

## OBSERVACIÓN CLÍNICA

### Nefropatía tubulointersticial grave secundaria a 5-ASA

M. José Bosque López<sup>a,\*</sup>, Carmen Garrido Durán<sup>a</sup>, Daniel Ginard Vicens<sup>a</sup>,  
M. Antonia Munar Vila<sup>b</sup>, Margalida Vanrell Garau<sup>a</sup>, Zoe Mariño Méndez<sup>a</sup> y  
Jaime Gayà Cantallops<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

<sup>b</sup>Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Son Dureta, Palma de Mallorca, España

Recibido el 16 de abril de 2008; aceptado el 19 de junio de 2008

#### PALABRAS CLAVE

Mesalazina;  
Enfermedad inflamatoria intestinal;  
Nefritis intersticial;  
Monitorización de la función renal

#### Resumen

Presentamos un nuevo caso de nefritis intersticial crónica de una paciente con colitis ulcerosa diagnosticada en 2002, que desde el principio fue tratada con 5-ASA. Tres años más tarde apareció un deterioro de la función renal con un incremento de los valores de creatinina sérica, los cuales eran normales antes del tratamiento. La función renal mejoró parcialmente tras la supresión del tratamiento. En los pacientes con un retraso en el diagnóstico del daño renal, la recuperación de la función renal no es completa, e incluso, en algunos casos, el paciente necesita alguna forma de terapia de reemplazo renal. Queremos recordar la importancia del registro de la función renal en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con este fármaco.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Mesalazine;  
Inflammatory bowel disease;  
Interstitial nephritis;  
Renal function monitoring

#### Severe tubulo-interstitial nephritis secondary to 5-ASA

#### Abstract

We report a new case of chronic interstitial nephritis in a patient with ulcerative colitis diagnosed in 2002 who was originally treated with 5-ASA. Three years later deterioration of renal function was apparent with an increase in serum creatinine, which was normal before treatment. Withdrawal of 5-ASA led to partial improvement of renal function. In patients with a delayed diagnosis of kidney damage, recovery of renal function is incomplete and, in some cases, the patient even requires some form of renal replacement therapy. We stress the importance of monitoring renal function in patients diagnosed with inflammatory bowel disease treated with this drug.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

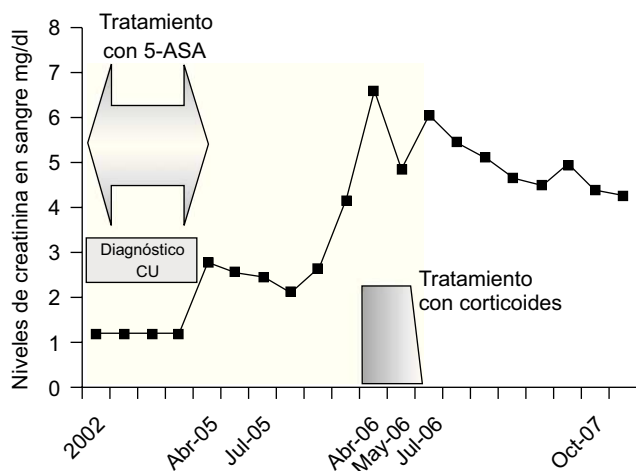
Correo electrónico: [mjbosque@hds.es](mailto:mjbosque@hds.es) (M.J. Bosque López).

En los últimos años se han publicado numerosos casos clínicos que sugieren una asociación entre el uso de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y el desarrollo de una nefritis tubulointersticial crónica, caracterizada por un importante infiltrado celular en el intersticio<sup>1,2</sup>. Tras suspender el fármaco, la función renal suele mejorar, pero no en todos los casos. En los pacientes con un retraso en el diagnóstico del daño renal, la recuperación de la función renal no se produce completamente, e incluso, en algunos casos, el paciente necesita alguna forma de terapia de reemplazo renal<sup>3</sup>.

Presentamos un caso de nefritis tubulointersticial secundaria a 5-ASA en una paciente con función renal previa normal que recibió dicho fármaco durante 3 años, tras ser diagnosticada de colitis ulcerosa. La función renal mejoró inicialmente tras la supresión del tratamiento, pero la recuperación no ha sido completa. En la actualidad está a la espera de recibir un trasplante renal. Queremos recordar la importancia del registro de la función renal en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con este fármaco.

