

BIBLIOGRAFÍA

1. Fofi C, Nicoletti MC, Onetti Muda A, Giulio S. Focal segmental glomerulosclerosis with IgA deposits in a patient with ulcerative colitis. *G Ital Nefrol.* 2003;20:641-4.
2. Molnar T, Farkas K, Nagy F, Ivanyi B, Wittmann T. Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16:552-3.
3. Skhiri H, Knebelmann B, Martin-Lefevre L, Grunfeld JP. Nephrotic syndrome associated with inflammatory bowel disease treated by mesalazine. *Nephron.* 1998;79:236.
4. Fornaciari G, Maccari S, Borgatti PP, Rustichelli R, Amelio N, Lattuada I, et al. Nephrotic syndrome from 5-ASA for ulcerative colitis? Complicated by carcinoma of the colon and sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol.* 1997;24:37-9.
5. Barbour VM, Williams PF. Nephrotic syndrome associated with sulphasalazine. *Br Med J.* 1990;301:818.
6. Novis BH, Korzets Z, Chen P, Bernheim J. Nephrotic syndrome after treatment with 5-aminosalicylic acid. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296:1442.
7. Firwana BM, Hasan R, Chalhoub W, Ferwana M, Kang JY, Aron J, et al. Nephrotic syndrome after treatment of Crohn's disease with mesalamine. *Avicenna J Med.* 2012;2:9-11.

Osman Saglam^{a,*}, Selman Unverdi^b, Murat Duranay^b

^a Department of Internal Medicine, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

^b Department of Nephrology, Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

*Corresponding author.

E-mail address: ossag03@gmail.com (O. Saglam).

0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.014>

Fracaso renal agudo por nefritis intersticial aguda con síndrome de Fanconi en relación con metamizol y gemfibrozilo

Acute renal failure secondary to interstitial acute nephritis and Fanconi syndrome for metamizole and gemfibrozil

Sr. Director:

Exponemos un caso de nefropatía intersticial aguda (NIA) asociada a síndrome de Fanconi con resolución tras tratamiento precoz con corticoides.

Varón de 49 años. Hepatopancreatitis alcohólica previa. Hipertrigliceridemia e hipertensión arterial (HTA) que trata con gemfibrozilo y valsartán desde hace un año.

Dos meses antes, se realiza herniorrafia umbilical. En ese momento, la creatinina en plasma 0,79 mg/dl y el sistemático de orina, normal. Se trata mediante cefalosporina y analgesia con metamizol y paracetamol durante 3 semanas, con recuperación completa. Catorce días antes, reinicia metamizol a dosis de 575 mg/8h vía oral por proceso gripal. Progresivamente desarrolla astenia, anorexia, dolor abdominal y náuseas. Disminuye la ingesta y empeora el control de TA, por lo que se aumenta las dosis de valsartán y metamizol, y se asocia paracetamol, ocasionalmente. Su estado general empeora, por lo que acude a urgencias donde se objetiva TA 135/85. Piel y mucosas secas, afebril, no lesiones en piel, ni otros hallazgos físicos. Diuresis elevada (3,5l/día) macroscópicamente normal. Hemograma sin eosinofilia, acidosis metabólica con ácido láctico normal, CPK normal, deterioro de filtrado glomerular (FG), hipouricemia, proteinuria mixta de 1,4 g/24h; sistemático de orina con pH alcalino, glucosuria con normoglucemia,

microhematuria, isostenuria y presencia de cilindros hialino granulados. Disminuida la reabsorción tubular de fosfatos, potasio, calcio, ácido úrico e hiperaminoaciduria generalizada. Ecografía de abdomen con riñones de 146 mm con diferenciación corticomedular conservada y sin signos de hidronefrosis. Vejiga y próstata sin alteraciones. Serología vírica y marcadores tumorales: negativos. Inmunología: normal, incluyendo complemento, ANA, ANCA, anti-MBG, proteinograma e inmunoglobulinas. Paratohormona intacta 72 pg/ml, 25-OH-vitamina D 6.0 ng/ml, ECA normal, Mantoux negativo y Rx de tórax normal (evolución analítica, [tabla 1](#)). Tras corregir los factores prerenales sin mejoría de la FG, se realiza biopsia renal en la que visualizamos 13 glomérulos sin alteraciones, intersticio edematoso, intenso infiltrado linfoide acompañado de polimorfonucleares neutrófilos y eosinófilos, sin granulomas, necrosis tubular aguda, arterias y arteriolas sin alteraciones, inmunofluorescencia directa sin depósitos de inmunocomplejos ni complemento. Con el diagnóstico de fracaso renal agudo por necrosis tubular y nefritis intersticial aguda (NIA) secundaria a metamizol con síndrome de Fanconi se inicia tratamiento con metilprednisolona, 250 mg/día/3 días para pasar a prednisona a 1 mg/kg/día que se disminuye progresivamente hasta suspender 12 semanas después, tras las cuáles recupera su FG y las alteraciones tubulares.

