

Artículo original

Nefropatías tubulointersticiales no obstructivas biopsiadas en Uruguay



Andrés Urrestarazú^a, Stephanie Figueroa^a, Ruben Coitiño^a, Virginia Coria^b,
Nelson Acosta^{b,c}, María Haydee Aunchayna^c, Mariela Garau^d y Liliana Gadola^{a,*}

^a Centro de Nefrología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^b Laboratorio de Histopatología Renal, Montevideo, Uruguay

^c Departamento de Anatomía Patológica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

^d Departamento de Métodos Cuantitativos y Centro de Nefrología, Programa de Prevención y Tratamiento de las Glomerulopatías, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 31 de enero de 2017

Aceptado el 15 de junio de 2017

On-line el 3 de agosto de 2017

Palabras clave:

Nefropatías tubulointersticiales

Enfermedad renal crónica

Corticoides

Tratamiento inmunosupresor

R E S U M E N

Introducción: Las nefropatías tubulointersticiales (NTI) comprenden un amplio grupo de enfermedades renales, exclusivas o sistémicas, agudas (NTIA) o crónicas (NTIC), que en los últimos años han sido objeto de propuestas terapéuticas exitosas. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la frecuencia, la presentación clínica-histopatológica, el tratamiento y la evolución, de los pacientes con diagnóstico de NTI no obstructiva en Uruguay, para lo cual se analizaron 2 registros nefrológicos nacionales.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 124 pacientes: grupo 1: 66 con diagnóstico clínico de NTI y enfermedad renal crónica del Registro del Programa de Salud Renal (RPSR), y grupo 2: 58 pacientes del Registro de biopsias renales (RUG/RUB). Se analizó el grupo 2 (biopsiadas) que incluye datos clínicos completos.

Resultados: En ambas cohortes el sexo femenino presentó mayor riesgo de NTI (OR 2,3 en RPSR y 1,9 en RUB, $p < 0,05$), principalmente causadas por medicamentos. La presentación clínica más frecuente en el grupo biopsiado fue como insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP). Una mejor evolución del FGe se asoció a menor score de fibrosis tubulointersticial en la biopsia, en quienes recibieron tratamiento esteroideo (exclusivo o asociado a otros inmunosupresores) (OR 0,143, IC del 95%, 0,028-0,720, $p < 0,05$). El subgrupo tratado presentaba mayor score de infiltrado inflamatorio (OR 6,3, IC del 95%, 1,6-24,3, $p < 0,05$).

Conclusiones: Los resultados del estudio son concordantes con datos internacionales de presentación clínica y destacan la importancia de los hallazgos histológicos en la decisión terapéutica y en el pronóstico funcional renal.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 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/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lilianagad@gmail.com (L. Gadola).

<https://doi.org/10.1016/j.nefrol.2017.06.001>

2444-9032/© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. 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/>).

Biopsied tubulointerstitial nephropathies in Uruguay

A B S T R A C T

Keywords:

Interstitial nephropathies

Chronic kidney disease

Steroids

Immunosuppressives

Introduction: Interstitial nephropathies include a wide spectrum of acute and chronic renal diseases. The aims of this study were to evaluate frequency, clinical onset, histological damage, treatment and outcomes of patients with non-obstructive tubulointerstitial nephropathies (TIN) in Uruguay (defined by clinical diagnosis and/or renal biopsy).

Methods: A retrospective analysis was performed on the complete clinical records of 124 patients. They were classified into two groups: Group 1: 66 patients with a clinical diagnosis of TIN and chronic kidney disease from the Uruguayan Renal Healthcare Program (PSR), and Group 2: 58 patients from the national Registry of Kidney biopsies (RUG/RUB).

Results: In both cohorts, being female doubled the risk of TIN vs men (OR 2.3 in the PSR and 1.9 in the RUB, $P < .05$), mainly due to by drugs. The most frequent clinical presentation in the biopsied group was as acute renal failure/rapidly progressive renal failure (Table 1). A higher degree of interstitial infiltration of inflammatory cells was associated with more frequent steroid treatment (OR 6.3, 95% CI; 1.6–24.3, $P < .05$). In the steroid-treated group, a lower level of interstitial fibrosis was associated with glomerular filtration rate improvement (OR 0.143, 95% CI; 0.028–0.720, $P < .05$).

Conclusions: The results were similar to those found in international reports on the clinical presentation of TIN, and highlight the importance of renal histology in treatment decisions and to predict outcomes.

© 2017 Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las nefropatías tuulointersticiales (NTI) comprenden un amplio grupo de enfermedades renales exclusivas o sistémicas. Pueden clasificarse en agudas (NTIA) y crónicas (NTIC), según las características histológicas^{1,2} y la presentación clínica. Las NTIA se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio intersticial y son frecuentemente reversibles. El infiltrado inflamatorio intersticial, incluye linfocitos T en su mayoría, macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y, ocasionalmente, neutrófilos, acompañado de edema intersticial, lesiones tubulares de distinta entidad³ y en algunos casos granulomas (p. ej., sarcoidosis o Sjögren). Las NTIC se caracterizan por una lesión histológica de fibrosis intersticial, atrofia tubular e infiltrado de macrófagos y linfocitos.