## Observación clínica

Mujer de 25 años de edad, diagnosticada en el año 2002 de colitis ulcerosa con afectación pancolónica. No tenía antecedentes de hábitos tóxicos ni alergias conocidas. Desde el diagnóstico fue tratada con 5-ASA en dosis de 2 g/día. No tomaba otra medicación concomitante. En ese momento la función renal era normal. En un control sistemático efectuado 3 años después se constata unas cifras de creatinina sérica de 2,8 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 29,11 ml/min. Seis meses antes se había observado un aumento progresivo de los valores de creatinina en sangre (fig. 1). La paciente fue derivada al servicio de nefrología de nuestro hospital para su valoración. Entre sus antecedentes patológicos no constaban afecciones nefrourológicas capaces de alterar la función renal, ni ingesta de otro fármaco o drogas que nos pudieran hacer sospechar alguna de estas etiologías. Además, se descartó



**Figura 1** Evolución de la función renal de la paciente mientras seguía tratamiento con 5-ASA.

una causa obstructiva o malformativa mediante pruebas de imagen y, a pesar de que la clínica no era compatible, se descartaron las causas de origen inmunológico. Se ofreció a la paciente la posibilidad de realizar biopsia renal pero la rechazó. Ante la sospecha de una nefropatía tubulointersticial secundaria a 5-ASA se suspendió dicho tratamiento y se observó una discreta mejoría de la función renal, manteniendo valores de creatinina en sangre de 2,1 mg/dl. Se descartó la posibilidad de iniciar tratamiento con corticoides, dado que el intervalo de tiempo durante el cual había tomado el fármaco superaba los 3 años. En abril de 2006 la paciente presentó un cuadro de fiebre y diarreas, considerado como un brote agudo de colitis ulcerosa, que precisó su ingreso hospitalario. Coincidiendo con este hecho, la función renal se deterioró significativamente llegando a valores de creatinina en suero de hasta 6,58 mg/dl. El brote mejoró con corticoides, y también la función renal tras una hidratación intensiva, pero desde entonces los valores de creatinina en suero han permanecido en cifras de 4 mg/dl. En la actualidad, la paciente presenta una enfermedad renal crónica de grado IV, secundaria a una nefropatía tubulointersticial crónica por 5-ASA y está a la espera de tratamiento sustitutivo renal (CAPD) y en lista de espera de trasplante temprano (*preemptive*).

## Discusión

El primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica fue la sulfasalazina. El componente activo y principal responsable de la actividad inflamatoria de esta primera molécula es el 5-ASA, que ha remplazado como terapia de primera línea en brotes leves-moderados y mantenimiento de la remisión de colitis ulcerosa a su progenitora.

El 5-ASA parece estar implicado en el desarrollo de un particular tipo de nefritis tubulointersticial crónica caracterizada por una importante infiltración celular del intersticio (macrófagos, linfocitos T y B). La patogenia del 5-ASA como inductor de nefritis intersticial es desconocida. Podría estar implicada la hipoxia renal debida a los efectos del 5-ASA sobre el flujo sanguíneo renal o un efecto tóxico directo tubular<sup>4</sup>. Es conocida la nefrotoxicidad del 5-ASA, pero los estudios que se han realizado no han podido asegurar la verdadera incidencia de nefrotoxicidad porque, si bien es baja, la morbilidad en un individuo afectado es muy alta con algunos casos que pueden progresar a una enfermedad renal terminal<sup>5-7</sup>. World et al<sup>7</sup> sugieren que la incidencia de fallo renal de cualquier grado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con 5-ASA es de 1 por cada 100 pacientes/año, pero la nefritis intersticial clínicamente significativa puede ocurrir en menos de 500 pacientes/año. Cunliffe y Scout<sup>4</sup> en una revisión de 18 ensayos clínicos que incluían 1.638 pacientes tratados con 5-ASA, tras un seguimiento de los valores de creatinina sérica durante 6 meses o más, sólo observaron un caso de deterioro de la función renal. Más recientemente, Muller et al<sup>5</sup> estimaron que la incidencia de nefrotoxicidad clínica en pacientes que están en tratamiento con 5-ASA era aproximadamente de 1 por cada 4.000 pacientes/año, basándose en la prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal en el Reino Unido.

