La oliguria persistió durante 29 días y necesitó 16 sesiones de hemodiálisis, siendo la función renal normal 2 meses después. En el estudio basal realizado se detectaron complejos inmunes circulantes en el suero de la enferma a título elevado; los niveles de C_3 se mantuvieron disminuidos durante el período sintomático, normalizándose posteriormente; un test de Coombs directo fue positivo con suero anti- C_3 a su ingreso. Se detectaron anticuerpos fijadores de complemento dependientes de rifampicina en el suero de la enferma en los días 5.º, 10.º y 30.º tras la toma de la droga. La biopsia renal mostró una necrosis tubular extensa con inmunofluorescencia negativa. El mecanismo de producción de todo el cuadro podría justificarse a través de la formación de complejos inmunes circulantes, poniendo en marcha diferentes vías patogénicas que inducen daño celular a distintos niveles.

Palabras clave: Fracaso renal agudo por rifampicina. Coagulación intravascular diseminada. Plasmaféresis.

ACUTE RENAL FAILURE AND MULTIVISCERAL INVOLVEMENT IN RIFAMPICIN INDUCED HYPERSENSITIVITY TREATED WITH PLASMAPHERESIS

SUMMARY

A 49 years old woman on intermittent Rifampicin regimen was admitted because hemolytic anemia and acute renal failure immediately after the administration of one dose of Rifampicin. When admitted she had intravascular coagulation and pancreatic and hepatic involvement. Despite she was seriously ill on arrival, she recovered completely. The clinical and biochemical data of hemolysis, intravascular coagulation and visceral involvement normalized within the first week, after treatment with heparin, fresh-frozen plasma and plasmapheresis. The patient was oliguric during 29 days and she needed 16 hemodialysis sessions. The renal function was normal two months later. Elevated titers of circulating immune complexes on the first, tenth and thirtieth days from admission were detected. The C_3 level was decreased during the symptomatic period and returned to normal the-

Recibido: 4-X-1982.
En forma definitiva: 2-XII-1982.
Aceptado: 20-XII-1982.

Correspondencia: Dr. J. Ortuño. Servicio de Nefrología. Centro Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar. Km. 9,100. Madrid-34.

reaffer. The Coomb's test demonstrates the presence of C₃ on the red blood cell surface on admission. Complement-fixing Rifampicin dependent antibodies were detected in the patient serum, 5, 10 and 30 days after the drug administration. The renal biopsy showed a broad tubular necrosis without any immunofluorescent deposits. The pathogenesis of this picture might be explained by immune complexes formation, inducing cellular injury through different ways.

Key words: Rifampicin induced acute renal failure. Disseminated intravascular coagulation. Plasmapheresis.

INTRODUCCION

Desde que BLAJCHMAN¹ en 1970 describiera el primer caso de trombocitopenia secundaria a la toma de rifampicina, han sido numerosas las comunicaciones de efectos adversos por la toma intermitente o irregular de dicha droga, habiéndose incriminado un mecanismo inmunoalérgico². Se ha descrito la existencia de un síndrome pseudogripal³, acompañado ocasionalmente de trombocitopenia^{1,4,5}, anemia hemolítica⁶ y más infrecuentemente fracaso renal agudo⁷, detectándose la presencia de anticuerpos anti-rifampicina en la membrana de los hematíes, aún en ausencia de hemólisis¹, e incluso en ausencia de síntomas⁴.

Presentamos un caso de anemia hemolítica y fracaso renal agudo secundarios a la toma irregular de rifampicina en que se asoció un cuadro de coagulopatía de consumo y evidencia de afectación multivisceral, demostrándose la existencia de anticuerpos anti-rifampicina fijados de complemento e inmunocomplejos circulantes.

EXPOSICION DEL CASO

L. P. R., mujer de 49 años de edad. Diagnosticada de tuberculosis pulmonar, había recibido 3 años antes tratamiento con rifampicina a dosis de 600 mg/día durante un año y 300 mg/día durante 6 meses más. Tres meses antes de su ingreso, tras la toma de un comprimido de 300 mg. de rifampicina, presentó sensación de malestar general que cedió en pocas horas sin precisar atención médica. Por expectoración hemoptoica ingresó en otro centro donde se indicó de nuevo tratamiento con rifampicina; con la toma del primer comprimido comenzó inmediatamente con malestar general, escalofríos, mialgias, náuseas, vómitos y dolor abdominal difuso, evidenciándose el día siguiente ictericia, oliguria y aumento de la expectoración hemoptoica; en ningún momento se constató hipotensión ni fiebre. Cinco días después fue remitida a nuestro servicio ante la persistencia de oliguria.

