



Capítulo 4

Nefropatías intersticiales

Ester González Monte

1. INTRODUCCIÓN

2. NEFROPATÍAS INTERSTICIALES AGUDAS

- 2.1. Definición y etiología
- 2.2. Patogenia
- 2.3. Anatomía patológica
- 2.4. Manifestaciones clínicas
- 2.5. Tratamiento de la nefritis intersticial aguda inducida por fármacos
- 2.6. Tratamiento de otros tipos de nefritis intersticial aguda

3. NEFROPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS

- 3.1. Etiología
- 3.2. Anatomía patológica
- 3.3. Manifestaciones clínicas
- 3.4. Tratamiento de otros tipos de nefropatía intersticial crónica

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. INTRODUCCIÓN

Bajo el término de nefropatías intersticiales se engloban aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio renal. Aunque pueden encontrarse afectos en mayor o menor medida todos los integrantes del parénquima renal (glomérulos, túbulos, intersticio y vasos), se requiere que la agresión patogénica y la mayor lesión estructural se localicen en el intersticio para calificar como intersticial una determinada afección renal. Dado que las células del túbulo renal presentan anomalías histológicas y funcionales en todas las nefropatías intersticiales, algunos autores prefieren utilizar el término de nefropatías tubulointersticiales.

Las nefropatías intersticiales se dividen en dos grandes grupos: las formas agudas y las crónicas. Las causas etiológicas de ambas formas son muy diversas, como se refleja en las **tablas 1 y 3**. La insuficiencia renal aguda es la manifestación más destacada de las formas agudas, mientras que las crónicas presentan un cuadro clínico generalmente poco expresivo.

2. NEFROPATÍAS INTERSTICIALES AGUDAS

2.1. Definición y etiología

La nefritis intersticial aguda se caracteriza por la presencia de infiltrados inflamatorios y edema en el intersticio, generalmente asociado a un deterioro agudo de la función renal. Se observa en el 1-3% de todas las biopsias renales en algunos estudios. Sin embargo, cuando el análisis se restringe a pacientes con insuficiencia renal aguda, representa el 15-27% de las lesiones. Estos estudios sugieren que la nefritis intersticial aguda es una causa frecuente de insuficiencia renal aguda, pero su verdadera incidencia podría ser subestimada por varias razones. En primer lugar, un número significativo de pacientes en los que se sospecha por motivos clínicos, no se someten a una biopsia renal de confirmación porque se prefiere el tratamiento empírico, en particular en los de edad avanzada y en que reciben antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes. En segundo lugar, las formas más leves de nefritis intersticial aguda pueden pasar desapercibidas, ya sea por la ausencia o imprecisión de los síntomas clínicos o porque la insuficiencia renal aguda puede atribuirse a otras causas de lesión renal.

Como se muestra en la **tabla 1**, las principales causas de nefritis intersticial aguda pueden agruparse en:

- Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos.
- Nefritis intersticial aguda relacionada con infecciones.
- Formas idiopáticas (síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis [TINU] y nefropatías por anticuerpos antimembrana basal tubular).
- Nefritis intersticial aguda asociada con sarcoidosis y otras enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, tumores malignos).

En cuanto a la frecuencia de estas diferentes etiologías, la nefritis intersticial aguda inducida por fármacos actualmente representa más de dos tercios de los casos; la relacionada con las infecciones, el 15%; las formas idiopáticas, el 10% y el síndrome TINU, el 4%; el resto de las formas se asocia a trastornos sistémicos. Sin embargo, la prevalencia de la nefritis intersticial aguda debida a fármacos podría incluso aumentar en los últimos años; de acuerdo con nuestra propia experiencia (datos no publicados), los fármacos

fueron responsables de más del 90% de las biopsias por nefritis intersticial aguda que se realizaron durante el período 2000-2008.

Un importante y creciente número de medicamentos se han implicado en la etiología de la nefritis intersticial aguda, y se puede afirmar que cualquier fármaco, teóricamente, puede provocar un episodio. Sin embargo, la mayoría de los casos son provocados por antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE). La **tabla 1** muestra los fármacos implicados con más frecuencia.

