

¿Cuándo tratar con esteroides a los pacientes con nefritis intersticial aguda por fármacos?

E. González¹, M. Praga¹. Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales²

¹Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Nefrología 2009;29(2):95-98.

La Nefritis Intersticial Aguda por Fármacos (NIAF) representa un elevado porcentaje de fracaso renal agudo en la práctica clínica.^{1,2} Algunos estudios señalan que alrededor del 15% de las biopsias con fracaso renal agudo tienen como lesión responsable de la insuficiencia renal una NIAF.³ A esto hay que añadir que muchos de los casos con NIAF no son biopsiados y el diagnóstico se establece por los elementos clínicos y por el antecedente de la administración de un fármaco nuevo que, como veremos más adelante, a veces no es tan fácil identificar. Aunque numerosos medicamentos han sido involucrados como responsables de esta entidad, los antibióticos y los Antiinflamatorios No Esteroides (AINE) siguen siendo los fármacos más frecuentemente implicados.⁴ La etiopatogenia de la lesión histológica es bien conocida y está producida por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco. En tanto que este concepto está bien asentado, todavía existe polémica acerca del papel de los esteroides en el tratamiento de la NIAF. Mientras que algunos estudios han sugerido una influencia positiva de los esteroides, mostrando una recuperación más rápida y completa de la función renal en los pacientes tratados,⁵⁻⁷ otros estudios no han confirmado estos efectos favorables de los esteroides.⁸⁻¹¹ La falta de datos sólidos acerca del manejo terapéutico de la NIAF depende de la pobreza de datos publicados hasta la actualidad: casos clínicos y series que incluían un escaso número de pacientes.

La reciente publicación de un estudio retrospectivo multicéntrico, en el que han colaborado 10 Servicios de Nefrología de la Comunidad de Madrid,¹² ha permitido, además de recoger la mayor serie hasta ahora publicada de casos de NIAF demostrados por biopsia (61 pacientes), obtener datos muy interesantes acerca de la influencia del tratamiento esteroideo en esta entidad. Como se ha reflejado en comentarios editoriales,¹³ este trabajo colaborativo madrileño ha supuesto un notable avance en el enfoque terapéutico de la NIAF.

HISTORIA NATURAL DE LA NIAF

El origen de la lesión renal se basa en un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco que estimula una respuesta inmunitaria mediada por células. Esta reacción provoca una infiltración intersticial por linfocitos T, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos, y a nivel sistémico la aparición de *rash* cutáneo, fiebre, artralgias, eosinofilia y, en ocasiones, elevación de las enzimas hepáticas. Además, en el sedimento puede aparecer eosinofilia como resultado de la lesión inflamatoria túbulo-intersticial. En la gran mayoría de casos, esta lesión renal da lugar a un fracaso renal agudo que, aunque generalmente no es oligúrico, puede ser grave y precisar tratamiento sustitutivo con hemodiálisis.

Lógicamente, el primer paso terapéutico ante un paciente diagnosticado de NIAF debería de ser la identificación del fármaco causal y su retirada inmediata. Sin embargo, este primer paso, cuya obviedad parece evidente, no resulta ser tan simple en la práctica clínica: en un buen número de casos, sobre todo en pacientes ancianos polimedcados, puede ser difícil, e incluso imposible, el identificar el fármaco responsa-

Correspondencia: Ester González Monte

Servicio de Nefrología.

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

montego_12@yahoo.es

²Miembros del Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales:

E. González¹, E. Gutiérrez Solís¹, C. Galeano², C. Hevia³, P. de Sequera⁴, C. Bernis⁵, E.G. Parra⁶, R. Delgado⁷, M. Sanz⁸, M. Ortiz⁹, M. Goicoechea¹⁰, C. Quereda¹¹, T. Olea³, H. Bouarich⁴, Y. Hernández⁵, B. Segovia¹, E. Hernández¹, M. Praga¹

¹Hospital 12 de Octubre. ²Hospital Ramón y Cajal. ³Hospital La Paz. ⁴Hospital Príncipe de Asturias. ⁵Hospital de la Princesa. ⁶Hospital del Aire. ⁷Clínica Ruber.