A su ingreso la exploración de la enferma mostraba: TA 140/90, temperatura 37° C, FC 90 latidos p.m. rítmico. Ictericia mucocutánea y hematomas en lugares de venipunción. Auscultación pulmonar con abundantes secreciones y auscultación cardiaca normal. Abdomen timpánico, con dolor en hipocondrio derecho y hepatomega-

lia a 3 cm. sin esplenomegalia. Sangraba por vagina en cuantía moderada. No existían otras lesiones cutáneas y la exploración neurológica era normal. La diuresis fue inferior a 50 ml. en las primeras 24 horas.

Analítica a su ingreso: Hb. 9,2 gr/dl., Hto. 27,9 %, leucocitos 24.600, con 84 neutrófilos y 5 cayados. Plaquetas 20.000, actividad de protrombina 68 %, tiempo de cefalina 36" (control 33"), fibrinógeno 200 mg/ml., PDF 180 µg/ml., antitrombina III 66 %, alfa-2-antiplasmina 38 % (ambas determinaciones por método amidolítico^{8,9}, con valores normales de 80 a 120 %), plasminógeno 0 %, fosfatasa ácida 13 u/l. En el frotis sanguíneo existía anisopoiquilocitosis, con policromatofilia y abundantes esquistocitos; las plaquetas eran escasas y de talla grande. Haptoglobina 14 mg/dl. Coombs directo positivo a título 1/2 con zona anti-C₃ positivo a 1/64; C₃ 40 % (normal 75 a 112 % de los valores de un pool de sueros normales); inmunocomplejos circulantes determinados por anti-C_{1q} nefelometría 65 µg/ml. equivalente de IgG agregada (normal hasta 25). El test de sensibilización de eritrocitos a rifampicina fue positivo únicamente en presencia de suero de la enferma obtenido a su ingreso y en los días 10.º y 30.º tras la aparición de los síntomas. Anticuerpos antiplaquetas negativos. Inmunoglobulinas: IgG 900 mg/dl., IgA 105 mg/dl., IgM 230 mg/dl. El resto de los estudios inmunológicos (C_{1q}, C₄, fracción B y properdina) fueron normales, así como los niveles de prostaciclina. Urea 200 mg/dl., creatinina 9,2 mg/dl., Na 138 mEq/l., K 6 mEq/l., pH 7,32, PO₂ 70 PCO₂ 34,8, bicarbonato 14,6, bilirrubina total 12,2 mg/dl., con 9,2 de directa, SGOT 128 mU/ml., SGPT 151 mU/ml., LDH 2.448 mU/ml., amilasa sérica 1.500 mU/ml (Fig. 1).

La enferma fue tratada con heparina y transfusiones de plasma fresco, precisando asimismo 16 sesiones de hemodiálisis. Los datos de coagulación intravascular se normalizaron a partir del tercer día de tratamiento, así como las transaminasas y amilasa. En el cuarto día de tratamiento, ante la persistencia de hemólisis y la presencia de complejos inmunes circulantes (CIC), se realizó plasmaféresis, que se repitió 2 días después. En el décimo día de tratamiento no existía evidencia de hemólisis y los datos inmunológicos (incluidos CIC, que eran indetectables, y complemento que fue normal) eran normales; en esta misma fecha, por persistencia de oligoanuria (15.º día) se realizó biopsia renal por lumbotomía que mostró una necrosis tubular extensa sin afectación

