



PRESENTACIÓN DE CASOS

Lesión renal aguda y anemia hemolítica autoinmune inducida por rifampicina, una complicación poco frecuente y potencialmente mortal

Andrés José García-Montoya¹, Sebastián Barrera-Escobar²

¹ Médico internista, IPS universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia.

² Médico general de la IPS Universitaria Clínica León XIII, Medellín, Colombia.

INFORMACIÓN ARTÍCULO

RESUMEN

PALABRAS CLAVE

Hemolisis;
Lesión Renal Aguda;
Rifampicina

KEYWORDS

Acute Kidney Injury;
Hemolysis;
Rifampin

Recibido: mayo 19 de 2021

Aceptado: agosto 4 de 2021

Disponible en línea:

Enero 14 2022

Correspondencia:

Sebastián Barrera;
sbe_439@hotmail.com

Cómo citar: García-Montoya AJ, Barrera-Escobar S. Lesión renal aguda y anemia hemolítica autoinmune inducida por rifampicina, una complicación poco frecuente y potencialmente mortal. *Iatreia*. 2022 Jul-Sep;35(3):356-60. DOI 10.17533/udea.iatreia.145.

La rifampicina es un medicamento ampliamente utilizado para el tratamiento de diversas infecciones bacterianas con un amplio espectro de efectos adversos que varían desde reacciones leves hasta potencialmente fatales; la anemia hemolítica es un efecto adverso escasamente reportado en la literatura pero que puede tener un desenlace potencialmente fatal, reportamos así un caso de anemia hemolítica autoinmune asociada a lesión renal aguda en una paciente joven en segunda fase de tratamiento para tuberculosis pulmonar.

SUMMARY

Acute kidney injury and hemolytic anemia induced by rifampin, an infrequent and deadly complication

Rifampicin is a widely used drug for the treatment of various infectious diseases with a broad spectrum of adverse reaction ranging from mild to life-threatening manifestations; hemolytic anemia is an adverse effect rarely reported in the literature, but it can have a potentially fatal outcome. Thus, we report a case of autoimmune hemolytic anemia associated with acute kidney injury in a young patient in the second phase of treatment for pulmonary tuberculosis.

INTRODUCCIÓN

La rifampicina, es un medicamento ampliamente usado para el tratamiento de diversas infecciones (1-3).

Se han descrito diversos efectos adversos relacionados con el uso de la rifampicina, entre los que destacan síntomas gastrointestinales,

dermatológicos y hematológicos (4), alguno de estos relacionados la administración intermitente del medicamento (5).

Si bien la hepatotoxicidad es uno de los efectos adversos más monitorizados, otras reacciones de naturaleza inmunológica como la lesión renal y la anemia hemolítica también se han reportado en la literatura con un desenlace potencialmente fatal (3,6–8). Sin embargo, de acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana del Tórax (ATS) no se recomienda el seguimiento de rutina de la función renal y conteo plaquetario en pacientes tratados con fármacos de primera línea (9).

La anemia hemolítica y la lesión renal aguda son efectos adversos raramente reportados en la literatura, limitándose a reportes y series de casos.

Reportamos así un caso de anemia hemolítica asociada a lesión renal aguda en paciente que se encuentra en segunda fase de tratamiento por tuberculosis pulmonar.

REPORTE DE CASO

Paciente femenina de 29 años, en tratamiento por tuberculosis actualmente en segunda fase con isoniazida y rifampicina (HR).

Consulta en el centro de salud local por cuadro clínico, consistente en dolor abdominal localizado en hipogastrio y fosa iliaca derecha, irradiado al dorso, escalofríos, fiebre subjetiva, disuria, orina oscura, hiperoxia, vómito de contenido alimentario y lipotimia con deterioro marcado y progresivo de la función renal por lo que remiten a centro de mayor complejidad.

Al ingreso a la institución se encuentra en regulares condiciones con presencia de orina oscura e ictericia.

Estudios de imagen confirma cambios de nefropatía aguda, descartando obstrucción de vía urinaria.

Ante deterioro progresivo de función renal, llegando a requerir soporte dialítico, se realiza biopsia renal evidenciando necrosis tubular aguda (Figura 1).

