

11237 136  
26)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Posgrado  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Hospital General Regional No. 36  
Centro Médico Nacional "Manuel Avila Camacho"

INTOXICACION POR METAMIZOL:  
Presentación de un caso y revisión de la literatura

**T E S I S**

ESPECIALIDAD

**Pediatría Médica**

**DR. FELIX FERNANDO PEREZ ORTEGA**

ASESOR

**Dra. Gloria Ramos Alvarez**

Toxicóloga Pediatra HGR 36



**IMSS Puebla, Pue.**

**1991 - 1994**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1996

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



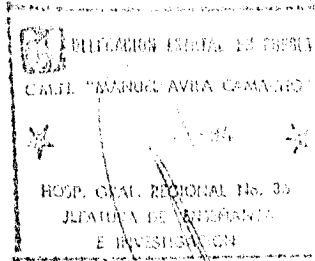
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

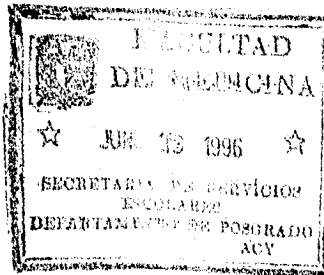
# TESIS CON FALLA DE ORIGEN



HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 35  
JEFATURA DE NEONATOLOGIA

MAY 19 1994

HOSPITAL GENERAL REGIONAL NO. 35  
JEFATURA DE NEONATOLOGIA  
DE PEDIATRIA



Soy quien intenta ser  
la consecuencia  
de un tiempo esperado...

Angélica  
"Empo tusi enchi guatia".

Dr. Félix Pérez Fuentes.  
"Dios en chanía".

A mi madre.  
Raquel Ortega vda. Pérez.

Martha S. Pérez Ortega  
Mi familia.  
"Choco empo".

A los niños...  
"Choco noctufia usin".

Dialecto del Valle del  
Mayo.

## INDICE

Antecedentes científicos.....	1
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	11
Objetivos.....	12
Presentacion del caso clínico.....	13
Exámenes de laboratorio.....	15
Biopsia del riñon.....	16
Cortes histológicos.....	16
Tratamiento.....	22
Discusión .....	23
Bibliografía.....	28
Agradecimiento.....	32

Como dulce veneno  
que alimenta mi alma  
y mantiene viva  
toda mi esperanza....



## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

" Dosis sola facit venenum "  
Paracelso

Desde el principio de la humanidad el hombre primitivo conoció seguramente los efectos adversos de los tóxicos, sufrió mordeduras o picaduras de animales ponzoñosos e ingerió una gran cantidad de materiales de origen botánico o animal, muchos de los cuales le resultaron perjudiciales e incluso le causaron la muerte.

Hay evidencias de que desde el período paleolítico existía la costumbre de mojar las flechas con sustancias ponzoñosas, probablemente de ahí deriva el vocablo de tóxico ( del griego τοξικον = flecha ). La administración de las mismas en forma de pociones dio lugar a los venenos, término posiblemente derivado del latín venenum = poción de amor de Venus.

Las descripciones más antiguas de los venenos provienen del papiro de Ebers ( aproximadamente 1500 años A.C. ), del libro de los Vedas y de la Biblia.

Teofastro ( 307 - 256 a. A.C. ), hace referencia a numerosas plantas venenosas como la cicuta empleada en Grecia para ejecuciones de orden político con la que se dio muerte a Sócrates.

Mitridates, rey de Ponto ( 131 - 63 a A.C. ) ante el temor de ser envenenado adoptó la costumbre de ingerir en forma regular y progresiva mezclas de venenos y antidotos a lo que se conoció como Theriaka y se anunciaba como antídoto para todos los venenos.

La Theriaca se modificó para el siglo XVIII llegando a contener más de setenta ingredientes, no solo contra venenos sino contra otras enfermedades llegando a considerarse como remedio universal, de lo que se decía: "nunca un medicamento ha contenido tantas cosas y curado tan pocas", expresión que puede ser usada para muchos de los preparados farmacéuticos actuales.

El médico y filósofo judío Moisés ben Maimon, (1240-1311 d.C.) escribió de como evitar las intoxicaciones y como tratarlas con antidotos. Arnaldo de Vilanova (1240-1311 d.C.), el maestro más distinguido de la escuela de medicina de Montpellier inicia su libro de los venenos diciendo: " En este libro me propongo con la ayuda de Dios, considerar las enfermedades de las mujeres, pues las mujeres son criaturas venenosas. Luego trataré de las mordeduras de las bestias venenosas.

