



CASOS CLINICOS

Nefritis intersticial aguda por ciprofloxacino. Descripción de un caso y revisión de la literatura

S. Herranz, J. Almirall, C. Carod y X. Andreu*

Unidad de Nefrología y Servicio de Anatomía Patológica*. Consorci Hospitalari Parc Taulí. Sabadell.

RESUMEN

Presentamos el caso de una nefritis intersticial aguda por ciprofloxacino, en el que el diagnóstico se vio dificultado por la existencia previa de una insuficiencia renal aguda secundaria a neumonía por legionella.

Describimos la excepcionalidad de esta asociación (nefritis intersticial por ciprofloxacino) así como las dificultades que presentó su diagnóstico, dada la situación de anuria prolongada que presentaba el paciente. Asimismo se realiza una revisión de la literatura comentando los 26 casos publicados hasta la actualidad (Medline 1992-junio 1997). Creemos interesante conocer la existencia de esta posibilidad dada la enorme utilización de este fármaco en nuestro medio.

Palabras clave: **Nefritis intersticial. Legionella. Ciprofloxacino.**

INTERSTITIAL NEPHRITIS INDUCED BY CIPROFLOXACIN

SUMMARY

We report a patient with acute interstitial nephritis induced by ciprofloxacin. Diagnosis was made difficult in this case because of a previous episode of acute renal failure secondary to legionella pneumonia.

We describe this rare association (interstitial nephritis and ciprofloxacin), as well as the difficult diagnosis given the prolonged anuria of the patient. We carried out a bibliographic search in Medline (1992-1997) and comment on the 26 cases published up to now. This association has to be considered because of the frequent use of this antibiotic.

Key words: **Interstitial nephritis. Legionella. Cyprofloxacin.**

Recibido: 16-III-98.
En versión definitiva: 31-VII-98.
Aceptado: 31-VII-98.

Correspondencia: Dr. Jaume Almirall.
Unitat de Nefrología.
Consorci Hospitalari Parc Taulí.
08208 Sabadell.
AC 196.

INTRODUCCION

El ciprofloxacino es un agente antibacteriano perteneciente al grupo de las quinolonas, de amplia utilización en la práctica clínica. Sus efectos adversos son poco frecuentes y básicamente se asocia a trastornos gastrointestinales y alteraciones del SNC^{1,2}. Excepcionalmente, se ha descrito algún caso de insuficiencia renal, secundaria a nefritis intersticial aguda (NIA) por dicho fármaco. La NIA es un cuadro clínico-patológico relativamente infrecuente y cuyo diagnóstico requiere la realización de una biopsia renal. Presentamos un caso de NIA por ciprofloxacino, confirmado por biopsia renal y una revisión de la literatura sobre los casos publicados hasta la actualidad. Comentamos las dificultades que se presentaron en nuestro caso y las implicaciones terapéuticas que ello comportó.

CASO CLINICO

Paciente varón de 54 años, con antecedentes de bypass coronario hacía 15 años, que ingresa en nuestro hospital por una neumonía adquirida en la comunidad. A las 24 horas de tratamiento antibiótico con cefuroxima requirió ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria e inestabilidad hemodinámica, precisando intubación orotraqueal y administración de drogas presoras, ampliándose la cobertura antibiótica con cefotaxima y eritromicina. A las pocas horas presentó oliguria y posterior anuria requiriendo instaurar tratamiento con hemodiafiltración continua. El resto de la biología era normal excepto por una discreta alteración del funcionalismo hepático con bilirrubina total de 4,3 mg/dl (directa 2,9) GOT 83, GPT 54, gamma GT 40, y fosfatasas alcalinas 127. Con la confirmación de neumonía por legionella y dada la gravedad de la misma, se añadió al tratamiento rifampicina. Tras la estabilización clínica con normalización de la tensión arterial, se pudo prescindir de las drogas presoras, aunque persistió la anuria, por lo que se continuó tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. La biología hepática se normalizó, siendo la bilirrubina de 0,8 mg/dl a los 5 días el ingreso.

A los 15 días del ingreso, inició síndrome febril con secreciones pulmonares purulentas, realizándose Barlett e iniciándose cobertura con ciprofloxacino (200 mg/12 horas EV). A las 48 horas apareció rash cutáneo, fiebre y eosinofilia. No se evidenció nueva alteración de la biología hepática. Con la orientación de alergia medicamentosa se retiró el ciprofloxacino (tras haber administrado 3 dosis), por ser el último fármaco introducido y se cambió por

piperacilina y tazobactam evolucionando favorablemente. El cultivo del Barlett fue negativo.