2.2. Patogenia

Por lo general se acepta que el evento inicial que desencadena un episodio de nefritis intersticial aguda es la expresión de antígenos endógenos nefritógenos o antígenos exógenos procesados por las células tubulares. La in-

Tabla 1 <i>Etiología de las nefropatías intersticiales agudas</i>	
Etiología	Fármacos
Fármacos (>75%)	Antibióticos: ampicilina, cefalosporinas, ciprofloxacino, cloxacilina, etambutol, meticilina, penicilinas, rifampicina, sulfamidas, vancomicina Antiinflamatorios no esteroideos Otros: alopurinol, aciclovir, clorpropamida, famotidina, fenitoína, furosemida, omeprazol, propranolol
Infecciones (5-10%)	Bacterias: <i>Brucella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Legionella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Yersinia</i> Virus: citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, hantavirus, VIH, polyomavirus Otros: <i>Leptospira</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Rickettsia</i> , <i>Schistosoma</i> , <i>Toxoplasma</i>
Idiopática (5-10%)	Nefropatía por anticuerpos antimembrana basal tubular Síndrome de nefropatía intersticial con uveítis (TINU)
Asociada a enfermedades sistémicas (10-15%)	Sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico
Procesos neoplásicos	Linfomas no hodgkinianos, leucemias, mieloma
Alteraciones metabólicas	Hipercalcemia, hiperuricemia

munización de conejos o ratas con la proteína de Tamm-Horsfall, o megali-na (una proteína localizada en el borde en cepillo de las células tubulares proximales) da lugar a una nefritis intersticial aguda, lo que sugiere un papel patogénico de estas proteínas como antígenos endógenos en el desarrollo de algunas nefritis intersticiales agudas en seres humanos. Otros antígenos endógenos implicados han sido identificados como componentes de la membrana basal tubular, como el antígeno TIN (tubulointerstitial nephritis), una glucoproteína importante para la integridad de la membrana y cuya composición molecular ha sido clonada y secuenciada. El antígeno TIN es probable que sea el objetivo de la mayoría de los casos en seres humanos de la nefropatía por anticuerpos antimembrana basal tubular, una entidad en la que circulan los anticuerpos antimembrana que reaccionan específicamente con la membrana basal tubular proximal.

Los antígenos mencionados pueden ser responsables de la mayoría de los tipos de nefritis intersticial aguda idiopática (**tabla 1**). La patogenia de la nefritis intersticial aguda más común, la inducida por fármacos, también se cree que tiene una base inmunológica, como indica la aparición relativamente frecuente de manifestaciones extrarrenales de hipersensibilidad, su carácter independiente de la dosis y la recurrencia de la nefritis después de la reexposición al fármaco responsable. Los fármacos y antígenos microbianos específicos podrían provocar una reacción inmunitaria después de su depósito intersticial (antígenos plantados). Por otra parte, las células tubulares tienen la capacidad de hidrolizar y procesar las proteínas exógenas. En este sentido, los medicamentos pueden unirse a un componente normal de la membrana basal tubular, actuando como hapteno, o pueden simular un antígeno que normalmente se encuentra dentro de la membrana, e inducir una respuesta inmunitaria contra este antígeno. Aunque la evidencia no es tan fuerte, algunos antígenos microbianos también podrían inducir una nefritis intersticial aguda a través de estos mecanismos.

El hecho de que sólo una minoría de los pacientes tratados con un medicamento en particular o que sufren un proceso infeccioso desarrollen una nefritis intersticial aguda indica que la expresión de antígenos nefritógenos en el túbulo y el intersticio renal es, probablemente, compensada por complejos mecanismos de protección, principalmente por las células T supresoras. Cuando se superan estos mecanismos de protección (probablemente sobre la base de una susceptibilidad determinada genéticamente) se produce la nefritis intersticial aguda, y tanto los estudios experimentales como la evidencia acumulada en los seres humanos indican que la inmunidad celular desempeña un papel patogénico importante. El propio antígeno, o una reacción cruzada con él, se presenta a los linfocitos T. Los linfocitos T activados inducen la diferenciación de los linfocitos T efectores, que actúan como mediadores de la hipersensibilidad retardada y la citotoxicidad. Con la excepción de la nefropatía por anticuerpos antimembrana basal y algu-

nos casos de nefritis intersticial aguda inducida por fármacos (principalmente los relacionados con la meticilina), los estudios de inmunofluorescencia en biopsias renales de pacientes con nefritis intersticial aguda suelen ser negativos, lo que indica la ausencia de la inmunidad mediada por anticuerpos, que desempeña una actividad marginal en esta patogenia.