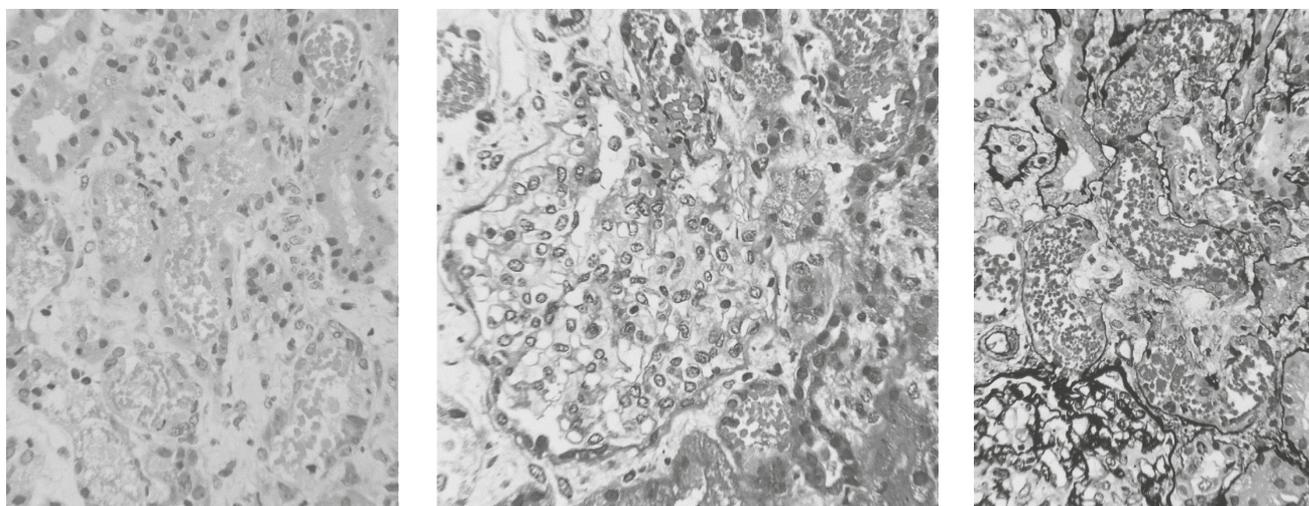


Figura 1. Tejido renal corticomedular. Se observa daño tubular agudo, con múltiples cilindros granulares de color rojizo que podrían corresponder a hemoglobina o mioglobina, no se descarta una nefritis tubulointersticial aguda asociada. Se observan cortes histológicos con tinción de Hematoxilina-Eosina, tricrómico y plata metenamina. Fuente: Resultado histopatológico de la paciente

Adicionalmente se solicitaron pruebas de autoinmunidad sin resultado patológico, electroforesis de proteínas el cual no evidencia pico en región gamma y Coombs mono específico evidenciando IgG ++.

Se plantea diagnóstico diferencial de anemia hemolítica autoinmune asociada a presencia de orina oscura por lo que se sospecha hemoglobinuria paroxística nocturna, se solicita citometría de flujo descartando este diagnóstico.

Se inicia manejo con prednisona con estrecho seguimiento clínico presentando evolución lenta hacia la mejoría, logrando suspender diálisis.

Se reinicia bi-conjugado (HR), presentando síntomas constitucionales, dolor en flanco derecho, pico febril cuantificado hasta 39°C asociado a escalofríos y presencia de orina oscura (Figura 2) al día siguiente.

Los paraclínicos solicitados evidencian episodio hemolítico (Figura 3).

Ante este escenario se reinterroga a la paciente refiriendo que el episodio inicial también estuvo precedido por la dosis de medicación antituberculosa. Por lo que se considera anemia hemolítica y lesión renal aguda inducida por rifampicina.

Se realiza ajuste de la medicación de segunda fase sustituyendo la rifampicina por moxifloxacina. La paciente presenta mejoría clínica y es dada de alta.

