

Nefritis tubulointersticial aguda por ácido zoledrónico

Zoledronic acid-induced acute tubulointerstitial nephritis

JULIÁN ANDRÉS OCAMPO-ALZATE, LINA MARCELA AGUIRRE-HERNÁNDEZ, JOSÉ MANUEL USTARIZ-DURÁN, JOAQUÍN ROBERTO RODELO-CEBALLOS, ALEJANDRO ROMÁN-GONZÁLEZ • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4719>

Resumen

Los bisfosfonatos intravenosos usados ampliamente en el manejo de la osteoporosis y de la hipercalcemia maligna son medicamentos con potencial nefrotóxico. Se pueden asociar con necrosis tubular aguda y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. Se presenta el caso de una mujer de 79 años que posterior a la aplicación intravenosa de ácido zoledrónico para el tratamiento de su osteoporosis, desarrolló nefritis tubulointersticial aguda que le produjo una lesión renal aguda con requerimiento de terapia de reemplazo renal, con buena respuesta al tratamiento con glucocorticoides. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4719>*).

Palabras claves: *ácido zoledrónico, bisfosfonatos, nefritis intersticial, nefritis tubulointersticial, túbulos renales.*

Abstract

The intravenous bisphosphonates widely used for treating osteoporosis and malignant hypercalcemia are potentially nephrotoxic drugs. They can be associated with acute tubular necrosis and focal and segmental glomerulosclerosis. We present the case of a 79-year-old woman who developed acute tubulointerstitial nephritis after intravenous administration of zoledronic acid to treat osteoporosis. This caused acute kidney injury requiring renal replacement therapy, with a good response to glucocorticoid treatment. (*Acta Med Colomb 2025; 50. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2025.4719>*).

Keywords: *zoledronic acid, bisphosphonates, interstitial nephritis, tubulointerstitial nephritis, renal tubules.*

Dr. Julián Andrés Ocampo-Alzate: Departamento de Medicina Interna; Universidad de Antioquia; Dra. Lina Marcela Aguirre-Hernández, Dr. José Manuel Ustariz-Durán, Dr. Joaquín Roberto Rodelo-Ceballos: Departamento de Nefrología; Hospital Universitario San Vicente Fundación; Dr. Alejandro Román-González: Departamento de Endocrinología; Universidad de Antioquia. Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Julián Andrés Ocampo Alzate. Medellín (Colombia). E-Mail: julian.ocampo3@udea.edu.co
Recibido: 25/III/2025 Aprobado: 23/VIII/2025

Introducción

Los bisfosfonatos intravenosos son medicamentos ampliamente usados en el manejo de la osteoporosis y de la hipercalcemia maligna; son considerados efectivos y seguros. Sus efectos renales han sido ampliamente descritos, especialmente por su alta eliminación por vía renal, razón por la cual están contraindicados en pacientes con una tasa de filtración glomerular menor de 30 mL/min/1.73 m² (1).

El ácido zoledrónico hace parte del grupo de los bisfosfonatos intravenosos. Tiene una vida media de 150-200 días y una baja unión a proteínas plasmáticas (56%) (1). Ha demostrado utilidad en el tratamiento de la osteoporosis al inhibir la resorción ósea; sin embargo, se han descrito casos de toxicidad renal asociados a su uso (2). Los patrones histológicos de lesión renal más reportados son necrosis tubular aguda y glomeruloesclerosis focal y segmentaria. A continuación, describimos el caso de una paciente a quien se le administró ácido zoledrónico intravenoso y que posteriormente desarrolló una nefritis tubulointersticial aguda.

Reporte de caso

Paciente femenina en la octava década de la vida con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes tipo 2 no insulínica, artritis reumatoide seropositiva y osteoporosis, en manejo farmacológico con irbesartán, amlodipino, carvedilol, metformina, citrato de calcio, vitamina D y metotrexato en dosis de 17.5 mg semanales.

