

## ANTIBIOTERAPIA E INSUFICIENCIA RENAL AGUDA ¿CAUSA O CONSECUENCIA?

Dra. Leticia Esther Royo Trallero / Dra. Anyuli Gracia Gutiérrez / Dra. M<sup>a</sup> Jesús Bruscas Alijarde / Dra. Patricia Al Cheikh Felices  
Servicio de Medicina Interna. Hospital General de la Defensa. Zaragoza

### RESUMEN

El diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda o subaguda es complejo, por la multitud de patologías a descartar. La nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) se asocia analíticamente a un fracaso renal agudo junto con eosinofilia (y eosinofilia en un porcentaje de pacientes), clínicamente puede correlacionarse con síndrome febril y datos de hipersensibilidad sistémica (rash maculopapular y artralgias). Entre sus causas encontramos reacciones de hipersensibilidad mediadas por fármacos (70%), enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), infecciones (15%), neoplasias malignas y formas idiopáticas (10%). La biopsia renal continúa siendo la única herramienta diagnóstica confirmatoria. Por este motivo, su verdadera incidencia se encuentra subestimada, ya que se trata de pacientes de edad avanzada en los que se prefiere optar por un tratamiento empírico. La retirada precoz del fármaco sospechoso continúa siendo la piedra angular del tratamiento. Si a estas importantes limitaciones añadimos una lista de fármacos potencialmente responsables en constante crecimiento, nos encontramos ante una entidad realmente desafiante.

### PALABRA CLAVE

insuficiencia renal aguda, eritrodermia maculopapular, terapia de reemplazo renal, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, polifarmacia

### ABSTRACT

The differential diagnosis of acute or subacute renal failure is complex, due to the multitude of pathologies to be ruled out. Acute tubulointerstitial nephritis (NTIA) is clinically associated with acute renal failure along with systemic hypersensitivity data (maculopapular rash, arthralgia and eosinophilia). Among its causes we find drug-mediated hypersensitivity reactions (70%), autoimmune diseases (systemic lupus erythematosus), infections (15%), malignant neoplasms and idiopathic forms (10%). Renal biopsy remains the only reliable diagnostic tool. For this reason, its true incidence is underestimated, since these are elderly patients in which it is preferred to opt for empirical treatment. The early withdrawal of the suspected drug remains the cornerstone of the treatment. If we add to these important limitations a list of potentially responsible drugs in constant growth, we find a really challenging entity.

### PALABRA CLAVE

acute renal failure, maculopapular erythroderma, renal replacement therapy, Drug hypersensitivity syndrome, polypharmacy

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, la cronicidad ligada al envejecimiento poblacional supone un problema de gran importancia con un enfoque multifactorial (económico, social, comorbilidad clínica...). Por este motivo, los pacientes mayores de 60 años pueden presentar un extenso abanico de patologías. La nefritis tubulointersticial aguda es una patología en auge de forma global en la población, de especial predilección por este grupo etario<sup>1</sup>. Presentamos el caso clínico de un paciente que refleja la realidad del día a día en un servicio de Medicina Interna en el que se obtuvo un diagnóstico final con una baja sospecha clínica inicial. Por todo ello, realizamos una breve revisión de esta entidad clínica a propósito de este caso.

## CASO CLÍNICO

Varón de 77 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes médicos de hipertensión arterial (HTA), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e hiperplasia benigna de próstata (HBP). En tratamiento habitual con Doxazosina, Amlodipino y Bromuro de Ipratropio inhalado. Ex enolismo crónico. Portador de prótesis total de cadera derecha con recambio total en los últimos dos meses por osteolisis de ésta. En dicho episodio clínico, presenta infección de prótesis por *Pseudomona aeruginosa* por lo que precisa desbridamiento quirúrgico y tratamiento antibiótico con Ciprofloxacino y Rifampicina. Además, asoció episodio de insuficiencia renal aguda oligoanúrica (urea 198 mg/dl, creatinina 5 mg/dl CKD EPI 9 ml/min; K 7 mEq/L) que precisó hemodiálisis urgente temporal. Al alta hospitalaria su función renal no llegó a recuperarse a su nivel basal (urea 174 mg/dl, creatinina 3,78 mg/dl, CKD EPI 14,48 ml/min). Al mes de dicho evento clínico, presenta trombosis venosa profunda (TVP) poplítea izquierda, celulitis acompañante y reagudización de su insuficiencia renal crónica resuelta tras expansión de volumen, recuperando su función renal basal. Ante la celulitis que presenta a nivel de extremidad inferior derecha se comienza tratamiento con Amoxicilina clavulánico vía oral. Tras los primeros quince días posteriores el alta hospitalaria, ingresa en Medicina Interna por lesiones purpúricas en tórax, antebrazos y piernas que alternan con zonas