⁸Hospital de Getafe. ⁹Hospital Severo Ochoa. ¹⁰Hospital Gregorio Marañón

ble de la NIAF. Debe de tenerse en cuenta que, aunque los antibióticos y los AINE representan el grueso de los fármacos responsables, cualquier medicación puede desencadenar una NIAF. Por otra parte, la identificación del fármaco se basa en una pesquisa, en ocasiones detectivesca, para identificar aquel o aquellos fármacos que guardan una más estrecha correlación cronológica con la aparición de la NIAF. Y en este punto debemos enfrentarnos a la generalizada imprecisión de los enfermos, más acusada en los ancianos polimedificados, y a que los estudios clínicos relativos al intervalo entre el inicio del tratamiento con un fármaco y el desarrollo de una NIAF son muy escasos. Un ejemplo evidente de la dificultad que puede suponer la identificación del fármaco causal la tenemos en muchos casos secundarios a AINE. La toma de estos fármacos entre la población general está muy extendida, a menudo se toman o prescriben de forma discontinua, existen multitud de presentaciones y muchos enfermos son reticentes a reconocer su ingesta.

Pero una vez identificado y retirado el agente causal, si es posible, quedan por resolver otras cuestiones de las que disponemos de muy escasa información contrastada: ¿Qué ocurre con el infiltrado intersticial característico de las NIAF? ¿Cuánto tiempo tarda en resolverse? ¿Se resuelve restaurándose la primitiva integridad del parénquima o se transforma en zonas de fibrosis? Son todas estas preguntas de considerable trascendencia clínica, pero sobre las que no se han realizado apenas estudios.

EL TRATAMIENTO PRECOZ CON ESTEROIDES CAMBIA EL CURSO NATURAL DE LA NIAF

El papel de los esteroides en el tratamiento de las NIAF ha generado controversia. Diversos casos clínicos y series de enfermos (con un escaso número de pacientes) sugirieron que los esteroides ejercían un efecto favorable, acelerando la recuperación de la función renal.⁵⁻⁷ En base a las evidencias publicadas, la mayoría de los autores ha recomendado el uso de esteroides en las NIAF sólo en aquellos pacientes en los que no se evidencia una recuperación de la función renal tras un período de observación de 7-15 días tras suspender el fármaco implicado. Sin embargo, existen muchos estudios que muestran que una proporción significativa de pacientes que sufren una NIAF no recuperan completamente su función renal basal, quedando con diferentes grados de insuficiencia renal crónica después de la lesión aguda.⁸⁻¹⁰

Por otra parte, un estudio retrospectivo reciente, que incluía un importante número de casos, arrojó serias dudas sobre la validez de los esteroides en la NIAF.¹⁰ De los 60 pacientes incluidos con nefritis intersticial aguda, el 90% correspondía a NIAF y los antiinflamatorios no esteroides fueron la etiología más frecuente, en el 44% de los casos. En este estudio no hubo diferencias en la creatinina final entre los pacientes que recibieron esteroides y aquellos pacientes con

tratamiento conservador. Pero una lectura cuidadosa del trabajo muestra que el tratamiento con esteroides se comienza tardíamente y que, aunque no existen diferencias significativas, varios pacientes tanto del grupo de los que reciben esteroides como de los que reciben tratamiento conservador, si bien mejoran inicialmente su función renal, a posteriori quedan con cierto grado de insuficiencia renal. Es éste un aspecto al que, en nuestra opinión, se ha concedido muy poca importancia en la literatura: la mayoría de los pacientes diagnosticados de NIAF muestra una mejoría evidente de la función renal tras suspender el fármaco responsable. Sin embargo, tal mejoría suele interrumpirse en muchos casos antes de que el enfermo recupere su función renal basal *ad integrum*. De esta manera, un porcentaje considerable de fracasos renales agudos por NIAF evoluciona a situaciones de insuficiencia renal crónica de mayor o menor gravedad. En la experiencia de los autores, no es en absoluto excepcional el encontrar claros antecedentes de NIAF no diagnosticada (por ejemplo, deterioro agudo de función renal acompañada por fiebre y eosinofilia tras recibir antibióticos en un ingreso hospitalario) en pacientes que son remitidos para estudio de insuficiencia renal crónica.

