GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA ASOCIADA AL USO DE ANALGÉSICOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS. REPORTE DE CASO[1]

MEMBRANOUS GLOMERULONEPHRITIS ASSOCIATED WITH THE USE OF NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMATORY DRUGS. CASE REPORT

[2] Julio César García.

Resumen

Las alteraciones renales producidas por el uso crónico de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son diversas, la principal corresponde a nefropatía tubulointersticial que resulta en la necrosis papilar renal. También se han reportado casos de síndrome nefrótico con biopsias que revelan enfermedad de cambios mínimos y muy excepcionalmente una glomerulonefritis membranosa, la cual desaparece al suspender el medicamento.

Se presenta el caso de una paciente remitida al Servicio de Nefrología del Hospital Militar Central (HMC) de Bogotá por presentar elevación de los azoados durante una valoración prequirúrgica. Sin evidencia de causa secundaria y después de ser estudiada fue llevada a biopsia renal, encontrando una nefropatía membranosa y como único antecedente el uso crónico de AINE.

Palabras clave: glomerulonefritis membranosa, nefritis tubulointersticial, analgésicos no esteroideos, medicamentos nefrotóxicos.

Abstract

The renal effects caused by chronic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are diverse; the main corresponds to tubulointerstitial nephropathy resulting in renal papillary necrosis. There have also been reported cases of nephrotic syndrome with biopsy that revealed minimal change disease and exceptionally membranous glomerulonephritis, which resolves after discontinuation of medication.

There is a report of a case in Bogota in which a patient was referred to the Nephrology Service of the Central Military Hospital due to elevation of nitrogen compounds during preoperative assessment. No evidence of secondary cause was present and after being studied, a renal biopsy was carried out, membranous nephropathy located; the only positive finding in the past medical history is the chronic use of NSAIDs.

Keywords: membranous glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis, analgesic non-steroidal nephrotoxic drugs.

Recibido en 14/02/2011

Aprobado en 30/05/2011

1. Estudio de caso realizado en el Servicio de Nefrología de Hospital Central Militar de Bogotá D.C., Colombia.
2. Médico Internista, Farmacólogo Clínico. Internista y Farmacólogo Clínico de la Clínica Universidad de La Sabana. Profesor Asistente de la Facultad Escuela Colombiana de Medicina y Facultad de Enfermería de la Universidad El Bosque. Profesor Clínico de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Sabana. garciajulio@unbosque.edu.co

INTRODUCCIÓN

Los analgésicos no esteroideos (AINE) son una de las clases de medicamentos más prescritos a nivel mundial (1,2).

Las sustancias nefrotóxicas pueden afectar la función renal a través de dos mecanismos, uno directo y otro indirecto. En el primero la sustancia puede interactuar con los componentes de la membrana plasmática o penetrar al citoplasma de las células renales ejerciendo el daño renal, de tal forma que pueden activar mecanismos de daño celular como fosfolipasa A2, fosfolipasa C, fosfolipasa D, activar procesos liposomales o mitocondriales. El daño indirecto se produce por la reducción de la tasa de filtración glomerular como, por ejemplo, la inhibición de síntesis de las prostaglandinas ocasionando vasoconstricción de la arteriola aferente, efecto atribuido a los AINE (3-5).

Los riñones concentran y excretan la mayoría de los fármacos, aumentando la posibilidad de afectación de los diferentes componentes de la nefrona; el glomérulo puede ser alterado por metales pesados como el mercurio, D-penicilamina, captopril; el túbulo proximal puede presentar necrosis generada por aminoglucósidos, cisplatino y metales pesados; la médula renal se ve afectada por antibióticos y medios de contraste; y finalmente el intersticio puede ser infiltrado por células mononucleares y en algunas ocasiones por células plasmáticas ocasionando nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) o crónica secundaria a una infecciones bacterianas locales, reacción de hipersensibilidad aguda inducida por fármacos, infección sistémica o enfermedades sistémicas (6-8)

Dentro de las NTIA secundarias a fármacos, las más frecuentes son las secundarias a antibióticos betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (9) (Tabla 1).