El infiltrado inflamatorio celular que caracteriza a la nefritis intersticial aguda, compuesta principalmente de los linfocitos T y los macrófagos, son una poderosa fuente de citocinas, que aumentan la producción de la matriz extracelular y el número de fibroblastos intersticiales, e induce un proceso de amplificación, reclutando más células inflamatorias y eosinófilos en el intersticio. Es especialmente decisiva para la evolución final de la función renal la rápida transformación de las lesiones inflamatorias en la fibrogénesis destructiva, un proceso que puede ser detectado ya 7 días después de la aparición de la inflamación intersticial. La fibrosis intersticial se caracteriza por la pérdida de los túbulos renales y la acumulación de fibroblastos y proteínas de matriz extracelular (colágeno, fibronectina, laminina). Una serie de citocinas y factores de crecimiento profibróticos activamente sintetizados por las células inflamatorias que desempeñan un papel crucial en la progresión de la fibrosis intersticial, como el factor transformador del crecimiento β (TGF- β), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas BB (PDGF-BB), la endotelina 1, el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGF-2). Estos mediadores son también un importante estímulo para la transición epiteliomesenquimal local, que afecta al epitelio tubular después de la lesión. Los fibroblastos derivados de esta transición desempeñan un papel crucial en la fibrosis tubulointersticial.

2.3. Anatomía patológica

Los infiltrados de células inflamatorias de la nefritis intersticial aguda pueden disponerse de forma difusa o parcheada e implican más a la corteza que a la médula (**figura 1**). El edema intersticial es un hallazgo típico, mientras que los glomérulos y vasos son claramente normales. Los infiltrados intersticiales se componen principalmente de linfocitos (los linfocitos T CD4+ son el tipo más abundante), macrófagos, eosinófilos y células plasmáticas. Los granulomas intersticiales pueden observarse en algunos casos de nefritis intersticial aguda por fármacos, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de que se trate de sarcoidosis, tuberculosis u otras infecciones cuando se encuentran.

Los estudios de inmunofluorescencia son negativos en la mayoría de los pacientes, aunque ocasionalmente pueden observarse depósitos granulares o lineales de IgG o complemento a lo largo de la membrana basal tubular. El hallazgo raro de depósitos homogéneos lineales de IgG a lo largo de

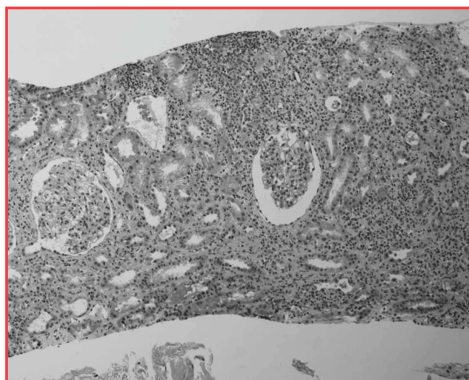


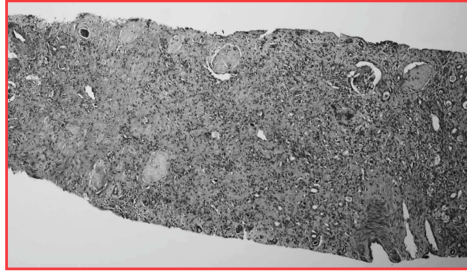
Figura 1

Infiltrado intersticial celular.

la membrana basal tubular es indicativo de anticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana, como en la nefropatía por anticuerpos antimembrana basal tubular, pero también se ha descrito en algunos casos de nefritis intersticial aguda por fármacos. La microscopía electrónica muestra lesiones inespecíficas. En los pacientes con nefritis intersticial aguda inducida por AINE acompañada por síndrome nefrótico se observa borramiento difuso de los procesos de los podocitos. Los cambios fibróticos pueden verse 7-10 días después del inicio de un proceso inflamatorio, y progresan hacia la fibrosis intersticial avanzada acompañada de atrofia tubular (**figura 2**), a menos que se inicie la retirada rápida del fármaco responsable o el inicio precoz del tratamiento con esteroides.