Teniendo en cuenta todos estos interrogantes, no cabe duda de que el estudio colaborativo madrileño recientemente publicado¹² ha supuesto un abordaje novedoso y con importantes implicaciones para la práctica clínica en el tratamiento de las NIAF.¹³ El estudio, que incluye la serie más amplia publicada hasta la fecha, es un análisis retrospectivo de 61 pacientes diagnosticados de NIAF mediante biopsia en 10 hospitales de la Comunidad de Madrid durante el período 1975-2006. Como en la mayoría de las series, los antibióticos y los AINE fueron los fármacos mayoritariamente implicados, afectando al 93% de los pacientes. Aunque el estudio era retrospectivo, todos los pacientes tenían determinada una creatinina basal ($1,1 \pm 0,39$ mg/dl) obtenida $7,5 \pm 4,6$ meses antes del diagnóstico de NIAF, y todos los pacientes tenían un seguimiento prolongado, de tal manera que se pudo constatar la evolución final de la función renal en cada paciente.

Analizando el escaso número de pacientes que no fueron tratados con esteroides (9 de los 61), ya surgió una diferencia notoria: al final del seguimiento tenían una creatinina significativamente más alta ($3,7 \pm 2,9$ vs. $2,1 \pm 2,1$) y una mayor incidencia de diálisis crónica (44,4 vs. 3,8%) que la de los pacientes que recibieron esteroides. Por otro lado, el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes y la disponibilidad de una creatinina basal permitió separar aquellos pacientes en los que se había conseguido una recuperación completa de la función renal basal y aquellos en los que había quedado una insuficiencia renal crónica de gravedad variable. La diferencia más concluyente entre ambos grupos fue el intervalo de tiempo transcurrido entre la retirada del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides: 13 ± 10 días en los primeros y 34 ± 17 días en

CONCEPTOS CLAVE

1. La Nefritis Intersticial Aguda por Fármacos (NIAF) representa un elevado porcentaje de fracaso renal agudo en la práctica clínica.
2. En la NIAF los antibióticos y los antiinflamatorios no esteroideos son los fármacos más frecuentemente implicados, pero cualquier medicación puede ser responsable de esta entidad.
3. La lesión renal se basa en un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco que estimula una respuesta inmunitaria mediada por células. Esta reacción provoca una infiltración intersticial por linfocitos T, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos.
4. Una proporción significativa de pacientes diagnosticados de NIAF no recupera completamente su función renal basal al suspender el fármaco responsable, quedando con diferentes grados de insuficiencia renal crónica después de la lesión aguda.
5. La lesión histológica de infiltrado intersticial celular agudo puede sustituirse rápidamente (en pocas semanas) por amplias zonas de fibrosis tubulointersticial.
6. En las NIAF el tratamiento esteroideo instaurado precozmente asegura la recuperación completa de la función renal al impedir que el infiltrado intersticial característico se transforme progresiva e irreversiblemente en zonas de fibrosis, que constituye la base histológica de la insuficiencia renal crónica.

los segundos. Además, se encontró una correlación significativa entre el retraso en el inicio de los esteroides y la creatinina final alcanzada. Un intervalo de tiempo superior a siete días entre la suspensión del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides era el único factor clínico con valor significativo en el análisis multivariable que incrementaba el riesgo de una recuperación incompleta de la función renal.

La evolución de las lesiones histológicas también ilustra acerca de la conveniencia de un tratamiento esteroideo precoz en las NIAF.¹² En todos los casos que fueron tratados con esteroides, éstos se administraron después de la realización de la biopsia renal, tanto en aquellos que recuperaron función renal *ad integrum* como en aquellos con recuperación solamente parcial. De esta manera, se pudo descartar en nuestro estudio una influencia de tratamientos esteroideos previos en los hallazgos histológicos. Se observó que en aquellos casos con un intervalo amplio entre la retirada del fármaco causal y la realización de la biopsia aparecían amplias zonas de fibrosis intersticial, en contraste con los casos biopsiados poco después de la retirada, en los que predominaban mucho más los infiltrados celulares. En el mismo sentido, resultan muy ilustrativos los tres casos en los que se practicó una segunda biopsia renal, 33 ± 7 días tras la primera, por evolución insatisfactoria de la función renal. Uno de ellos había sido tratado solamente con medidas conservadoras y los otros dos habían recibido esteroides, pero administrados muy tardíamente tras la suspensión del fármaco. En los tres casos se pudo observar una clara fibrosis tubulointersticial, que había reemplazado en gran medida los infiltrados celulares de

la primera biopsia. En conjunto, todos estos datos apuntan al desarrollo de fibrosis intersticial rápida (en pocas semanas) como consecuencia de los infiltrados intersticiales característicos de la NIAF. La suspensión del fármaco, lógicamente, es obligada y ejerce un efecto favorable, evitando la continuada formación de dichos infiltrados. Pero el tratamiento esteroideo permite yugular de forma rápida y eficaz el desarrollo de una fibrosis intersticial progresiva e irreversible, que constituye la base histológica de la insuficiencia renal crónica que exhiben la mayoría de los casos no tratados o tratados tardíamente con esteroides.