de rash maculopapuloso. Dichas lesiones respetaban palmas y plantas de manos y pies. En la exploración física, el paciente se encontraba afebril, sin quebrantamiento del estado general, destacando una esplenomegalia de 2 traveses de dedo, hematuria macroscópica y edemas con fovea bilaterales hasta ambas rodillas. Las pruebas complementarias fueron las siguientes: una analítica sanguínea general que mostró empeoramiento de los niveles de urea y creatinina (201 mg/dl y 4,6 mg/dl, respectivamente) sin respuesta a expansión de volumen, anemia normocítica (Hb 8.7 g/dl; VCM 92 fL), eosinofilia (7.9%), serie blanca y plaquetas sin alteraciones. En el sedimento urinario se observó eosinofluria (3%) y proteinuria 0.7 g/dl. Se prosiguió dicho estudio con autoinmunidad, complemento (fracciones C3 y C4), factor reumatoide (FR), anticuerpos antiestreptolisina (ASLO), Coombs directo y frotis de sangre periférica, todos ellos sin alteraciones destacables. Finalmente, el estudio se completó con serologías del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lúes, Parvovirus B19, virus de hepatitis B y C (VHB, VHC) todas ellas negativas.

Respecto a pruebas de imagen, una ecografía abdominal mostró hipertensión portal, cirrosis hepática e hiperesplenismo (17,2 cm) sin objetivar alteraciones a nivel renal, vesical ni ureteral. Dados los hallazgos ecográficos, decidió realizarse una gastroscopia, en la que no se hallaron varices esofágicas, gástricas ni otros datos de interés.

Clínicamente, el paciente inició hematuria macroscópica precisándose sondaje vesical y suspensión de heparina de bajo peso molecular. Pese a conservar una diuresis espontánea normal, la función renal empeoró progresivamente sobre su enfermedad renal crónica (ERC) previa (cifras pico: urea 242 mg/dl, creatinina 8,07 mg/dl, CKD EPI 5.76 ml/min) por lo que se decidió solicitar valoración por Nefrología, programándose para biopsia renal informada preliminarmente como nefritis tubulointersticial aguda.

Además, se administraron bolos de Metilprednisolona intravenosos disminuyendo la eosinofilia pero sin recuperación de función renal eficaz, por lo que se inició terapia sustitutiva con hemodiálisis. Posteriormente, el paciente se mantuvo afebril, con buen estado general, diuresis abundante espontánea con desapari-

# Notas Clínicas

ción de la hematuria macroscópica, por lo que pudo reiniciarse la terapia anticoagulante para la TVP que presentaba. Al alta hospitalaria, el paciente precisó de terapia sustitutiva renal mediante un programa regular de hemodiálisis hospitalaria y seguimiento periódico por Nefrología. El informe final de la biopsia renal confirmó el diagnóstico inicial de nefritis tubulointersticial aguda de origen inmunoalérgico, con estudio negativo de inmunofluorescencia.

Finalmente, se determinó como causa principal de esta patología a un origen farmacológico (uso de antibioterapia prolongada como sospecha principal) ante la ausencia de datos objetivos que apoyasen otras posibilidades diagnósticas.

## DISCUSIÓN

Ante el cuadro clínico del paciente fue necesario establecer un amplio diagnóstico diferencial, contemplando diversas opciones diagnósticas como las enfermedades autoinmunes sistémicas (lupus eritematoso sistémico (LES), vasculitis, síndrome antifosfolípido); enfermedades infecciosas o enfermedades de causa renal primaria. La autoinmunidad no puso de manifiesto la presencia de autoanticuerpos positivos ni de criterios clínicos que pudieran apoyar un diagnóstico concreto hacia una enfermedad autoinmune primaria. No obstante, esto no excluye su participación como vasculitis renal o glomerulonefritis secundaria a la toma de fármacos o incluso a la presencia de cuadro infeccioso, por lo que no se descartó totalmente como causa intercurrente hasta el proceso diagnóstico final. Acerca del síndrome antifosfolípido, a pesar de la TVP descrita, no se cumplieron criterios diagnósticos clínicos ni de laboratorio (estos últimos hallados más tardíamente).