En fin sería y será una lista interminable conforme se descubran, sintetizen y apliquen nuevos medicamentos de descubrimiento y escritores de efectos adversos y tóxicos de los fármacos.

Es conocido como expresó Paracelso (1493-1541) la relación entre la dosis de las sustancias y los efectos tóxicos a que deban lugar y lo sintetiza en su apoteгаа " dosis sola facit venenum ", todo es veneno dependiendo de la dosis.

El Metamizol manejado anteriormente como dipirona (1,2) es un derivado de las pirazonas (3), droga que se utilizan en la clínica desde hace muchos años, como analgésico con una frecuencia variable en hospitales en Europa hasta de un 50% (4), comparado con otros analgésicos. En nuestro país no hay datos estadísticos fidedignos sobre su frecuencia de uso, pero se estima con una frecuencia similar a otros países. En Estados Unidos de Norteamérica el uso de dipirona está suspendido por sus reacciones adversas (5). En 1976 se registra un consumo per cápita de dipirona en relación a mortalidad por discrasias sanguíneas en México de 3.3 grs. . En un estudio realizado en Brasil durante 24 meses en 411 pacientes con cefalea 82% usaban sustancias comerciales para el alivio de la cefalea, 27% usaban 3 o más productos comerciales al mismo tiempo, el más frecuentemente usado fue la dipirona (6).

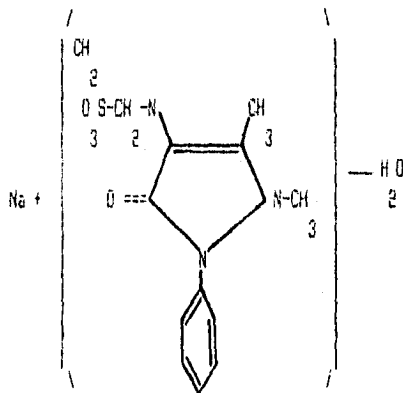
CLASIFICACION:

Metamizol o dipirona, analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo.

NOMBRE QUIMICO:

Monohidrato de la sal sódica del ácido ( 2,3 dihidro 1,5-dimetil-3-oxo2 fenil -1 H-pirazol-4-il metilamino ) metan sulfónico ( 5,7 ).

FORMULA ESTRUCTURAL:



FORMULA MOLECULAR:

C<sub>13</sub> H<sub>16</sub> N<sub>2</sub> NaSO<sub>3</sub> H<sub>2</sub>O. El compuesto conteniendo una molécula de agua, se presenta como un polvo cristalino casi blanco e inodoro.

#### FARMACOCINETICA:

En Humanos su adsorción gastrointestinal es rápida y practica mente completa, biodisponibilidad 95%. Sólo sus metabolitos pueden ser detectados ya que se hidroliza enzimáticamente en el intestino a metilaminocantipirina (MAA), el cual es el primer metabolito detectado en la sangre. El pico máximo se alcanza entre los 30 y 120 minutos. La sustancia básica Metamizol, se detecta en el plasma solamente después de la administración intravenosa. La distribución es uniforme y amplia, volumen de distribución 4.3 Lt/Kg. La unión a proteínas plasmáticas es mínima 20% y depende de la concentración de sus metabolitos. La vida media biológica es de 7-9 horas. La MAA es metabolizada por el hígado y se elimina por el riñon en un 90% (1,2,3,7,10,11,12).

#### FARMACODINAMIA:

La acción antipirética, analgésica y antiinflamatoria se atribuye practicamente a los metabolitos MAA y AA mediante la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Se considera que el Metamizol se equianalgésico al ácido acetilsalicílico. (1,2,3,9, 11,13,14,15,16).

#### INDICACIONES:

Debido a la toxicidad de ésta droga, desde hace algunos años los textos de farmacología no señalan indicaciones para la dipirona, solamente indican el uso de los derivados de pirazolonas cuando otras drogas han fracasado y sólo después de considerar cuidadosamente los riesgos y compararlos con las ventajas para el paciente; su uso para trastornos triviales agudos o crónicos no esta indicado (3,5).

La literatura proporcionada por los laboratorios productores refieren las siguientes indicaciones: Dolores intensos, agudos y crónicos por ejemplo en afecciones reumáticas, cefaleas, odontalgias y dolores tumorales, después de traumatismos u operaciones.

Dolores espásticos intensos agudos y crónicos como espasmos gastrointestinales, de las vías biliares, renales y de las vías urinarias bajas. Para reducir la fiebre cuando otras medidas no resultan eficaces.