2.4. Manifestaciones clínicas

En los pacientes con nefritis intersticial aguda inducida por fármacos, el retraso medio entre el inicio del agente causal y la aparición de manifestaciones renales es de 10 días, aunque el período de latencia puede de sólo un día después de la administración de algunos antibióticos o incluso de varios meses con los AINE. La tabla 2 muestra las características de la presentación clínica y de laboratorio publicadas recientemente en dos grandes series de pacientes con nefritis intersticial aguda, que incluyeron un total de 121 casos. La nefritis intersticial aguda inducida por fármacos representó la mayoría (91%) de los casos (de los cuales, el 44% correspondieron a nefritis intersticial aguda inducida por AINE). Todos los pacientes presentaron un empeoramiento agudo de la función renal, cuya gravedad requirió diálisis en un porcentaje significativo de los casos. La insuficiencia

**Figura 2**

Fibrosis intersticial y atrofia tubular.

renal asociada a la nefritis intersticial aguda puede ser asintomática o acompañarse de algunos hallazgos clínicos o de laboratorio que, cuando están presentes, son muy valiosos para orientar el diagnóstico. Los hallazgos clínicos específicos de la nefritis intersticial aguda por fármacos están relacionados con una reacción de tipo alérgico, y su incidencia se muestra en la **tabla 2**: fiebre de bajo grado en el 36% y erupción cutánea maculopapular en el 22%, mientras que las artralgias son más frecuentes (45%) en algunas series. La presencia de eosinofilia (35% de los pacientes) se considera una expresión más de esta reacción de tipo alérgico. Una característica es que esta eosinofilia es significativamente menos frecuente en las nefritis intersticiales agudas por AINE que en otros tipos de nefritis intersticial aguda inducida por fármacos. Otro cuadro clínico caracterizado por insuficiencia renal aguda o subaguda, eosinofilia y lesiones de la piel es la enfermedad renal ateroembólica, que debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la nefritis intersticial aguda, especialmente en los ancianos. En las primeras publicaciones sobre la nefritis intersticial aguda se hizo hincapié en la importancia diagnóstica de la tríada clásica de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia. Sin embargo, sólo una minoría de los pacientes (menos del 10-15%) mostraron estas tres características juntas en las últimas series.

Otras características del diagnóstico también han cambiado después de las primeras series clínicas, en la que la meticilina fue el agente causal predominante. En éstas, la hematuria macroscópica se informó como un tipo común de presentación, mientras que actualmente es un síntoma inicial muy infrecuente (5%). La hematuria microscópica, sin embargo, se encuentra en casi dos terceras partes de los pacientes, aunque la presencia de cilindros de hematíes es rara. Un hallazgo muy frecuente (más del 80% de los casos) es la leucocituria, a menudo acompañada de cilindros leucocitarios. Por otro lado, a pesar de que las series anteriores hacían hincapié en la búsque-

da de eosinófilos en la orina, este dato no ha confirmado de manera concluyente su utilidad diagnóstica.

Una gran mayoría de los pacientes presenta una moderada proteinuria, y el hallazgo de proteinuria en rango nefrótico o síndrome nefrótico completo con hipoalbuminemia parece ser poco frecuente, incluso en aquellos pacientes con nefritis intersticial aguda inducida por AINE (**tabla 2**). Así, en dos series relativamente grandes publicadas recientemente, sólo tres pacientes de un total de 121 mostraron proteinuria en rango nefrótico en la presentación, a pesar de que los AINE fueron el fármaco causante en el 40% de los casos.

En los pacientes con nefritis intersticial aguda secundaria a enfermedades infecciosas (**tabla 1**), las manifestaciones extrarrenales son características de la propia infección subyacente. Los hallazgos clínicos que suelen orientar el diagnóstico de un paciente con disfunción renal aguda hacia la nefritis intersticial aguda (erupción maculopapular, artralgias, eosinofilia) son poco frecuentes o están ausentes, y lo mismo ocurre en pacientes con nefritis intersticial aguda idiopática. El síndrome TINU se caracteriza por una nefritis

Tabla 2
Características de presentación clínica y de laboratorio en pacientes con nefritis intersticial aguda

Características	Porcentaje
Insuficiencia renal aguda	100
Insuficiencia renal aguda con requerimiento de diálisis	40
Artralgias*	45
Fiebre	36
Exantema cutáneo	22
Eosinofilia (>500 eosinófilos/mm ³)	35
Microhematuria**	67
Hematuria macroscópica**	5
Leucocituria**	82
Proteinuria no nefrótica	93
Proteinuria en rango nefrótico	2,5
Síndrome nefrótico	0,8

*Datos de Clarkson y cols. (2004).