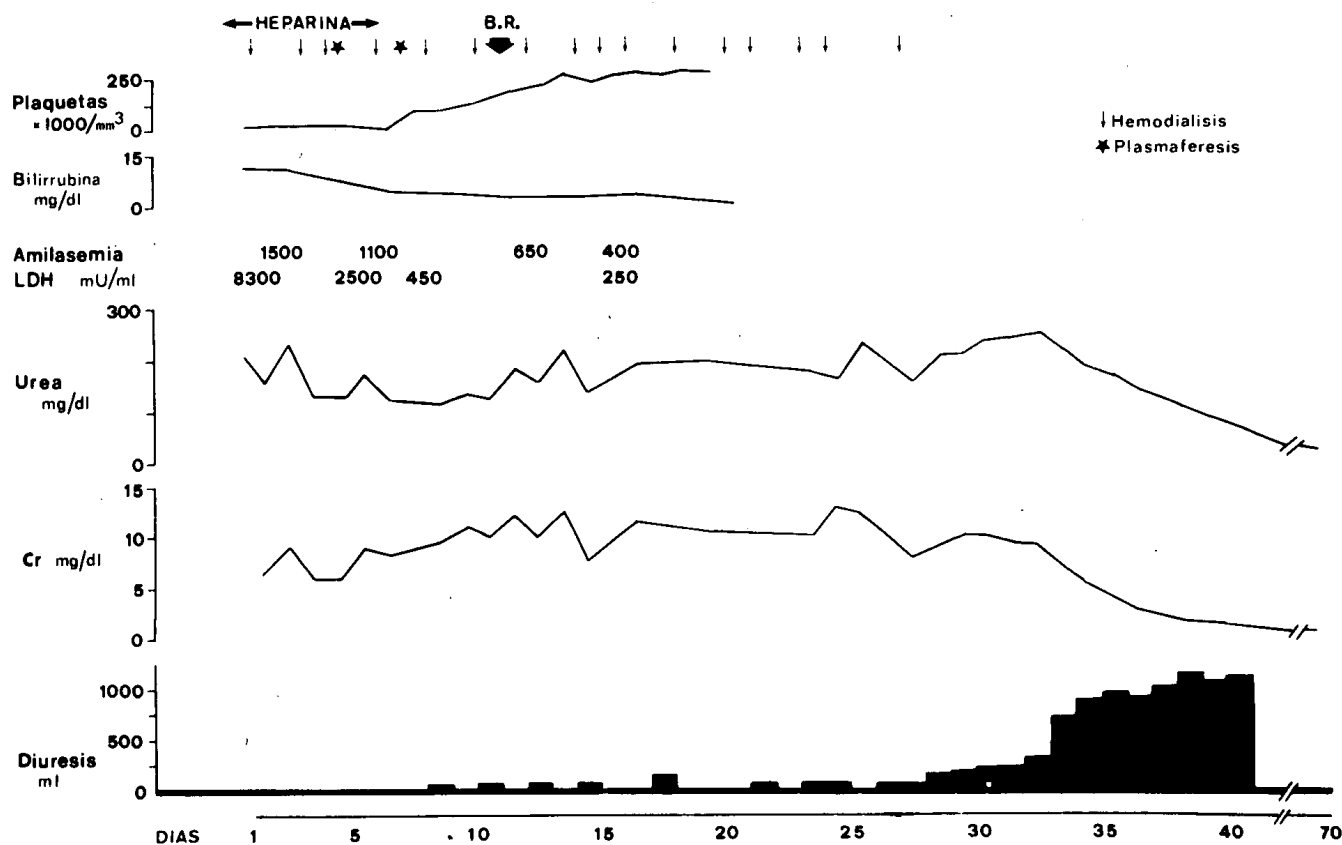


Figura 1.

glomerular ni vascular, no observándose infiltrado intersticial, con inmunofluorescencia negativa (IgG, IgA, IgM, C₃, C₄, C_{1q}, fibrinógeno y albúmina). Un frotis de aspirado medular en la misma fecha fue normal. La función renal empezó a mejorar, no precisando hemodialis a partir del 29.º día, siendo la creatinina sérica de 1,2 mg/dl. y la urea de 42 mg/dl. en el 60.º día del FRA (figura 1).

DISCUSION

A lo largo de la pasada década se ha acumulado suficiente experiencia en el uso de la rifampicina como droga de primera línea eficaz y segura en el tratamiento de la tuberculosis de cualquier localización¹⁰. Los efectos secundarios descritos más frecuentemente han sido reacciones cutáneas y trastornos gastrointestinales, incluyendo elevación transitoria de transaminasas, de muy escasa significación y que usualmente revierten sin necesidad de suspender la droga, sólo con tratamiento sintomático³. Sin embargo, existen reacciones adversas muy severas fundamente asociadas con la toma de rifampicina en régimen intermitente^{1,3,4,11-14} o en forma discontinua o irregular^{7,15-20}.

El caso que presentamos sugiere indudablemente una reacción de hipersensibilidad con aparición de un cuadro pseudogripal inmediatamente tras la toma de la droga, análoga al descrito por otros autores, y que suele iniciarse en las primeras dos horas². Había presentado un an-

tecedente previo de sintomatología general, reapareciendo el cuadro con una mayor gravedad tras la nueva toma, y con una clara relación con el intervalo libre sin tratamiento, más que con la dosis recibida, al igual que en otros casos descritos^{12,21}.