La solución inyectable de metamizol deberá emplearse solamente cuando no es posible utilizarlo por otra vía; enteral o rectal (1,2).

Contraindicado en alergia a pirazolonas, porfiria hepática, déficit congénito de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (1,2).

#### OSIFICACION :

Como mencionamos anteriormente por su restricción en Estados Unidos de Norteamérica y algunos países Europeos, los textos de farmacología no mencionan dosis: La literatura consultada refiere la dosis en lactantes y niños de acuerdo al peso corporal, razón de 10 a 17 mg/K/dosis (2).

La dosis diaria definida según el Nordic Council of Medicine es de 3 gramos de metamizol. (17).

#### REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS TOXICOS:

De las reacciones adversas se encuentran descritas en la li--

temperatura como las más importantes las alteraciones hematológicas; agranulocitosis, leucopenia, trombocitopenia y choque, porque ponen en peligro la vida del paciente y pueden presentarse incluso después de una administración repetida sin complicaciones (1,2,3, 5,7,18,19,20,21,22).

La agranulocitosis fue descrita por primera vez en 1922 por Schultz, que le dio este nombre. Distinguió las alteraciones provocadas por la agranulocitosis y otras varias afecciones de la garganta. Bock y Wiede, en 1930, concluyeron como causa etiológica los agentes químicos. Kracke en 1932 demostró el efecto tóxico del benceno, fenol y compuestos relacionados sobre la médula ósea, produciendo experimentalmente agranulocitosis en animales. Medison y Squier en 1934, demostraron que la aminopirina, sustancia precursora de la dipirona, era capaz de producir agranulocitosis.

La agranulocitosis se manifiesta por fiebre escalofríos, dolor de garganta, disfatiga, inflamación de la mucosa oral, nasofaringea, genital o anal.

La trombocitopenia se manifiesta por aumento de la tendencia a la hemorragia y/o por petequia.

Choque puede producirse cuando existe fiebre excesiva y/o si se administra de demasiado rápido la inyección intravenosa por un descenso crítico de la tensión arterial.

Los efectos secundarios del acetaminol radican esencialmente en las reacciones de hipersensibilidad. Los analgésicos son responsables de choque anafiláctico hasta en un 75% de los casos (20).

La epidermolisis necrótica tóxica o Síndrome de Liell es una reacción adversa grave pero rara, un caso por un millón de habitantes, se considera producida por fármacos o idiopático. Los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos conocidos con

mayor frecuencia. Se han descrito casos producidos por metazizol (23).

La dipirona administrada intravenosa puede interferir significativamente en la determinación de algunos exámenes bioquímicos; CP, LD, ácido úrico, triglicéridos, colesterol, creatinina en el analizador con una correlación negativa entre la concentración de dipirona en la sangre y el porcentaje de cada concentración analizada (24).

En casos aislados cuando existen afecciones renales previas o por sobredosificación se observaron en forma pasajera trastornos proteinuria, oliguria o anuria y nefritis intersticial (1,2,3,5, 7, 13,19).

No se reporta en la literatura indexada como efectos tóxicos la presencia de acidosis metabólica y/o nefritis en riñón previamente sano, en preescolares o niños menores, sólo que puede causar trastornos de la función renal en menores de 3 meses o menores de 5 Kg de peso corporal (1,2).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos, asociado a otros medicamentos como acetaminofen o aminoglicosidos es frecuente (25) y se ha relacionado como causa de insuficiencia renal aguda. Existen publicaciones en adultos sobre falla renal aguda después de administración de analgésicos (26).

Los mecanismos sugeridos para la nefrotoxicidad de estos medicamentos consisten en la inhibición de las prostaglandinas, alteración de los linfocitos T y efectos renales directos. Se han descrito 3 tipos de disfunción renal asociada con el uso de antiinflamatorios no esteroideos: insuficiencia renal aguda, hiperkalemia y nefritis intersticial aguda.



Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía: insuficiencia cardíaca, hipovolemia, nefropatía concomitante (LES, SN, nefrotico), cirrosis, gota o uso de diuréticos (27).

Se dice que el uso de antiinflamatorios no esteroideos no produce daño renal en pacientes sanos, sin embargo, asociados a otros fármacos o por enfermedad concomitante si es capaz de producirlo (16,28).

No existen reportes en la literatura indexada de lesión renal en niños asociado o secundario al uso de metamizol.

La intoxicación aguda por antiinflamatorios no esteroideos es frecuente particularmente en niños, explicable por la facilidad con que se produce sobredosificación, por su fácil adquisición y/o por su frecuencia de prescripción (29), además por su frecuente asociación a otros fármacos y por que en algunas formas farmacéuticas pediátricas contiene las mismas concentraciones que las usadas en adultos (1,2).

