

Daño renal agudo secundario a nefritis tubulointersticial aguda por uso de medicamentos. Caso clínico

Acute renal damage secondary to acute tubulointerstitial nephritis drug use. Case report

Niki Oikonomopoulou^a, Ana Belén Martínez López^a, Javier Urbano Villaescusa^a,
María del Carmen Molina Molina^b, Laura Butragueño Laiseca^a,
Daniel Barraca Nuñez^a, Olalla Álvarez Blanco^a

^aServicio de Nefrología Infantil y de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid. España

^bServicio de Pediatría. Hospital Universitario del Sureste, Madrid. España

Recibido el 12 de octubre de 2016; aceptado el 27 de abril de 2017

Resumen

Introducción: La nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) es infrecuente en la edad pediátrica. Se caracteriza por la infiltración del parénquima renal por células mononucleares y/o polinucleares con afectación secundaria de los túbulos sin lesión glomerular, y puede ser producida por infecciones, enfermedades inmunológicas, fármacos, o ser de origen idiopático. **Objetivo:** Describir un caso de NTIA secundario a antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en un lactante, con énfasis en esta asociación para ser considerada por los pediatras. **Caso clínico:** Lactante de 10 meses, sin antecedentes previos, trasladada a nuestro hospital por daño renal agudo estadio 3, clasificación KDIGO 2012. Los tres días previos recibió tratamiento con amoxicilina e ibuprofeno por otitis media aguda. En la exploración física destacaba leve edema palpebral con presión arterial normal. En la orina presentaba proteinuria no nefrótica con componente tubular, microhematuria y leucocituria. La ecografía renal no mostraba alteraciones. Ante la sospecha de NTIA se cambió el antibiótico a cefotaxima intravenosa y se suspendió el ibuprofeno realizándose manejo conservador del daño renal agudo. Presentó aumento de la creatinina (4.14 mg/dL) y eosinofilia, siendo el estudio inmunológico negativo. Se trató con metilprednisolona, con normalización de la función renal. **Conclusión:** La NTIA se puede producir por cualquier medicamento mediante una reacción inmunológica idiosincrásica. Entre los medicamentos responsables se identifican fármacos de uso frecuente en la edad pediátrica, como los AINEs, por lo que se necesita una alta sospecha diagnóstica por parte de los pediatras.

Palabras clave:

Nefritis tubulointersticial aguda, lactante, antiinflamatorios no esteroideos, antibióticos

Abstract

Introduction: Acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) is a rare entity in the pediatric age. It is defined by the infiltration of the renal parenchyma by mononuclear and/or polynuclear cells with secondary involvement of the tubules, without glomerular injury. It can be triggered by infections or immunological diseases, drugs like NSAIDs or be of idiopathic origin. **Objective:** To raise awareness among pediatricians about the prescription of NSAIDs, especially to patients of less than a year old, since they can provoke renal damage. **Case report:** A ten month old child, with no nephrological antecedents of interest, was transferred to our hospital due to acute renal failure stage 3 KDIGO 2012. The three previous days received treatment with amoxicillin and ibuprofen for acute otitis media. Physical examination revealed mild eyelid edema with normal blood pressure. In the urine analysis, there were non-nephrotic proteinuria with tubular component, microhematuria and leukocyturia. Renal ultrasound showed no abnormalities. ATIN was suspected and so the antibiotic was changed to intravenous cefotaxime and ibuprofen was discontinued, opting for conservative management of acute renal damage. There was an increase in the number of creatinine up to 4.14 mg/dL and eosinophilia, with the immunological study being negative. Treatment with methylprednisolone was initiated, achieving normalization of renal function. **Discussion:** NTIA can be produced by any medication through an idiosyncratic immune reaction. Among the responsible drugs, there are ones commonly used in the pediatric age, such as NSAIDs. Therefore, the pediatricians should pay special attention during prescriptions and have a high diagnostic suspicion of this disease.