Algunos estudios han sugerido que la NIAF causada por AINE podría tener una peor evolución y pronóstico y una pobre respuesta al tratamiento con esteroides. Nosotros analizamos de forma separada la evolución de los pacientes con NIAF por AINE. Los resultados fueron similares al resto de los pacientes, mostrando que el retraso en el inicio de los esteroides de nuevo era el factor clínico más determinante en la incompleta recuperación de la función renal basal. En los pacientes con NIAF por AINE que recuperaron función renal *ad integrum* después de recibir tratamiento con esteroides, éstos habían sido iniciados $18,4 \pm 16$ días después de suspender los AINE, un intervalo de tiempo significativamente más corto que en el grupo que no recobró completamente su función renal ($31,4 \pm 15$ días).

Lógicamente, la forma más sólida y resolutiva de definir la indicación del tratamiento esteroideo en la NIAF sería un estudio prospectivo y aleatorizado. No obstante, como algunos autores han señalado, va a ser muy difícil que se pueda orga-

nizar tal estudio, por las dificultades inherentes al mismo.¹⁴ Además, hay que tener en cuenta que una proporción importante de pacientes en los que se sospecha NIAF no son biopsiables por su patología de base o porque están antiagregados o anticoagulados, y el diagnóstico se establece por la clínica y por la identificación del fármaco nocivo. Estos casos de probable NIAF, cuyo diagnóstico se establece por datos clínicos, en ausencia de biopsia renal, constituyen una patología frecuente en los hospitales y sobre la que existe muy escasa información clínica.¹⁵ Es probable que las recomendaciones que establecemos aquí para la NIAF demostrada por biopsia (retirada del fármaco causal y tratamiento precoz con esteroides) sean también aplicables a este grupo de pacientes, pero se necesita más información clínica, aunque sea con series analizadas retrospectivamente.

Otro aspecto a destacar en el trabajo colaborativo fue la escasa incidencia de efectos secundarios atribuibles a los esteroides.¹² Este hecho se debió muy probablemente a la corta duración del mismo. Aunque el carácter multicéntrico del estudio resultó en unas pautas de tratamiento que diferían de unos centros a otros, el esquema más usado fue el de «mini-choques» de esteroides (250-500 mg de metilprednisolona i.v. en 3-4 días consecutivos) seguidos de prednisona oral (dosis inicial 1 mg/kg/día) que se iba disminuyendo progresivamente hasta suspender en 8-12 semanas.

En conclusión, como estudios anteriores han apuntado y nuestro estudio confirma, el curso natural de la mayoría de las NIAF suele consistir en una mejoría inicial de la función renal tras la suspensión del fármaco implicado. Sin embargo, esta mejoría inicial frecuentemente se interrumpe y muchos pacientes quedan con insuficiencia renal crónica con consecuencias posteriores muy graves (progresión lenta a la insuficiencia renal terminal, mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares, etc.). Los datos de nuestro estudio apoyan el tratamiento con esteroides en todas las NIAF, pero además muestran la indicación de su administración precoz. El análisis efectuado en nuestro estudio (cuando comenzó el tratamiento esteroideo y no sólo si el paciente fue tratado o no) arroja nueva luz sobre la evolución a largo plazo del fracaso renal agudo por NIAF, porque muestra que el tratamiento esteroideo instaurado tardíamente lleva a la recuperación incompleta de función renal en muchos casos, y que cuanto más precoz sea el tratamiento, más segura será la recuperación completa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
2. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998;66:97-115.
3. 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.
4. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
5. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756-65.
6. Buysen JGM, Houthof HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-9.
7. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194-211.
8. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996;18:97-104.
9. 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.
10. Clarkson MR, Giblin I, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83.
11. Porile JI, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990;30:468-75.
12. González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
13. Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis. More data at last. *Kidney Int* 2008;73:905-7.
14. Coca SG, Perazella MA. Early steroid treatment for drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:298-9.
15. Espejo B, Herrero JC, Torres A, et al. Nefritis intersticial inmunoalérgica vs ateroembolismo de colesterol. Características diferenciales. *Nefrología* 2003;23:125-30.