Los síntomas de intoxicación aguda por dipirona abedecen a irritabilidad del sistema nervioso central, hemorragia y alteraciones circulatorias en los casos graves. El cuadro se inicia con irritabilidad, vértigos, rechazo del alimento, confusión mental, coma y crisis convulsivas. Es común la hipotermia que puede evolucionar al choque hipotérmico y el paciente fallecer como consecuencia del colapso vascular. El diagnóstico es esencialmente clínico y se basa en el antecedente de un proceso febril y el uso de medicamentos de este tipo. El tratamiento para el envenenamiento agudo es discontinuar la medicación a la aparición del primer síntoma, retrasar la absorción del medicamento ingerido mediante carbón activado, lavado gástrico o provocar el vómito seguido de catarsis, manejar el choque y controlar las convulsiones. Aproximadamente 30% de las reacciones graves causan la muerte. Si el paciente sobrevive durante un mes, se puede esperar recuperación (18,19).

#### PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Metamizol (dipirona) es uno de los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia a nivel hospitalario, automedicación y en tratamiento ambulatorio, lo que hace necesario una revisión sobre este medicamento para valorar la seguridad y toxicidad del mismo.

JUSTIFICACION:

La necesidad de revisar la literatura mundial sobre los efectos tóxicos del Metamizol, analizando dichos efectos en un caso presentado en nuestro hospital.

OBJETIVOS :

Objetivo general: Conocer la toxicidad del metamizol y efectuar revisión de la literatura.

Objetivo específico: Presentación de un caso del servicio de toxicología clínica del Hospital General Regional # 36, Puebla, de paciente con intoxicación por metamizol complicado con nefritis tóxica.

PRESENTACION DE CASO CLINICO.

Nombre: C. R. S.

Cédula: 5375 - 58 - 2705 3 F 89 OR.

Edad : 4 años.

Lugar de origen y residencia : Puebla, Pue..

Fecha de ingreso: 14 - 04 - 93.

Fecha de egreso : 27 - 04 - 93.

Ingres a HGR # 36 Centro Médico Nacional " Manuel Avila Camacho " al servicio de cuidados intensivos, pediatría procedente de urgencias pediátricas.

Sin antecedentes de importancia.

Inicia su padecimiento 2 días previos a su ingreso con síndrome diarreico acompañado de fiebre, manejado por médico particular con soluciones endovenosas, gentamicina a dosis subterapéuticas 3 mg/K/día, dipirona a dosis de 62 mg/K/dosis administrándose 4 dosis endovenosas, se agrega posteriormente vómito en pozos de café, crisis convulsivas y confusión mental que motivó a nuestro hospital.

A su ingreso a urgencias con los siguientes signos vitales: T/A 110/70 mmHg, Temperatura 39.2c, Frec. resp. 32 x', Frec. cardíaca 120 x', Peso 16 Kg, Somnolienta, vómitos en pozo de café, gingivorragia, fondo de ojo normal, con crisis convulsivas motoras generalizadas tónico-clónicas.

Su evolución con depresión neurológica por administración de clonazepam, seerita apoyo ventilatorio, persiste sangrado de tubo digestivo por sonda nasogástrica en pozos de café, sangre microscópica en heces, hematuria microscópica.

24 hrs de estancia hospitalaria con mejoría neurológica, se retira ventilador mecánico, con Glasgow de 3 modificado para su edad de acuerdo a criterios de el C.M.R. persiste hematuria y datos clínicos de acidosis metabólica oliguria con diuresis de 17 ml/m<sup>2</sup>/sc/hora.

72 hrs de estancia hospitalaria, Glasgow de 7 persiste hematuria, se descarta hemorragia cerebral, coagulación intravascular diseminada, choque séptico y neuroinfección.

5 to. día de estancia hospitalaria, con Glasgow de 8, persiste hematuria, sin datos clínicos de acidosis metabólica.

6 to. día de estancia hospitalaria, mejoría neurológica, marcha con debilidad, persistente hematuria y proteinuria, con diuresis horaria de 2.5 ml/k/h.

7no. día de estancia hospitalaria, articula palabras, mejora la marcha, proteinuria de 10 mg/m<sup>2</sup>/sc/h.. Se toma biopsia renal en quirófano bajo anestesia.

9no. día de estancia, Glasgow íntegro, hematuria y proteinuria con tendencia a desaparecer, volúmenes urinarios normales.