Tabla 1 – Evolución analítica

Valores	Inicial	Nadir	12 semanas
Urea; (mg/dl)	88		40
FE urea; (%)	24	64	35
Creatinina; (mg/dl)	4,4		1,14
CCr; (ml/min)	19	15	FG estimado por MDRD-IDMS > 60
BUN/Cr	9	7	16
pH plasma	7,25		7,35
Bicarbonato; (mEq/l)	15		23
Albúmina; (g/dl)	2,6	2,4	4,3
Anión fap; (mMol/l)	17	15	16
CNU; (mEq/l)	+5	+17	—
Calcio; (mg/dl)	8,9	8,0	8,7
Fósforo; (mg/dl)	4,2	5,6	2,7
Ácido úrico; (mg/dl)	3,6	2,1	6,0
Potasio; (mMol/l)	5,8	3,8	4,7
Ca/FG; (mg/dl)		0,24	
RTP; (%)	80	54	90
FE AU; (%)		33	9
FE K+; (%)	23	44	9
FE Na+; (%)	2,6	4,8	0,5
pH orina	6,0	7,0	6,0
Proteinuria	99 mg/dl	1,4 g/24 h	Neg. tira reactiva
Glucosuria	100 mg/dl		Neg. tira reactiva
Aminoaciduria		Positiva generalizada	normal

La NIA supone un 15-27% de los hallazgos en las biopsias renales⁴. En los últimos años se ha observado un cambio de patrón clínico y agentes causales². Se ha observado una incidencia de NIA por metamizol de 10,48 casos por cada 10.000 pacientes/año^{4,3}. Aunque está descrito, no es habitual encontrar una tubulopatía proximal tipo Fanconi^{4,5} en su presentación clínica.

En este caso se dieron datos de NIA (isostenuria, proteinuria no nefrótica, deterioro rápido de FG) con datos típicos de tubulopatía proximal (acidosis metabólica, glucosuria con normoglucemia, hiperfosfaturia, hiperuricosuria e hiperaminoaciduria generalizada) por varios mecanismos. El principal, la toxicidad tubular directa inmunomediada en relación con metamizol. En segundo, la necrosis tubular por vasoconstricción renal secundaria a la inhibición de prostaglandinas por metamizol (por inhibición de la enzima COX-3) y gemfibrozilo (al estimular los receptores activados por el proliferador de peroxisomas, PPAR- α ^{6,7}), y por la inhibición de angiotensina II por valsartán. Como en otros estudios⁴, el fracaso renal se desarrolló entre 1 y 3 semanas tras la toma del fármaco, siendo no oligúrico, sin eosinofilia, alteraciones en piel o fiebre. Con dolor abdominal característico y proteinuria en torno a 1 g/día. La ausencia de depósitos en la IFD y el hecho de que el paciente haya desarrollado el cuadro en la segunda exposición al fármaco, induce a pensar en un mecanismo de hipersensibilidad tipo I mediado por IgE.

Llama la atención el aumento de anión gap (AG), no esperable en una acidosis tubulorenal proximal. Descartamos consumo de salicilatos, etanol, propilenglicol y etilenglicol, metanol, tolueno y otras causas que justificaran L y D lactacidosis. No objetivamos rabdomiólisis ni variaciones de la calcemia, magnesemia o albuminemia valorables. No hemos encontrado en la literatura médica evidencias de que metamizol, valsartán o gemfibrozilo aumenten el AG por producción

de metabolitos intermedios. Sí es posible que el consumo de paracetamol, por la producción de su metabolito 5-oxoprolina justifique el hallazgo^{8,9}. De hecho, lo consumió antes, durante el ingreso y tras el alta hospitalaria. La acumulación de 5-oxoprolina de causa adquirida se da en consumidores crónicos de paracetamol, cursa con niveles en sangre de paracetamol normales y son circunstancias predisponentes el género femenino, la malnutrición, el embarazo, la dieta vegetariana, la sepsis, la insuficiencia renal crónica, la hepatopatía, principalmente alcohólica, y el uso de determinados antibióticos y anticomiciales.

La acción combinada de fármacos que ejercen efectos sinérgicamente sobre el túbulo distal (valsartán) y proximal (metamizol y gemfibrozilo^{3,7}) podría aumentar la posibilidad de deterioro renal. Lo cual se debería tener en cuenta a la hora de indicar su administración conjunta. Cabría especular con la posibilidad de que el fibrato jugara algún papel en el desarrollo del síndrome de Fanconi, dada su acción sobre el túbulo proximal, aunque el perfil temporal de la presentación clínica hace esta posibilidad menos probable.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ninguna financiación para la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Praga M, González E. Acute Interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:956–61.
2. Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute

- interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2014, pii: gfu326. [Epub ahead of print].
3. Redondo-Pachón MD, Enríquez R, Sirvent AE, Millán I, Romero A, Amorós F. Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:121-5.
 4. Izzedine H, Launay-Vacher V, Isnard-Bagnis C, Deray G. Drug-induced Fanconi's syndrome. *Am J Kidney Dis*. 2003;41:292-309.
 5. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33:544-7.
 6. Polanco N, Hernández E, González E, Gutiérrez Martínez E, Bello I, Gutiérrez-Millet V, et al. Deterioro de la función renal inducido por fibratos. *Nefrología*. 2009;29:208-13.
 7. Ángeles C, Lane BP, Miller F, Nord EP. Fenofibrate-associated reversible acute allograft dysfunction in 3 renal transplant recipients: Biopsy evidence of tubular toxicity. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:543-50.
 8. Mehta AN, Emmet JB, Emmett M. GOLD MARK: An anion gap mnemonic for the 21st century. *Lancet*. 2008;372(9642):892.
 9. Duewall JL, Fenves AZ, Richey DS, Tran LD, Emmett M. 5-Oxoproline (pyroglutamic) acidosis associated with chronic acetaminophen use. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2010;23:19-20.
- Juan Antonio Martín-Navarro^{a,*}, Vladimir Petkov-Stoyanov^a, María José Gutiérrez-Sánchez^a y Luis Pedraza-Cezón^b
- ^a Servicio de Nefrología, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España
^b Servicio de Farmacia, Hospital del Tajo, Aranjuez, Madrid, España
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: juanmartinnav@hotmail.com
 (J.A. Martín-Navarro).
- 0211-6995/© 2015 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.06.022>

Informe de casos de acidosis tubular renal y errores de diagnóstico

Case report of renal tubular acidosis and misdiagnosed

Sr. Director:

La acidosis tubular renal (ATR) es la alteración fisiopatológica del metabolismo ácido-base, caracterizada por la presencia de acidosis metabólica hiperclorémica, que se origina por la pérdida renal de bicarbonato o por la reducción en la excreción tubular renal de hidrogeniones¹. La sospecha de ATR se basa en la presentación clínica de diversos signos y síntomas como anorexia, vómito, poliuria, polidipsia, detención del crecimiento, debilidad muscular, raquitismo, nefrocalcinosis y sordera nerviosa². El diagnóstico se corrobora con los exámenes de laboratorio que deben incluir la demostración de acidosis metabólica hiperclorémica, con hiato aniónico sanguíneo normal y con pH sanguíneo menor a 7,35, en pacientes con acidosis metabólica descompensada. En el caso de ATR secundaria, es importante determinar el diagnóstico de la enfermedad sistémica que la origina¹. Importante mencionar que las pérdidas intestinales de bicarbonato, ya sea por diarrea o fistulas, son causa frecuente de las mismas alteraciones ácido-base, por lo que deben estar ausentes al hacer el diagnóstico de ATR.

En México se ha informado que existe un sobre diagnóstico de ATR^{3,4}, y se ha asociado con alergia⁴⁻⁶, motivo por el cual realizamos un estudio con el objeto de corroborar el diagnóstico de ATR en niños provenientes de diferentes fuentes hospitalarias. Se incluyeron a 170 niños con diagnóstico previo de ATR, la mayoría recibiendo tratamiento con alcalinos. Se

retiró el tratamiento de 5 a 7 días previos a la valoración inicial que consistió en la historia clínica, exámenes de laboratorio y valoración por el departamento de alergia. Solamente se confirmó el diagnóstico de ATR en 3 pacientes (1,8%); uno con ATR distal y 2 con ATR secundaria a cistinosis, que se acompañaron de síndrome de Fanconi, ninguno de ellos tuvo alergia. El diagnóstico previo de ATR en el resto de los pacientes fue erróneo, teniendo como causas de fallo de medro otras condiciones como deficiencia alimenticia, síndrome de Turner, giardiasis, enfermedad celíaca, talla baja familiar, raquitismo hipofosfatémico, deficiencia de coenzima Q10 y cardiopatía, entre otras. A continuación se describen los casos con ATR:

Caso 1. Paciente femenino de 12 años, eutrófica, con medidas antropométricas normales para la edad y el sexo. Al mes de edad se diagnosticó de ATR, y desde entonces recibe solución de citratos con potasio. Al tercer día de suspender el tratamiento alcalino presentó vómitos, acidosis metabólica, pH sanguíneo 7,22; [HCO₃⁻] 10 mmol/l; hiato aniónico sanguíneo 11; K⁺ 2,2 mEq/l; Cl⁻ 114 mEq/l; calcio/creatinina en orina 1,38; pH urinario: 7,5. Se reinició el tratamiento alcalino: bicarbonato y potasio. Ultrasonido renal: nefrocalcinosis medular grado III. Estudio molecular: mutación del gen *ATPV60A4*, no descrita previamente en la literatura internacional, que será motivo de una publicación posterior.

Caso 2. Paciente masculino de 22 meses, con detención del crecimiento desde el sexto mes. A los 11 meses se realizó el diagnóstico de ATR distal, con vómito, polidipsia y poliuria,