

Nefritis tubulointersticial probada por biopsia: Revisión clínico-patológica

Biopsy-proven tubulointerstitial nephritis: A clinicopathological review

Ricardo A. Cardona-Quiceno MD¹, Camilo A. Restrepo-Perdomo MD²,
Darly Palacios-Quejada MD³, Luis F. Arias-Restrepo PhD⁴.

Introducción: La nefritis tubulointersticial es una de las causas más frecuentes de lesión renal aguda que puede progresar a enfermedad renal crónica, siendo el uso y abuso de fármacos nefrotóxicos la principal causa. La biopsia renal contribuye al diagnóstico en la mayoría de casos. **Objetivo:** Realizar una descripción clínico-patológica de pacientes con diagnóstico de nefritis tubulointersticial y su desenlace. **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de casos de nefritis tubulointersticial comprobados mediante biopsia renal, entre 2000 y 2013. Se revisaron las biopsias renales y las historias clínicas para determinar las características histológicas, presentación clínica y evolución. **Resultados:** Se incluyeron 55 casos, seis niños y 49 adultos, en un rango de edad entre cinco y 81 años; 61,8% de ellos eran hombres. Un total de 40 casos presentaron lesión renal aguda, 10 presentaron enfermedad renal crónica, tres glomerulonefritis rápidamente progresiva, uno síndrome nefrítico y uno proteinuria subnefrótica. Todas las biopsias mostraron inflamación intersticial. La mediana de la creatinina sérica inicial fue de 4,6 mg/dL (rango = 0,7 - 23,0). La nefritis tubulointersticial se asoció a: consumo de antibióticos (27,3%), antiinflamatorios no esteroideos (21,8%), tóxicos (7,3%), medicamentos naturistas (5,5%), otras causas (12,7%) y de causa desconocida (25,5%). En 50 pacientes con seguimiento, el 72,0% presentaron remisión clínica completa y 28,0% desarrollaron enfermedad renal crónica. **Conclusiones:** La nefritis tubulointersticial es una enfermedad de buen pronóstico. En un porcentaje importante de casos no logra determinarse el factor causal, por lo que se recomienda implementar mecanismos de información que permitan determinar la incidencia, prevalencia y factores etiológicos en nuestra población.

Palabras clave: Nefritis intersticial, lesión renal aguda, insuficiencia renal crónica, lesión renal aguda, biopsia renal.

Introduction: Tubulointerstitial nephritis is one of the most frequent causes of acute kidney injury that may progress to chronic kidney disease. The use and abuse of nephrotoxic drugs are the main cause. Renal biopsy contributes to diagnosis in most cases. **Objective:** To perform a clinical and pathologic description of patients diagnosed with tubulointerstitial nephritis and their outcome. **Materials and methods:**

A descriptive, retrospective study for cases of tubulointerstitial nephritis proven by renal biopsy between 2000 and 2013 was performed. To determine histological features, clinical presentation and

¹ Médico cirujano, Patólogo Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Médico cirujano, Patólogo Patología Suescun. Medellín, Colombia.

³ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

⁴ Médico cirujano, Patólogo, PhD en Medicina, profesor Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Carrera 51D No 62-29. Medellín, Colombia. Teléfono: 2192400; e-mail: luisfer_uda@yahoo.com

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2014; 20: 241-252

Módulo 19 (Investigación), número 24. Editora Médica Colombiana S.A. 2014©

Recibido el 10 de mayo de 2014; aceptado el 03 de junio de 2014

outcome, renal biopsies and clinical records were reviewed. **Results:** A total of 55 cases were included, six child and 49 adults, on age range of five to 81 years, 61,8% of them were men. Of cases, 40 had acute kidney injury, 10 chronic renal disease, three rapidly progressive glomerulonephritis, one nephritic syndrome, and one sub-nephrotic proteinuria. All biopsies showed interstitial inflammation. The median of initial serum creatinine was 4,6 mg/dL (0,7 – 23,0). Tubulointerstitial nephritis was associated to: antibiotics (27,3%), nonsteroidal anti-inflammatory drugs (21,8%), toxins (7,3%), herbal medicines (5,5%), others causes (12,7%) and unknown cause (25,5%). From 50 follow-up patients, 72% presented complete remission and 28% chronic kidney disease. **Conclusions:** Tubulointerstitial nephritis is a renal disease with good prognosis. It is not possible to determine the causative factor in a significant percentage of cases, so it is recommended to implement mechanisms of information to determine the incidence, prevalence and etiologic factors in our population.

Key words: Interstitial nephritis, acute kidney injury, chronic renal insufficiency, acute kidney injury, renal biopsy.