La paciente manifestó que, para el manejo de su osteoporosis, se le administró una primera dosis de ácido zoledrónico de 5 mg por vía intravenosa y, a partir de ese día, presentó un cuadro clínico caracterizado por rinorrea hialina, picos febriles cuantificados, eritema cutáneo autolimitado, escalofríos, adinamia y cefalea. Durante los siguientes tres días los síntomas persistieron y presentó múltiples deposiciones diarreicas aparentemente sanguinolentas, asociadas a disuria, tenesmo vesical y dolor abdominal, razón por la que decidió consultar a un centro hospitalario.

Al ingreso, se encontraba en regulares condiciones generales, alerta, sin anormalidades evidentes al examen físico

completo, con presión arterial de 104/62 mmHg, frecuencia cardíaca de 106 latidos por minuto y saturación de oxígeno de 90% al ambiente.

En los paraclínicos (Tabla 1) destacó hemograma con bicitopenia por leucopenia y anemia normocítica, azoados elevados, hiperkalemia y gases arteriales con acidemia metabólica, sin trastorno de oxigenación. El uroanálisis reportó proteinuria, glucosuria, leucocituria, hematuria y bacteriuria.

Dado que la paciente aportaba exámenes de un mes previo con creatinina de 0.9 mg/dL, se diagnosticó una lesión renal aguda KDIGO 3 con criterios de urgencia dialítica, por lo que se inició terapia de reemplazo renal desde el primer día del ingreso hospitalario.

Durante las siguientes horas presentó deterioro clínico con choque distributivo. Se identificó un origen séptico por infección de vías urinarias y se inició manejo antibiótico empírico con piperacilina/tazobactam. Al cuarto día de estancia hospitalaria se suspendió el soporte vasopresor y la evolución clínica mostró tendencia a la mejoría.

Por la presencia de bicitopenia y uso previo de metotrexato sin suplementación con ácido fólico, se consideró que las citopenias eran secundarias al medicamento. Se administró ácido folínico intravenoso, con lo cual se logró resolución completa de las citopenias y normalización de las líneas celulares.

En la ecografía renal y de vías urinarias se documentaron riñones de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad bilateral y espesor cortical de 1.2 cm. Se encontraron niveles normales de calcio, fósforo, ácido úrico y magnesio; proteinuria en rango subnefrótico (665 mg en 24 horas) y perfil

viroológico negativo (prueba de VIH, prueba no treponémica y hepatótipos).

Con lo anterior, el servicio de nefrología sospechó que el fracaso renal agudo podría ser secundario a una nefritis tubulointersticial aguda. Ante la ausencia de mejoría en la depuración de azoados y el requerimiento permanente de hemodiálisis (Figura 1), en el día seis de estancia hospitalaria se decidió realizar una biopsia renal, en la cual se identificaron cambios de nefritis tubulointersticial aguda (Figura 2).

Una vez resuelto el proceso infeccioso, en el día 19 de estancia hospitalaria se inició manejo con glucocorticoides: metilprednisolona 250 mg intravenosa cada 24 horas por tres dosis, seguida de prednisolona 1 mg/kg/día (50 mg). La respuesta clínica fue favorable, sin requerimiento de nuevas sesiones de hemodiálisis desde el día 23 de hospitalización y con un descenso sostenido de azoados. Se dio egreso hospitalario con plan de desmonte progresivo de glucocorticoides y controles ambulatorios por nefrología.

En este caso, la causa más probable de nefritis tubulointersticial aguda fue el uso de ácido zoledrónico, especialmente por la presencia de sintomatología aguda desde el momento de su administración y el rápido deterioro de la función renal en una paciente con azoados previos normales.

Discusión

El ácido zoledrónico es un potente bisfosfonato de larga acción, usado extensamente en el tratamiento de la hipercalcemia maligna y de la osteoporosis. Al ser administrado por vía intravenosa, no se metaboliza; entre 27 y 62% del medicamento se une al hueso mineral, mientras que el resto es excretado por vía renal, predominantemente durante las primeras horas posteriores a su aplicación (3). Los mecanismos de eliminación renal son principalmente la filtración glomerular y el transporte activo en células tubulares proximales (4).