**Datos de González y cols. (2008).

intersticial aguda acompañada de uveítis anterior bilateral que puede preceder, coincidir o seguir a la disfunción renal.

2.5. Tratamiento de la nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

2.5.1. Tratamiento conservador

En las series iniciales, la mayoría de ellas basadas en casos de nefritis intersticial aguda inducida por meticilina, presentan esta afección inducida por fármacos como una entidad benigna, con una mejoría rápida de la función renal después de la eliminación del agente inductor. Sin embargo, estudios posteriores, con un mayor número de pacientes y un mayor tiempo de seguimiento, revelaron que una proporción significativa de pacientes, que va desde el 30 al 70%, no recuperó totalmente su función renal basal. La duración del tratamiento con el fármaco causal o la duración y la gravedad de la insuficiencia renal inicial no han mostrado una clara correlación con el grado de insuficiencia renal crónica al final del seguimiento. Mientras que algunos estudios encontraron un papel predictivo de los infiltrados intersticiales difusos en oposición a los parcheados, los demás no han corroborado estos hallazgos. Por otro lado, en algunos estudios, el grado de fibrosis intersticial ha mostrado un claro impacto en el riesgo de insuficiencia renal crónica después de una nefritis intersticial aguda inducida por fármacos.

En cuanto a la retirada del agente causal, que es el pilar del tratamiento, es importante señalar que en algunos pacientes con nefritis intersticial aguda diagnosticados por biopsia y en los que los hallazgos clínicos y patológicos apuntan claramente a una etiología farmacológica, el agente causal no se puede identificar, incluso después de investigaciones meticulosas. Entre las razones de no poder esclarecer la identidad del fármaco se cuentan los tratamientos con mezclas de antibióticos, la polimedicación y el enorme y en gran medida incontrolado consumo de los AINE en la población general. Las dos últimas cuestiones son especialmente relevantes entre las personas de edad avanzada.

2.5.2. Tratamiento con esteroides

El papel de los esteroides en el tratamiento de la nefritis intersticial aguda por fármacos sigue siendo controvertido. En varios estudios se comunicó un resultado significativamente mejor en los pacientes que fueron tratados con esteroides. En algunos casos, la respuesta fue espectacular, con una rápida recuperación de la diuresis y disminución de la creatinina sérica. Sin embargo, el número de pacientes incluidos en estos estudios con respuesta tan positiva era escaso, y otros estudios no encontraron una influencia beneficiosa de los esteroides en comparación con las medidas conservadoras.

Clarkson y cols. (2004) realizaron un estudio retrospectivo de una serie relativamente grande de 60 pacientes con nefritis intersticial aguda debida a fármacos demostrada por biopsia, a fin de definir la influencia de los esteroides en esta enfermedad. La nefritis intersticial aguda se relacionó con fármacos en el 92% de los casos, y los AINE fueron el agente causal más frecuente, representando el 44%. El seguimiento de los datos estaba disponible en 42 pacientes. De ellos, 25 pacientes (60%) recibieron tratamiento con esteroides, mientras que los restantes 17 (40%) tuvieron un tratamiento conservador. No hubo diferencia en los niveles de creatinina entre los dos grupos después de 1, 6 y 12 meses de la nefritis intersticial aguda. Es de destacar que una proporción significativa de pacientes en ambos grupos mostró insuficiencia renal crónica al final del seguimiento.

Un aspecto importante del estudio de Clarkson que se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados es la considerable demora entre la aparición de síntomas de la nefritis intersticial aguda y los resultados de la biopsia renal (tiempo medio de 3 semanas); la administración de esteroides siempre se inició después de la biopsia renal. González y cols. (2008) y el Grupo Madrileño de Nefritis intersticial han estudiado si el momento del inicio del tratamiento puede afectar a la respuesta de los esteroides. En un estudio multicéntrico retrospectivo se recogieron 61 pacientes diagnosticados de nefritis intersticial aguda por fármacos con biopsia. Los antibióticos (56%) y los AINE (37%) fueron los fármacos más comunmente responsables de la lesión. Datos interesantes del estudio fueron el conocimiento de la función renal basal y un seguimiento suficientemente largo (por lo menos 6 meses) para evaluar la recuperación de la función renal en todos los pacientes.