La presentación clínica clásica de la NTIA, con la tríada de hipersensibilidad (fiebre, rash cutáneo y eosinofilia) asociada al uso de metilicina⁴, es infrecuente y en algunos estudios se refiere en menos del 10% de los casos. La presentación más frecuente es oligosintomática, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha³ y la confirmación requeriría el estudio histológico renal. Esta dificultad diagnóstica explica una posible subestimación de la incidencia y la prevalencia de esta patología, dado que la mayoría de las estimaciones se basan en revisiones retrospectivas de registros de biopsias renales y existe, por un lado un bajo índice de sospecha, y por otro una reticencia en realizar biopsias renales en todos los casos de NTIA, principalmente cuando las anomalías bioquímicas son menores y los síntomas retroceden al suspender la medicación que la causó^{5,6}.

Las alteraciones del sedimento urinario pueden ser variadas y orientan al mecanismo patogénico. Así el sedimento urinario es «activo» en los casos que cursan con inflamación aguda, como la nefritis tubulointersticial inmunoalérgica. Es frecuente el hallazgo de leucocituria, eosinoflinuria y cilindros leucocitarios, que evidencian compromiso parenquimatoso renal². La eosinoflinuria demostrada por tinción de Hansel tiene una baja sensibilidad y también un bajo valor predictivo positivo, por lo que su hallazgo no permite confirmar ni descartar la NTI⁷. Las tubulopatías tóxicas agudas, por ejemplo, por aminoglucósidos, suelen presentar cilindros hialinos granulosos. En algunos casos, menos frecuentes, puede asociarse hematuria y/o cilindros hemáticos. Las NTIC suelen presentar mínimas o nulas alteraciones del sedimento urinario, con alteraciones funcionales variables (diabetes insípida nefrogénica, acidosis metabólica hiperclorémica, disionías, glucosuria, aminoaciduria, proteinuria de bajo peso molecular) con deterioro variable y progresivo del filtrado glomerular, por lo que se requiere un alto grado de sospecha clínica para realizar un diagnóstico oportuno. El diagnóstico incluye estudio imagenológico (ecografía, radiología con contraste intravenosos y/o cistografía) para descartar una causa obstructiva^{1,2,8-10}.

Las etiologías de las NTIA son múltiples. Numerosos fármacos han sido identificados como agentes causales, entre los que predominan los antibióticos (ATB) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE)¹¹. En los últimos años, se han reportado casos vinculados con el uso de inhibidores de la bomba de protones¹² y también secundarios a fármacos antirretrovirales en pacientes VIH positivos¹³.

La verdadera incidencia de NTIA es difícil de establecer, puesto que no siempre se realiza estudio histológico

confirmatorio. En series retrospectivas, con presentación clínica de injuria renal aguda (IRA) con confirmación histológica, oscila entre el 5 y el 18,6%^{11,14,15}.

La evolución de una NTIA a una forma crónica, o las lesiones que determinan un daño tubulointersticial progresivo, constituyen el grupo de las NTIC que también pueden estar determinadas por fármacos, tóxicos o ser de causa inmunológica (Sjögren, sarcoidosis, por ejemplo) y determinan enfermedad renal crónica (ERC). La causa más común es la obstructiva, pero este grupo no será incluido en el presente estudio, por tener características diferentes en cuanto al tratamiento y la evolución^{1,2,8,9}. La presentación clínica puede ser insidiosa, con alteraciones mínimas del sedimento urinario, asociadas a alteraciones en la capacidad de concentración urinaria, con poliuria, así como acidosis metabólica hiperclorémica (acidosis tubular), aminoaciduria, glucosuria y/o disionías que permitirían el planteo clínico de compromiso tubular, con eventual progresión de la ERC.

En Uruguay existen 3 registros nefrológicos nacionales: a) el Registro Uruguayo de Glomerulopatías/Registro de biopsias renales, (RUG/RBR), que incluye la totalidad de las glomerulopatías biopsiadas y en la última década, a la totalidad de las biopsias renales realizadas en el país; b) el Registro del Programa de Salud Renal del Uruguay (RPSR), que se realiza desde 2004, abarca el 58% de la población del país y es de inclusión voluntaria de pacientes con ERC, y c) el Registro Uruguayo de Diálisis crónica (RUD), que incluye la totalidad de los pacientes ingresados a terapia de reemplazo renal (TRR) desde 1981. Estos registros están administrados por el Fondo Nacional de Recursos y cumplen con los requisitos legales de respeto a la privacidad de datos sensibles (Ley de Habeas Data N.º 18331) (www.fnr.gub.uy). Asimismo estos registros anualmente se cruzan entre sí y con el Registro Nacional de Fallecidos, como referencia de la evolución.

El Programa de Salud Renal se inició en 2004 con el objetivo de optimizar el diagnóstico y tratamiento oportunos de los pacientes con ERC del país. Los pacientes son incluidos en forma voluntaria y en diciembre del 2013 representaba el 58% de la población del país. Los criterios de inclusión en el RPSR son: personas de 20 años o más, con alteraciones renales persistentes por más de 3 meses, con filtrado glomerular estimado (FGe) menor de 60 ml/min/1,73 m² y/o proteinuria mayor de 300 mg/día o albuminuria mayor de 30 mg/día en diabéticos y que hayan firmado consentimiento informado.

En Uruguay, los ingresos a TRR (diálisis o trasplante renal) secundarios a NTI de causa no obstructiva oscilan entre el 1,3 y el 4% en los últimos años, según datos del RUD¹⁶.

Los cambios detectados en la presentación clínica y las propuestas recientes de tratamiento inmunosupresor en las NTIA motivan la revisión de la presentación clínica, la evolución y los tratamientos instituidos en pacientes con NTI, tanto aguda como crónica, del país en la última década. Dado que la presentación clínica puede ser paucisintomática y evolucionar a la progresión de la ERC en forma «silenciosa», consideramos de importancia llamar la atención sobre esta patología, a menudo subdiagnosticada, y por ende no tratada oportunamente. Se recurrió a 2 registros, con características diferentes, para incluir la mayor cantidad de pacientes y al más amplio espectro de presentaciones clínicas.

Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la incidencia de pacientes con diagnóstico de NTI en 2 registros de Uruguay, y en particular el análisis de la presentación clínica-histopatológica, el tratamiento y la evolución de los pacientes con biopsia renal.

Materiales y métodos

Se realizó el análisis retrospectivo de casos con diagnóstico de NTI en el período del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2013 de 2 cohortes nefrológicas del Uruguay:

Grupo 1: en el RPSR, se analizaron los datos de pacientes con diagnóstico clínico (reportado por nefrólogo tratante) de NTI idiopática, autoinmune y por fármacos, con al menos 2 controles (inicio y una evolución). En el período de estudio se registraron 13.146 pacientes (5.641 mujeres), entre los cuales 69 pacientes (0,5%) tenían diagnóstico clínico de ERC por NTIC. Dado que 3 pacientes tenían biopsia renal y, por lo tanto, estaban también en el registro de biopsias, se incluyeron solamente en el grupo 2, y el grupo 1 quedó integrado por 66 pacientes.

Grupo 2: en el Registro de biopsias renales, en el período del estudio se incluyó a 1.247 pacientes (583 mujeres) y se analizaron los datos de 67 pacientes (5,7%) con diagnóstico histológico de NTI. Se excluyeron casos que tuvieran evidencia de uropatía obstructiva de cualquier etiología y aquellos en los que no existían datos de la presentación clínica y/o de su seguimiento. Por lo que se analizaron datos iniciales (presentación clínica e histología) de 58 pacientes y evolutivos de 53.

Las biopsias renales son procesadas en el país por 4 nefropatólogos, quienes han estandarizado las técnicas utilizadas. Para el análisis histopatológico renal las muestras son: a) fijadas en formol tamponado o Duboscq-Brasil, se obtienen secciones de 3 micras de espesor, y se realizan tinciones de rutina con hematoxilina eosina, presión arterial sistólica (PAS), tricrómico de Masson y metenamina argéntica (Jones) para la observación al microscopio óptico (MO), eventualmente rojo Congo u otras, según el caso, y b) otro fragmento se coloca en suero fisiológico que luego es fijado en formol tamponado para la realización de técnicas de inmunofluorescencia directa en bloques de parafina o paraplast. Las lesiones histológicas al MO se describen como lesión tubular (aguda o crónica), infiltrado inflamatorio y fibrosis tubulointersticial. Se realizó el cálculo de score de daño, de acuerdo con la extensión de la alteración correspondiente, en un promedio de 10 campos al MO con aumento 200×. La graduación de las lesiones fueron realizadas por cada patólogo informante y se clasificaron en: ausente (0); leve (1): cuando la lesión era menor al 25% de la muestra; moderada (2): cuando compromete entre 25-50%, y severa (3): cuando es mayor del 50%.

Definiciones

- Hipertensión arterial (HTA): presión arterial $\geq 140/90$ mmHg registrada en condiciones establecidas, o el uso de fármacos antihipertensivos¹⁷.
- Alteraciones urinarias asintomáticas (AUA): presencia de alteraciones del sedimento urinario (proteinuria menor

- de 1 g/24 h, hematuria, cilindruria), en ausencia de HTA, y con FGe > 60 ml/min/1,73 m² medido por CKD-EPI¹⁸.
- Insuficiencia renal rápidamente progresiva (IRRP): caída de más del 50% del FGe respecto a valores basales, en menos de 3 meses, acompañado de sedimento activo, con micro-hematuria y proteinuria.
 - ERC según definición K/DOQI: daño renal y/o tasa de FGe < 60 ml/min/1,73 m² superficie corporal, persistentes por más de 3 meses, y/o proteinuria > 300 mg/día (albuminuria > 30 mg/día en los pacientes diabéticos) o por anomalías estructurales, histología renal o estudios por imágenes¹⁸.
 - Diagnóstico de causa de NTI y clasificación de «no obstructiva»: se define según reporte del nefrólogo tratante, que opta por los diagnósticos predefinidos de los registros, según datos clínicos e imagenológicos recomendados en las guías de práctica clínica nefrológicas, nacionales⁸ e internacionales^{9,18}.
 - Se definió mejoría del FGe a un aumento del 50% respecto a valores basales, o FGe > 60 ml/min/1,73 m², al final del seguimiento.

Datos registrados

Se analizaron los datos genéricos: edad, sexo, fecha de inicio de síntomas, de la biopsia renal y de cada control, las comorbilidades (diabetes, HTA, enfermedades autoinmunes sistémicas), los datos clínicos y bioquímicos (PAS y presión arterial diastólica [PAD], bicarbonatemia venosa, proteinuria, micro y/o macrohematuria, glucosuria, creatininemia. Se registró además el tratamiento específico indicado y la evolución final: en control al 31 de diciembre del 2013, ingreso a TRR o fallecimiento.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico, los resultados se resumen en media y desviación estándar para las variables continuas con distribución normal, o mediana y rango. Las variables categóricas se expresan mediante porcentajes.

Se utilizó el test de la χ^2 o Fisher para variables categóricas, se calcularon la OR y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%), y el test de «t» independiente para las variables continuas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo. Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier que se compararon con el test de log-rank. El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS (Statistical Product and Service Solutions para Windows. Ver. 15.0. Chicago, SPSS Inc.; 2006).