Cardona-Quiceno RA, Restrepo-Perdomo CA, Palacios-Quejada D, Arias-Restrepo LF. Nefritis tubulointerstitial probada por biopsia: Revisión clínico-patológica. *Medicina & Laboratorio* 2014; 20: 241-252.

La nefritis tubulointerstitial representa una de las principales causas de lesión renal aguda reversible; fue definida en 1898 por Councilman como una «inflamación aguda del riñón caracterizada por un exudado celular y de líquido en el tejido intersticial, acompañado por, pero no dependiente de, la degeneración del epitelio (...)» [1]; histológicamente se observa un infiltrado inflamatorio en el intersticio renal y en la mayoría de los casos se acompaña de daño tubular y edema intersticial en ausencia de daño glomerular [1-3].

El término nefritis tubulointerstitial es usado indistintamente con el de nefritis intersticial, sin embargo, debido a que en la mayoría de los casos hay alteración de los túbulos a nivel estructural, funcional, o ambos, es preferible usar el primero de ellos. Teniendo en cuenta que el compartimiento tubulointerstitial puede estar afectado o inflamado en cualquier caso de enfermedad glomerular o vascular, el término nefritis tubulointerstitial se reserva para los casos en los que el intersticio y los túbulos son el sitio primario de la lesión inflamatoria sin alteración, al menos en la fase inicial, de los glomérulos o los vasos renales [4]. La nefritis tubulointerstitial puede ser clasificada como aguda, cuando no se ha producido daño crónico en el parénquima renal, es decir, no hay fibrosis ni atrofia tubular y crónica cuando hay fibrosis y atrofia tubular atribuible a la inflamación intersticial [4].

La incidencia exacta de la nefritis tubulointerstitial es desconocida, sin embargo, existen algunas aproximaciones. Petterson y colaboradores, en individuos asintomáticos de Finlandia, demostraron una incidencia de nefritis tubulointerstitial de 0,7 por 100.000 individuos [5]. Otros estudios han demostrado que en pacientes con falla renal aguda la incidencia varía entre 12,9% y 18,6% [6-8] y en aquellos con falla renal crónica entre 7% y 31,6% [9-11]. Es posible que haya muchos casos en los que el diagnóstico de la nefritis tubulointerstitial se realice con base en una historia clínica con elevación súbita de azoados y el antecedente del inicio reciente de un nuevo medicamento, prescindiendo de la biopsia renal [12].

La lista de medicamentos involucrados en el desarrollo de la nefritis tubulointerstitial cada día se hace más amplia, no obstante, los antimicrobianos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) continúan siendo la principal causa [13, 14]. Los mecanismos de la enfermedad tu-

bulointersticial inducida por medicamentos generalmente se clasifican en dos categorías: *i*) hipersensibilidad al medicamento, que puede asociarse a manifestaciones sistémicas extrarrenales como exantema, fiebre y eosinofilia, y cuya presentación es idiopática e independiente de la dosis [15-17]; *ii*) necrosis tubular aguda en la que el agente terapéutico o su metabolito actúan directamente como toxinas tubulares, usualmente es dependiente de la dosis y se caracteriza por una lesión tubular en ausencia de inflamación significativa [15]. Tanto la lesión tubulointersticial tóxica como la inflamatoria pueden desencadenar una cicatrización crónica e irreversible, en la cual la fase aguda frecuentemente pasa inadvertida [12, 15].

En los casos de sospecha de nefritis tubulointersticial, generalmente, se realiza un tratamiento empírico sin la realización de una biopsia renal, especialmente en los pacientes ancianos. El estudio por biopsia está indicado en aquellos pacientes que no mejoran tras el tratamiento inicial, en los que se sospecha un diagnóstico diferente de la nefritis tubulointersticial o se tiene duda del mismo [12, 18-20]. Los hallazgos histopatológicos en la biopsia renal suelen ser similares, independiente de la etiología, con grados variables de infiltrado inflamatorio mononuclear, en ocasiones acompañado de eosinófilos (especialmente en casos secundarios a medicamentos), daño del epitelio tubular, infiltración de linfocitos en el epitelio (tubulitis) y, en los casos crónicos, grados variables de fibrosis y atrofia tubular [4]. El tratamiento de la nefritis tubulointersticial está basado en la suspensión del agente causal y la administración de esteroides a altas dosis, los cuales han demostrado un efecto favorable, acelerando la recuperación de la función renal [17, 19, 20].