1. Antibióticos betalactámicos	5. Otros fármacos: › Fenobarbital › Fenitoina › Carbamacepina › Azatioprina › Alopurinol › Clofibrato
2. Antiinflamatorios no esteroideos	
3. Diuréticos	
4. Otros antibióticos: › Sulfas › Tetraciclinas › Rifampicina › Etambutol › Vancomicina › Eritomicina › Ciprofloxacina	

Tabla 1. Fármacos asociados a Nefritis tubulointersticial aguda (9)

El daño renal producido por los AINE corresponde principalmente a la alteración túbulo intersticial aguda, con la presencia de infiltrado inflamatorio. En otros estudios se ha reportado afectación glomerular, demostrándose en la biopsia renal enfermedad por cambios mínimos y muy excepcionalmente glomerulonefritis membranosa (10-18).

Los efectos de los AINE sobre el riñón son ampliamente conocidos, se basan en su mecanismo de acción, se presentan de manera infrecuente en individuos sanos pero pueden ser serios en pacientes cuya función renal dependa del efecto de las prostaglandinas (19-25).

Los AINE, incluyendo los inhibidores COX-2, se asocian con frecuencia a Nefritis Túbulo Intersticial, generando en más del 70% de los casos de síndrome nefrótico, especialmente con comorbilidades como insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática o antecedente de enfermedad renal previa. Para los AINE el periodo de latencia se ha reportado tan largo como 18 meses (26,27).

Los factores de riesgo para el desarrollo de síndrome nefrótico por AINE no se conocen bien, pero se menciona en la literatura la presencia de enfermedades autoinmunes como el Lupus Eritematoso Sistémico (28,29). Se ha propuesto que los AINE precipitan una cascada de eventos que terminan en la producción de metabolitos inflamatorios derivados del ácido eicosatetraenoico, que a su vez conduce a la activación y reclutamiento de células T (1).

El síndrome nefrótico por el uso de AINE debido a nefropatía membranosa, es poco frecuente y debe ser reconocido como una reacción medicamentosa idiosincrática para muchos AINE (30, 31). Otras revisiones consideran un proceso de hipersensibilidad (31).

Se presenta el caso de una mujer con deterioro de la función renal y proteinuria, con antecedentes de consumo de AINE, quien fue llevada a biopsia renal, la cual fue diagnóstica de nefropatía membranosa.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años de edad, ama de casa, residente y procedente de Bogotá, remitida al Servicio de Nefrología del HMC para evaluación prequirúrgica, en la cual se encontró deterioro de la función renal. La paciente presenta cuadro clínico de 3 años de evolución de dolor lumbosacro que es valorada por el servicio de ortopedia el cual hace diagnóstico de artrosis degenerativa de cadera derecha, manejada con fisioterapia con pobre respuesta. Deciden iniciar terapia analgésica, inicialmente con diclofenaco y posteriormente con meloxicam

durante 1 año, con pobre respuesta por lo cual es programada para reemplazo total de cadera derecha. Durante la valoración pre anestésica se encontró creatinina en 2.6 mg/dl y BUN de 46 mg/dl. (Tabla 2).

PARACLÍNICO	FECHA			
	15/03 /2007	30/04 /2007	04/05 /2007	08/05 /2007
Hemoglobina (mg/dL)	11.4	12		
Hematocrito (%)	35.8	36		
Plaquetas	261.000	267.000		
Glicemia (mg/dL)	93			
Creatinina (mg/dL)	2.6	3.0		
BUN (mg/dl)	46	40		
Potasio (meq/L)	4.6			
Calcio (g)	8.2	9.2		
Fósforo	5.5	3.5		
Albúmina (mg/dl)	4.9	4.5		
Colesterol (mg/dl)		151		
LDL		25		
HDL		45		
Triglicéridos		126		
Ac. úrico (mg/dl)		5.1		
HIV				NEG
HVC				NEG
AgHBs				NEG
VDRL				NEG
ANAS			NEG	
Anti DNA			NEG	
pANCAS			NEG	
cANCAS			NEG	
Uroanálisis				
Proteínas	100	100		100
Hematíes	2 a 4	0		2 a 4
Leucocitos	0-2	0-2		0-2
Cilindros	NEG	NEG		NEG
Proteinuria (g/24h)	1.7	1.5		
Dep. Creatinina (ml/min)	32	23		

Tabla 2. Paraclínicos

La paciente tiene antecedente de hipotiroidismo en terapia de suplencia y el examen físico dentro de límites normales.