Llama la atención en nuestra enferma la aparatosidad del cuadro, con los datos ya descritos por otros autores de afectación hepática^{16,22}, anemia hemolítica con presencia de anticuerpos anti-rifampicina fijadores de complemento en la superficie de los hematíes^{1,4,6}, y fracaso renal agudo por necrosis tubular sin depósitos de inmunocomplejos^{7,11,21,23}; junto a ello, hiperamilasemia, no justificable en principio por la oliguria ya que se normalizó rápidamente a pesar de persistir la insuficiencia renal, y coagulopatía de consumo, en ausencia de hemólisis intravascular masiva.

El cuadro sistémico de la enferma podría explicarse por la presencia de CIC que, fijándose a la membrana celular, pondrían en marcha el sistema de complemento dando lugar a lisis celular en diversos órganos de la economía¹². Las alteraciones hematológicas pueden ser razonablemente explicadas por la presencia de CIC elevados que pueden actuar a través de varias vías patogénicas. Por un lado pueden provocar una CID²⁴ a través del daño endotelial²⁵, activación del factor Hageman²⁶, citólisis mediada por complemento²⁷, secreción de factor tisular por granulocitos y monocitos^{28,29} y reacción de agregación y liberación plaquetaria³⁰. La presencia de hemólisis es justificada por hemólisis inmune⁶ mediada por CIC y quizá también por el componente microangio-

pático (esquistocitos) secundario a la CID. La trombocitopenia se enmarca en el contexto de la coagulopatía de consumo, siendo improbable un componente inmunológico directo en el momento en que estudiamos a la enferma, ya que en los casos descritos de trombocitopenia secundaria a rifampicina^{1,4,5} se normalizó el recuento de plaquetas en las primeras 24 horas. Aunque la enferma presentó en su evolución algunos parámetros compatibles con el espectro nosológico «síndrome hemolítico urémico-PTT»³¹, el diagnóstico no fue apoyado por los hallazgos histológicos. Lamentablemente la determinación de prostaciclina fue hecha cuando la enferma ya había recibido plasmaféresis.

En la patogenia de la necrosis tubular secundaria a la toma intermitente de rifampicina se han invocado diferentes mecanismos:

— Hipotensión, que no se comprobó en nuestro caso ni en otros descritos previamente^{7,23}.

— Hemólisis. Si bien se ha observado necrosis tubular aguda en casos de hemólisis intravascular masiva, en nuestro caso nunca fue de tal magnitud y en muchos otros no se llegó a detectar^{7,11,16,17,23}.

— Fijación de complejos inmunes a nivel del epitelio tubular con activación del complemento y lisis celular. Únicamente se ha descrito un caso, que cursó de forma atípica, posiblemente debido a una glomerulonefritis subyacente¹⁸.

— Liberación de agentes farmacodinámicos nefrotóxicos por citólisis mediana por CIC³², que inducirían una isquemia cortical inicial, conduciendo a la necrosis tubular²³. En los casos en que se midió, se observó una elevación de la actividad de la renina plasmática^{7,23}.

En el presente caso, a pesar de la presencia de esquistocitosis en el frotis sanguíneo a su ingreso, la biopsia renal descartó una microangiopatía como causa de la insuficiencia renal.

Todas las observaciones realizadas apuntan a un mecanismo inmunoalérgico mediado por CIC en el desarrollo de las manifestaciones de hipersensibilidad a rifampicina. Sin embargo, parte de dichas manifestaciones posiblemente sean secundarias a la activación de otros sistemas mediadores (complemento, coagulación, quininas, etc.) más que a daño inmunológico directo.

El tratamiento con plasmaféresis empleadó en nuestro caso, vino motivado por la persistencia de hemólisis y la presencia de CIC. En los primeros días no se pudo realizar una biopsia renal por el estado de la enferma, pero la experiencia previa con plasmaféresis en distintos tipos de glomerulonefritis^{33,35} incluso en casos en que no se demostraron CIC³⁶, con buenos resultados, nos inclinaron a utilizar el tratamiento. Es difícil establecer una relación entre la desaparición de los CIC y la normalización de los patrones inmunológicos con el empleo de la plasmaféresis. Su realización en la fase aguda cumpliría el requisito propugnado³⁷ de emplearla precozmente.