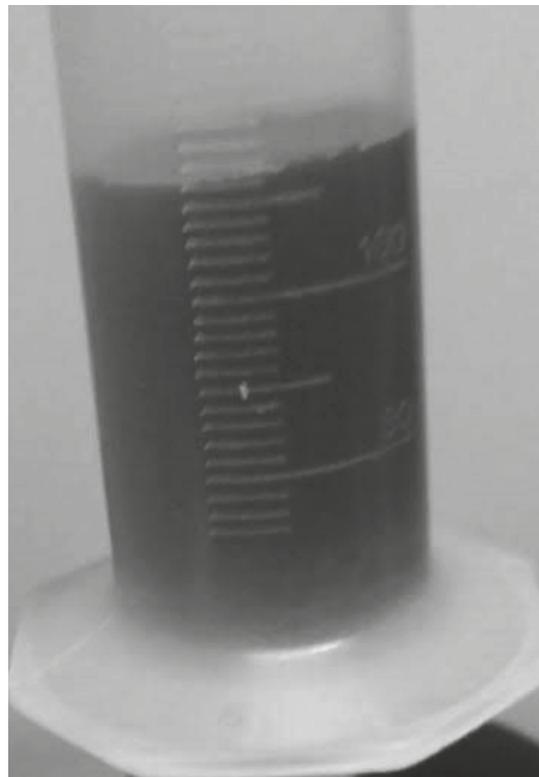


Figura 2. Orina oscura. Orina del paciente posterior a la reinducción de biconjugado. Fuente: elaboración propia

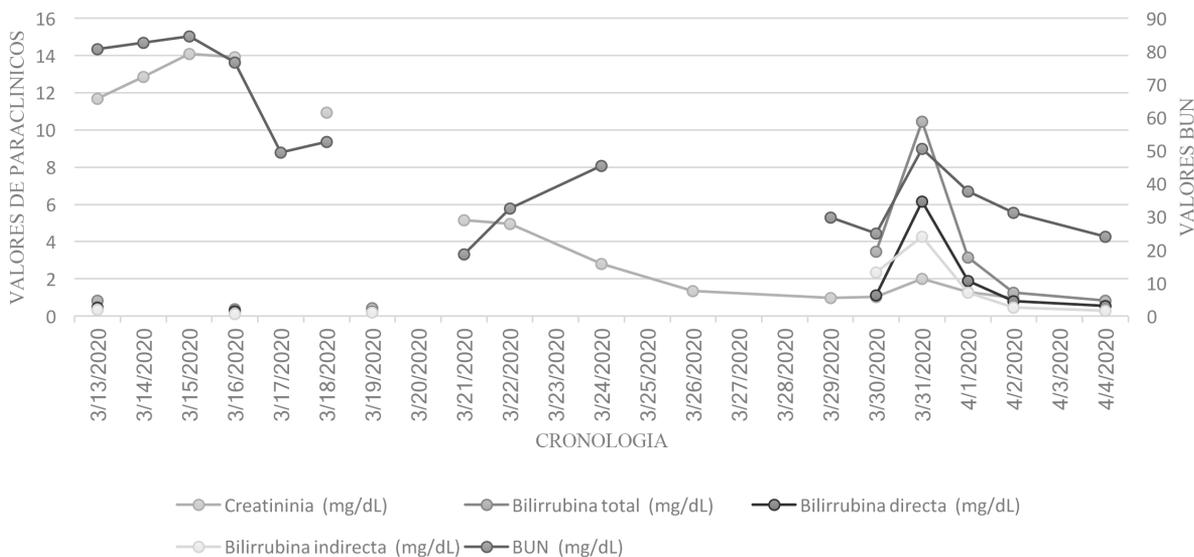


Figura 3. Evolución de exámenes paraclínicos Fuente: elaboración propia

DISCUSIÓN

La lesión renal aguda asociada a rifampicina es una complicación del tratamiento antituberculoso raramente descrita en la literatura, siendo reportada en menos del 0,1 % de los pacientes que reciben este medicamento en el contexto de tuberculosis (10,11), principalmente en regímenes intermitentes, de carácter idiopático y sin marcadores de riesgo que permitan anticipar su aparición (3).