La paciente presentó en los paraclínicos elevación progresiva de los niveles de creatinina inicialmente en 2.6 mg/dl hasta 3 mg /dl sin anemia, ni alteración electrolítica importante. Se descartó infección aguda y enfermedad del colágeno. Parcial de orina con proteinuria no significativa. Proteinuria en orina de 24 horas en rango no nefrótico 1.7 g/24h y depuración de creatinina de 32 ml/min (Tabla 2).

Se practicó ecografía renal con reporte de riñones ecogénicos con disminución de la diferenciación corticomedular con evidencia de nefropatía crónica no obstructiva. Se descartó proceso neoplásico subyacente.

Se presenta la biopsia renal realizada a la paciente con cortes para luz (Imágenes 1 y 2). Las coloraciones de PAS y plata muestran espículas (Imagen 3). Fluorescencia con depósitos granulares finos en membrana basal glomerular de IgM (+++), IgG (+++) y C4 (trazas) (Imágenes 4 y 5). Negativo para IgA, IgE, IgD, C3, C1q, albumina y kappa. Reporte de la biopsia refiere glomerulonefritis membranosa estadio 2, esclerosis glomerular avanzada y antecedente de consumo de AINE.

ESTUDIO PATOLÓGICO

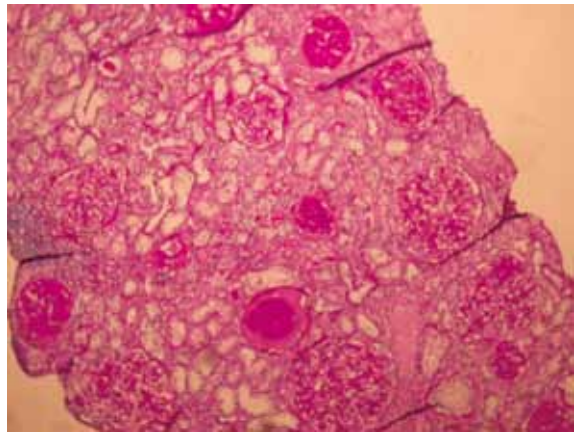

Imagen 1. Biopsia renal. Microscopía de Luz: glomérulos con esclerosis completa y algunos con membranas basales gruesas. Discreto infiltrado linfocitario intersticial, con fibrosis leve. Imágenes tomadas por el Laboratorio de patología del HMC.

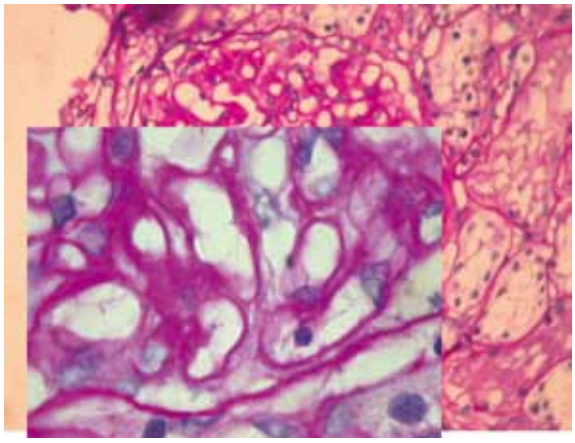

Imagen 2. Microscopía de Luz: membranas basales tienen aumento de la eosinofilia y grosor. Imágenes tomadas por el Laboratorio de patología del HMC.

