



Editorial

Nuevos retos en las nefritis tubulointersticiales inducidas por fármacos

New challenges in tubulointerstitial nephritis induced by drugs

Gema M. Fernández Juárez^{a,*}, Javier Villacorta Pérez^a, Fernando Caravaca Fontán^b, Clara Cases Corona^a, Beatriz Sánchez Alamo^a y Ana M. Tato Ribera^a

^a Departamento de Nefrología, Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Departamento Nefrología, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid, España

Introducción

Las nefritis tubulointersticiales agudas (NTIA) se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio celular difuso en el compartimento intersticial, con presencia de tubulitis y diferentes grados de edema intersticial y fibrosis. Se trata de un patrón común que puede ser inducido por enfermedades autoinmunes tales como sarcoidosis, IgG4, síndrome de Sjögren, síndrome Dressler por agentes infecciosos, así como por reacciones de hipersensibilidad mediadas por fármacos. Estos últimos son responsables de más del 70% de los casos¹.

A pesar de que las NTIA asociadas a fármacos se describieron por primera vez hace más de 70 años, esta enfermedad constituye un reto para los nefrólogos. La biopsia renal continúa siendo la única herramienta diagnóstica fiable y, desde el punto de vista terapéutico, no se ha publicado ningún ensayo clínico que ayude a establecer el protocolo de tratamiento. De hecho, la mayor parte de las recomendaciones están basadas en estudios observacionales retrospectivos y en opiniones de expertos^{2,3}.

Si a estas importantes limitaciones en su manejo, le añadimos que la lista de fármacos potencialmente responsables crece año tras año, y que las manifestaciones clínicas asociadas son con frecuencia sutiles y cambiantes, nos

encontramos con una entidad realmente desafiante para el nefrólogo, tanto en su diagnóstico como en su tratamiento.

Retos diagnósticos de la nefritis tubulointersticial aguda

Los primeros casos de nefritis tubulointersticial inducida por fármacos fueron descritos tras la incorporación de las penicilinas en la práctica médica habitual en la década de los 50². Aunque no todos los fármacos inducen este daño con la misma frecuencia, a partir de su descripción se publicaron casos de nefritis tubulointersticiales asociados a la mayor parte de los grupos farmacológicos, según estos fueron comercializados y extendiendo su uso. El patrón histológico renal es indistinguible de unos fármacos a otros, si bien el mecanismo que lo induce, así como las manifestaciones clínicas acompañantes, pueden ser diferentes. Las NTIA asociadas a penicilinas y a otros antimicrobianos aparecen en los días/semanas siguientes al inicio del tratamiento con el fármaco, y en la mayoría de los casos se acompañan de algún signo de hipersensibilidad sistémico (fiebre, rash cutáneo, eosinofilia)⁴.

En contraste a esta situación, la única manifestación de las NTIA inducidas por otros fármacos, como son los

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: gfernandez@fhalcorcon.es, gfernandez@fhalcorcon.es (G.M. Fernández Juárez).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.003>

0211-6995/© 2019 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

antiinflamatorios no esteroides (AINE), y los inhibidores de la bomba de protones (IBP), puede ser exclusivamente el daño renal agudo, sin ningún otro signo o síntoma asociado^{3,5}. En un reciente estudio, solo en el 25% de los pacientes cuya biopsia reveló una NTIA asociada a los IBP, esta entidad había sido sospechada inicialmente por su médico responsable⁶. Menos del 50% de los pacientes presentaron fiebre, menos del 10% de los pacientes desarrollaron *rash* y solo un tercio presentaron eosinofilia. La tríada clásica estuvo presente en menos del 5-10% de los casos⁷. Adicionalmente, el intervalo de tiempo entre el daño renal y el inicio del fármaco osciló entre una semana y 9 meses³.