El incremento en los últimos años de casos de nefritis tubulointersticial diagnosticados mediante biopsia renal en el laboratorio de patología de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), sumado a la inexistencia de una casuística reportada en nuestro medio y el potencial impacto negativo en la función renal a largo plazo en este tipo de pacientes, se pretende en este artículo describir las características clínico-patológicas de una población de pacientes con diagnóstico de nefritis tubulointersticial en el laboratorio de patología de la Universidad de Antioquia en un período de 13 años (2000 a 2013).

Materiales y Métodos

Pacientes

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal, de todos los casos de nefritis tubulointersticial confirmados por biopsia renal encontrados en la base de datos del departamento de patología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia), para el periodo de enero de 2000 a julio de 2013. Se incluyeron en el estudio pacientes pediátricos y adultos (mayores de 15 años) con diagnóstico histológico de nefritis tubulointersticial, que contaran con una historia clínica completa al momento de la presentación de la enfermedad o con biopsia renal, y con el material de patología para revisión.

La nefritis tubulointersticial se definió por la presencia de infiltrado inflamatorio intersticial, con o sin compromiso histológico tubular y sin evidencia de enfermedad glomerular, vascular o sistémica como posible causa de un proceso inflamatorio; y ausencia de inmu-

nocomplejos o fracciones del complemento en los glomérulos en las placas de inmunofluorescencia.

Los criterios de exclusión incluían pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de pielonefritis aguda, nefritis tubulointersticial debida a glomerulopatías, neoplasia renal o alteración renal secundaria a enfermedades sistémicas. Se excluyeron también los casos con poca representación de tejido renal en la biopsia, es decir, aquellos con presencia de menos de cinco glomérulos.

Las historias clínicas de todos los pacientes se revisaron retrospectivamente, en busca de los signos y los síntomas al inicio de la enfermedad, los exámenes de laboratorio realizados y el seguimiento clínico.

Este trabajo fue realizado de acuerdo con las consideraciones éticas para este tipo de estudios, con un manejo estrictamente confidencial de los datos. Ningún paciente fue entrevistado o evaluado durante el desarrollo de este estudio y no se intervino en su tratamiento.

Procesamiento y evaluación de biopsias renales

Las biopsias fueron procesadas para microscopía de luz e inmunofluorescencia, siguiendo el protocolo diagnóstico del departamento de patología de la Universidad de Antioquia. Se realizaron coloraciones histoquímicas con tricrómico de Masson, ácido periódico de Schiff (PAS) y plata metenamina, y se analizó la severidad del infiltrado linfocitario con base en el esquema de la clasificación de Banff para las biopsias de trasplante renal [21], la presencia o ausencia de plasmocitos y eosinófilos en el intersticio renal, el porcentaje de glomeruloesclerosis y el porcentaje de fibrosis intersticial, esta última evaluada con la tinción de tricrómico de Masson. Se buscó en los registros del departamento de patología el resultado de la inmunofluorescencia para descartar enfermedades glomerulares.

La hematuria se definió por la presencia de más de tres glóbulos rojos por campo de gran aumento (40 X) en el uroanálisis o por la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento urinario. La proteinuria fue clasificada como: negativa, menor que 1,0 g/24 h, 1,0 a 3,5 g/24h y mayor a 3,5 g/24h (nefrótica). La fibrosis intersticial y la atrofia tubular fueron catalogadas como ausente (0% al 5%), leve (6% al 25%), moderada (26% al 50%) y severa (mayor al 50%); con base en los criterios de la clasificación de Banff para la evaluación de biopsias de trasplante renal [21]. El grado de inflamación se clasificó como leve (menor al 25%), moderado (26% al 50%) y severo (mayor al 50%) de acuerdo con los criterios de la clasificación de Banff [21]. La glomeruloesclerosis (en porcentaje) se calculó como el número de glomérulos esclerosados o en vía de esclerosis respecto al total de glomérulos observados en la muestra. La presencia de eosinófilos y plasmocitos intersticiales en la biopsia se estudiaron como variables dicotómicas y se clasificaron en presente y ausente.

Determinación de la evolución y factores asociados

La evolución se determinó con base en el seguimiento clínico de cada uno los pacientes con nefritis tubulointersticial. La remisión completa se definió como la normalización de los valores de la creatinina sérica o de la depuración de la creatinina después del episodio agudo.

La progresión a enfermedad renal crónica se estableció por la persistencia del valor de la creatinina sérica por encima de 1,4 mg/dL durante al menos tres meses. El factor asociado o la causa de la nefritis tubulointersticial se determinó a través de una exhaustiva revisión de los archivos clínicos.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como medias con su respectiva desviación estándar o como medianas y rangos, según la variable estudiada. Para determinar la normalidad de los datos se realizó un análisis no paramétrico aplicando la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para comparar los porcentajes de las variables se aplicó la prueba chi-cuadrado o el test exacto de Fisher. El análisis estadístico fue realizado usando el software estadístico SPSS® versión 20,0 (IBM Corporation, Nueva York, Estados Unidos).