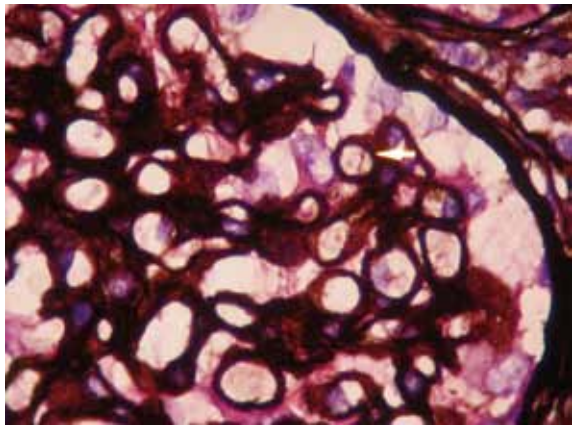

Imagen 3. Tinción de Plata presenta membranas basales gruesas y muestran espículas. Imágenes tomadas por el Laboratorio de patología del HMC.

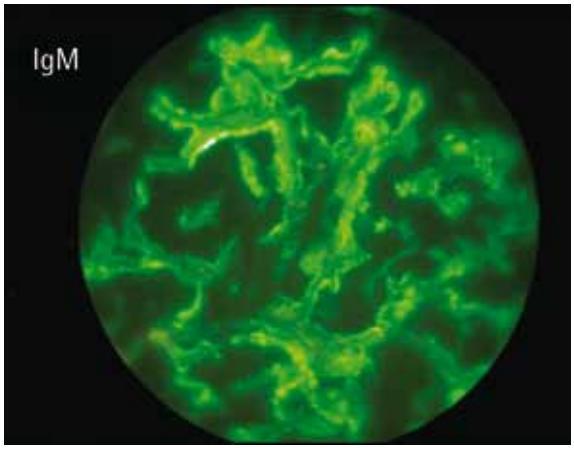

Imagen 4. Fluorescencia IgM: depósitos granulares finos en membrana basal glomerular con IgM (+++). Imágenes tomadas por el Laboratorio de patología del HMC.

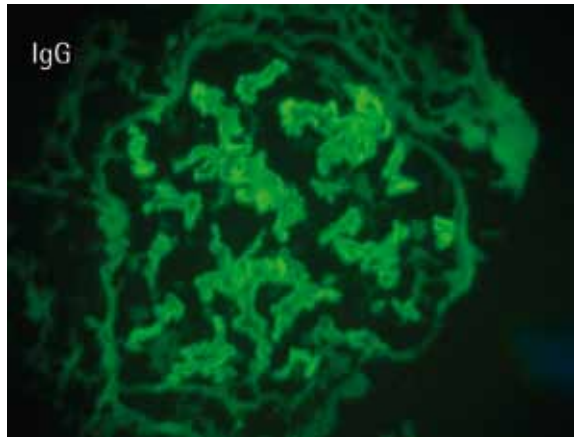

Imagen 5. Fluorescencia IgG: depósitos granulares finos en membrana basal glomerular IgG (+++) y C4 (trazas). Imágenes tomadas por el Laboratorio de patología del HMC.

DISCUSIÓN

La glomerulonefritis membranosa (GM) es la principal causa de síndrome nefrótico en el adulto llegando a relacionarse hasta en un 33% de las biopsias en pacientes con proteinuria. Es una enfermedad glomerular caracterizada por el engrosamiento difuso de la pared capilar glomerular. Los glomérulos se afectan de forma similar y generalizada con diferentes grados de engrosamiento y esclerosis, con escasa o nula proliferación y/o infiltración celular, sin embargo en los estudios en ratas se ha evidenciado respuesta humoral dependiente de CD4 y la activación del complejo de ataque de membrana C5b-9, con los mencionados mecanismos de respuesta podocitaria (32). La GM es idiopática (75% a 86% en diferentes series) y representa la presencia de autoanticuerpos contra antígenos presentes en la célula epitelial glomerular. En el 14% restante su causa se asocia a procesos infecciosos como la hepatitis viral, sífilis, malaria, enfermedades del colágeno y medicamentos como los AINE (33).