Aspectos éticos

Para la inclusión de los datos al Registro de biopsias renales del PPTG y al PSR se brinda información y se solicita consentimiento a los pacientes, y se asegura la preservación de la privacidad de los datos filiatorios. El análisis de los datos se realizó sin incluir ningún dato identificatorio, ya que la base analizada fue disociada según la legislación vigente (Ley de Habeas Data N.º 18331). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario.

Tabla 1 – Población incluida y presentación clínica

	Grupo 1 (PSR) (n = 66)	Grupo 2 (RBR) (n = 58)
Edad (años) (media ± DE)	72 ± 15	52 ± 21
Sexo (hombre/mujer)	24/42	22/36
PAS (mmHg) (media ± DE)	128 ± 17	132 ± 20
PAD (mmHg) (media ± DE)	73 ± 9	83 ± 16
Creatininemia (mg/dl) (media ± DE)	1,8 ± 0,9	3,6 ± 3,4
Bicarbonato venoso (mEq/l) (media ± DE)	22 ± 4 (n = 13)	19,3 ± 3,3 (n = 20)
Proteinuria (g/l) (media ± DE)	0,06 ± 0,16	1,2 ± 1,3
Tiempo de seguimiento (meses) (media ± DE)	21 ± 17	27,8 ± 27,6
DE: desviación estándar.		

Resultados

Población y presentación clínica (tablas 1 y 2)

En el período analizado, del 1 de enero del 2006 al 31 de diciembre del 2013, en las 2 cohortes estudiadas, se incluyó a 124 pacientes con diagnóstico de NTI: grupo 1: 66 pacientes del RPSR y grupo 2: 58 pacientes del RUG/RUB. Tres casos coincidían en ambos registros, por lo que en el análisis se incluyeron solo en el grupo 2 (tabla 1).

Grupo 1: incluye 66 pacientes, 64% mujeres (OR 2,352, IC del 95% 1,437-3,847, $p < 0,05$), edad media de 72 ± 15 años (20-91), con seguimiento medio de 21 ± 17 meses (1-71). La nefropatía planteada por el nefrólogo tratante era: NTI secundaria a fármacos en 28 casos, (sin estar consignado el fármaco causante), de causa autoinmune (incluyendo sarcoidosis y Sjögren) en 3 casos y los restantes sin causa identificada. La proteinuria al ingreso fue 0,06 ± 0,16 g/l, la creatininemia 1,8 ± 0,9 mg/dl, bicarbonatemia venosa 22 ± 4 mEq/l (aunque se dispone del dato en solo 13 pacientes), la PAS 128 ± 17 mmHg y la PAD 73 ± 9 mmHg. El tiempo promedio de seguimiento de este grupo fue de 21 ± 17 meses.

Grupo 2: en el período analizado en el Registro de biopsias renales se realizó diagnóstico histológico de NTI en 67 pacientes (5,3%). Se dispone de datos clínicos completos en 58 pacientes con biopsia renal (se excluyó a 9 pacientes por datos incompletos), el 62,1% mujeres (OR 1,902, IC del 95%, 1,116-3,304, $p < 0,05$), edad media (en el momento de la biopsia renal) 52 ± 21 años (17-86), con un seguimiento medio de 27,8 ± 27,6 meses. Dado que el RUB incluye todas las biopsias renales realizadas en el país, se puede calcular la incidencia de biopsias renales con diagnóstico histológico de NTI en el período analizado en 2,8 pmp/año. La presentación clínica reportada más frecuente al inicio de los síntomas clínicos fue IRRP en el 76,4%, luego el 13,9% como AUA, el 5,8% como síndrome nefrótico y el 3,9% como síndrome nefrítico. La PAS media al comienzo fue 132 ± 20 mmHg (80-180), la PAD fue 83,0 ± 16 mmHg (50-120), y 29/58 (50%) estaban hipertensos al momento del diagnóstico histológico. La proteinuria media fue 1,2 ± 1,3 g/l (0-5,6) y 31/58 (53,4%) pacientes presentaban hematuria al comienzo. Se registró glucosuria en 2 de

Tabla 2 – Pacientes con nefropatía tubulointersticial (NTI) y biopsia renal (grupo 2), según gravedad de la falla renal inicial: con requerimiento de tratamiento con hemodiálisis inicial vs. no hemodiálisis

n = 53	Hemodiálisis (n = 32)	No hemodiálisis (n = 21)	p
Edad (años) (media ± DE)	50,9 ± 20,4	52,6 ± 19,6	NS ^a
Creatininemia (mg/dl) (media ± DE)	7,5 ± 3,2	2,9 ± 1,8	< 0,05 ^a
Proteinuria (g/l) (media ± DE)	1,75 ± 1,57	1,00 ± 0,93	NS ^a
PAS (mmHg) (media ± DE)	129,6 ± 19,7	133,2 ± 18,9	NS ^a
PAD (mmHg) (media ± DE)	81,3 ± 14,5	83,2 ± 14,7	NS ^a
Score de lesión tubular (≥ 2) (n) ^c	27	13	NS ^b
Score de infiltrado inflamatorio (≥ 2) (n)	13	12	NS ^b
Score de fibrosis túbulo-intersticial (≥ 2) (n)	11	10	NS ^b
Tiempo de seguimiento (meses) (media ± DE)	25,6 ± 24,4	33,8 ± 31,3	NS ^a
Tratamiento inmunosupresor (sí/no) (media ± DE)	20/12	13/8	NS ^b
Evolución (TRR crónico/fallece) (media ± DE)	8	1	NS ^b

DE: desviación estándar.