Keywords:

Acute tubulointerstitial nephritis, infant, Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics

Introducción

La nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) es una entidad infrecuente o subdiagnosticada en la edad pediátrica, aunque en estudios recientes se ha registrado una incidencia de 3-7%¹. En la edad adulta puede llegar a presentar una incidencia del 24%². Se define a nivel histológico por la infiltración del parénquima renal por células predominantemente mononucleares con afectación secundaria de los túbulos y ausencia o mínima lesión glomerular³. Dicha entidad fue descrita por primera vez por Councilman en 1898⁴.

La etiología de la NTIA es muy diversa. Se puede producir por infecciones, tanto virales como bacterianas, medicamentos, enfermedades inmunológicas o ser de origen idiopático³. Actualmente la causa más frecuente son los fármacos, destacando entre ellos los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroidales (AINE), de uso extendido en la edad pediátrica^{3,5}.

Ante el diagnóstico o la sospecha diagnóstica de NTIA, el primer paso del tratamiento es la retirada del fármaco responsable lo antes posible. El uso de corticoides ha sido muy controvertido, existiendo evidencia reciente que respalda su uso⁶.

El pronóstico suele ser bueno, aunque un porcentaje de estos niños desarrollará daño renal crónico (DRC). En el estudio descriptivo realizado por Nikoliv⁷, todos los pacientes recuperaron una función renal normal. Sin embargo, en otro estudio realizado por Schwarz et al.⁸, la NTIA producida por medicamentos provocó DRC en el 36% de los pacientes. En el mismo estudio se definieron como marcadores de mal pronóstico el uso prolongado del medicamento responsable,

el uso de AINEs y la sintomatología no aguda. Respecto a los hallazgos histológicos se consideraron de mal pronóstico la atrofia tubular, el granuloma intersticial y la marcada infiltración celular del parénquima renal. Clínicamente, no es posible distinguir los pacientes que desarrollarán DRC, por lo que es imprescindible el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes. La necesidad de seguimiento es incluso mayor para los pacientes pediátricos.

El objetivo del presente manuscrito fue describir un caso de NTIA secundario a antiinflamatorios no esteroidales (AINE) en un lactante, con énfasis en esta asociación para ser considerada por los pediatras.

Caso clínico

Lactante de sexo femenino de 10 meses de edad, previamente sana, trasladada a nuestra unidad de cuidados intensivos pediátricos por presentar DRA estadio 3 KDIGO 2012⁹.

La niña era producto de un embarazo controlado de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares nefrourológicos de relevancia. Su desarrollo ponderoestatural era adecuado.

Tres días previos a su ingreso, la paciente había sido diagnosticada de una otitis media aguda y había iniciado tratamiento con amoxicilina (80 mg/kg/día) e ibuprofeno. Debido a que comenzó con vómitos se suspendió la antibioterapia habiendo recibido únicamente dos dosis. A las 48 h, por persistir la clínica y asociarse fiebre y disminución del ritmo de diuresis se revaluó en su hospital de origen. No presentaba signos de deshidratación y en la exploración física únicamente

Tabla 1. Estudio de Laboratorio al ingreso

Tratamiento	Inicio fluidos Dx	Post fluidos + 4 h	Suspensión Ibuprofeno Tratamiento conservador				Corticoterapia					
			+ 10 h	+ 17 h	+ 2 d	+ 3 d	+ 4 d	+ 5 d	+ 6 d	+ 7 d	+ 9 d	+ 1 m
Creatinina (mg/dL)	3,7	3,7	3,83	3,92	4,14	3,93	2,87	1,54	0,77	0,61	0,3	0,2
FGe (ml/min/1,73)	8,6	8,6	8,3	8,1	7,7	8,1	11	20,6	41,3	52,1	85,9	122
Urea (mg/dL)	153	159	138	150	151	162	177	148	104	77	36	15
Fosfato (mg/dL)			8,4	8,8	9,2	6,9	6,1	4,7	5,2	4,3	4,8	5
Potasio (mmol/L)	5,6	6	5,2	5,5	5,3	4,4	3,9	3,5	3,4	4,2	4,1	4,1
Bicarbonato (mmol/L)	22		16	16			23			25	24	25
EFNa	1,84		3,2			10						
Proteínas	+		++		++	+	no			no	no	no
Pr _e /Cr _o			1,25			1,02	0,67			0,56	0,34	0,34
Hematíes (cel/mcL)	aislados		10-15		aislados					aislados	no	no
Leucocitos (cel/mcL)	10-30		10-20		30-40					10-20	5-10	no
Cilindros	hialinos		hialinos		no					no	no	no