Radford y col. (34) en un estudio retrospectivo con seguimiento a 20 años de 125 pacientes con nefropatía membranosa, 29 estaban recibiendo AINE al inicio de los síntomas, pero solo 13 cumplieron con los criterios de glomerulonefritis membranosa asociada con el uso de AINE. 10% de los casos de glomerulonefritis membranosa se asociaron con el uso de AINE, pero pudo ser mayor por el uso indiscriminado de estos medicamentos; por otra parte muchos pacientes con síndrome nefrótico con AINE no fueron llevados a biopsia renal por presumirse enfermedad de cambios mínimos.

En otro estudio Ravnskov revisó en un periodo de 20 años los casos reportados en la literatura de nefropatías asociadas al uso de AINE (35) encontraron 97 casos, de los cuales 19 correspondieron a nefritis aguda, 38 a enfermedad de cambios mínimos, 19 a glomerulonefritis membranosa, 13 a esclerosis focal, 2 a nefritis antimembrana basal glomerular y 5 a glomerulonefritis focal y proliferativa. En 86 pacientes se reportó el seguimiento de la función glomerular desde pocos días hasta 10 años (promedio 4 años) encontrando que la mayoría mejoraron al suspender el medicamento, sin embargo, reportaron 4 casos en lo cuales se evidenció deterioro severo de la tasa de filtración glomerular pero no precisaron a cual enfermedad renal pertenecían. El promedio de uso de AINE se correlacionó con la enfermedad: nefritis túbulo intersticial aguda con 1.7 meses, con la enfermedad de cambios mínimos con 8.2 meses y con la glomerulonefritis membranosa con 39 meses. El tiempo de tratamiento también se asoció con depósitos glomerulares, proteinuria y fusión de podocitos. Se evidenció que los pacientes con glomerulonefritis membranosa presentaron con mayor frecuencia enfermedad reumática y mayor deterioro de la función glomerular, cuando el paciente ha sido tratado por más tiempo con AINE. Finalmente los pacientes con nefropatía asociada con el uso de AINE, fueron principalmente mujeres en relación cercana a 2:1, con edad promedio de 54 años. Las principales indicaciones para la utilización de AINE fueron enfermedad musculoesquelética y enfermedad reumática Entre los AINE prescritos se destacan fenoprofeno, sulindac, ibuprofeno y diclofenac.

En la población pediátrica existe una revisión de síndrome nefrótico asociado con el uso de AINE en el cual los autores presentan dos casos y revisan la literatura disponible. La biopsia del primer paciente mostró enfermedad de cambios mínimos y la del segundo nefritis intersticial con fusión epitelial glomerular (36). Existen otros reportes de glomerulonefritis membranosa asociada con el uso de AINE, por ejemplo Révai y col. reportaron el caso de una paciente de 65 años que al utilizar diclofenac por 6 meses presentó falla renal aguda y la biopsia renal reportó glomerulonefritis membranosa y nefritis intersticial (37). Beard y col. reivindican el uso de los AINE en un estudio de casos y controles de pacientes llevados a biopsia entre 1.986 y 1.987 en el Glasgow Royal Infirmary Hospital, concluyendo que en personas previamente sanas, el riesgo de daño renal agudo por AINE es de solo 1 en 100.000 pacientes (38).

En el presente caso la paciente, en su sexta década de vida, con antecedentes de hipotiroidismo y con artrosis degenerativa por la cual consumió por un año diclofenac o meloxicam en forma continua, presentó deterioro de la función renal por lo cual se suspendieron los AINE. Se estudió por falla renal con presencia de proteinuria no nefrótica, sin compromiso adicional que explicara el daño renal. Fue llevada a biopsia renal por mayor deterioro de la función renal y aumento de la proteinuria evidenciándose compromiso en la membrana basal glomerular. Llama la atención en la paciente la presencia de depósitos IgM frente a lo cual diversos autores consideran el compromiso como una variante de una glomerulonefritis de cambios mínimos o una glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con respuesta menor a los esteroides y peor pronóstico (39). Adicionalmente se evidenció la presencia de depósitos IgG correspondiente a una glomerulonefritis membranosa descrito en pacientes con proteinuria en rango nefrótico y no nefrótico, como el caso de la paciente. La mayoría de los reportes asocian los depósitos de IgG a depósitos de C3 (40), sin embargo la paciente presentó depósitos de C4 poco reportados en la literatura (40).