Resultados

En el periodo de 2000 a 2013, se identificaron 1.990 pacientes con biopsias de riñón nativo, de los cuales 66 (3,3%) pacientes tenían un diagnóstico de nefritis tubulointersticial. De estos casos, 11 no cumplían con los criterios de inclusión: dos tenían una enfermedad sistémica asociada, dos hallazgos histopatológicos de pielonefritis, tres fallecieron durante la hospitalización sin descartarse una enfermedad sistémica como causa de la nefritis tubulointersticial, tres no tenían los datos clínicos completos y en uno de ellos la biopsia no fue adecuada para el estudio pues tenía un número insuficiente de glomérulos. De esta manera, se incluyeron 55 pacientes en el estudio, correspondientes al 2,8% del total de biopsias renales (n=1.990) en el periodo de análisis.

Las biopsias obtenidas provenían de cuatro centros diferentes de la ciudad de Medellín, Colombia y fueron estudiadas en el laboratorio de patología de la Universidad de Antioquia. Las características demográficas del grupo de pacientes estudiados se especifican en la [tabla 1](#). La mediana de la edad de los pacientes fue de 45 años (rango de 5 a 81), 6 (11%) de los pacientes eran niños entre 5 y 14 años de edad y 49 (89%) de 15 o más años; 34 (61,8%) pacientes eran de sexo masculino (ver [tabla 1](#)).

Tabla 1. Datos demográficos de los 55 casos de nefritis tubulointersticial

No. total de Pacientes	55
Mediana de edad (en años)	45 (rango 5 - 81)
Niños (%)	6 (10,9)
Adultos (%)	49 (89,1)
Hombres (%)	34 (61,8)
Mujeres (%)	21 (38,2)

Presentación clínica

La nefritis tubulointersticial se presentó con características clínicas de lesión renal aguda en 40 (72,7%) de los casos, y como enfermedad renal crónica en 10 (18,2%) de ellos. Tres (5,5%) casos se presentaron como una glomerulonefritis rápidamente progresiva, definida como un deterioro progresivo de la función renal en un periodo de dos a 12 semanas. En uno (1,8%) de los paciente se presentó un síndrome nefrítico (edema, hipertensión arterial, hematuria

y elevación de la creatinina sérica) y en otro (1,8%) una proteinuria subnefrótica asociada a hematuria e hipertensión arterial.

La mediana de la creatinina sérica al momento del diagnóstico fue de 4,6 mg/dL (rango de 0,7 a 23,0), la mediana del nitrógeno ureico en sangre (BUN) de 55,0 mg/dL (rango de 8,4 a 168,0). En el 56,4% de los casos se encontró hematuria. La proteinuria se evidenció en 47 (85,5%) de los casos, de los cuales 12 (21,8%) se encontraban en un rango nefrótico, 14 (25,5%) entre 1,0 y 3,5 g/24 h y 21 (38,2%) menor a 1,0 g/24 h. Durante el episodio agudo, nueve (16,4%) pacientes requirieron hemodiálisis (ver [tabla 2](#)).

Tabla 2. Presentación clínica de los casos de nefritis tubulointersticial

	Número de casos (%)
Presentación clínica	
- Insuficiencia renal aguda	40 (72,7)
- Insuficiencia renal crónica	10 (18,2)
- Glomerulonefritis rápidamente progresiva	3 (5,5)
- Otras	2 (3,6)
Hematuria	31 (56,4)
Proteinuria	
- Negativa	8 (14,5)
- < 1,0 g/24h	21 (38,2)
- 1,0 - 3,5 g/24h	14 (25,5)
- > 3,5 g/24h (nefrótico)	12 (21,8)
Pacientes que requirieron hemodiálisis	9 (16,4)
	mg/dL
Mediana de la creatinina sérica	4,6 (rango 0,7 - 23,0)

Características histopatológicas

Todos los casos de nefritis tubulointersticial estuvieron caracterizados por la presencia de infiltrado inflamatorio intersticial de composición variable (ver [figuras 1 y 2](#)). La inflamación intersticial fue moderada en la mayoría de los casos (50,9%); con presencia de eosinófilos en 32 (58,2%) pacientes y de plasmocitos en 27 (49,1%). Se encontró fibrosis intersticial en el 36,4% de los pacientes con diferentes grados (ver [tabla 3](#)).

