

## **NEFROPATIAS TUBULO INTERSTICIALES AGUDAS: UNA ETIOLOGÍA FRECUENTE DE INJURIA RENAL AGUDA**

*Dr. Andrés Urrestarazú*

*Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Universidad de la República*

*Montevideo, Uruguay*

### **INTRODUCCIÓN**

Las nefropatías túbulo-intersticiales (NTI), comprenden un amplio grupo de enfermedades renales exclusivas o con compromiso sistémico. En esta entidad, el sector túbulo intersticial está predominantemente comprometido. Pueden clasificarse en agudas (NTIA) y crónicas (NTIC), según las características histológicas y la presentación clínica. A destacar en nuestro medio, existe una elevada prevalencia de NTIC secundaria a uropatía obstructiva. Nos centraremos en las NTIA en este análisis.

La NTIA es una causa frecuente de injuria renal aguda (IRA); en algunas series de biopsias renales en contexto de IRA representan entre el 15-27% de los casos.<sup>(1)(3)</sup>

Las etiologías de las NTIA son múltiples, siendo la asociación con fármacos (NTIAF), la más frecuente. Dentro de estos, los antibióticos y anti inflamatorios no esteroideos (AINES) son los agentes mayormente involucrados.<sup>(1)</sup> Otros agentes clásicamente reportados son los inhibidores de la xantina oxidasa y algunos fármacos anticomiciales. En los últimos años, la NTIAF vinculado al uso de inhibidores de la bomba de protones como protectores de la mucosa gástrica y antiretrovirales en el tratamiento del VIH se han sumado.

La etiopatogenia de la lesión renal es bien conocida, y está dada por una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica al fármaco. Esta reacción “alérgica” al fármaco puede generar una tríada de hipersensibilidad dada por fiebre, rash cutáneo y eosinofilia, estando asociada en antiguos reportes al uso de la meticilina.<sup>(2)</sup> Cada vez se observan mayor número de casos oligosintomáticos, por lo que se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico.

Otras etiologías de la NTIA son las vinculadas a infecciones, las autoinmunes sobretudo Lupus, Sarcoidosis y Síndrome de Sjögren, asociadas a formas idiopáticas (incluye nefritis con uveítis, Síndrome TINU), y las asociadas a anticuerpos anti membrana basal tubular.<sup>(1)(4)</sup>

## **PRESENTACION CLINICA DE LA NTIA**

La presentación clínica es heterogénea, no existiendo síntomas ni signos específicos para el diagnóstico. La clínica clásica de la NTIA con la tríada de hipersensibilidad completa es muy infrecuente, reportándose por algunos autores en menos del 10% de los casos. Este dato tiene gran variabilidad según el fármaco que se considere. El compromiso cutáneo habitualmente es como una erupción maculo papular o morbiliforme, pudiendo ser más graves constituyendo una epidermiolisis tóxica.

Algunos autores refieren con elevada frecuencia un síndrome constitucional con anorexia, astenia, artralgias y mialgias.<sup>(1)</sup> El dolor lumbar o en flancos también está descrito, y es secundario a la distensión de la cápsula renal secundario a la inflamación parenquimatosa. A nivel imagenológico, pueden observarse riñones de tamaño aumentados, vinculado al edema intersticial por la infiltración celular.

El deterioro del filtrado glomerular de distinto grado es universal, pudiendo existir desde un compromiso discreto y lento, hasta formas severas con insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP). El ritmo diurético habitualmente está conservado, aunque pueden observarse IRA en oligoanuria.<sup>(2)</sup>

El sedimento urinario es variable, pudiendo mostrar leucocituria, cilindros leucocitarios, hematuria, eosinofiluria y proteinuria leve. La acidosis metabólica hiperclorémica, la glucosuria con glicemia plasmática normal, y alteraciones en la concentración urinaria son otros hallazgos posibles. La presencia de eosinofiluria tiene una baja sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico definitivo de NTIA requiere de la confirmación histológica. Esta dificultad diagnóstica por distintas circunstancias, explica una posible subestimación de la prevalencia de esta patología, dado que la mayoría de los estudios se basan en revisiones retrospectivas de registros de series de biopsias renales.

## **FARMACOS CON ASOCIACION FRECUENTE A LA NTIAF**

Los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), se asocian frecuentemente al desarrollo de NTIAF. El fármaco prototipo de este grupo era la meticilina, abandonándose su uso por la alta frecuencia de esta complicación.<sup>(2)</sup> El tiempo de exposición en este grupo de antibióticos y el desarrollo de la reacción de hipersensibilidad en general es corto (escasos días) y la triada de hipersensibilidad se observa con frecuencia.

Otros antibióticos relacionados con alta frecuencia es la rifampicina, siendo la NIAF dosis dependiente y asociada a la producción de anticuerpos anti-rifampicina. En general la IRA es severa con alta necesidad de diálisis en agudo.