Actualmente, los IBP y los AINE son tomados por millones de personas en el mundo, en ocasiones durante meses o años, o incluso de forma permanente. Aunque solo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollarán NTIA, su extensión en el uso ha convertido a estos fármacos en una de las causas más frecuentes de NTIA en el mundo. En los últimos años se han publicado diversas cohortes poblacionales que han establecido una asociación significativa entre el uso de IBP y el daño renal agudo y crónico. En una cohorte neozelandesa que incluyó 572.661 pacientes, el uso de IBP aumentó el riesgo de desarrollar NTIA en un 5% respecto a los pacientes que no lo tomaban. El riesgo fue mucho mayor en población añosa (> 60 años) (aproximadamente 0,2/1.000 persona/año) que en población joven (15-49 años) (0,02/100 persona/año)⁸.

Si bien las NTIA tienen un buen pronóstico cuando la entidad se reconoce precozmente, se retira el fármaco y eventualmente se inicia tratamiento esteroideo precoz, la NTIA subclínica no reconocida puede evolucionar a fibrosis renal y finalmente producir daño renal crónico irreversible. Lazarus et al. revisaron la evolución renal de una cohorte de 10.482 pacientes según iniciaron o no tratamiento con IBP durante el tiempo de observación. Los pacientes que tomaron estos fármacos tuvieron un mayor riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica (ERC) (14,2/1.000 personas/año) que los que no lo tomaron (10,7/1.000 personas/año). El aumento del riesgo absoluto fue del 3,3%⁹. El hecho de que en la serie también se observara un mayor riesgo de daño renal agudo en los pacientes que tomaban IBP, ayuda a pensar que el daño por NTIA es el potencial promotor del daño renal crónico. La duración del tratamiento, así como la dosis acumulada, parecen aumentar el riesgo de daño renal. Resultados similares han sido confirmados posteriormente en otras series¹⁰.

Al tratarse de una enfermedad sin una prueba diagnóstica no invasiva, fiable, es posible que un número considerable de NTIA asociadas a IBP pase desapercibido, contribuyendo, como se ha mencionado, a la generación de ERC. Es posible imaginar una circunstancia similar para otros fármacos con un uso menos extendido, y cuyo estudio resulte más complejo. Por ello, además de recomendar ajustar el uso de los IBP y fármacos en general a las situaciones en las que existan indicaciones claras y durante el tiempo que persista la indicación, deberíamos considerar la NTIA entre los posibles diagnósticos ante cualquier deterioro de función renal de origen no bien definido, aun cuando no haya un antecedente farmacológico reciente o no haya ningún signo de hipersensibilidad asociado. Como se comentará más tarde, los factores pronósticos más relevantes para la recuperación de la función renal

tras un episodio de NTIA son la precocidad en la retirada del fármaco causante y el inicio de tratamiento con esteroides. Ambas medidas solo son posibles cuando el diagnóstico es precoz.

En los últimos años, el número de casos de NTIA diagnosticados está aumentando. En el Registro Español de Patología Glomerular, el número de biopsias renales con el diagnóstico de NTIA se ha triplicado en la última década, pasando del 1,5% en el periodo 1994-1997, al 4,2% en el periodo 2006-2009¹¹. Este aumento se observa en todos los grupos de edad, pero fundamentalmente en los pacientes > 60 años. Un aumento similar fue descrito en el Registro Inglés hace más de 20 años¹² y recientemente en el Registro Escocés¹³. Se han barajado diversas hipótesis para explicar este aumento de incidencia en población anciana, entre ellas la mayor laxitud para la indicación de biopsia renal en esta población en las últimas décadas. Pero esta puede no ser la única causa, puesto que este cambio de política no ha supuesto un aumento tan significativo de otras patologías cuyo diagnóstico también es histológico¹⁴. Se ha especulado con una mayor sensibilidad del riñón anciano al daño por hipersensibilidad. De hecho, en los estudios observacionales previamente descritos, la asociación entre uso de IBP y daño renal fue más intensa en pacientes ancianos que en jóvenes^{6,9}.