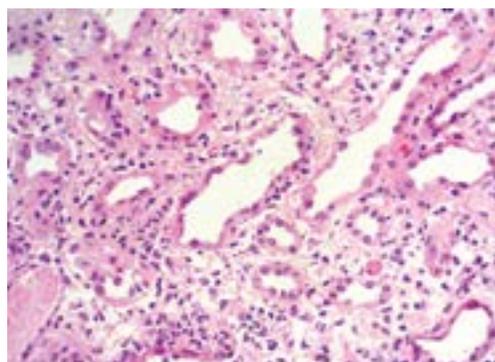


Figura 1. Nefritis tubulointersticial aguda. Se observa infiltrado inflamatorio mononuclear intersticial (principalmente linfocitos), epitelio tubular con pérdida del borde en cepillo y algunos linfocitos intraepiteliales (tubulitis). Hematoxilina-eosina, 40X.

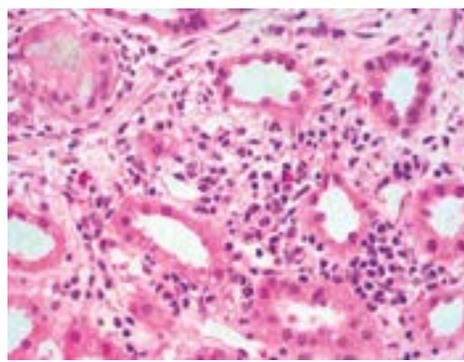


Figura 2. Infiltrado inflamatorio con algunos eosinófilos dispersos. A pesar de que este hallazgo es más frecuentes en los casos de nefritis tubulointersticial asociada a antiinflamatorios no esteroideos, puede encontrarse en los casos de nefritis tubulointersticial por otras causas. Hematoxilina-eosina, 40X.

Teniendo en cuenta las características del infiltrado inflamatorio intersticial según la etiología, se encontraron eosinófilos en 11 (91,7%) de los casos de nefritis tubulointersticial asociada a antiinflamatorios no esteroideos y plasmocitos en 5 (41,7%) de ellos, en comparación con los

casos de nefritis tubulointersticial por otras causas, en los que se encontraron eosinófilos en 22 (51,2%) de los casos y plasmocitos en 21 (48,8%) de ellos. En los pacientes con nefritis tubulointersticial asociada a antibióticos se encontraron eosinófilos en 9 (60,0%) de los casos y plasmocitos en 11 (73,3%) de ellos, en comparación con 23 (57,5%) de los casos de nefritis tubulointersticial por otras causas que presentaron eosinófilos y 16 (40,0%) plasmocitos. El infiltrado inflamatorio intersticial tendía a ser focal, principalmente en los casos sin cambios crónicos.

Cada biopsia fue cuidadosamente evaluada en busca de enfermedad glomerular. La glomeruloesclerosis focal global fue un hallazgo frecuente en

todas las biopsias, más común en las zonas con mayor porcentaje de fibrosis intersticial y de atrofia tubular. La mediana de la glomeruloesclerosis global fue de 4,7% (rango 0,0 – 36,3) (ver [tabla 3](#)). En dos casos se encontraron hallazgos asociados a glomeruloesclerosis focal y segmentaria, uno de ellos atribuible a la coexistencia de una lesión por sobrecarga glomerular como hallazgo incidental [22], y en el segundo al inicio de tratamiento antituberculoso, con mejoría al iniciar tratamiento con esteroides, razón por la cual este cuadro clínico se atribuyó a una nefritis tubulointersticial y no a la expresión de una glomerulopatía primaria. En ninguno de los casos se encontró alteraciones histológicas de los vasos y todas las inmunofluorescencias fueron negativas para los depósitos de inmunocomplejos.

Causas o factores asociados

El factor más común asociado a la nefritis tubulointersticial fue el consumo previo de antibióticos, el cual se reportó en 15 (27,3%) de los casos, seguido del consumo de antiinflamatorios no esteroideos en 12 (21,8%) de ellos. Además, se encontró asociación con la exposición a tóxicos en cuatro (7,3%) de los pacientes, correspondientes a dos trabajadores de minería, un paciente con exposición laboral a paraquat y diquat, y uno con exposición a aceite de cresota (Veterina®). El consumo de medicamentos naturistas de composición desconocida fue el factor asociado en tres (5,5%) casos, la ingesta de múltiples medicamentos en dos (3,6%) casos, uno correspondiente a un intento suicida y el otro a un paciente farmacodependiente. Dos (3,6%) casos se presentaron en pacientes con tratamiento quimioterapéutico por cáncer, uno (1,8%) en un paciente que recibía radioterapia, uno (1,8%) en tratamiento con losartán y amlodipino y otro (1,8%) con un implante subcutáneo de levonorgestrel. En 14 (25,5%) casos no fue posible determinar una causa o factor asociado a partir de la información de los archivos, se sabe que dos de estos se presentaron en adolescentes en las primeras semanas posparto, pero no se registra el consumo de algún medicamento (ver [tabla 4](#)).