Si bien es una complicación poco reportada, algunas series de caso como las de Covic (10), Muthukumar (6), y De Vriese (3) permiten generar una perspectiva.

Covic en su serie de 60 casos reportó la presencia de anemia hemolítica autoinmune junto a lesión renal aguda en el 25 % de los pacientes, siendo más frecuente mientras más bajo es el hematocrito, llegando a alcanzar hasta un 58,3 % en los pacientes con hematocrito entre 20-30 % (10), 96 % de los pacientes presentaron anuria durante una media de 11,4 días. En el citoquímico de orina se encontró hematuria en un 33 % de los casos, hemoglobinuria en el 16,6 % y 60 % presentaron proteinuria >0,5 g/24 h.

Por otro lado, el 1,6 % de los casos se presentó como síndrome nefrótico y en aquellos paciente que presentaron creatinina > 1,4 mg/dL se observó anemia hemolítica grave en un 34,4 % de los casos, en contraste con un 12 % en aquellos en los que la creatinina fue inferior a este valor ($P = 0,05$); en este estudio se analizaron 5 muestras de patología renal, de estas muestra 4 (80 %) reportaron nefritis túbulo intersticial y 1 (20 %) reportó lesión renal aguda (10). Estos datos concuerdan con las observaciones de Muthukumar *et al.*, quienes en su serie de 25 pacientes reportan 12 muestras de patología, de estas el 58,3 % evidenciaron nefritis intersticial, 16,7 % necrosis tubular aguda y el 8,3 % glomerulonefritis proliferativa (6), en contraste con otras observaciones que reportan un 77 % de los paciente con necrosis tubular aguda (3).

Clínicamente los pacientes de la serie de Muthukumar y col. se comportaron de una manera similar a la de Covic y col., reportando que el 100 % de sus pacientes presentó oliguria mientras que el 64 % presentó dolor abdominal y el 48 % dolor lumbar, por otra parte, la anemia estuvo presente en un 60 % de los pacientes (6). Es de notar que en ambas series la mortalidad fue baja (0 pacientes en la serie de Muthukumar y 1 paciente en la serie de Covic) (6,10).

De Vriese *et al.* realizó una revisión de 48 reportes de caso de esta complicación entre 1968 y 1997 describiendo 4 patrones diferentes de lesión renal aguda inducida por rifampicina: necrosis tubular aguda caracterizada por una reacción fulminante posterior a la ingesta de rifampicina, presentando síntomas como fiebre, escalofríos, náusea, vómito, diarrea, dolor lumbar y abdominal con hemólisis intravascular, trombocitopenia y oliguria con requerimiento de diálisis. Fisiopatológicamente este tipo de lesión renal puede presentarse por un mecanismo mediado tanto de toxicidad por la hemoglobina como por los anticuerpos contra rifampicina con afinidad por el antígeno I. Este patrón de lesión renal se presentó más en aquellos que presentaban uso intermitente de rifampicina (3).

El segundo patrón de lesión renal hace referencia a glomerulonefritis rápidamente progresiva; mientras que el tercer patrón se caracterizó por presentar nefritis intersticial, finalmente describen un último grupo caracterizado por la presencia de cadenas ligeras policlonales Kappa y Lambda en la orina (3).

Por su parte, la hemólisis intravascular inducida por rifampicina es un fenómeno dependiente de anticuerpos (12) donde se han descrito complejos antígeno-anticuerpo (13) contra el antígeno I de la membrana eritrocitaria (3,14–16).

Esta manifestación hematológica se ha reportado también de forma aislada (17,18) y generada por anticuerpos calientes (19).

El manejo consiste principalmente en soporte y retiro de la medicación, ajustando el tratamiento antituberculoso con medicamentos de segunda línea, contraindicando la rifampicina (5).