La lesión renal aguda por ácido zoledrónico es una complicación infrecuente, asociada a múltiples procesos fisiopatológicos por nefrotoxicidad. Se ha documentado principalmente necrosis tubular aguda (5), pero también glomerulosclerosis focal y segmentaria, síndrome de Fanconi y, con menor frecuencia, nefritis tubulointersticial aguda (3).

Tabla 1. Paraclínicos al ingreso.

Paraclínicos	Valores	Paraclínicos	Valores
Leucocitos	930/mm ³	Creatinina	6.1 mg/dL
Hemoglobina	10.1 gr/dL	Nitrógeno uréico	54 mg/dL
Plaquetas	206 000/mm ³	Proteína C reactiva	24 mg/dL
Uroanálisis	pH 8, densidad 1.007, proteínas 25, glucosa 50, nitritos (+)	Sodio Potasio Cloro	136 mmol/L 5.1 mmol/L 111 mmol/L
Sedimento urinario	Eritrocitos 11-20 xCAP, leucocitos 30-35 xCAP, bacterias abundantes	Ácido úrico Fosforo	3.5 mmol/L 4.6 mmol/L
Proteínas en orina en 24 horas	665 mg	Ácido úrico en orina en 24 horas	165 mg
Fósforo en orina en 24 horas	0.09 gr	C3 C4	92 mg/dL 19 mg/dL
Gases arteriales	pH: 7.19 PaCO ₂ : 20 mmHg PaCO ₂ : 80 mmHg HCO ₃ ⁻ : 7.6 mmol/L		



Figura 1. Comportamiento de la creatinina durante la hospitalización.

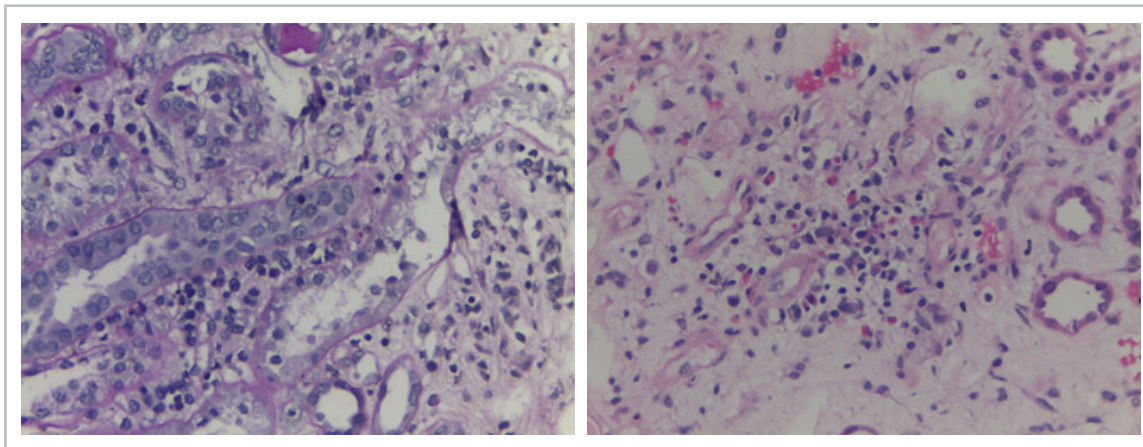


Figura 2. Biopsia renal. Biopsia renal: tinción de hematoxilina-eosina a 200x. Moderado infiltrado inflamatorio intersticial acompañado de eosinófilos y tubulitis, en múltiples túbulos son notorios los cambios degenerativos del epitelio, como pérdida del borde en cepillo, aplanamiento del epitelio y dilatación de la luz con cilindros hialinos. Fibrosis intersticial y atrofia tubular en 10% de la corteza evaluada. Hallazgos compatibles con nefritis tubulointersticial aguda con cambios crónicos leves. (Estas imágenes son propiedad del departamento de Patología de la Universidad de Antioquia y son reproducidas en este manuscrito con su autorización).

Entre los mecanismos propuestos se ha descrito el daño directo sobre las células tubulares, induciendo apoptosis a través de la vía del mevalonato similar a sus efectos sobre los osteoclastos (6). También se ha planteado el daño tubular por la internalización de bisfosfonatos en las células tubulares proximales, lo cual produce pérdida del borde en cepillo y, por ende, necrosis tubular aguda con exposición de antígenos al sistema inmune (7).