1. BLAJCHMAN, M. A.; LOWRY, R. C.; PETTIT, J. E., y STRADLING, P.: «Rifampicin-induced Immune Thrombocytopenia». *Br. Med. J.*, 3: 34-26, 1970.
2. GIRLING, D. J.: «Adverse reactions to Rifampicin in antituberculosis regimens». *J. Antimicrob. Chemother.*, 3: 115-32, 1977.
3. AQUINAS, S. M.; ALLAN, W. G. L.; HORSFALL, P. A.; JENKINS, P. K.; WONG HUNG-YAN; GIRLING, D. J.; TALL, R., y FOX, W.: «Adverse Reactions to daily and intermittent Rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong-Kong». *Br. Med. J.*, 1: 765-71, 1972.
4. POOLE, G.; STRADLING, P., y WORLLEDGE, S.: «Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly Rifampicin». *Br. Med. J.*, 3: 343-47, 1971.
5. FERGUSON, G. C.: «Rifampicin and thrombocytopenia». *Br. Med. J.*, 3: 638, 1971.
6. SORS, CH.; SARRAZIN, A., y HOMBERG, J. C.: «Accidents hémolytiques récidivants d'origine immuno-allergique au cours d'un traitement intermittent par la Rifampicine». *Rev. Tuberc. Pneumol.*, 36: 405-16, 1972.
7. KELINKNECHT, D.; HOMBERG, J. C., y DECROIX, G.: «Acute renal failure after Rifampicin». *Lancet*, 1: 1238-39, 1972.
8. ODEGARD, O. R.: «Evaluation of an amidolytic heparin cofactor method». *Thromb. Res.*, 7: 351, 1975.
9. TEGER-NILSSON, A. C.; FRIBERGER, P., y GYZANDER, E.: «Determination of a new rapid plasmin inhibitor in human blood by means of a plasmin specific tripeptide substrate». *Scand. J. Clin. Lab. Inv.*, 37: 403-09, 1977.
10. SANDERS, W. E.: «Rifampicin (Diagnosis and Treatment: Drugs Five Years Later)». *Ann. Intern. Med.*, 85: 82-86, 1976.
11. CAMPESE, V. M.; MARZULLO, F.; SCHENA, F. P., y CORATELLI, P.: «Acute renal failure during intermittent Rifampicin therapy». *Nephron*, 10: 256-61, 1973.
12. PUJET, J. C.; HOMBERG, J. C., y DECROIX, G.: «Sensitivity to Rifampicin: Incidence, Mechanism and Prevention». *Br. Med. J.*, 2: 415-18, 1974.
13. BERUARD, M.; DUCRET, F.; LETACON, J., y ZCH, P.: «Insuffisance rénale aiguë due à la Rifampicine». *Nouv. Presse Med.*, 3: 2025, 1974.
14. DECROIX, G.; SORS, C. H., y PUJET, J. C.: «Accidents des traitements intermittents par la Rifampicine. Rôle des facteurs immunoallergiques». *Nouv. Presse Med.*, 3: 1555-57, 1974.
15. LAKSHMINARAYAN, S.; SAHN, S. A., y HUDSON, L. D.: «Massive hemolysis caused by Rifampicin». *Br. Med. J.*, 2: 282-83, 1973.
16. ROTHWELL, D. L., y RICHMOND, D. E.: «Hepatorenal failures with self initiated intermittent Rifampicin therapy». *Br. Med. J.*, 2: 481-82, 1974.
17. FLYNN, C. T.; RAINFORD, D. J., y HOPE, E.: «Acute renal failure and Rifampicin: Danger of Unsuspected Intermittent Dosage». *Br. Med. J.*, 2: 482, 1974.
18. GABOW, P. A.; LACHER, J. W., y NEFF, T. A.: «Tubulointerstitial and glomerular nephritis associated with Rifampin». *JAMA*, 235: 2517-18, 1976.
19. MAURI, J. M.; FORT, J.; BARTOLOME, J.; CAMPS, J.; CAPDEVILLA, L.; MORLANS, M.; MARTIN VEGA, C., y PIERA, L.: «Fracaso renal agudo asociado a rifampicina». *Sedyt*, 11: 45-50, 1980.
20. OTERO, A.; TEMES MONTES, X. L.; SANCHEZ GUISANDE, C.; VEGA, F.; CALVO PESTONIT, M., y TEMES RAMOS, J. L.: «Insuficiencia renal aguda secundaria al tratamiento discontinuo con rifampicina». *Rev. Clin. Esp.*, 161: 63-64, 1981.
21. NESSI, R.; BENOLDI, G. L.; REDAELLI, B., y DIFILIPPO, G.: «Acute Renal Failure after Rifampicin: a Case Report and Survey of the Literature». *Nephron*, 16: 148-59, 1976.
22. SCHEUER, P. J.; SUMMERFIELD, J. A.; LAL, S., y SHERLOCK, S.: «Rifampicin hepatitis». *Lancet*, 1: 421-25, 1974.
23. DECROIX, G.; PUJET, J. C.; HOMBERG, J. C.; FELDMAN, A., y KLEINKNECHT, D.: «Insuffisance rénale aiguë due à la Rifampicine». *Nouv. Presse Med.*, 2: 2093-95, 1973.
24. MERSKEY, C.: «The Defibrination Syndrome: Clinical Features and Laboratory Diagnosis». *Br. J. Haematol.*, 13: 528, 1967.
25. REMUZZI, G.; MARCHESI, D.; MISLANI, R.; MECCA, G.; GAETANO, G., y DONATI, M. B.: «Familial deficiency of a plasma factor stimulating vascular prostacyclin activity». *Thromb. Res.*, 16: 517-25, 1979.
26. MCKAY, D. G.: «Participation of components of the blood coagulation system in the inflammatory response». *Am. J. Pathol.*, 67: 181-210, 1972.
27. COTZE, O., y MULLER-EBERHARD, H.: «The C₃ Activation System: an Alternate Pathway of Complement Activation». *J. Exp. Med.*, (Suppl), 134: 90-108, 1971.
28. NIEMETZ, J.: «Procoagulant activity of leukocytes». *Am. N. Y. Acad. Sci.*, 283: 208, 1977.
29. ROTHBERGER, H.; ZIMMERMAN, T. S.; SPIEGLEBERG, H. L., y VAUGHAN, J. H.: «Leucocyte Procoagulant Activity. Enhancement of Production In Vitro by IgG and Antigen-Antibody Complexes». *J. Clin. Invest.*, 59: 549-57, 1977.
30. MUELLER-ECKHARDT, CH., y LUSCHER, E. F.: «Immune reac-