Por último, los pacientes de mayor edad toman un mayor número de fármacos y, por tanto, la posibilidad de que se desarrolle una NTIA asociada a alguno de ellos es mayor. La polimedicación en estos pacientes supone un desafío añadido, por la dificultad para identificar el fármaco responsable. En las series más recientes el fármaco no ha podido ser identificado en el 30% de los casos.

Retos terapéuticos

La retirada precoz del fármaco causante es la piedra angular del tratamiento de las NTIA. Sin embargo, esta medida no siempre supone la recuperación completa del daño renal: aproximadamente el 45% de los pacientes mantienen cierto grado de ERC como secuela, y entre el 7-10% precisan tratamiento sustitutivo crónico tras el episodio agudo^{15,16}.

Las NTIA asociadas a fármacos son consecuencia de una reacción de hipersensibilidad que promueve el inicio de la cascada inflamatoria en el parénquima renal y que no controlada puede conducir a atrofia tubular y fibrosis. Teóricamente el uso de medicación inmunosupresora, entre la que se encuentran los esteroides, podría limitar la inflamación y, por tanto, el desarrollo posterior de fibrosis. De hecho, algunos estudios retrospectivos han sugerido que el uso de esteroides acelerarían e intensificarían la recuperación renal tras una NTIA asociada a fármacos^{15,17}, aunque no todos los estudios han estado de acuerdo en ello¹⁸.

Clarkson et al.¹⁸ publicaron un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes diagnosticados de NTIA (92% asociadas a fármacos) aunque solo se disponía de datos clínicos evolutivos en 42 pacientes. No encontró ninguna diferencia en la función renal a los 6 y 12 meses de seguimiento entre los pacientes tratados con corticoides (60%) y los que recibieron solo tratamiento de soporte (40%). El Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales estudió 61 pacientes con NTIA secundaria

a fármacos diagnosticada mediante biopsia renal. La mayoría recibieron esteroides (85%). Tras un seguimiento medio de 19 meses, la función renal fue mejor en los tratados (creatinina 2,1 mg/dl) que en los no tratados (creatinina 3,7 mg/dl; $p < 0,05$), y el número de pacientes que precisaron tratamiento renal sustitutivo crónico fue significativamente menor (3,8 vs. 44,4%; $p < 0,001$)¹⁷. En este estudio el mayor beneficio se obtuvo en los pacientes que iniciaron tratamiento con esteroides precozmente, encontrándose diferencias significativas cuando se inició en la primera semana tras haber suspendido el fármaco causante.

Si comparamos estos 2 estudios, en el estudio en el que los esteroides no demostraron tener beneficio sobre la evolución de la función renal¹⁸, los pacientes tratados tuvieron daño renal inicial más severo que los no tratados (creatinina al diagnóstico 7,9 vs. 6,2 mg/dl) y el tratamiento esteroideo se inició tarde. Paradójicamente, en este estudio los autores destacan que el tratamiento esteroideo fue «precoz» tras la realización de la biopsia renal (intervalo máximo 4 días), si bien el tiempo medio transcurrido entre el comienzo de los síntomas y la realización de la biopsia renal fue de 4 semanas, con un rango intercuartil entre 2 y 6 semanas.

Por tanto, aunque en todos los estudios los autores pretenden iniciar el tratamiento de forma precoz, el punto de partida es diferente entre ellos, en uno de ellos se consideró la retirada del fármaco y en el otro, la realización de la biopsia renal y, por tanto, los resultados no pueden ser comparables.