Entre los factores de riesgo para nefrotoxicidad inducida por ácido zoledrónico destacan: cáncer avanzado, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, hipertensión arterial, deshidratación severa, uso concomitante de otros nefrotóxicos y rápida velocidad de infusión (menos de 15 minutos) (8).

La nefritis tubulointersticial aguda no es un mecanismo de daño renal frecuentemente descrito; existe evidencia de pocos casos en la literatura, algunos asociados a síndrome de Fanconi (6, 9, 10). Se ha teorizado que la inhibición del farnesil difosfato produce daño mitocondrial y podocitario, con disminución de proteínas preniladas en el túbulo proximal y toxicidad directa sobre el epitelio parietal (10).

En nuestro caso, la paciente no presentó síndrome de Fanconi y los hallazgos de la biopsia renal únicamente demostraron nefritis tubulointersticial aguda, siendo el primer caso con estas características reportado en la literatura.

Si bien no es posible determinar con certeza que el ácido zoledrónico fue el causante de la nefritis tubulointersticial aguda en nuestra paciente, ciertas características clínicas aumentan la sospecha, entre ellas el desarrollo de síntomas tipo “flu-like” inmediatamente posteriores a su aplicación (11), así como la temporalidad del aumento de azoados, teniendo en cuenta que el mes anterior su tasa de filtración glomerular era normal.

Hasta donde conocemos, este es el primer caso de nefritis tubulointersticial aguda causada por ácido zoledrónico sin síndrome de Fanconi asociado.

Agradecimientos

Al departamento de Patología de la Universidad de Antioquia y a la Doctora Alejandra Taborda, patóloga de la institución.

Referencias

1. Pfister T, Atzpodien E, Bohrmann B, Bauss F. Acute renal effects of intravenous bisphosphonates in the rat. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2005;97: 374-381.
2. de Roij van Zuijdewijn C, van Dorp W, Florquin S, Roelofs J, Verburgh K. Bisphosphonate nephropathy: A case series and review of the literature. *Brit Jnl Clinical Pharma*. 2021;87: 3485-3491.
3. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int*. 2008;74(11): 1385-1393.
4. Miller PD, Jamal SA, Evenepoel P, Eastell R, Boonen S. Renal Safety in Patients Treated With Bisphosphonates for Osteoporosis: A Review. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2013;28(10): 2049-2059.
5. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Cheryl K, Radhakrishnan J, Palecki J, et al. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate. *Kidney Int*. 2003;64: 281-289.
6. Torimoto K, Okada Y, Arao T, Mori H, Tanaka Y. A case of zoledronate-induced tubulointerstitial nephritis with Fanconi syndrome. *Endocrine Journal*. 2012;59(12): 1051-1056.
7. Avguštin N, Kovač D, Koje N, Mlinšek G, Lindič J. Acute granulomatous interstitial nephritis and acute rejection in a kidney transplant recipient after zoledronic acid therapy – a case report and review of the literature. *Clinical Nephrology*. 2017;88(1): 97-100.
8. Bouomrani S, Regaieg N, Nefoussi M, Trabelsi S. Zoledronic Acid-Induced Acute Renal Failure in Multiple Myeloma. *JOJO Case Stud*. 2018;9(2): 555757.
9. Portales-Castillo I, Mount DB, Nigwekar SU, Yu EW, Rennke HG, Gupta S. Zoledronic Acid-Associated Fanconi Syndrome in Patients With Cancer. *Am J Kidney Dis*. 2022;80(4): 555-559.
10. Gutierrez-Sanchez MJ, Petkov-Stoyanov V, Pedraza-Cezón L, Martín-Navarro JA. Insuficiencia renal por nefropatía tubulointersticial con tubulopatía proximal tipo Fanconi tras tratamiento con ácido zoledrónico. *Nefrología*. 2017;37(6): 660-661.
11. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int*. 1999;9(2): 66-80.