^a Test de t de variables independientes.

^b χ^2 .

^c Score de lesiones histológicas definidas según extensión: ausente (0); leve (1): cuando la lesión era menor al 25% de la muestra; moderada (2): cuando compromete entre el 25-50%, y severa (3): cuando es mayor del 50%.

52 pacientes con este dato reportado. La creatininemia media en el momento del estudio histológico era $3,6 \pm 3,4$ mg/dl (0,7-13,3) y 51/58 pacientes tenían creatininemia mayor de 1,5 mg/dl. El bicarbonato plasmático se midió en 20 pacientes, siendo menor a 24 mEq/l en 18/20, con una media de $19,3 \pm 3,3$ mEq/l (14-26,2).

Hallazgos histopatológicos

Se destaca que en el grupo 1, en un total de 69 pacientes con NTIC y ERC, solo se realizaron biopsias renales en 3 pacientes, a pesar de que al ingreso la creatininemia promedio era 1,8 mg/dl, por lo que en los 66 pacientes incluidos en el grupo 1 el diagnóstico fue exclusivamente por criterio clínico del nefrólogo tratante. Por lo tanto, se analizaron un total de 58 biopsias renales de pacientes incluidos en el Registro de biopsias renales del Uruguay (grupo 2). Los hallazgos histológicos se resumen en la [figura 1](#) y evidencian las lesiones características de esta entidad.

Etiología, factores causantes

En el grupo 1, la etiología vinculada a medicamentos se reportó en 28 pacientes (42,4%).

En el grupo 2 se identificaron agentes causales en 51/58 pacientes (86,2%). Los AINE, enfermedades autoinmunes y ATB fueron las causas predominantes ([fig. 2](#)).

Tratamiento y evolución

El análisis del tratamiento se realiza exclusivamente en los pacientes incluidos en el grupo 2 con datos evolutivos, ya que en el PSR no están consignados. En el grupo 1 se registraron 3 ingresos a TSR y ningún fallecimiento en el período de observación.

En el grupo 2 predominan, como ya se ha mencionado, la presentación aguda, o sea las NTIA y se dispone de datos evolutivos y del tratamiento inmunosupresor en 53 pacientes.

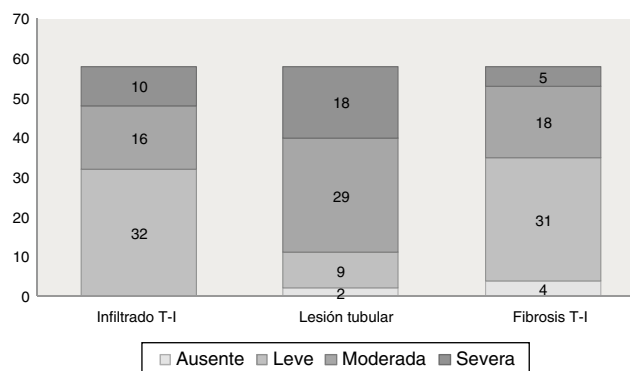


Figura 1 – NTI con biopsia renal (grupo 2, n = 58). Prevalencia de score de gravedad de las lesiones histológicas analizadas. Score promedio de lesiones histológicas, de 10 campos, 20× de cada biopsia: ausente (0); leve (1): cuando la lesión era menor al 25% de la muestra; moderada (2): cuando compromete entre 25-50%, y severa (3) cuando es mayor al 50%.

En la [tabla 2](#) se comparan las características clínicas e histológicas al momento de la biopsia renal entre los pacientes que requieren tratamiento dialítico agudo o no, y se destaca, como era esperable, un menor nivel de creatininemia en el momento de la biopsia. Recibieron tratamiento hemodialítico en agudo 32/58 pacientes (56,8%) y de estos, 8 pacientes ingresaron a TSR crónico en la evolución y uno falleció.

Recibieron tratamiento corticoideo 32 de 53 pacientes biopsiados con datos evolutivos completos (60,4%) (20 exclusivos y 12 asociados a otros inmunosupresores: azatioprina, ciclofosfamida, melfalan o micofenolato), y 11 de 13 (84,6%) con enfermedad autoinmune (χ^2 p<0,05). En la evolución lograron la mejoría del FGe 20 de 32 pacientes (62,5%) tratados con corticoides vs. 9 de 21 (42,8%) de aquellos que no los recibieron (χ^2 NS) ([tabla 3](#)). El subgrupo tratado tenía mayor score de infiltrado inflamatorio en la biopsia (χ^2 p<0,05, OR 6,300, IC del 95%, 1,627-24,390) ([tabla 3](#)). El subgrupo

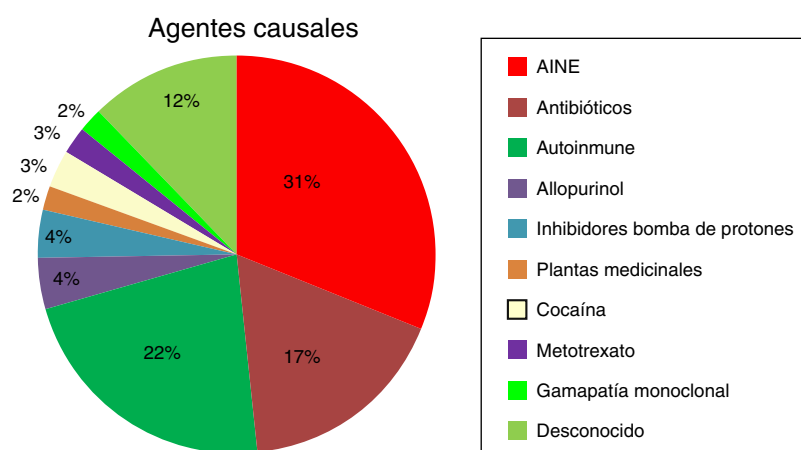


Figura 2 – Etiología en pacientes con NTI biopsiados (grupo 2, n = 58).