En conclusión, la lesión renal aguda con necrosis tubular aguda y hemólisis intravascular es una potencial complicación del tratamiento con rifampicina, observada principalmente con el uso intermitente del medicamento, la cual los clínicos deben conocer y tener en cuenta por las potenciales complicaciones como la necesidad de soporte renal.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agraden al departamento de patología de la Universidad de Antioquia y de forma especial a la Dra Alejandra Taborda, nefropatóloga, por la disposición

para ayudarnos a obtener las imágenes de histopatología y la descripción microscópica de los cortes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Non-tuberculous Mycobacterial Diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Feb 15;175(4):367–416. DOI 10.1164/rccm.200604-571ST.
2. Chen CY, Chen HY, Chou CH, Huang CT, Lai CC, Hsueh PR. Pulmonary infection caused by nontuberculous mycobacteria in a medical center in Taiwan, 2005-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012 Jan;72(1):47-51. DOI 10.1016/j.diagmicrobio.2011.09.009.
3. 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.* 1998 Jan;31(1):108–15.
4. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. Pathogenetic mechanisms, clinical manifestations, management strategies, and review of the anaphylactic-like reactions. *Medicine (Baltimore).* 1999 Nov;78(6):361–9.
5. Girling DJ, Hitze KL. Adverse reactions to rifampicin. *Bull World Health Organ.* 1979;57(1):45–9.
6. Muthukumar T, Jayakumar M, Fernando EM, Muthusethupathi MA. Acute renal failure due to rifampicin: a study of 25 patients. *Am J Kidney Dis.* 2002 Oct;40(4):690–6.
7. Costiniuk CT, McCarthy AE, Talreja H, Zimmerman D, Liu TT, Owen E, Angel JB. Acute renal failure and disseminated intravascular coagulation associated with rifampin in tuberculosis treatment. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2011 Mar;15(3):421.
8. Manika K, Tasiopoulou K, Vlogiaris L, Lada M, Papaemmanouil S, Zarogoulidis K, Kioumis I. Rifampicin-associated acute renal failure and hemolysis: a rather uncommon but severe complication. *Ren Fail.* 2013 Sep;35(8):1179-81. DOI 10.3109/0886022X.2013.815567.
9. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Feb 15;167(4):603-62. DOI 10.1164/rccm.167.4.603.
10. Covic A, Goldsmith DJ, Segall L, Stoicescu C, Lungu S, Volovat C, et al. Rifampicin-induced acute renal failure: a series of 60 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998 Apr;13(4):924–9.
11. Rosati S, Cherubini C, Iacomi F, Giannakakis K, Vincenzi L, Ippolito G, et al. Acute rifampicin-associated interstitial tubulopathy in a patient with pulmonary tuberculosis: a case report. *J Med Case Rep.* 2013 Apr;7:106.
12. Dhaliwal G, Cornett PA, Tierney LM. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician.* 2004;69(11):557-74.
13. Croft JR, Swisher SN, Gilliland BC, Bakemeier RF, Leddy JP, Weed RI. Coombs'-Test Positivity Induced by Drugs: Mechanisms of Immunologic Reactions and Red Cell Destruction. *Ann Intern Med.* 1968 Jan 1;68(1):176–87. DOI 10.7326/0003-4819-68-1-176.
14. Habibi B, Bretagne Y. Les antigènes de groupes sanguins peuvent être les cibles des conflits immunoallergiques médicamenteux à affinité érythrocytaire [Blood group antigens may be the receptors for immunoallergic drug complexes reacting with erythrocytes]. *C R Seances Acad Sci III.* 1983;296(15):693-6.
15. Duran-Suarez JR, Martin-Vega C, Argelagues E, Masuet L, Ribera A, Triginer J. Red cell I antigen as immune complex receptor in drug-induced hemolytic anemias. *Vox Sang.* 1981;41(5–6):313–5.
16. Pereira A, Sanz C, Cervantes F, Castillo R. Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann Hematol.* 1991 Jul;63(1):56–8.
17. Lakshminarayan S, Sahn SA, Hudson LD. Massive haemolysis caused by rifampicin. *Br Med J.* 1973 May;2(5861):282–3.
18. Sykes CA, Shepherd J, McGoldrick C, Kennedy N, Rafat A. A case of rifampicin-induced haemolysis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2019 Feb;23(2):239–40.
19. Ahrens N, Genth R, Salama A. Belated diagnosis in three patients with rifampicin-induced immune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2002 May;117(2):441–3.