Desde el punto de vista práctico el momento de inicio de los síntomas o del aumento de productos nitrogenados, independiente del momento de la realización de la biopsia renal o de la retirada del fármaco, debería ser considerado como punto de partida, aun reconociendo sus limitaciones. Teniendo en cuenta estas premisas, en un estudio realizado sobre 182 pacientes diagnosticados por biopsia renal de NTIA y tratado con esteroides, los tratados en las primeras 2 semanas tras el daño renal tuvieron mejor recuperación renal. Contrariamente, el tratamiento iniciado más allá de las 4 semanas apenas aportó beneficio sobre la función renal final¹⁵.

El tratamiento esteroideo no está exento de efectos secundarios, sobre todo en la población añosa. Por tanto, optimizar la dosis y, sobre todo, la duración del tratamiento, resulta esencial. En un estudio se observó que prolongar el tratamiento esteroideo a dosis plenas durante más de 3 semanas, o la pauta de descenso durante más de 5 semanas, incluso en las formas más severas, no mejoró el pronóstico renal¹⁵. Tal y como se había observado en otros estudios¹⁹, la recuperación del filtrado glomerular ocurrió fundamentalmente en las primeras semanas después del daño (4-5 semanas), siendo la recuperación posterior mucho más modesta o inexistente, aun prolongando el tratamiento esteroideo. Así, diversos estudios han observado que la rápida recuperación del filtrado glomerular tiene más peso en el pronóstico renal final que la gravedad del daño renal en su presentación^{19,20}. Precisamente para obtener una respuesta rápida, en algunas revisiones se ha propuesto incorporar bolos de esteroides³, si bien ningún estudio ha conseguido demostrar un potencial beneficio de los mismos¹⁵.

Desde el punto de vista histológico, existe consenso en aceptar la severidad de la fibrosis intersticial como uno de los

factores determinantes de la reversibilidad del cuadro²¹. Posiblemente, la reconocida parcialidad de la biopsia renal para estimar la fibrosis en el intersticio y la dificultad para estandarizar la cuantificación de la misma, pueden justificar que no se haya podido establecer un grado de fibrosis que determine un punto sin retorno, a partir del cual el tratamiento no vaya a aportar ningún beneficio y que ayude a tomar decisiones terapéuticas¹⁵. Ninguna otra característica histológica ha demostrado tener valor pronóstico.

Finalmente, el papel de otros inmunosupresores distintos a los esteroides ha sido escasamente analizado. Se han publicado algunos casos clínicos y pequeñas series sobre el uso de mofetil micofenolato o ciclosporina en situación de corticodependencia, corticorresistencia o no tolerancia a los corticoides. La serie más extensa publicada hasta ahora incluye 8 pacientes diagnosticados de NTIA que habían recibido esteroides durante al menos 6 meses, y que por alguna de las circunstancias previamente descritas se cambiaron a micofenolato. En 6 pacientes se observó mejoría de la función renal y en 2 de ellos estabilización de la misma. La aplicabilidad de estos resultados a las NTIA asociadas a fármacos es, sin embargo, limitada porque solo 2 pacientes de la serie tuvieron este diagnóstico. La mayoría de ellos tenían una enfermedad autoinmune subyacente²².

Futuros retos

Un nuevo grupo farmacológico, los llamados inhibidores de control inmunológico (ICI) están atrayendo gran atención como nuevos agentes terapéuticos contra el cáncer, debido a su eficacia en diversos tipos de neoplasias²³. Cabe distinguir 2 tipos, según su mecanismo de acción: los inhibidores del antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos-4 (CTLA-4) y de la proteína de muerte celular programada (PD-1) y su ligando PD-L1. El ipilimumab fue el primer ICI en ser aprobado por la FDA, seguido de 2 anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) y otros 2 anticuerpos anti-PD-L1 (atezolizumab y durvalumab).