10no. día de estancia, se egresa con control en consulta externa pediátrica médica y servicio de toxicología.

EXAMENES DE LABORATORIO Y GABINETE

VALORES GASOMETRICOS.

- 14-04-93 : pH 7.27, Pco<sub>2</sub> 23.2, HCO<sub>3</sub> 10.7, Co<sub>2</sub>T 11.5 EB  
-13.5 meq/l. Po<sub>2</sub> 127 mmHg.  
14-04-93 : pH 7.33, Pco<sub>2</sub> 25.4 mmHg, HCO<sub>3</sub> 15.3, Co<sub>2</sub>T 16.1,  
EB -7.3, Po<sub>2</sub> 119 mmHg.  
15-04-93 : pH 7.43, Pco<sub>2</sub> 27.7 mmHg, HCO<sub>3</sub> 18.9, Co<sub>2</sub>T 19.7,  
EB -3.2, Po<sub>2</sub> 84 mmHg.

BIOMETRIA HEMATICA.

- 14-04-93 : Hb 15.5 g%, Hto 46%, CMH 33, Leucocitos 11 100  
linfocitos 11%, Monocitos 1%, segmentados 87%,  
plaquetas 378 - 000.  
13-04-93 : Hb 11.5 g%, Hto 36, Leucocitos 5 400, no se re-  
porta diferencial.  
14-04-93 : TP 25 seg., 31% actividad, TGO 104 U/L, Bilirru-  
bina d.2, bilirrubina ind. 3.1 mg %, Glucosa sé-  
rica 137 mg, urea 117, creatinina 1.7 mg %, Na  
sérico 124 mEq/l, K 2.11 mEq/L.  
15-04-93 : Urea 85 mg%, creatinina 1.3 mg%, TP 14 seg.  
83 % actividad.  
17-04-93 : TP 13 seg. 100% actividad. Na sérico 143 mEq/l,  
K 3.5 mEq/l, urea 78 mg%, creatinina 0.5 mg%,  
Citoquímico de LCR; agua de roca, glucosa 77.1 mg  
proteínas 12.4 mg/dl, celularidad 0.  
17-04-93 : E.G.O. -pH 6.5, sangre 4+, eritrocitos inconta-  
bles bacterias escasas, D.1010.  
20-04-93 : Bilirrubina directa 0.2 mg%, bilirrubina ind.  
0.1 mg%, TGO 61.8 U/L, TGP 41.5 U/L.

#### CULTIVOS

C. de LCR tomado 17-04-93 sin desarrollo a las 72 hrs.

Coprocultivo : toma de muestra 14-04-93; germen aislado E. coli.

Urocultivo : toma de muestra 17-04-93 reporta flora normal de uretra.

Tomografía axial computada de craneo no contrastada con fecha 16-04-93. Se reporta por servicio de radiodiagnóstico: estudio normal.

#### BIOPSIA DE RIZON.

Estudio histopatológico. Folio 2518, fecha 24-04-93

Descripción microscópica :

En los cortes histológicos estudiados se observa corteza renal en donde se encuentran hasta diez glomérulos con congestión capilar, ligera hiperplasia mesangial y discreta reducción del espacio de Bowman.

Los túbulos muestran citoplasma granular de aspecto edematoso y en la luz de algunos hay depósitos de material hialino de aspecto proteínico. En el intersticio hay zonas de aspecto edematoso, estudio compatible con nefritis tubulo intersticial.





FOTO 1.- Se observa un glomérulo con un área del ovillo glomerular adherido a la cápsula de Bowman, los túbulos con aspecto de hilachado de el epitelio tubular.



FOTO 2.- Se observa un cilindro hialino dentro de un túbulo renal.



FOTO 3.- Se observa un glomérulo hialinizado y datos de necrosis tubular.



FOTO 4.



FOTO 5.

FOTO 5.



FOTOS 4,5,6. Datos de necrosis tubular aguda, con aspecto deshilachado del citoplasma de las células tubulares y salida del mismo hacia la luz tubular, en algunas células han desaparecido los núcleos.

## TRATAMIENTO.

El tratamiento empleado en este paciente fué básicamente encaminado de acuerdo a como se elaboraban o descartaban las causas de la sintomatología manejo para edema cerebral con dexametazona y furosemide a dosis para redistribución de líquidos, el manejo para las crisis epilépticas con difenil hidantoinato sódico a dosis de 7 - 10 mg/kg/día, apoyo ventilatorio, bicarbonato de sodio ajustado de acuerdo a déficit de base, corrección de los trastornos electrolíticos, corrección de tiempos de coagulación con plasma fresco y no es sino hasta el 5to. día de estancia en que una vez descartado varios diagnósticos, después de realizada nuevamente semiología y un interrogatorio encaminado en que se manejo como intoxicación por difirona, aunque es probable transcurriera la evolución natural de la enfermedad una vez retirado el metamizol.