Abreviaturas: Dx: diagnóstico; h: horas; d: días; m: mes. FGe: filtrado glomerular estimado; Pr_e/Cr_o: índice proteínas/creatinina en orina; EFNa: excreción fraccional de sodio.

destacaba un leve edema palpebral. La presión arterial era normal para su edad (95/55 mmHg, percentil 75-90 para edad, sexo y talla). Medía 77 cm (percentil 95, según curvas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)) y pesaba 10.250 gr (percentil 73, según curvas de OMS). Se realizó examen de orina por sondeo vesical destacando proteinuria no nefrótica, microhematuria y leucocituria, sin eosinofilia ni la presencia de cilindros. El examen de sangre era compatible con un DRA estadio 3 KDIGO 2012 (creatinina 3,7 mg/dL, velocidad de filtración glomerular estimada (FGe) 9 ml/min/1,73 m², Urea 153 mg/dL) sin observarse evidencias de hemólisis ni trombopenia en el hemograma. Se administraron líquidos intravenosos isotónicos (total: 50 ml/kg) sin observarse mejoría en los exámenes (tabla 1).

En la ecografía renal no había elementos sugerentes de uropatía ni se apreciaron alteraciones importantes. En el doppler se apreciaba flujo venoso y arterial en hilio renal, en arterias interlobares, arcuatas y periféricas, con índices de resistencia conservados y velocidad adecuada comparando con el flujo aórtico.

Ante la sospecha de NTIA, se trasladó a nuestra unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Se indicó tratamiento antibiótico con cefotaxima intravenosa ajustada a filtrado glomerular y se suspendió el tratamiento con ibuprofeno realizándose un manejo conservador del DRA (restricción de líquidos, alimentación con dieta hipoproteica y baja en potasio, administración de bicarbonato sódico y quelantes de fósforo y potasio). A pesar de estas medidas persistió

la oligoanuria y se objetivó aumento progresivo de la cifra de creatinina hasta 4,14 mg/dL. El segundo día de su ingreso se detectó eosinofilia en sangre periférica (1.000 eosinófilos/uL), siendo el estudio inmunológico normal (complemento, inmunoglobulinas y ANA) y el urocultivo estéril.

El tercer día de ingreso se decidió iniciar tratamiento con metilprednisolona (tres bolos intravenosos de 15 mg/kg/día durante 3 días) consiguiendo una progresiva mejoría clínica y de los parámetros de laboratorio hasta normalizar la velocidad de filtración glomerular nueve días después del diagnóstico (figura 1). La paciente completó el tratamiento con cefotaxi-

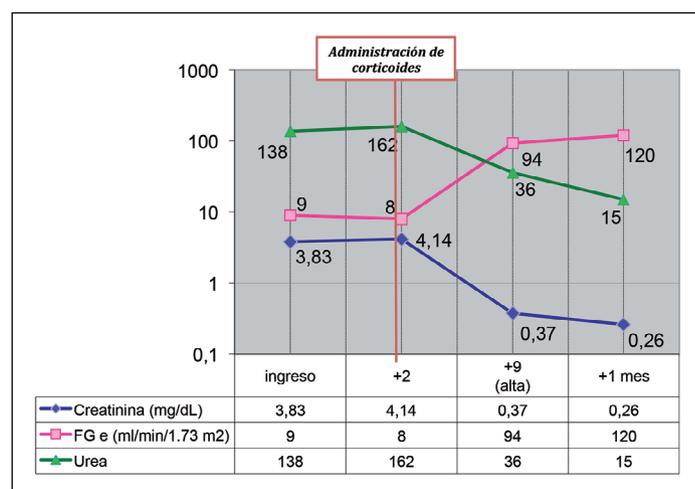


Figura 1. Evolución de la función renal al ingreso, antes de la administración de corticoides y después.

ma durante 8 días con resolución completa de la otitis media aguda.