Estos agentes reactivan las células T citotóxicas, y producen lisis celular del tumor por sobrecarga de los mecanismos de frenado del sistema inmune. Por su mecanismo intrínseco de acción, inducen una interrupción de tolerancia inmune, y en algunos pacientes un cuadro que histológicamente remeda una NTIA. En los ensayos clínicos este efecto secundario aparece en el 1,7% de los pacientes tratados, siendo su incidencia mayor cuando estos fármacos se utilizan de forma combinada²³. Esta toxicidad también puede observarse en otros órganos: piel, aparato digestivo o glandular (hipofisis, páncreas...). El intervalo de tiempo desde su inicio hasta la aparición del daño renal es muy variable: desde la primera dosis, hasta varios meses después de su inicio. Casi nunca asocian sintomatología de hipersensibilidad sistémica (*rash*, eosinofilia...)²⁴.

La NTIA inducida por estos nuevos fármacos plantea un reto adicional, la decisión de retirada es compleja, sobre todo cuando han conseguido respuesta oncológica. El uso de corticoides concomitante está limitada, porque cercena su mecanismo de acción.

Conclusiones

La NTIA debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de todo daño renal agudo. La retirada del fármaco potencialmente responsable es el punto esencial del tratamiento.

No debemos olvidar que el efecto beneficioso de los esteroides es óptimo solo cuando se inician en las primeras 2 semanas tras el daño, siendo dudoso cuando se inician más allá de las 4 semanas. Por otro lado, su efecto ocurre en los primeros días/semanas tras su inicio, y deberían discontinuarse en cuanto la función renal se recupere, o tras completar 3 semanas de tratamiento. Prolongar el tratamiento más allá de este punto, o durante más de 5 semanas, no ha demostrado mejorar el pronóstico renal y sí aumentar los efectos secundarios asociados.

En una enfermedad tan prevalente y con una repercusión tan severa desde el punto de vista renal, como es la NTIA asociada a fármacos, urge buscar biomarcadores que nos ayuden en el diagnóstico precoz, así como realizar ensayos clínicos que nos permitan optimizar las pautas de tratamiento establecidas hasta ahora. Entretanto, solo la pericia del nefrólogo será capaz de enfrentarse a los retos que esta entidad continúa planteando.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por la Red de Investigación Renal del Instituto de Salud Carlos III (RD016/0021).

BIBLIOGRAFÍA

- Raghavan R, Eknayan G. Acute interstitial nephritis - A reappraisal and update. *Clin Nephrol.* 2014;82:149-62.
- Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010;77:956-61.
- Praga M, Sevillano A, Auñón P, González E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30:1472-9.
- Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med.* 1968;279:1245-52.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:8-11.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015;87:458-64.
- Geevasinga N, Coleman PL, Webster AC, Roger SD. Proton pump inhibitors and acute interstitial nephritis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:597-604.
- Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int.* 2014;86:837-44.
- Lazarus B, Chen Y, Wilson FP, Sang Y, Chang AR, Coresh J, et al. Proton Pump Inhibitor Use and the Risk of Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2016;176:238-46.
- Xie Y, Bowe B, Li T, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Proton Pump Inhibitors and Risk of Incident CKD and Progression to ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27:3153-63.
- Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:112-5.
- Davison AM, Jones CH. Acute interstitial nephritis in the elderly: A report from the UK MRC Glomerulonephritis Register and a review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13 Suppl 7:S12-6.
- Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM.* 2015;108:527-32.
- Bomback AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: More disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:16-8.
- Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al., Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). Duration of Treatment with Corticosteroids and Recovery of Kidney Function in Acute Interstitial Nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:1851-8.
- Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Biopsy-proven acute interstitial nephritis, 1993-2011: A case series. *Am J Kidney Dis.* 2014;64:558-66.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis 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.
- 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.
- Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001;60:804-17.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, de Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:2078-92.
- Tabai A, Watanabe M, Ikeuchi H, Nakasatomi M, Sakairi T, Kaneko Y, et al. The Analysis of Renal Infiltrating Cells in Acute Tubulointerstitial Nephritis Induced by Anti-PD-1 antibodies: A Case Report and Review of the Literature. *Intern Med.* 2018;57:3135-9.