Tabla 3 – Características clínicas y evolución de pacientes biopsiados (grupo 2) con datos completos de tratamiento inmunosupresor y evolución

n = 53	Tratamiento inmunosupresor (n = 32)	No inmunopresores (n = 21)	p < 0,05
Edad (años)	51,3 ± 18,4	51,8 ± 22,5	NS ^b
Creatininemia (mg/dl)	5,4 ± 3,3	6,4 ± 3,9	NS ^b
FG estimado (ml/min/1,73 m ²) ^a	23,0 ± 28,0	18,6 ± 25,1	NS ^b
Tiempo seguimiento (meses)	27 ± 22	33 ± 31	NS ^b
PAS (mmHg)	133,6 ± 19,6	128,2 ± 18,6	NS ^b
PAD (mmHg)	84,2 ± 14,5	80,0 ± 13,7	NS ^b
Lesión tubular (≥ 2)	24	16	NS ^c
Infiltrado inflamatorio (≥ 2)	20	4	<0,05 ^c
Fibrosis T-I (≥ 2)	15	8	NS ^c
Mejoría filtrado glomerular ^a	20	9	NS ^c
Ingreso a TRR/fallece	5 (15,6%)	4 (19%)	NS ^c

FGe: filtrado glomerular estimado con fórmula CKD-EPI.

^a Se entiende por mejoría de filtrado glomerular un aumento del 50% al final del seguimiento respecto al inicial y/o un valor final ≥ 60 ml/min/1,73 m².

^b Test de «t» variables independientes.

^c χ^2 .

que mejoró el FGe 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).

La supervivencia (tiempo entre la biopsia renal y el evento final, en control al 31 de diciembre del 2013, ingreso a TRR o fallecimiento) fue menor en el grupo con score de fibrosis tubulointersticial ≥ 2 que en quienes presentaban menor fibrosis, aunque sin significación estadística (log-rank = NS). Al analizar la evolución de los 53 pacientes con datos completos evolutivos, se observa que 32 pacientes recibieron inmunosupresores y de ellos 4 requirieron ingreso a TRR y uno falleció (gammapatía monoclonal). De 21 pacientes que no recibieron inmunosupresores (4 ingresaron a TRR) (χ^2 NS). El tiempo de seguimiento en el grupo tratado vs. no tratado no fue significativamente diferente (27 ± 22 vs. 33 ± 31 meses, test de «t» NS).

Discusión

Analizamos retrospectivamente los casos con diagnóstico clínico de NTI no obstructivos incluidos en el PSR y aquellos con diagnóstico histológico de NTI, incluidos en el PPTG/RUB, en un período de 7 años en Uruguay.

En ambas cohortes analizadas, el sexo femenino presentó un riesgo significativamente mayor de NTI (OR 2,3 en RPSR y 1,9 en RUB), al igual que señalan otras series retrospectivas publicadas^{3,19}.

La incidencia de NTI es variable, puesto que en un gran número de casos no se realiza estudio histológico confirmatorio. En series de pacientes con biopsia renal oscila entre 0,5-3%; sin embargo, aumenta francamente en pacientes biopsiados en presencia de IRA, siendo de hasta el 18%^{11,14}. En este estudio, la frecuencia de NTI entre los pacientes biopsiados fue del 5,3%, en contexto de IRRP en la mayoría de los casos. En cambio, en la cohorte del PSR, fue del 0,5%, de los cuales solo

3 pacientes habían sido biopsiados (estos 3 pacientes se incluyeron para el análisis en el grupo 2), en tanto que el diagnóstico de NTI en los restantes fue exclusivamente clínico.

La presentación clínica es heterogénea, predominando la IRRP (76,4%) en el grupo de pacientes biopsiados en los que disponemos de este dato, lo que justifica el número de pacientes que requirieron tratamiento de sustitución renal de inicio. En los datos bioquímicos disponibles se destaca la presencia de glucosuria y acidosis metabólica, lo que orienta a un compromiso de la función tubular inicial. Dado que no se dispone de datos de cloremia y la asociación con creatininemias aumentadas en varios pacientes, no podemos confirmar que la causa de la acidosis metabólica sea exclusivamente tubular en todos los casos o vinculada también al deterioro del filtrado glomerular. La proteinuria significativamente mayor en el grupo del RUB vs. PSR (tabla 1) podría explicarse por un sesgo en la indicación de biopsia renal, ya que los pacientes que se presentan con IRA/IRRP y proteinuria orientan al planteo de glomerulonefritis rápidamente progresiva que es considerada una indicación de biopsia renal de urgencia.

Como ha sido referido, la presentación con la tríada clásica de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia es poco frecuente en las NTI vinculadas con fármacos, que en general tienen una instalación lenta en semanas a meses, lo que contribuye a un subdiagnóstico de esta afección, que ensombrece el pronóstico. La tríada completa sería algo más frecuente (20%) con los betalactámicos que con otros ATB²⁰.