A los 30 días de anuria, inicialmente atribuida a necrosis tubular aguda (NTA) y cuando desde hacía 15 días se habían corregido todos los factores desencadenantes, se realizó biopsia renal con finalidad pronóstica y diagnóstica (ante la sospecha de algún otro factor sobreañadido a la NTA). Esta exploración mostró unos glomérulos sin alteraciones significativas. El intersticio mostraba un severo compromiso inflamatorio de tipo mixto con presencia de leucocitos polimorfonucleares y abundantes eosinófilos de distribución difusa junto con signos de necrosis tubular moderada (fig. 1). El examen mediante la técnica de inmunofluorescencia fue negativa.

Ante el diagnóstico de nefritis intersticial aguda de etiología inmunoalérgica se realizó tratamiento con corticoides EV a dosis de 1 mg/kg de peso día, entrando en fase poliúrica a los 3 días del tratamiento, con rápida normalización de la función renal. A las 2 semanas la creatinina era de 1 mg/dl y la urea de 48 mg/dl.

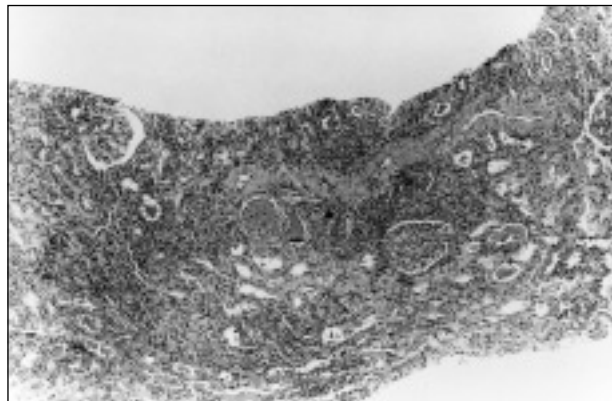


Fig. 1.—Biopsia renal percutánea. Glomérulos sin alteraciones significativas. Intersticio con severo compromiso inflamatorio de tipo mixto con presencia de leucocitos polimorfonucleares y abundantes eosinófilos de distribución difusa. Signos de necrosis tubular moderada (HE, aumento original x 20).

DISCUSION

La NIA es una entidad clínico-patológica poco frecuente. Se estima una incidencia del 8-14%, según series, en los pacientes biopsiados por IRA de causa no aclarada³. La etiología de la NIA está íntimamente relacionada con el uso de fármacos, especialmente antibióticos y AINES, y también en el contexto de procesos infecciosos. Con menos frecuen-

cia se han visto formas criptogénicas o asociadas a enfermedades sistémicas o neoproliferativas.

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas; el rash cutáneo, la eosinofilia y eosinofilia son hallazgos inconstantes, pero cuando están presentes apoyan el diagnóstico de NIA. El diagnóstico definitivo requiere el estudio histológico renal, mostrando característicamente un infiltrado intersticial formado por células mononucleares y eosinófilos.

El ciprofloxacino es un antibiótico muy utilizado en la práctica clínica habitual, como tratamiento de diversas infecciones, habiéndose descrito algunas reacciones adversas secundarias a su uso^{1,2}, principalmente en forma de alteraciones digestivas, hepáticas y del SNC. La aparición de NIA en relación con ciprofloxacino es bastante excepcional. Revisando la literatura, Medline años 1992-diciembre 1997, hemos hallado 32 casos de fracaso renal agudo^{1,2,4-12} atribuidos a ciprofloxacino, en los que tan sólo 9 casos tuvieron confirmación diagnóstica mediante biopsia renal (dos presentaban además vasculitis renal necrotizante).

La mayoría de ellos padecían una infección respiratoria o urinaria, siendo la duración de la terapia con ciprofloxacino de 1 a 30 días. La dosis recibida varió de 250 mg a 21 g (dosis única en un paciente que realizó un intento de autólisis). Las manifestaciones clínicas más frecuentemente descritas fueron artromialgias, fiebre y rash cutáneo. Analíticamente se detectó eosinofilia en el 31% de los pacientes y sólo en el 25% se objetivaron alteraciones en el sto. orina (eosinofilia, hematuria...). La alteración de la función renal fue también muy variable, con cifras de creatinina que oscilaron entre 2,1 mg/dl y 16,8 mg/dl, presentando oligoanuria el 19% de ellos, a pesar de lo cual únicamente uno de ellos requirió tratamiento sustitutivo con hemodiálisis. Únicamente se trataron con corticoides aquellos pacientes en que se confirmó la NIA por biopsia (tabla I), excepto uno.