" A menos que ustedes se  
vuelvan y lleguen a ser  
como niños, de ninguna  
manera entrarán en el  
reino de los cielos " ...  
Mt. 18:3.

" La lengua, cosa ingober-  
nable y perjudicial, esta  
llena de veneno mortífero  
Con ella bendecimos a  
Dios y maldecimos a  
hombres ".....  
Snt. 3:8.

## DISCUSION

Los analgésicos antiinflamatorios y antipiréticos son uno de los grupos de medicamentos más utilizados en la práctica clínica y en la automedicación. Es un grupo heterogéneo de compuestos casi nunca relacionados entre sí, aún cuando la mayor parte de ellos son ácidos orgánicos. Su mecanismo de acción se relaciona con la propiedad de inhibir la vía metabólica responsable de la biosíntesis de las prostaglandinas. En general los diversos medicamentos de este grupo dan lugar a algunos efectos secundarios comunes como propensión a producir gastritis o úlceras péptica, altera la agregación plaquetaria debido a que existe la formación de tromboxano A<sub>2</sub> por las plaquetas.

Los derivados de las pirazonas incluyendo fenilbutazona, oxifenbutazona, antipirina, aminopirina, apazona y dipirone. La intoxicación aguda por estos fármacos es frecuente particularmente en niños y se explica por la facilidad con que se produce sobredosificación ya que las formas farmacéuticas pediátricas generalmente tienen las mismas concentraciones que las del adulto, su fácil adquisición, se administran por cualquier vía, etc..

El diagnóstico por intoxicación por estos agentes es esencialmente clínico y se basa en el antecedente de un proceso febril y el uso de estos medicamentos.

La muerte puede ocurrir hasta en el 10% de los pacientes.

No hay en la literatura médica indexada casos en niños con nefritis intersticial relacionada con el uso de Metazizol, en la presentación de este caso clínico se relaciona su uso a dosis superiores a las indicadas por el laboratorio productor con la presencia de insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica y habiendo



descartado otras patologías susceptibles de producir insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica, coma y crisis convulsivas, se establece diagnóstico por exclusión de intoxicación por metanitol (18) y por reporte histológico de biopsia renal de nefritis túbulo intersticial.

El término de nefritis túbulo intersticial abarca un gran número de padecimientos que tienen en común la foción del intersticio y de los tubulos renales, ambas estructuras histológicas están afectadas en menor o mayor grado (30).

La nefritis túbulo intersticial aguda fue descrita por Brunfeld caracterizada por un cuadro anatómico clínico de insuficiencia renal aguda, con inflamación intersticial predominante ambas de intensidad variable, pero solo la biopsia renal puede dar el diagnóstico.

La frecuencia de la nefritis túbulo intersticial aguda no se puede precisar por la dificultad de el diagnóstico de certeza. Se calcula del 1-3 % de las biopsias renales efectuadas en un centro nefrológico.

La nefritis túbulo intersticial aguda se clasifica en base morfológicas y con microscopia óptica de la siguiente manera:

- 1.- Tipo seroso ( edematosa ).
- 2.- Tipo celular
  - a) Con predominancia de leucocitos polimorfo nucleares.
  - b) Eosinofílica.
  - c) Linfocito-plasmocitaria.
  - d) Granulomatosa.
- 3.- Tipo Túbulo necrótica.

Con criterios de inmunofluorescencia la nefritis túbulo intersticial puede ser de tres tipos:

- I.- Por anticuerpos anti membranas basal.
- II.- Medida por complejos inmunes.
- III.- Medida por células.

La dificultad del diagnóstico clínico se debe a la inespecificidad de sus signos y síntomas, estos pueden ser sistémicos o nefrológicos o ambos. Ninguno es característico ni necesariamente debe estar presente.

Síntomas generales: Fiebre, rash, malestar general, eosinofilia, mialgias, escalofríos, náuseas, vómito, trombocitopenia.

Algunos datos de laboratorio: velocidad de sedimentación acelerada globular, anemia, pruebas de función hepática alteradas, hemólisis.

Signos nefrológicos: Dolor lumbar, oliguria, proteinuria variable, leucocituria, eosinofilia, hematuria microscópica, excreción de sodio, concentración inadecuada, hiperkalemia, acidosis tubular, riñones grandes en las radiografías y concentración elevada de galio en medicina nuclear.