Las etiologías más frecuentes, al igual que lo reportado por otros autores, fueron medicamentosas, en ambas cohortes y dentro de ellas, en el grupo biopsiado en el que se dispone de datos precisos, predominaron los AINE y los ATB^{11,19} (fig. 2).

En la revisión realizada por Airy et al.²¹ destaca la publicación en PubMed de más de 30 casos de NTIA reportados en el 2014 causados por inhibidores no selectivos de COX (fenoprofeno, ibuprofeno y naproxeno), así como de inhibidores de COX2 (celecoxib, rofecoxib) y más de 50 casos reportados de NTI secundarias a meticilina, rifampicina y ciprofloxacina⁶.

En el presente estudio se registraron 2 casos secundarios al uso de cocaína. Esta droga de abuso provoca daño renal por múltiples mecanismos entre ellos NTI, aunque aún no está dilucidado si la toxicidad es únicamente por la droga, o también por sustancias que se adicionan en su procesamiento²². Hubo 2 casos secundarios al uso de metotrexato en pacientes con neoplasias de origen hematológico. Este fármaco provoca lesión renal secundaria a la precipitación de cristales a nivel tubular, que en ocasiones puede ser grave, generando rotura de túbulo y nefritis asociada, aunque dentro de los fármacos para el tratamiento del cáncer se listan otros con mayor frecuencia de NTI como la ifosfamida, los inhibidores de la tirosinasa (sunitinib, sorafenib, cedarinib) y premetrexed²¹.

Las enfermedades autoinmunes también son causa de NTI, como ha sido reportado en series internacionales coincidentes con los hallazgos del presente estudio, en el cual 13/58 pacientes del grupo biopsiado presentaban patología autoinmune y 3/66 del PSRU. La nefritis lúpica ha sido la más reportada como causa de NTI, pero diversas enfermedades autoinmunes producen esta lesión⁶. En un estudio nacional de funciones tubulares en pacientes con biopsia renal y creatininemias inferiores a 2 mg/dl, se encontró una elevada prevalencia, en pacientes con nefropatía lúpica, de acidosis

metabólica hiperclorémicas, así como otras manifestaciones de disfunción tubular (glucosuria, hipopotasemia con potasiuria elevada y alteración de la capacidad de concentración urinaria)²³. Pang et al.²⁴ encuentran una asociación estrecha entre la injuria tubulointersticial en la nefritis lúpica y niveles plasmáticos elevados, así como depósitos en la biopsia renal de Pentraxin 3, integrante de la familia de reactantes de fase aguda, lo que permitiría plantear a esta molécula como un biomarcador de injuria tubulointersticial y de progresión de la lesión. El síndrome de Sjögren primario (reportado en 2 pacientes del grupo 2) incluye compromiso renal en un 42% de los casos, que se manifiesta como disfunción tubular: acidosis metabólica y/o proteinuria de bajo peso molecular, con deterioro variable del filtrado glomerular²⁵.

Las 2 cohortes analizadas tienen claras diferencias (tabla 1), como ya mencionamos, dado que representan situaciones diversas dentro del amplio espectro de presentación de las NTI. El grupo biopsiado evidencia el sesgo de la indicación de biopsia renal por los nefrólogos tratantes: IRRP con diagnóstico de probable GNRP o IRA sin diagnóstico claro. En consecuencia, este grupo presenta creatininemia y proteinuria significativamente mayores y bicarbonatemia significativamente menor. En cambio, el grupo del PSR, por definición, presenta ERC y el diagnóstico fue clínico en la gran mayoría de los casos, con las limitaciones que esto implica.

Histopatología renal

El estudio histológico permite diferenciar la NTI claramente de una GNRP y también de la IRA (necrosis tubular aguda) por la magnitud del edema e infiltrado celular del intersticio, que son más prominentes, en tanto que la injuria de las células epiteliales es menor. Se destaca que en la NTI la injuria tubular (tubulitis) es una lesión focal con infiltrado inflamatorio celular que penetra y daña a la membrana basal, con injuria de las membranas basolaterales de las células adyacentes. En cambio, en la NTA el daño celular predomina en la superficie apical de las células tubulares, con necrosis y apoptosis posterior. Sin embargo, en algunos casos puede ser difícil el diagnóstico diferencial porque la extensión del edema y del infiltrado inflamatorio puede ser variable⁶, en cuyo caso el contexto clínico adquiere mayor relevancia.

Tratamiento y evolución

En el grupo 1, que como ya se mencionó, incluye a pacientes con ERC, 3 pacientes requirieron ingreso a TRR crónica, y uno falleció. En este grupo no se disponen de datos de tratamiento inmunosupresor, en el período estudiado.

En el grupo 2, con datos de histología renal, 32 pacientes recibieron tratamiento con corticoides (solos o asociados a otros inmunosupresores), de los cuales 20 (62,5%) lograron mejoría del FG según definimos. Cabe destacar que no se dispone del tiempo entre la presentación clínica y el inicio del tratamiento esteroideo, lo que puede limitar la interpretación de los resultados de la evolución, ya que se ha reportado que el inicio temprano se asocia a mejor evolución¹¹. El subgrupo que recibió inmunosupresión tenía mayor score de infiltrado inflamatorio en la biopsia (OR 6,300, IC del 95%, 1,627-24,390, χ^2 $p < 0,05$) (tabla 3). Esta asociación podría traducir que los

nefrólogos tratantes indicaron corticoides fundamentalmente basados en las evidencias histológicas de actividad inflamatoria significativa, que implica mayor gravedad. El grupo que mejoró el FGe con esteroides 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, $p < 0,05$), por lo que este parámetro podría ser un indicador pronóstico como ha sido señalado en diversas patologías²⁶. Si bien el subgrupo que recibió corticoides presentó mejoría del FGe en mayor proporción que los no tratados (62,5% vs. 42,8%), esta diferencia no es significativa probablemente por el bajo número de pacientes analizados. Praga et al.¹¹ han destacado el beneficio del tratamiento esteroideo oportuno para obtener una mejor evolución. Asimismo, no fue estadísticamente significativa la tasa de ingreso a TRR.