Tabla I. Características de los casos descritos

Casos	32	%
Dosis de ciprofloxacino	250 mg-21 g	
Duración del tratamiento	1-30 días	
Clínica	Artromialgias	11%
	fiebre	35%
	rash	19%
Función renal	Creatinina 2,1-16,8 mg/dl	
Eosinofilia	10/32	31%
Alt. sedimento de orina	8/32	25%
Oligoanuria	6/32	19%
Biopsia renal	9/32	28%
Corticoides	8/32	25%
Recuperación	30/32	94%
Otros fármacos	11/32	34%

Existen otras posibilidades que deben considerarse en el diagnóstico diferencial como son la existencia de nefritis intersticial por la propia legionella, en estos casos la descripción del infiltrado intersticial incluye linfocitos, células plasmáticas, macrófagos y ocasionalmente neutrófilos (no eosinófilos). También es importante considerar el papel de la rifampicina como responsable del proceso. Ciertamente la rifampicina puede dar lugar a insuficiencia renal aguda. No obstante, los casos publicados en general se han relacionado durante las administraciones intermitentes del fármaco (generalmente en pacientes con mal cumplimiento del tratamiento tuberculostático). Precisamente en estos casos las manifestaciones sistémicas de afectación de tipo «alérgico» (eosinofilia, rash cutáneo...), aunque posibles, son muy inconstantes. El fracaso renal agudo acostumbra a ocurrir al reintroducir el tratamiento con rifampicina, siendo muy frecuentes las manifestaciones de tipo gastrointestinal, anemia hemolítica o la trombocitopenia.

En los casos en que existe información histológica, la biopsia renal revela una nefritis intersticial aguda muy atípica, con mucha lesión tubular focal, siendo casi la regla un caso infiltrado inflamatorio intersticial. Por este motivo algunos autores han sugerido que en general se trata de cuadros debidos más a un efecto tóxico que a un proceso de tipo inmunoalérgico.

Estos precedentes y la coincidencia en el tiempo entre la administración de la ciprofloxacina y los fenómenos descritos nos llevan a considerar a este fármaco como el responsable del proceso.

Nuestro paciente presentó una NTA en el contexto de una neumonía grave por legionella pneumófila, que cursó con gran inestabilidad hemodinámica inicial. La persistencia del fracaso renal, a pesar de la estabilización hemodinámica y del correcto tratamiento etiológico, junto a la aparición de un rash cutáneo, fiebre y eosinofilia a las 48 horas de iniciado el tratamiento con ciprofloxacino, hizo sospechar la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad, con afectación intersticial renal, que justificara la persistencia de la insuficiencia renal aguda inicial. Tras la confirmación diagnóstica por biopsia renal, se decidió iniciar terapéutica corticoidea presentando una excelente evolución clínico-biológica.

Con la descripción de este caso queremos remarcar dos aspectos prácticos: por un lado una reacción adversa en forma de NIA por un fármaco de amplia utilización como es el ciprofloxacino, y en segundo lugar el papel que tiene la biopsia renal en casos de IRA por NTA, cuando esta situación se prolonga en el tiempo de manera injustificada, una vez resueltos los desencadenantes iniciales (más de 4-6 semanas), ya que puede tener connotaciones de tipo

pronóstico de la NTA, o bien de diagnóstico de otros procesos sobreañadidos y tal vez no sospechados, que pudieran derivar en cambios terapéuticos.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT: Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 12: 271-273, 1992.
2. William K, Lo MD, Kenneth V y cols.: Ciprofloxacin-induced nephrotoxicity in patients with cancer. *Arch Intern Med* 153: 1258-62, 1993.
3. Cameron S, Davison AM, Grünfeld SP, Kerr D, Ritz E: Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford Medical Publications. 1084-1098. Oxford, 1992.
4. Ortiz A, Plaza JJ, Egido J: Ciprofloxacin-associated tubulointerstitial with linear tubular basement membrane deposits. *Nephron* 60: 248, 1992.
5. Rosado LJ, Siskind MS, Copeland JG: Acute interstitial nephritis in a cardiac transplant recipient receiving ciprofloxacin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1364, 1994.
6. Bourge RC: Invited letter concerning: acute interstitial nephritis in a cardiac transplant recipient receiving ciprofloxacin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 107: 1364-65, 1994.
7. Shih DJ, Korbet SM, Rydel JJ, Schwartz MM: Renal vasculitis associated with ciprofloxacin. *Am J Kid Dis* 26: 516-519, 1995.
8. Lien Y, Hansen R, Kern WF, Bangert J y cols.: Ciprofloxacin-induced granulomatous interstitial nephritis and localized elastolysis. *Am J Kid Dis* 22: 598-602, 1993.
9. Connor JP, Curry JM, Selby TL, Perlmutter AD: Acute renal failure secondary to ciprofloxacin use. *The Journal of Urology* 151: 975-6, 1994.
10. Yew WW, Chau CH, Wong PC, Choi HY: Ciprofloxacin-induced renal dysfunction in patients with mycobacterial lung infections. *Tuber Lung Dis* 76: 173-5, 1995.
11. Lucena MI, Márquez M, Velasco JL, Andrade RJ: Acute renal failure attributable to ciprofloxacin in a patient with Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Arch Intern Med* 15: 114, 1995.
12. Hadimeri y cols.: Allergic nephropathy associated with norfloxacin and ciprofloxacin therapy. *Scand J Urol Nephrol* 31: 481-5, 1997.