La mayoría de los autores está de acuerdo en realizar un seguimiento de la función renal en los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal que están en tratamiento con 5-ASA. Hay varias publicaciones respecto a la frecuencia del registro de la función renal en estos pacientes<sup>4,6</sup>. Estos estudios coinciden en que no hay un intervalo claro tras el inicio de tratamiento que pueda diagnosticar una disfunción renal. Hay una proporción de pacientes que desarrolla insuficiencia renal durante el primer año de terapia, pero la mayoría desarrolla la insuficiencia renal tras el primer año del inicio del tratamiento con 5-ASA. La suspensión del tratamiento con 5-ASA lleva a la restauración de la función renal en el 85% de los casos cuando el diagnóstico se realiza dentro de los primeros 10 meses tras el inicio del tratamiento. Cuando se retrasa más allá de 18 meses desde el inicio del tratamiento con 5-ASA (como en este caso), la recuperación de la función renal es parcial<sup>6</sup>. Un intento de tratamiento con altas dosis de esteroides puede recomendarse en los pacientes cuya función renal no responde tras la suspensión del tratamiento con 5-ASA, pero no hay evidencia de que la suma de la inmunosupresión confiera una ventaja significativa en estadios avanzados<sup>7-10</sup>. Algunos estudios han examinado si la evaluación de la excreción de la proteína urinaria podría emplearse para recoger evidencia temprana de nefrotoxicidad inducida por fármacos. La proteinuria tubular se ha constatado en pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal, pero parece ser resultado de una manifestación de la enfermedad relacionada con la actividad e independiente con el tratamiento de 5-ASA, por lo que la medida de proteínas tubulares no puede emplearse como predictor de una respuesta adversa de la terapia con 5-ASA<sup>5,11,12</sup>.

En general, se recomienda disponer de unos valores de creatinina sérica previos al inicio del tratamiento con 5-ASA y al menos otros dentro del primer año tras el inicio de éste y suspender el uso de este fármaco cuando estos valores se eleven. La mayor frecuencia del registro de los valores de creatinina en sangre no parece aportar un mayor beneficio y se necesitarían más estudios para valorar si es coste-efectivo<sup>8</sup>.

## Bibliografía

1. Agharazii M, Marcotte J, Boucher D, Noël R, Lebel M. Chronic interstitial nephritis due to 5-aminosalicylic acid. *Am J Nephrol*. 1999;3:373-6.
2. Margetts PJ, Churchill DN, Alexopoulou I. Interstitial nephritis in patients with inflammatory bowel disease treated with mesalazine. *J Clin Gastroenterol*. 2001;32:176-8.
3. De Broe ME, Stolar JC, Nouwen EJ, Elseviers MM. 5-aminosalicylic acid (5-ASA) and chronic tubulointerstitial nephritis in patients with chronic inflammatory bowel disease: is there a link? *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12:1839-41.
4. Cunliffe RN, Scott BB. Review article: monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002;16:647-62.
5. Muller AF, Stevens PE, McIntyre AS, Ellison H, Logans RF. Experience of 5-aminosalicylate nephrotoxicity in the United Kingdom. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:1217-24.
6. Corrigan G, Stevens PE. Review article: interstitial nephritis associated with the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1-6.
7. World MJ, Stevens PE, Ashton MA, Rainford DJ. Mesalazine associated interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:614-21.
8. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:629-38.
9. Calviño J, Romero R, Pintos E, Losada E, Novoa D, Güimil D, et al. Mesalazine associated tubulo-interstitial nephritis in inflammatory bowel disease. *Clin Nephrol*. 1998;49:265-7.
10. Brouillard M, Gheerbrant JD, Gheysens Y, Fleury D, Devred M, Hazzan M, et al. Chronic interstitial nephritis and mesalazine: 3 new cases? *Gastroenterol Clin Biol*. 1998;22:724-6.
11. Fraser JS, Muller AF, Smith DJ, Newman DJ, Lamb EJ. Renal tubular injury is present in acute inflammatory bowel disease prior to the introduction of drug therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1131-7.
12. Herlinger KR, Noftz MK, Fellermann K, Schmidt K, Steinhoff J, Satnge EF. Minimal renal dysfunction in inflammatory bowel disease is related to disease activity but not to 5-ASA use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:363-9.