Al alta se continuó tratamiento con prednisona oral a 1 mg/kg/día y protección gástrica con esomeprazol. De forma ambulatoria se fue disminuyendo progresivamente la dosis de prednisona hasta suspender el tratamiento a las 8 semanas. No presentó efectos adversos atribuibles a los esteroides. La recuperación de la función renal glomerular y tubular fue completa.

La paciente continuó en seguimiento en la consulta de Nefrología, manteniendo una función renal global normal. Las ecografías abdominales de control no mostraron hallazgos patológicos. No se le volvió a administrar amoxicilina ni AINEs.

Discusión

La NTIA por fármacos se produce por un mecanismo inmunológico, en el cual la inmunidad celular desempeña un papel principal mediante dos mecanismos, la hipersensibilidad retardada y la citotoxicidad directa¹⁰. Ocurre independientemente de la vía de administración del fármaco, de la dosis empleada y del tiempo utilizado y puede recurrir en exposiciones posteriores¹¹. Suele aparecer en las primeras 3 semanas desde el inicio del tratamiento, aunque se han descrito casos tanto de aparición precoz (primeras 24 h) como tardía (meses después)^{2,11}.

La clínica es muy inespecífica y su gravedad muy variable, desde alteraciones urinarias asintomáticas hasta un DRA que precise de depuración extrarrenal. La tríada de daño renal agudo, exantema y eosinofilia es indicativa de NTIA producida por fármacos, sin embargo en los últimos estudios se ha visto que sólo se objetiva en un 10% de los pacientes¹². En los exámenes de orina se puede encontrar proteinuria, hematuria, leucocituria, eosinofilia y alteraciones de daño tubular, aunque un sedimento de orina normal no es incompatible con el diagnóstico de NTIA¹².

Las pruebas de imagen no suelen mostrar alteraciones importantes. Al ser un diagnóstico histológico la biopsia renal sigue siendo el patrón de referencia, pero generalmente se reserva para pacientes que presentan una evolución tórpida o cuando hay dudas diagnósticas^{3,13}. En el caso presentado se optó por no realizarla al presentar una rápida mejoría clínica y de laboratorio tras el inicio de la corticoterapia. La misma decisión se ha tomado en otros estudios, como el realizado por Nikolic et al.⁷ en el cual se hizo biopsia renal sólo en 5 de los 21 niños diagnosticados de NTIA. En otros tres niños vistos anteriormente en nuestro centro tampoco realizamos biopsia renal al presentar muy buena evolución clínica tras realizar tratamiento con corticoides según la pauta descrita¹⁴.

La primera medida del tratamiento es retirar el fármaco responsable lo antes posible y ofrecer un tratamiento de soporte adecuado para el grado de DRA. El uso de corticoides ha sido muy controvertido, existiendo artículos tanto a favor¹⁵ como en contra de este tipo de tratamiento^{16,17}. Estudios más recientes, como el realizado por González et al.⁶, han demostrado que el empleo de corticoides, ayuda a la recuperación completa de la función renal y que, además, su empleo precoz (en los primeros 7 días) es el principal marcador pronóstico. En este estudio se analizaron los datos de 61 pacientes adultos diagnosticados, mediante estudio histológico, de NTIA debida a medicamentos. Cincuenta y dos pacientes recibieron tratamiento con corticoides y comparados con el grupo de pacientes que no recibieron dicho tratamiento, mantuvieron valores de creatinina más bajos, siendo menos frecuente que precisaran diálisis tras el episodio agudo de insuficiencia renal aguda (3,8% vs 44,4%, $p < 0,001$).