- tions of human blood platelets». *Thromb. Diath. Haemost.*, 20: 155-336, 1968.
31. RIDOLFI, R. L., y BELL, W. R.: «Thrombotic thrombocytopenic Purpura». *Medicine* (Baltimore), 60: 413-28, 1981.
 32. MANASIA, M., y PAUL, G. H.: «Insuffisances rénales aiguës dues à la Rifampicine». *Nouv. Presse Med.*, 4: 1212, 1975.
 33. VERRIER JONES, J.; COMMUNIG, R. H.; BACON, P. A.; EVERS, J.; FRASER, I. D.; BOTHAMLEY, J.; TRIBE, C. R.; DAVIS, P., y HUGHES, R. V.: «Evidence for a Therapeutic Effect of Plasmapheresis in Patients with Systemic Lupus Erythematosus». *Quart. J. Med.*, 48, 555-76, 1979.
 34. WARREN, S. E.; MITAS, J. A.; GOLBUS, S. M.; SWERDLIN, A. R.; COHEN, I. M., y CROIN, R. E.: «Recovery From Rapidly Progressive Glomerulonephritis. Improvement After Plasmapheresis and Immunosuppression». *Arch. Intern. Med.*, 141, 175-80, 1981.
 35. MONTOLIU, J.; BERGADA, E.; ARRIZABALAGA, P., y REVERT, L.: «Acute Renal Failure in Dense Deposit Disease: Recovery After Plasmapheresis». *Br. Med. J.*, 284, 940, 1982.
 36. PRAGA, M.; MIJARES, R.; ELOSEGUI, A.; DE LOS MOZOS, J.; OCHOA DE OLZA, M.; CORTABITARTE, N., y LOPEZ DE NOVALES, E.: «Glomerulonephritis rápidamente progresiva tratada con plasmaféresis». *Med. Clin.*, 77, 33-36, 1981.
 37. BONOMINI, V.; VANGELISTA, A.; STEFONI, S.; FRASCA, G., y NANNI COSTA, A.: «Effect of Plasma Exchange and Thoracic Duct Drainage on Immunological Status in Glomerulonephritis». *Proc. Eur. Dial. Transpl. Assoc.*, 18, 736-42, 1981.