La mayoría de los pacientes (85%) recibieron esteroides, y al compararlos con el escaso número de pacientes que fueron tratados de forma conservadora (15%) ya surgió una diferencia notoria: al final del seguimiento presentaban unas cifras de creatinina significativamente más bajas ($2,1 \pm 2,1$ frente a $3,7 \pm 2,9$ mg/dl) y una menor incidencia de diálisis crónica (3,8% frente a 44 %).

Al analizar el curso de los pacientes tratados con esteroides con más cuidado, se constató que el 53% había recuperado completamente su función renal basal, mientras que el 47% restante quedaron con insuficiencia renal crónica de gravedad variable (creatinina final: $1,1 \pm 0,2$ frente a $3,2 \pm 2,7$ mg/dl). No hubo diferencias significativas al inicio del estudio entre ambos grupos de pacientes tratados con esteroides en relación con las características clínicas, el tipo de agente causal o los valores de creatinina sérica. La duración y la dosis de esteroides fueron similares, pero los pacientes que experimentaron una recuperación incompleta de la función renal tenían un intervalo de tiempo significativamente mayor entre la retirada del agente

causal y el inicio del tratamiento con esteroides (34 ± 17 frente a 13 ± 10 días). El análisis de regresión multivariable mostró que un intervalo de tiempo superior a 7 días entre la suspensión del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides se asoció con un riesgo 6 veces mayor de experimentar una recuperación incompleta de la función renal. El análisis por separado de aquellos pacientes en quienes los AINE fue el fármaco causante ha arrojado resultados similares: un efecto beneficioso significativo de los esteroides, pero sólo cuando habían comenzado poco después de la retirada de los AINE.

El estudio de González y cols., por lo tanto, sugiere que el tratamiento con esteroides está indicado en la nefritis intersticial aguda por fármacos, y que debe iniciarse antes o inmediatamente después del diagnóstico con el fin de disminuir el riesgo de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, la ausencia de estudios prospectivos y aleatorizados sobre el tratamiento con esteroides en la nefritis intersticial aguda hace necesario introducir una nota de cautela en estas conclusiones.

El fundamento fisiopatológico para explicar los beneficios del tratamiento precoz con esteroides en la nefritis intersticial aguda por fármacos podría estar relacionado con la rápida transformación del infiltrado intersticial celular (que se puede yugular con altas dosis de esteroides) en las zonas de fibrosis intersticial irreversible, un proceso que se inicia ya 7 días después de la inflamación intersticial, como se ha señalado anteriormente. El inicio temprano de la administración de esteroides probablemente reduciría el número y la extensión de los infiltrados inflamatorios, lo que disminuiría el riesgo de fibrosis posterior. En el estudio de González y cols. se realizó una segunda biopsia renal 4-6 semanas después de la primera en tres pacientes que habían recibido esteroides de forma retrasada, y se observó que la zona de fibrosis intersticial había reemplazado en gran medida a los infiltrados inflamatorios en estos casos.

Si la eficacia de los esteroides se basa en la rápida desaparición de los infiltrados intersticiales, una recomendación lógica es iniciar el tratamiento con dosis altas de esteroides seguidas de una rápida disminución. Nuestro esquema terapéutico actual consiste en pulsos intravenosos de metilprednisolona (250 mg/día durante 3 días consecutivos), seguidos de prednisona oral (0,5-1 mg/ kg/día), dosis que disminuimos durante 4-6 semanas. El número de efectos secundarios cuando se utiliza este protocolo es relativamente bajo en nuestra experiencia.