Respecto al tratamiento y seguimiento, la historia natural de la GM idiopática no tratada es muy variable. En adultos, la frecuencia de remisión espontánea completa es de 25%. En los casos reportados de GM asociados con el uso de AINE, la reversión puede ocurrir hasta 10 años después (18). En el caso presentado se planteó a la paciente tratamiento conservador, con disminución de los azoados en forma lenta y progresiva una vez suspendió los AINE sin llegar a la normalidad hasta el momento del seguimiento.

En conclusión, en pacientes con insuficiencia renal aguda debe explorarse en la anamnesis de forma cuidadosa la utilización de fármacos, especialmente AINE, considerados por muchos pacientes como parte de su canasta familiar básica y por muchos médicos como única opción para el tratamiento del dolor e inflamación, sin tener presentes los efectos secundarios e interacciones farmacológicas. En cuanto al manejo se debe suspender la noxa, si no hay mejoría de la función renal, se debe practicar biopsia renal para determinar la alteración renal; sin presencia de fibrosis intersticial proceder al inicio del tratamiento con corticoides. Sin mejoría a las dos semanas algunos autores consideran conveniente añadir ciclofosfamida oral (2 mg/kg/día) y completar igualmente los 3 meses de tratamiento; algunos pacientes no responden a los esteroides ni a los citotóxicos, sin que existan otras opciones de tratamiento eficaces, y continúan deteriorando su función renal hasta terminar en diálisis o trasplante renal (41,7).

REFERENCIAS

1. Neira O. Uso de analgésicos y AINE en atención primaria. Rev Chil Reumatol. 2005;21(4):216-21
2. Antonov K, Isacson D. Prescription and non prescription analgesic use in Sweden. Ann Pharmacother. 1998;32:485
3. Coggins CH, Fang LST. Acute renal failure associated with antibiotics, anesthetic agents and radiographic contrast agents. En: Brenner BM, Lazareus JM, eds. Acute renal failure. Churchill Livingstone, 1988; 319-52
4. De Winter JM, Vianen GM, Van Den Bosch H. Purification of rat liver mitochondrial phospholipase A2. Biochem Biophys Acta. 1982;712:332-41
5. Ortiz A, y col. Nuevos mecanismos moleculares de la nefrotoxicidad. Nefrología. 2004;24(2):103-10
6. Cronin RE, Henrich WL. Toxic nephropathy. In: Brenner BM, editor. The kidney. 5 th Ed. Cap 34. Vol II. Philadelphia: WB Saunders. 1996: 680-711
7. Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int. 1988;33:900-11
8. Galán Serrano A, Gómez Campderá FJ. Nefropatía por analgésicos en los noventa. ¿Realidad o mito? JANO 1995;1123:109-13
9. Díaz J M y col. Nefritis túbulo-intersticial aguda secundaria a fármacos. Nefrología. 1994;14(5):580-3
10. Lomvardias S. Nephrotic syndrome associated with sulindac. N Engl J Med. 1981;304:424
11. Brezin JH, Katz S, Schwartz A, Chinitz J. Reversible renal failure and nephrotic syndrome associated with nonesteroidal anti-inflammatory drugs. N Engl J Med. 1979;301:1271-4
12. Champion de Crespigny PJ, Becker GJ, Ihle BU, et al. Renal failure and nephrotic syndrome associated with sulindac. Clin Nephrol. 1988;30:52-5
13. Linton A, Clark W, Driedger A, Burnbull I, Lindsay R. Acute interstitial nephritis due to drugs. Ann Inter Med. 1980; 93:735-41
14. Brunning R, Barth W. Sulindac, a potentially renal-sparing nonsteroidal anti-inflammatory drug. JAMA. 1982;248:2864-7
15. Bender W, Whelton A, Beschorner W, et al. Interstitial nephritis, proteinuria, and renal failure caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunologic characterization of the inflammatory infiltrate. Am J Med. 1984;76:1006-12
16. Landais P, Goldfarb B. Eosinophiluria and drug-induced acute interstitial nephritis. N Engl J Med. 1987;316:1664
17. Finkelstein A, Fraley D, Stachura I, et al. Fenoprofen nephropathy, lipoid nephrosis and interstitial nephritis. Am J Med. 1982;72:81-7
18. Bander S. Reversible renal failure and nephrotic syndrome winthout interstitial nephritis from zomepirac. Am J Kid Dis. 1985;6:233-6
19. Pirson Y, van Ypersele de Strihou C. Renal side effects of nonsteroidal antiinflamatory drugs: Clinical Relevance. Am J Kidney Dis. 1986;8:338-44
20. Linton AL. Adverse effects of NSAIDs on renal function [Editorial]. Can Med Assoc J. 1984;131:189-91
21. Dunn MJ, Zambraski EJ. Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. Kidney Int. 1980;18:609-22
22. Lifschitz MD. Renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory agents. J Lab Clin Med. 1983;102(3):313–23
23. Reeves WB, Foley RJ, Weinman EJ. Nephrotoxicity from nonsteroidal anti-inflammatory drugs. South Med J. 1985;78:318-22
24. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2- specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. Am J Ther. 2000;7:63-74
25. Brater DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. Am J Med. 1999;107:65S-70S.
26. Regester RF. Nephrotic syndrome and renal failure associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. J Tenn Med Assoc. 1980;73:709-11.
27. Tam VK, Green J, Schwieger J, Cohen AH. Nephrotic syndrome and renal insufficiency associated with lithium therapy. Am J Kidney Dis. 1996;27:715-20