Tabla 3. Hallazgos histológicos en la biopsia renal de los 55 casos de nefritis tubulointersticial

	Número de casos (%)
Inflamación	
- Leve	12 (21,8)
- Moderada	28 (50,9)
- Severa	15 (27,3)
Presencia de eosinófilos	32 (58,2)
Presencia de plasmocitos	27 (49,1)
Fibrosis intersticial	
- Ausente	35 (63,6)
- Leve ($\leq 25\%$)	16 (29,1)
- Moderada (26% - 50%)	4 (7,3)
>- Severa (> 50%)	0 (0,0)
	Mediana (%)
Glomeruloesclerosis global (media)	4,7 (rango 0,0 – 36,3)

De los 15 pacientes con nefritis tubulointersticial asociada a antibióticos, cinco consumían betalactámicos, tres estaban en tratamiento antituberculoso (tetra-conjugado) y tres se encontraban tratados con combinaciones de antibióticos que incluían betalactámicos, quinolonas y aminoglicósidos. En los otros casos no se especificó en la historia clínica el tipo de antimicrobiano usado previo al diagnóstico de la nefritis tubulointersticial.

Tabla 4. Causas o factores asociados a la nefritis tubulointersticial

Causa o factor asociado	Número de casos (%)
Antibióticos	15 (27,3)
Antiinflamatorios no esteroideos	12 (21,8)
Tóxicos	4 (7,3)
Medicamentos naturistas	3 (5,5)
Quimioterapia para cáncer	2 (3,6)
Otros	5 (9,1)
Desconocido	14 (25,5)

Evolución clínica

En cinco de los pacientes incluidos no se contaba con los datos del seguimiento clínico y se desconoce su desenlace, por tal razón, el análisis de la evolución clínica se realizó en 50 casos. Se encontró remisión clínica completa en 36 (72,0%) de los casos, de los cuales el 77,8% no presentó fibrosis intersticial, el 19,4% presentaba fibrosis leve y el 2,8% moderada. En 14 (28,0%) de los pacientes no se presentó remisión clínica, y se encontró fibrosis intersticial leve en el 50% de ellos, moderada en el 14,3% y ausencia de fibrosis en el 35,7%.

Al analizar el desenlace en el grupo de pacientes con nefritis tubulointersticial por antibióticos se encontró remisión completa en 10 (66,7%) casos y evolución a enfermedad renal crónica en cinco (33,3%) casos, en comparación a los casos de nefritis tubulointersticial por otras causas, en los que hubo remisión en 26 (74,3%) de ellos y no la hubo en nueve (25,7%). En el grupo de pacientes con nefritis tubulointersticial por antiinflamatorios no esteroideos se encontró una remisión en el 100% de casos, en comparación a los casos de nefritis tubulointersticial por otras causas, en los que hubo mejoría clínica en 27 (65,9%) de los casos y no la hubo en 14 (34,1%).

En tres de los pacientes con exposición a tóxicos hubo remisión completa, mientras que en el paciente con exposición a diquat y paraquat no la hubo. En los tres pacientes con nefritis tubulointersticial asociada a medicamentos naturistas hubo remisión completa. Uno de los dos pacientes que recibió quimioterapia por cáncer desarrolló enfermedad renal crónica y el otro presentó remisión completa de la nefritis tubulointersticial. El paciente expuesto a radioterapia desarrolló enfermedad renal crónica. De los 14 pacientes con nefritis tubulointersticial sin causa asociada conocida, se contaba con la información de seguimiento de 13 de ellos, cuatro que desarrollaron enfermedad renal crónica y los restantes con remisión completa.

Discusión

Este trabajo describe los hallazgos clínicos, histopatológicos y la evolución de una población de pacientes de Medellín, Colombia, con diagnóstico de nefritis tubulointersticial comprobada por biopsia. Hasta nuestro conocimiento este es el primer trabajo realizado en el país sobre

el tema (revisión de bases de datos: Medline, LILACS, SciELO y COLOPS para junio de 2014). La frecuencia porcentual de nefritis tubulointersticial en el periodo evaluado (2000 – 2013) fue relativamente baja, representando el 2,8% del total de biopsias de riñones nativos, de forma similar a lo encontrado en otros estudios, en los que se ha reportado una incidencia de nefritis tubulointersticial entre el 1% y 5% del total de las biopsias renales [2, 5-7, 23-26]. La nefritis tubulointersticial puede presentarse en cualquier grupo etario, sin embargo, ha demostrado ser más frecuente en los adultos [2, 6, 20, 23, 27], en quienes es más común el uso de medicamentos prescritos y automedicados. En este estudio la mediana de edad de presentación de la enfermedad fue de 45 años y la mayor proporción de los casos se presentó en los adultos (89,1%), lo que confirma los hallazgos previos.