Las fluoroquinolonas, especialmente la ciprofloxacina, se asocia también a NIAF, pero en contraste con los  $\beta$ -lactámicos y rifampicina, el desarrollo de síndrome de hipersensibilidad es raro.

Los AINES pueden ocasionar daño renal por múltiples vías patogénicas, entre las cuales se incluye la NTIAF. Los hallazgos clínicos pueden ser más solapados respecto a los antibióticos, con nula o mínimas alteraciones de hipersensibilidad, y un intervalo de exposición prolongado (meses). Aunque la evaluación histológica de las biopsias revela generalmente una inflamación intersticial y tubulítis, estas lesiones son por lo general menos intensas que en otras formas de NIAF y en el infiltrado no hay predominio de eosinófilos, pudiendo observarse lesiones granulomatosas. Pueden asociar en algunos casos síndrome nefrótico y lesión glomerular mínima o nefropatía membranosa secundaria asociada. Estas lesiones están descritas tanto con AINES no selectivos, así como aquellos con selectividad de la COX-2.

Los inhibidores de la bomba de protones como protectores de la mucosa gástrica son fármacos ampliamente recetados a nivel mundial. El primer reporte de NTIAF secundario a omeprazol tiene aproximadamente 30 años, y desde la fecha numerosos estudios se han publicado. El intervalo de tiempo entre el inicio de estos fármacos y la aparición de la lesión renal es muy variable, oscilando entre semanas hasta casi el año, siendo la media de 10-12 semanas. La tríada de hipersensibilidad es excepcional. Algunos autores han sugerido que podría ser una de las causas principales de NTIAF, particularmente en la población mayor de 60 años.

## **HISTOLOGIA EN LA NTIA**

La característica fundamental es el compromiso predominante del sector túbulo intersticial. Este hecho se evidencia por una lesión inflamatoria intersticial aguda que se extiende hacia los túbulos provocando tubulítis, pudiendo existir incluso ruptura tubular. Se observa la presencia de un infiltrado inflamatorio celular que incluye linfocitos T en su mayoría (CD4 +), macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y ocasionalmente neutrófilos, acompañado de edema intersticial y lesión tubular de diversa entidad. En algunos casos de NTI pueden apreciarse granulomas, cuya etiología puede ser secundaria a algunos fármacos (NTIAF), no pudiendo descartar etiologías infecciosas oportunistas o Sarcoidosis.

La inmunofluorescencia es negativa en la mayoría de los pacientes con NTIAF. El hallazgo de depósitos granulares o lineales de IgG o complemento a lo largo de la membrana basal tubular es sugestivo de la enfermedad por anticuerpos anti membrana basal tubular.

Luego de iniciado el proceso inflamatorio, los cambios crónicos fibróticos pueden ser perceptibles en 7-10 días. Por dicha razón, el rápido diagnóstico con el retiro del agente causal y la terapia farmacológica son los pilares del tratamiento.

### **NEFROPATIAS TUBULOINTERSTICIALES NO OBSTRUCTIVAS BIOPSIADAS EN URUGUAY**

Se realizó el análisis retrospectivo de casos de NTI con confirmación histológica durante el período comprendido entre el 1/1/06 al 31/12/2013 del RUG/RBR.<sup>(5)</sup> Se excluyeron los pacientes con evidencia de uropatía obstructiva, y aquellos en los que no se contaba con datos evolutivos.

El objetivo del estudio fue evaluar la frecuencia, presentación clínica - histopatológica, evolución y tratamiento, de dichos pacientes. Los objetivos específicos fueron evaluar la incidencia de la NTI no obstructiva y las causas determinantes, evaluar la frecuencia de indicación de tratamiento inmunosupresor, las drogas utilizadas y el impacto en la evolución. El compromiso del túbulo intersticio fue graduado por el patólogo informante en: ausente, leve (25%<), moderado (25-50%), severo (>50%).

#### ***Aspectos éticos***

El análisis de los datos se realizó sin ningún dato identificatorio ya que la base analizada fue disociada según la legislación vigente (Ley de Habeas Data N°18331).

## **RESULTADOS**

En el período analizado en el RUG/RUB, se incluyeron 67 pacientes (5,3%) con diagnóstico histológico de NTI. Se dispone de datos clínicos completos en 58 pacientes (se excluyen 9 pacientes por datos incompletos), el 62.1% mujeres (OR 1,902, IC del 95%, 1,116-3,304,  $p < 0,05$ ), edad media al momento de la biopsia renal  $52 \pm 21$  años (17-86), con un seguimiento medio de  $27,8 \pm 27,6$  meses (17-86). El diagnóstico histológico de NTI en el período analizado fue de 2,8pmp/año. La presentación clínica más frecuente al inicio de los síntomas clínicos fue IRRP en 76.4%. La proteinuria media al momento de la biopsia fue  $1.2 \pm 1.3$ g/l (0-5.6), y 31 /58 (53.4%) pacientes presentaban hematuria al debut. La creatininemia media al momento del estudio histológico era  $3.6 \pm 3.4$  mg/dl (0.7-13.3), y 51/58 pacientes tenían creatininemia mayor a 1.5mg/dl.