Microscópicamente se observa predominantemente en el intersticio, edema muy importante, se pueden apreciar los capilares peritubulares en ocasión muy dilatados, exangües o congestivos. Infiltrado celular que es conspicuo, que puede ser selectivo, lo habitual es que sea polimorfo con predominio de células mononucleadas en su mayor parte linfocitos. En algunos casos hay células epitelioides dispuestas irregularmente, aisladas o en grupos.

Las lesiones tubulares son constantes, observando distintos grados de daño epitelial, con trastornos degenerativos.

Los vasos también suele ser normales pero pueden asociarse con vasculitis de pequeños vasos .

Sobre su etiología es muy variada y puede ser:

1.- Por drogas:

- a) Antibióticos con compuestos lactámicos
- b) Analgésicos
- c) Antiinflamatorios no esteroideos
- d) Diuréticos
- e) Anticonvulsivantes
- f) Otras drogas (alopurinol, ceftopril, cimetidina, etc.)

2.- Por infecciones

3.- Por enfermedades sistémicas ( LES, Síndrome de Sjögren, sarcoidosis )

4.- Procesos linfoproliferativos

5.- Idiopática

Si observamos en la presentación de este caso, existe antecedente de proceso febril tratado con dosis altas de Metamizol, deterioro neurológico y crisis convulsivas, datos compatibles según la literatura revisada con intoxicación por metamizol (dipirona), se realiza diagnóstico por exclusión, debido a la infraestructura de nuestro hospital y con biopsia de riñón con datos compatibles nefritis tubulo intersticial aguda, desfavorablemente no es posible disponer de estudios de inmunofluorescencia para reafirmar diagnóstico.

La evolución de nuestro paciente favorable con recuperación clínica y por laboratorio aparentemente completa, que era de esperarse ya que habitualmente el pronóstico de la nefritis túbulo intersticial es bueno, y el tratamiento de intoxicación por metanizol se basa en discontinuar el medicamento y medidas generales.

Llama la atención la presencia de acidosis metabólica como síntoma cardinal, probable se asocie como efecto tóxico del metanizol antes que secundario a insuficiencia renal aguda y/o nefritis túbulo intersticial aguda. Esto llama a captar y seguir pacientes en nuestro hospital con el fin de apoyar o descartar esta relación con medios estadísticos, queda abierto con este trabajo un campo a la investigación de este hecho y en lo futuro brindar atención oportuna con un diagnóstico encaminado a la causa predisponente, por todos los niños, ilusión de todos los que amamos la vida.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Emilio Rosenstein Star. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas. 3ª ed. México D.F. Ediciones PLM, S.A de C.V. 1992 pag. 302-4.
- 2.- Información Profesional Especializada, S.A de C.V. Vademecum Farmacéutico. México D.F. 1ra ed. 1992 pag. 486-88.
- 3.- Goodman, L.S and Gilman, A: The Pharmacological Basic of Therapeutics 7 edition. The Mac Millan Co. 1990. pag 557-59.
- 4.- Bando J.E. Bosh F. Ortega y cols. Análisis del tratamiento del dolor postoperatorio en 3 hospitales. Revista Clínica Española 1989 Marzo; 184 (4) : 177 - 81.
- 5.- Rodolfo Rodríguez Carranza. Vademecum Académico de Medicamentos. Tomo I 1ra. edición Universidad Nacional Autónoma de México, Dirección General Publicaciones. México D.F. 1984 pag. 275-276.
- 6.- Minatti-Hannuch SN, Zukerman E. et. al. Use of substances for immediate management of pain in patients with headache. Study in an ambulatory population. Rev. Assoc. Med. Bras. 1992 Jan-Mar 38 (1) pags. 17-23.
- 7.- Goodman, L.S and Gilman, A: The Pharmacological Basic of Therapeutics 4 edition. The Mac Millan Co. New York, 1970.