En pacientes mayores de 60 años con insuficiencia renal de origen desconocido debemos excluir la presencia de enfermedad renal ateroembólica ya que también se caracteriza por insuficiencia renal aguda o subaguda, eosinofilia y lesiones cutáneas.

La biopsia renal continúa siendo la única herramienta diagnóstica confirmatoria para su diagnóstico diferencial (15-27% de pacientes)<sup>2-4</sup>. Por otro lado, las nefritis tubulointers-

ticiales agudas (NTIA) siguen un patrón común que puede ser inducido por enfermedades autoinmunes (sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico), infecciones (15%), neoplasias malignas, formas idiopáticas (10%) ó reacciones de hipersensibilidad mediadas por fármacos. Estos últimos son responsables de más del 70% de los casos<sup>3</sup>. Actualmente, prácticamente cualquier fármaco causaría la aparición de este cuadro clínico; si bien los mayores responsables son antibióticos, inhibidores de la bomba de protones (IBP) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). La insuficiencia renal asociada puede ser paucisintomática o aguda y grave, requiriendo diálisis hasta un 40% de los casos. El rash maculopapular, las artralgias y la eosinofilia son poco frecuentes (22, 45 y 35% respectivamente) pero cuando aparecen son muy orientativos, comúnmente se les ha considerado como la tríada clásica de la nefropatía intersticial aguda<sup>5</sup>.

La mayor parte de las recomendaciones terapéuticas están basadas en estudios observacionales retrospectivos y en opiniones de expertos<sup>2,3</sup>. La retirada precoz del fármaco causante es la piedra angular del tratamiento de las NTIA. Sin embargo, esta medida no siempre supone la recuperación completa del daño renal; hasta el 45% de pacientes mantienen ERC como secuela, precisando el 7-10% de tratamiento sustitutivo crónico<sup>7,8</sup> tal y como sucedió en nuestro paciente. Algunos estudios sugieren que el uso de esteroides aceleraría la recuperación renal aunque no todos los estudios están de acuerdo con ello<sup>7-9</sup>.

## CONCLUSIONES

La posibilidad de una NTIA debe ser considerada en todo paciente con deterioro de función renal de curso agudo o subagudo sin una clara etiología, y en particular, en pacientes polimedicados. Sin embargo, a pesar de que los fármacos son su principal etiología (hasta el 70% de los casos), deben descartarse otros procesos patológicos sistémicos o infecciosos. En el caso de NTIA secundarias a fármacos, su precoz identificación e interrupción es esencial en el tratamiento. Sin embargo, esto puede resultar problemático en pacientes polimedicados. La biopsia renal es la única prueba diagnóstica confirmatoria de esta patología.

# Notas Clínicas

## BIBLIOGRAFÍA

1. Goicoechea M, Rivera F, López Gómez JM. Increased prevalence por acute tubulointerstitial nephritis. Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 28 (2013), pp. 112-115.
2. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis - A reappraisal and update. *Clin Nephrol*, 82 (2014), pp. 149-162.
3. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the etiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*, 30 (2015), pp. 1472-1479.
4. Gonzalez E. Capítulo 4: Nefropatías intersticiales. *Nefrología al día*. Sociedad Española de Nefrología; 2012. Pags 81-96.
5. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*, 19 (2004), pp. 8-11.
6. Muriithi A. K, Leung N, Valeri A.M, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*, 87 (2015), pp. 458-464.
7. Geevasinga N, Coleman P.L, Webster A.C, Roger S.D. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 4 (2006), pp. 597-604.
8. Fernandez Juarez G, Perez J.V, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*, 13 (2018), pp. 1851-1858 .
9. Muriithi A.K, Leung N, Valeri A.M, Cornell L.D, Sethi S, Fidler M.E. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis*, 64 (2014), pp. 558-566.