2.6. Tratamiento de otros tipos de nefritis intersticial aguda

Los esteroides son la base del tratamiento en la nefritis intersticial aguda idiopática, el síndrome TINU y la nefritis intersticial aguda asociada con

enfermedades sistémicas. La plasmaféresis y los citotóxicos se han utilizado en la lucha contra la enfermedad de la membrana basal tubular. En los pacientes con nefritis intersticial aguda idiopática resistente a los esteroides, los casos anecdóticos sugieren un beneficio de la ciclofosfamida y la ciclosporina. Una publicación reciente de 8 pacientes con nefritis intersticial aguda dependiente de corticosteroides y recurrente ha documentado un efecto beneficioso interesante del mofetil micofenolato. En pacientes con nefritis intersticial aguda inducida por AINE y síndrome nefrótico, la retirada del fármaco responsable ha demostrado ser el tratamiento más eficaz, mientras que la adición de esteroides no altera el curso clínico.

3. NEFROPATÍAS INTERSTICIALES CRÓNICAS

3.1. Etiología

Aunque la etiología de la nefropatía intersticial crónica es multifactorial (**tabla 3**), al igual que en las nefritis intersticiales agudas, los fármacos son la causa más frecuente, destacando, especialmente, la asociada al consumo crónico de analgésicos. El consumo de analgésicos en grandes cantidades y durante períodos de tiempo prolongados (generalmente más de 5 años y con cantidades acumuladas de más de 3 kg) puede dar lugar a una nefropatía intersticial crónica. El uso concomitante de ácido acetilsalicílico y de AINE, a través de la inhibición en la síntesis de prostaglandinas que produce, puede potenciar la nefrotoxicidad de los analgésicos. Algunos estudios sugieren que la toma continuada de AINE sin otros analgésicos puede causar lesión intersticial crónica.

Tabla 3
Etiología de las nefropatías intersticiales crónicas

- **Fármacos:** analgésicos (fenacetina, paracetamol y cafeína), litio, ciclosporina, tacrolimus y quimioterápicos (cisplatino, nitrosourea)
- **Tóxicos:** plomo, cadmio, mercurio, ácido aristolóquico (hierbas chinas)
- **Procesos neoplásicos:** mieloma, leucemias
- **Alteraciones metabólicas:** hipercalcemia, hipopotasemia, hiperuricemia, hiperoxaluria, cistinosis
- **Procesos de base inmunológica:** sarcoidosis, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico
- **Uropatía obstructiva:** hipertrofia prostática, reflujo vesicoureteral, litiasis coraliforme, anomalías congénitas
- **Procesos glomerulares y proteinuria crónica**
- **Nefropatía por radiación**
- **Nefropatía de los Balcanes**

Es importante señalar que en cualquier nefropatía glomerular crónica se observa una lesión tubulointersticial cuya gravedad tiene una importancia pronóstica decisiva. La proteinuria de los procesos glomerulares ejerce un efecto nocivo directo sobre las células tubulares, estimulando la síntesis de numerosas sustancias proinflamatorias y profibróticas que atraen macrófagos y otras células al intersticio renal y promueven la aparición de fibrosis. Por este motivo, la cuantía de la proteinuria en cualquier tipo de enfermedad renal es un factor de gran importancia pronóstica, y toda medida terapéutica que la disminuya contrarresta la progresión de la insuficiencia renal.

3.2. Anatomía patológica

En las biopsias renales predominan las lesiones de atrofia tubular y fibrosis intersticial, siendo los focos de infiltrados celulares intersticiales muchos más aislados que en las formas agudas. Según va progresando la gravedad de las lesiones tubulointersticiales, son más frecuentes las alteraciones glomerulares: fibrosis periglomerular y glomerulosclerosis global. Los vasos presentan un engrosamiento fibrointimal progresivo.

3.3. Manifestaciones clínicas

A diferencia del curso explosivo de las agudas, las nefropatías intersticiales crónicas suelen presentar una evolución lenta y poco expresiva clínicamente. Los síntomas acostumbra a ser inespecíficos (astenia, anorexia), y sólo la detección de determinados datos analíticos orienta al diagnóstico. Un aspecto constante y relativamente precoz es la pérdida de la concentración de la orina, lo que se manifiesta por poliuria, polidipsia y nicturia. La reabsorción tubular del sodio se altera también, y cuando el trastorno es muy acusado se habla de nefropatías «pierde sal», que puede conducir a hipotensión arterial, astenia, hiponatremia y una marcada predisposición a los episodios de insuficiencia renal aguda funcional ante cualquier evento precipitante. La capacidad de acidificación está también afectada; dependiendo del tipo de nefropatía y de su localización se pueden observar todos los tipos de acidosis tubular renal, de las que la más frecuente es la acidosis tubular tipo IV. Si la acidosis es grave puede requerir tratamiento crónico con bicarbonato. Algunos pacientes presentan síndrome de Fanconi, que expresa una alteración global de las funciones reabsorptivas del túbulo proximal. La anemia es más grave y de aparición más precoz que en otras nefropatías, probablemente por estar más afectada la producción de eritropoyetina en las células tubulares e intersticiales.