- 8.- Rosen Kranz B, Lehr K, et. al. Metemizole Furoseamide interaction study in healthy volunteers. Eur J. Clin. Pharmacol, 1992 : 42 (6): 593-8.
- 9.- Zilber-Katz E, Grant, et. al. Formation and excretion of dipyrone metabolites in man. Eur. J. Clin. Pharmacol, 1992: 42 (2): 187-91.
- 10.- Werh K, Alsen G. Perfected, professional body packing. Z. Rechtsmed. 1989: 103 (1): 63-8.
- 11.- Switala M, Garbulinski et al. Pyrogenic Fever and blood plasma glucocorticoids after nonsteroid. Pol. J. Pharmacol 1989; May-Jun; 40 (3): 265-72.
- 12.- Federmann G, Becker E, et al. Demonstration by lymphocyte Transformation Test of the allergic genesis in a case of acute hepatitis. Dtsch Med. Wochenschr. 1989 Oct. 28; 113 (43) : 1676-1679.
- 13.- Gonkhale V.s, Jogle Kar GU, Bendre V. Aspirin and analgin as analgesics. J. Ind. Med. Assoc. 1971. 62: 31-32.
- 14.- Bledinger I, Eberlein H.J. Comparison of intravenous acetylsalicylic acid and dipyrone in post operative pain: an interim report. Br. J. Clin. Pharmacol 1980 10: 399s-341s.
- 15.- Friedel Ha, Fitton, A. Flupirtine, A review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in pain states. Drugs 1993 Apr. 45 (4) p. 548-69.

- 16.- Jan Carmichael, Stewart W. Shankel. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins and renal function. *The American J. of Medicine.* Jun 1985 (78); 992-1000.
- 17.- Nordic Council of Medicines; Nordic Statistics on Medicine II. Nordic Drug Index with Classification and defined Daily Dosis. Uppsala 1985.
- 18.- Riquel Angel Montoya Cabrera. Toxicología Clínica. Francisco Méndez Cervantes ed. 1990 México D.F. pag. 139-7.
- 19.- Robert H. Dreisbach. Manual de toxicología Clínica 6ed. El manual moderno S.A de C.V. 1988, México D.F. pag. 273-6.
- 20.- Mantz J. M. G., Pauli P. Le Choc Anaphylactique. *La Revue de Médecine Interne*, Tomo III, no. 4, décembre 1982 p. 331-38.
- 21.- Sabbaga J. Osawa C. Pahl FH. Acute agranulocytosis after prolonged high-dose usage of intravenous dipyrone a different mechanism of dipyrone toxicity ? *Ann Hematol.* 1993 March 66 (3) pag. 153-5.
- 22.- Willfort A. Lorber C. Kapiotis S. Treatment of drug-induced agranulocytosis with recombinant granulocyte colony-stimulating factor. *Ann Hematol* 1993 May. 66 (5); pag. 241-4.
- 23.- Arellano F. Soto J. et al. Epidermolisis necrótica y metamizol. *Rev. Clin. Esp.* Abril 1990; 186 (6); 305-7.

- 24.- Gascon M, Otal E, Martinez-Bru et al. Dipyrrone interference on several common biochemical tests. Clin. Chem. 1993 Jun. 39 (6), pag. 1033-6.
- 25.- Minatti-Hannuch SN, Zukerman F. Use of substances for immediate management of pain in patients with headache. Estudy in an ambulatory population. Rev. Assoc. Med. Bras. 1992 Jan. (1); pag. 17-23.
- 26.- Bjork S, Svalander CT, Aurell M. Acute renal failure after analgesic drugs including paracetamol. Nefron 1988; 49 pag. 45-53.
- 27.- Diaz De León Ponce M, Aristondo Magaña Guillermo. Insuficiencia renal aguda. Nefrología Mexicana. 1990 Feb. 11 (2) pags. 63-69.
- 28.- Gates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, Jakson FK, Kenapp HR, Roberts CJ. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane formation. N. Engl. J. Med. 1988; 319 pag. 689-98.
- 29.- Graeme Sangster, MRCP, David K. McCulloch, Alexander A. K. Lawson. Medically serious self poisoning in west fite, 1970-1979. Clinical Toxicology, 1981, 18 (8), pp. 1005-1014.
- 30.- Romeo Garcia Torres. Nefritis Túbulo interstitial aguda. Nefrología Mexicana. 1991 (11), 3 pags. 89-96.



## AGRADECIMIENTOS

Con respecto a la Dra. Gloria Ramos Alvarez, por su apoyo incondicional para la realización de este trabajo, por la enseñanza en al elaboración del mismo y su dedicación para con nuestros pequeños pacientes. Por su forma especial de ser,

Dra. Graciela, gracias por mantener viva la ilusión en la realización de esta obra.

A mis maestros, por sus enseñanzas, especialmente a la Dra. Vida Cuñalo, pediatra adscrito al servicio, por su apoyo durante mi estancia en este hospital.

Merecidamente a Dr. José Luis Peñaloza S. jefe Div. Ped. M. y Dra. Lucila Hernandez, por su interés en la adquisición de conocimientos de todos nosotros, sus residentes.