Hay varias pautas para el tratamiento con corticoides en este tipo de pacientes. En una revisión reciente¹⁸ se recomienda el uso de 1 g/1,73 m² de metiprednisolona intravenosa una vez al día durante 3 días y posteriormente prednisona oral a 2 mg/kg con pauta descendente en un período de 3 a 6 semanas. En la bibliografía actual no existen estudios prospectivos y aleatorizados sobre la pauta de corticoterapia, por lo que en cada centro se utiliza una pauta diferente. En nuestro caso, adaptamos a pediatría la pauta de corticoterapia más frecuentemente empleada en el estudio de González et al.⁶ y administramos 15 mg/kg de metiprednisolona durante 3 días, seguida de prednisona oral a 1 mg/kg/día con pauta descendente en un período de 8-12 semanas. El pronóstico de los pacientes con NTIA suele ser bueno, aunque un porcentaje de estos niños desarrollará DRC.

La importancia de nuestro caso se encuentra en la edad del paciente: una lactante de 10 meses de edad, siendo la paciente de más corta edad que ha presentado esta patología en nuestro centro. En los estudios revisados no se ha encontrado referencia a pacientes menores de 1 año de edad diagnosticados de NTIA en relación a ibuprofeno y/o a beta-lactámicos. La administración de AINEs y de antibióticos no está exenta de riesgos, por lo que los pediatras debemos tener cierta precaución al prescribir este tipo de fármacos de uso tan frecuente entre nuestra población.

Conclusiones

En pacientes con daño renal agudo sin signos de deshidratación y ecografía del aparato urinario sin imágenes de obstrucción, es muy importante investigar el tratamiento farmacológico previo. Medicamen-

tos tan frecuentes, como los AINES o los antibióticos, pueden ser la causa de una NTIA incluso en lactantes. Es muy importante la retirada del medicamento sospechoso lo antes posible y el inicio precoz de la corticoterapia, ya que se ha demostrado una disminución del porcentaje de los niños que desarrollarán un DRC posterior. Estos niños precisan seguimiento a largo plazo y se desaconseja la nueva administración del medicamento causante.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiación

Este estudio no ha contado con financiación total o parcial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencia

- Lanewala A, Mubarak M, Akhter F, Aziz S, Bhatti S, Kazi J. Pattern of pediatric renal disease observed in native renal biopsies in Pakistan. *J Nephrol* 2009;22:739-46.
- Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:956-61.
- Dharnidharka VR, Araya CE, Henry DD. Acute Interstitial Nephritis. *Pediatric Nephrology in the ICU.* Berlin Heidelberg: Verlag 2009;193-200.
- Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898;393-420.
- Ghane Shahrba F, Assadi F. Drug-induced renal disorders. *J Renal Inj Prev* 2015;4:57-60.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008; 73: 940-6.
- Nikolić V, Bogdanović R, Ognjanović M, Stajić N. Acute tubulointerstitial nephritis in children. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129.
- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol.* 54:179-90.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDI- GO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2:1-138.
- Boucher A, Droz D, Adaffer E, Noel LH. Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int.* 1986;29:1043-9.
- Alon US. Tubulointerstitial Nephritis. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, editores. *Pediatric Nephrology.* 6th edition Heidelberg: Springer. 2009; 1181-98.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:8-11.
- Greising J, Trachtman H, Gauthier B, Valderrama E. Acute interstitial nephritis in adolescents and young adults. *Child Nephrol Urol.* 1990;10:189-95.
- Martínez López AB, Álvarez Blanco O, Luque de Pablos A, Morales San-José MD, Rodríguez Sánchez de la Blanca A. Ibuprofen-induced acute interstitial nephritis in the paediatric population. *Nefrologia.* 2016;36:69-71.
- Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med.* 1983;52:194-211.
- Rosser J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60:804-17.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2778-83.
- Uliniski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2012;27:1051-7.