El volumen de diuresis suele ser normal, o incluso estar aumentado por la incapacidad de concentrar la orina, hasta estadios avanzados del proceso. La mayoría de los pacientes presentan una presión arterial normal hasta que la insuficiencia renal es grave. La proteinuria es casi siempre moderada,

inferior al rango nefrótico, y en el sedimento urinario es habitual la leucocituria. La progresión de la insuficiencia renal es generalmente lenta, aunque varía de unas etiologías a otras.

La nefropatía intersticial crónica por analgésicos puede producir episodios de necrosis papilar que cursan con hematuria y cólico renoureteral al expulsar la papila necrosada, o con insuficiencia renal aguda cuando se necrosan varias papilas o hay sobreinfección bacteriana. El riesgo de tumores uroteliales está significativamente elevado a largo plazo. La tomografía axial computarizada tiene un alto valor diagnóstico cuando muestra riñones de tamaño reducido y contornos irregulares, junto con la presencia de calcificaciones papilares. La progresión de la insuficiencia renal es muy lenta. El pronóstico es favorable si se logra erradicar el consumo de analgésicos en las fases iniciales de proceso.

3.4. Tratamiento de otros tipos de nefropatía intersticial crónica

El tratamiento debe procurar la suspensión o reducción de la exposición o el consumo de tóxicos y fármacos. Los esteroides y otros inmunosupresores son el pilar del tratamiento en la nefropatía intersticial crónica asociada a enfermedades con base inmunológica.

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
- Bhaumik SK, Kher V, Arora P, Rai PK, Singhal M, Gupta A, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996;18:97-104.
- Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-9.
- Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: Clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998;66:97-115.
- Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP, O'Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83.
- Espejo B, Herrero JC, Torres A, Martínez A, Gutiérrez E, Morales E, et al. Nefritis intersticial inmunoalérgica vs. aterioembolismo de colesterol. Características diferenciales. *Nefrología* 2003;23:125-30.
- Farrington K, Levison DA, Greenwood RN, Cattell WR, Baker LR. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989;70:221-33.

- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000;35:433-47.
- Ikeda M, Takemura T, Hino S, Yoshioka K. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human tubulointerstitial nephritis antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:225-30.
- Kalluri R, Neilson EG. Epythelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003;112:1176-84.
- Kida H, Abe T, Tomosugi N, Koshino Y, Yokoyama H, Hattori N. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984;22:55-60.
- Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993;15:69-72.
- Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlation between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980;14:263-73.
- Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9:506-15.
- Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989;35:1257-70.
- Neilson EG. Mechanisms of disease: fibroblasts-a new look at an old problem. *Nat Rev Nephrol* 2006;2:101-07.
- Pettersson E, von Bonsdorff M, Tornroth T. Nephritis among young Finnish men. *Clin Nephrol* 1984;22:217-22.
- Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review if its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990;30: 468-75.
- Praga Terente M. Nefropatías intersticiales. En: Farreras-Rozman. *Medicina interna*. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 950-5.
- Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J, Nickolas TL, D'Agati VD, Schwimmer JA, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:718-22.
- Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, Rainford DJ, Christie JL. Drug associated acute interstitial nephritis: Clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194-211.
- Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60: 804-17.
- Ruffing KA, Hoppes P, Blend D, Cugino A, Jarjoura D, Whittier FC. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994;41:163-6.
- Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000;54:179-90.

- Serafini-Cessi F, Malagolini N, Cavallone D. Tamm-Horsfall glycoproteins: biology and clinical relevance. *Am J Kidney Dis* 2003;46:658-76.
- Sessa A, Meroni M, Battini G, Viganò G, Brambilla PL, Paties CT. Acute renal failure due to acute tubulointerstitial nephritis and uveitis: "TINU syndrome". Case report and review of the literature. *J Nephrol* 2000;13: 377-380.
- Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005;64:155-8.