Los antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos fueron la principal causa de desarrollo de nefritis tubulointersticial, representando cerca de la mitad de los casos, de forma similar a lo encontrado previamente [2, 20, 27]. En los casos con nefritis tubulointersticial aguda (n=40), el consumo de antiinflamatorios no esteroideos estuvo asociado en el 30% de los casos y de antibióticos en otro 30%. Por su parte, un alto número de pacientes no tuvo un factor causal aparente (25,5%), hallazgo que se puede atribuir a la naturaleza retrospectiva del estudio, cuya información se obtuvo a partir de las historias clínicas, algunas de ellas sin la información completa, lo que indica que es posible que el paciente haya tenido una exposición previa a algún medicamento o tóxico, pero que éste no haya sido registrado.

Algunos medicamentos de uso común, como los inhibidores de la bomba de protones (principalmente omeprazol), están emergiendo como causa relativamente frecuente de nefritis tubulointersticial [2, 23, 27], sin embargo, su consumo continúa pasándose por alto en el interrogatorio al paciente, y la nefritis tubulointersticial asociada a este tipo de medicamentos usualmente no se sospecha. Además, es posible que en algunos casos de automedicación el paciente prefiera no mencionar el medicamento consumido.

En tres casos el único factor relacionado con la nefritis tubulointersticial fue el consumo de productos naturistas; en un caso el producto natural se usó para el tratamiento de la hipertensión arterial crónica y en dos como adelgazantes, todos sin formulación médica. A pesar de que no se conocen los compuestos principales de estos productos, estos hallazgos sugieren el efecto nocivo que pueden tener algunos de estos medicamentos naturales, de los que no se tiene control en su venta y consumo por las autoridades encargadas de la farmacovigilancia. Estudios previos han demostrado efectos deletéreos en medicamentos naturistas [28, 29]. En los casos del paciente recibiendo losartán y amlodipino y la paciente con implante subcutáneo de levonorgestrel no fue posible establecer una relación causal de estos medicamentos con la nefritis tubulointersticial, únicamente una mejoría clínica tras retirar el medicamento y una recaída de la nefritis tubulointersticial posterior a la reintroducción de la medicación indicaría que estos agentes fueron causales de la nefritis tubulointersticial, sin embargo, los alcances de este trabajo no permiten hacer este tipo de conclusión.

Aunque no existe una indicación clara de la biopsia renal en los pacientes con nefritis tubulointersticial, la mayoría de nefrólogos concuerdan en que debe realizarse en aquellos pacientes que presentan una lesión renal aguda no explicable por otras causas, con

una evolución tórpida o con deterioro progresivo de la función renal a pesar del manejo médico [12, 18-20]. Además, en cualquier caso en el que no se tenga certeza completa de la causa de la lesión renal aguda es recomendable realizar la biopsia renal para confirmar el diagnóstico de la nefritis tubulointersticial [20], determinar el pronóstico de acuerdo con la presencia y la severidad de los cambios tisulares crónicos y buscar alteraciones glomerulares o vasculares [7, 20].

Los hallazgos histológicos caracterizados por un infiltrado de células inflamatorias compuesto por linfocitos, eosinófilos, monocitos y células plasmáticas, son comunes en los diferentes estudios publicados [2, 6, 20], sin embargo, existen algunas variaciones. La presencia de eosinófilos ha sido considerada altamente sugestiva de nefritis tubulointersticial asociada a antiinflamatorios no esteroideos [20], de forma similar a lo que se encontró en este estudio, en el que el 91,7% de los casos de nefritis tubulointersticial asociada a antiinflamatorios no esteroideos presentaron infiltrado eosinófilo, sin embargo, también se encontró en aproximadamente el 50% de los casos de nefritis tubulointersticial por otras causas, lo que demuestra la poca especificidad de este hallazgo. Los plasmocitos fueron más frecuentes en la nefritis tubulointersticial asociada a antibióticos (73,3%), sin embargo, tampoco fueron un hallazgo específico de esta etiología.