28. Rettmar K, Kienast J, van de Loo J. Minimal change glomerulonephritis with reversible proteinuria during interferon alpha 2a therapy for chronic myeloid leukemia. Am J Hematol. 1995;49:355-6.

29. Stoves J, Rosenberg K, Harnden P, Turney JH. Acute interstitial nephritis due to overthe-counter ibuprofen in a renal transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 1998;13: 1119-21

30. Park KB, Han YS, Lee TW, Kim MJ, Yang MH. A Case of Minimal Change Nephrotie Syndrome Associated with Diclofenac. Korean J Nephrol. 2000;19(3):547-551

31. Sugimoto T, Masahiro A, et al. Membranous Nephropathy Associated with the Relatively Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Etodolac, in a Patient with Early Rheumatoid Arthritis. Internal Med. 2007;46:1055-8

32. Kerjaschi D, Neale TJ. Molecular mechanisms of glomerular injury in rat experimental membranous nephropathy (Heyman nephritis). J Am Soc Nephrol. 1996;7:2518-26

33. Sobarzo M, Vilches A. La nefropatía membranosa del adulto. Medicina. 2004;64(1): 59-65

34. Radford MG Jr, Holley KE, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. JAMA. 1996 ;276(6):466-9

35. Ravnskov U. Glomerular, tubular e interstitial nephritis associated with nonsteroidal antiinflamatory drugs. Evidence of a common mechanism. J Clin Pharmacol. 1999;47,203-10

36. Robinson J, Malleson P, Lirenman D, Carter J. Nephrotic syndrome associated with nonsteroidal anti-inflammatory drug use in two children. Pediatrics. 1990;85;844-7

37. Révai T, Harmos G. Nephrotic syndrome and acute interstitial nephritis associated with the use of diclofenac. Wien Klin Wochenschr. 1999;111(13):523-4

38. Beard K, Lawson D, MacFarlane G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal disease: A case control study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006;1:3-9

39. Myllymaki J, et al. IgM nephropathy: clinical picture and long-term prognosis. Am J Kidney Dis. 2003;41:343-50

40. Fakhouri F, et al. Mesangial IgG glomerulonephritis: a distinct type of primary glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol. 2002;13:379-87

41. Síndrome nefrótico primario: análisis clínico patológico. Rev Cubana Pediatr. 2007;79(3):1-14

CONFLICTO DE INTERESES: el autor no reporta conflicto de interés en este artículo.

AGRADECIMIENTOS: al Dr. Andrés Felipe Cañón Crespo por sus valiosos aportes, revisión y sugerencias para la publicación de este artículo.