En el grupo 2 ingresaron a TRR 8 pacientes (4 que recibieron corticoides y 4 que no recibieron, χ^2 NS) y un paciente falleció (con diagnóstico de gammapatía monoclonal).

Dado que el presente es un estudio retrospectivo de 2 cohortes con objetivos diferentes (una incluye pacientes con ERC y la otra pacientes con biopsia renal), han quedado excluidos aquellos pacientes que presentaron una NTIA, pero que no fueron biopsiados ni evolucionaron a la ERC, o si lo hicieron no integran el 58% de la población uruguaya registrada en el PSR. Este sesgo de selección es inevitable en los estudios retrospectivos, como señalan numerosos autores^{11,15} y solo podría ser evitado si se realiza un estudio prospectivo, que será de gran interés para evaluar el impacto del tratamiento corticoideo, por ejemplo. Consideramos, sin embargo, que analizar ambos registros permite incluir un espectro más amplio de presentaciones clínicas, destaca la importancia pronóstica de los hallazgos histológicos y alienta a precisar el diagnóstico de pacientes con presentación clínica indicativa mediante el estudio histológico y así orientar un tratamiento oportuno y eficaz.

Conclusiones

Los hallazgos del presente estudio retrospectivo en Uruguay concuerdan con reportes internacionales, en cuanto a que las nefritis tubulointersticiales predominan en mujeres y que la principal causa se vincula a medicamentos. El grupo biopsiado se presentó más frecuentemente como IRA/IRRP, con predominio de pacientes jóvenes con proteinuria, quienes recibieron corticoides en la mitad de los casos. El subgrupo tratado presentaba mayor score de infiltrado inflamatorio y en ellos la mejoría del FGe se asoció a menor score histológico de fibrosis intersticial.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson R, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology*. 5th ed. England: Saunders; 2014.
2. Rennke H, Denker B. *Fisiopatología renal*. En: *Fundamentos*. 4.ª ed. España: Wolters Kluwer; 2014.
3. 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.
4. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756-65.
5. Stillman IE, Lima EQ, Burdmann EA. Renal Biopsies in Acute Kidney Injury: Who are we missing? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:647-8.
6. Raghavan R, Eknoyan G. Acute interstitial nephritis —a reappraisal and update. *Clin Nephrol* 2014;82:149-62.
7. Fletcher A. Eosinophilia and acute interstitial nephritis. *N Engl J Med* 2008;358:1760-1.
8. Guías de práctica clínica en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. Comisión Asesora de Salud Renal. Uruguay 2013. Publicación Técnica N° 22. Montevideo: Ed Fondo Nacional de Recursos; 2014 [consultado 3 Feb 2017]. Disponible en: www.fnr.gub.uy.
9. Guías latinoamericanas de práctica clínica sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de los estadios 1-5 de la enfermedad renal crónica [consultado 3 Feb 2017]. Disponible en: <http://www.fundrenal.org.mx/guia>.
10. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
11. 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;9:1472-9.
12. Sierra F, Suarez M, Rey M, Vela MF. Systematic review: Proton pump inhibitor-associated acute interstitial nephritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:545-53.
13. Hara M, Suganuma A, Yanagisawa N, Imamura A, Hishima T, Ando M. Atazanavir nephrotoxicity. *Clin Kidney J* 2015;8:137-42.
14. 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.
15. Bombardieri AS, Markowitz GS. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: More disease or simply more detection. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:16-8.
16. Registro Uruguayo de Diálisis. SUN [consultado 3 Feb 2017]. Disponible en: www.nefrouuguay.com/registro-de-dialisis.
17. Taler SJ, Agarwal R, Bakris GL, Flynn JT, Nilsson PM, Rahman M, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for management of blood pressure in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013;62:201-13.

18. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO Clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidnet Int Suppl* 2012;2:1-274.
19. 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* 2014;87:1-7.
20. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
21. Airy M, Raghavan R, Truong LD, Eknoyan G. Tubulointerstitial nephritis and cancer chemotherapy: Update on a neglected clinical entity. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2502-9.
22. Goel N, Pullman JM, Coco M. Cocaine and kidney injury: A kaleidoscope of pathology. *Clin Kidney J* 2014;7:513-7.
23. Noboa O, Gadola L, Márquez M, Nin N, Ferreiro A, Sesser P, et al. Tubular function and tubulointerstitial lesion in chronic glomerulopathies. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:77A.
24. Pang Y, Tan Y, Li Y, Zhang J, Guo Y, Guo Z, et al. Pentraxin 3 is closely associated with tubulointerstitial injury in lupus nephritis. *Medicine* 2016;95:e2520.
25. Evans R, Laing C, Ciurtin C, Walsh SB. Tubulointerstitial nephritis in primary Sjögren syndrome: clinical manifestations and response to treatment. *BMC Musculoskeletal disorders* 2016;17:2.
26. Neilson EG. Mechanisms of disease: Fibroblasts: a new look at an old problema. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:101-8.