Uno de los principales hallazgos del presente estudio es la asociación entre el grado de la fibrosis intersticial y la atrofia tubular con el desenlace de los pacientes, encontrando que aquellos que no presentaban fibrosis intersticial, en su mayoría, tuvieron remisión clínica independiente del grado de glomeruloesclerosis. Hallazgos previos han demostrado que para el desenlace final del daño renal es decisivo la transformación de las lesiones inflamatorias en una fibrogénesis destructiva [30]. Por su parte, no se encontró diferencias al comparar el desenlace final con la media de creatinina sérica, el grado de inflamación intersticial, la presencia de eosinófilos en el intersticio renal ni con el porcentaje de glomeruloesclerosis.

Conclusión

La nefritis tubulointersticial es una enfermedad de baja frecuencia, en general de buen pronóstico, que está frecuentemente asociada al uso de antiinflamatorios no esteroideos y de antibióticos, y que se presenta con características clínicas y de laboratorio relativamente inespecíficas (grados variables de creatinina sérica, proteinuria y hematuria), por lo que la biopsia renal es importante para la confirmación del diagnóstico.

Las limitaciones de este trabajo incluyeron su naturaleza retrospectiva, el relativo bajo número de pacientes y las dificultades para determinar la causa de la nefritis tubulointersticial en muchos de ellos. Es importante para nuestra población implementar mecanismos de obtención de la información que permitan determinar la incidencia, la prevalencia y los factores etiológicos relacionados con la enfermedad como toxinas, medicamentos naturistas y automedicación, para instaurar un tratamiento adecuado, rápido y específico, que garantice la remisión completa del paciente y evite su evolución a una enfermedad renal crónica.

Bibliografía

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898; 3: 393-420.
2. 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: 2778-2783.
3. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-817.
4. Nadasdy T, Sedmak D. Acute and chronic tubulointerstitial nephritis. In: Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG, eds. *Heptinstall's Pathology of the Kidney* (ed 6ta). Filadelfia-Nueva York, Estados Unidos: Lippincott-Raven; 2007.
5. Pettersson E, von Bonsdorff M, Törnroth T, H L. *Clin Nephrol* 1984; 22(5): 217-222.
6. Goicoechea M, Rivera F, Lopez-Gomez JM. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 112-115.
7. 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: 433-447.
8. Wilson DM, Turner DR, Cameron JS, Ogg CS, Brown CB, Chantler C. Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. *Br Med J* 1976; 2: 459-461.
9. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA, Pate BA. Racial differences in the incidence of treatment for end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 1276-1279.
10. Barsoum RS. Burden of chronic kidney disease: North Africa. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3: 164-166.
11. Murray T, Goldberg M. Chronic interstitial nephritis: etiologic factors. *Ann Intern Med* 1975; 82: 453-459.
12. González E, Praga M, Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales. ¿Cuándo tratar con esteroides a los pacientes con nefritis intersticial aguda por fármacos? *Nefrología* 2009; 29 (2): 95-98.
13. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8-11.
14. Ulinski T, Sellier-Leclerc AL, Tudorache E, Bensman A, Aoun B. Acute tubulointerstitial nephritis. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1051-1057.
15. Markowitz GS, Perazella MA. Drug-induced renal failure: a focus on tubulointerstitial disease. *Clin Chim Acta* 2005; 351: 31-47.
16. 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.
17. 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.
18. 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: 221-233.
19. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956-961.
20. Gonzalez E, Gutierrez 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: 940-946.
21. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, Bonsib SM, Castro MC, Cavallo T, et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. *Kidney Int* 1999; 55: 713-723.
22. Howie AJ. Problems with 'focal segmental glomerulosclerosis'. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 1197-1205.
23. Raza MN, Hadid M, Keen CE, Bingham C, Salmon AH. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 748-753.

24. **Lanewala A, Mubarak M, Akhter F, Aziz S, Bhatti S, Kazi JI.** Pattern of pediatric renal disease observed in native renal biopsies in Pakistan. *J Nephrol* 2009; 22: 739-746.
25. **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: 12-16.
26. **Cameron JS.** Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988; 66: 97-115.
27. **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: 558-566.
28. **Lai MN, Lai JN, Chen PC, Hsieh SC, Hu FC, Wang JD.** Risks of kidney failure associated with consumption of herbal products containing Mu Tong or Fangchi: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 507-518.
29. **Lai MN, Lai JN, Chen PC, Tseng WL, Chen YY, Hwang JS, et al.** Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 227-234.
30. **Neilson EG.** Mechanisms of disease: Fibroblasts--a new look at an old problem. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 101-108.



Vista panorámica de Split.
Sur de Croacia.

Carlos Alberto Lozano M. carlos.lozano@iatm.com.co