### ***Hallazgos histopatológicos***

Se analizaron un total de 58 biopsias renales. Los hallazgos histológicos se encuentran representados a continuación en la figura 1.

**Figura 1:** NTI con biopsia renal (n =58). Prevalencia de score de gravedad de las lesiones histológicas analizadas

### ***Etiología, factores causantes***

Se identificaron agentes causales en 51/58 pacientes (86.2%). Los AINES, enfermedades autoinmunes y ATB fueron las causas predominantes (Figura 2).

**Figura 2:** Etiología en pacientes con NTIA biopsiados y datos evolutivos (n=58).

### ***Tratamiento y evolución***

En la población analizada, 33/58 (56.8%) requirieron hemodiálisis en agudo, y de éstos, 8 pacientes ingresaron a diálisis crónica durante el seguimiento. Hubo un fallecimiento (Gammapatía monoclonal). Recibieron tratamiento corticoideo 32/53 pacientes con datos

evolutivos completos (60.4%), (20 exclusivos y 12 asociados a otros inmunosupresores) y 11/13 (84.6%) con enfermedad autoinmune ( $\chi^2 p < 0.05$ ). En la evolución lograron la remisión completa 19/28 pacientes (67.8%) tratados con corticoides, versus 8/23 (34.7%) de aquellos que no los recibieron, ( $\chi^2 p < 0.05$ ). El subgrupo tratado tenía mayor score de infiltrado inflamatorio en la biopsia ( $\chi^2 p < 0,05$ , OR 6,300, IC del 95%, 1,627-24,390). El subgrupo que mejoró el filtrado glomerular con tratamiento esteroideo, presentaba un menor grado de fibrosis intersticial (score de fibrosis intersticial  $< 2$  en 14 de 20 pacientes) que el subgrupo tratado que no mejoró (3 de 11 pacientes) (OR 0,143, IC del 95%, 0,028-0,720,  $p < 0,05$ ).

## **DISCUSION**

Analizamos retrospectivamente los casos con NTI demostrada por biopsia renal en un período de 7 años en Uruguay.

En nuestro estudio predominó el sexo femenino, presentando al igual que en otras series retrospectivas publicadas un riesgo significativamente mayor de NTI (OR 1,9).<sup>(2)(4)</sup>

La prevalencia de NTI es variable, siendo en este estudio 5,3% de los pacientes biopsiados en Uruguay. La presentación clínica es heterogénea, predominando la IRRP (76.4%). En series de pacientes con biopsia renal oscila entre 0.5-3%, sin embargo aumenta francamente en pacientes biopsiados en presencia de injuria renal aguda.

Al igual que lo reportado por otros autores la etiología más frecuente fue farmacológica (NTIAF), secundaria a ATB y AINES.<sup>(1)(4)</sup> Las enfermedades autoinmunes fueron otra etiología predominante, ocupando el lupus y el S.Sjögren los primeros lugares. Como ha sido referido previamente, la presencia de la tríada de hipersensibilidad es poco frecuente en las NTI, contribuyendo a un subdiagnóstico de esta entidad. Otras etiologías halladas y con frecuentes reportes en otras series, fueron secundarias a cocaína, metotrexate, allopurinol y protectores gástricos de tipo inhibidor de bomba de protones.<sup>(1)</sup>

El tratamiento tiene dos pilares fundamentales; la suspensión de la droga potencialmente causante y el tratamiento esteroideo. El tratamiento con esteroides demostró su beneficio al igual que en otras series publicadas, siendo este aún mayor cuando no se observa un daño crónico severo tubulointersticial.<sup>(1)</sup> Este aspecto jerarquiza la importancia de la indicación precoz de los mismos.

### **Conclusiones:**

NTI predomina en mujeres, la forma de presentación más frecuente fue como IRRP y la causa principal fue secundaria a fármacos (NIAF). A pesar de las recomendaciones actuales, el uso de esteroides se observó en 60,4% de los pacientes, siendo el mismo beneficioso sobretodo en casos de ausencia de daño crónico severo túbulo intersticial.

### **Bibliografía**

1. Praga M, Sevillano A, Auñón P *et al.* Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant* 2014: 1–8.
2. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM *et al.* Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am. J. Med.* 1978; **65**: 756–65.
3. López-Gómez JM, Rivera F. Renal biopsy findings in acute renal failure in the cohort of patients in the Spanish Registry of Glomerulonephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008; **3**: 674–81.
4. Bomback AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: More disease or simply more detection? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; **28**: 16–18.
5. Urrestarazú A, *et al.* Nefropatías tubulointersticiales no obstructivas biopsiadas en Uruguay. *Nefrol Latinoam.* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.06.001>

