

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

**Estudio multicéntrico de nefritis intersticial aguda por
fármacos: características clínicas e influencia del tratamiento
esteroideo**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Esther González Monte

Director

Manuel Praga Terente

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE NEFRITIS
INTERSTICIAL AGUDA POR FÁRMACOS:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INFLUENCIA DEL
TRATAMIENTO ESTEROIDEO**

TESIS DOCTORAL

Esther González Monte

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE NEFRITIS
INTERSTICIAL AGUDA POR FÁRMACOS:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INFLUENCIA DEL
TRATAMIENTO ESTEROIDEO**

TESIS DOCTORAL

ESTHER GONZÁLEZ MONTE

MADRID, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE NEFRITIS
INTERSTICIAL AGUDA POR FÁRMACOS:
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E INFLUENCIA DEL
TRATAMIENTO ESTEROIDEO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR

Esther González Monte

Bajo la dirección del Doctor Manuel Praga Terente

Madrid, 2015

El profesor Manuel Praga, jefe de servicio de nefrología del Hospital 12 de Octubre certifica que el trabajo “ESTUDIO MULTICENTRICO DE NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA POR FARMACOS: CARACTERISTICAS CLINICAS E INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO ESTEROIDEO” ha sido llevado a cabo bajo mi dirección por Dña. Esther González Monte y reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis para aspirar a la obtención del grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, firmo el presente certificado.

Profesor D. Manuel Praga Terente

Madrid, 1 de octubre de 2015

**“Sólo aquellos que se arriesgan a ir demasiado lejos
pueden descubrir hasta dónde se puede llegar”**

T.S. Elliot

Estas palabras van dedicadas a mostrar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado de una u otra manera a que esta difícil tarea haya llegado a su fin

En primer lugar a mi director de tesis el Dr. Manuel Praga, por depositar en mí su confianza para desarrollar este interesante proyecto, su accesibilidad y su colaboración y como no, por preguntarme todos los meses durante los últimos años, ¿cuándo vas a escribir la tesis? Quiero agradecerle sinceramente su gran apoyo en cada momento difícil que ha surgido y sus frecuentes lecciones sobre el esfuerzo y la capacidad de trabajo. Gracias por su constancia y por discutir los resultados en la estadística, porque ahí he aprendido que “si buscas distintos resultados no hagas siempre lo mismo”.

En segundo lugar, mi eterna gratitud a todos los compañeros de los diferentes hospitales de la Comunidad de Madrid, que han hecho posible este estudio colaborativo. Gracias a Elena Gutiérrez (Hospital 12 de Octubre), Cristina Galeano (Hospital Ramón y Cajal), Covadonga Hevia (Hospital La Paz), Patricia de Sequera (Hospital Príncipe de Asturias), Carmen Bernis, (Hospital de la Princesa), Emilio González (Hospital del Aire), Ramón Delgado (Clínica Ruber), Margarita Sanz (Hospital de Getafe), Milagros Ortiz (Hospital Severo Ochoa), Marian Goicoechea (Hospital Gregorio Marañón), Carlos Quereda (Hospital Ramón y Cajal), Teresa Olea (Hospital La Paz), Hanane Boudarich (Hospital Príncipe de Asturias), Yolanda Hernández (Hospital de la Princesa), Beatriz Segovia (Hospital 12 de Octubre) y Manuel Praga (Hospital 12 de Octubre). Todos vosotros formáis el Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales.

Quiero agradecer a mi familia su paciencia y comprensión a lo largo de estos años por sobrellevar los momentos familiares robados y no compartidos. Quiero reconocerles su apoyo incondicional que tanto me ha ayudado para seguir adelante: A mis padres porque fueron el inicio de todo y luego vino el resto. A mi madre por su constante y tenaz perseverancia “¿Cuándo presentas la Tesis?” aun sin tenerla escrita y que estimulaba mi orgullo para empezarla. A mi padre por estar ahí sin decir nada, gracias por su cariño y tranquilidad. A mis hermanas por haber hecho tantas cosas solas sustituyéndome en muchos momentos, gracias por ese tiempo y

porque desde la distancia cuando hablamos su primer saludo es ¿qué tal la Tesis? No me puedo olvidar de mis sobrinos Sara y Alex que aún sin saber lo que es una Tesis cada vez que me han visto sentada delante del ordenador han acudido para darme un respiro. Así mismo, quería también compartir este momento con mi madrina Pilar por su infinita paciencia y porque siempre ha creído y apoyado mi proyecto.

Mi reconocimiento a la profesionalidad de todos mis compañeros del Servicio de Nefrología del Hospital 12 de Octubre, a los que están y a los que han marchado, sin los cuales este proyecto no habría sido posible. Quiero darles las gracias, por estar ahí cada mañana, por ayudarme con los casos clínicos difíciles, por su apoyo y por compartir buenos y malos momentos, gracias por esa palabra, ese gesto que me anima y me ayuda en la práctica clínica diaria.

Esta tesis no hubiera sido posible sin la ayuda de las enfermeras y secretarias del Hospital 12 de Octubre. Gracias por ser como sois y ser “mis ojos” en la sala y en la consulta y muchas gracias por ayudarme con el arduo trabajo administrativo.

A mis amigos, muchos compartidos en el hospital, porque habéis aguantado en lo bueno y en lo malo, por darme ánimos y por esas risas que nos echamos, que me dan la vida. A todos vosotros por estar sencillamente ahí, animarme, no fallarme y soportarme.

INDICE

RESUMEN	10
ACRÓNIMOS	23
1.- INTRODUCCIÓN	25
1.1.- Concepto de Nefritis intersticial aguda por fármacos	25
1.2.- Presentación clínica	26
1.3.- Etiología	30
1.4.- Anatomía patológica	35
1.5.- Fisiopatología. Patogenia Mecanismos Inmunológicos.	37
1.6.- Diagnóstico diferencial	44
1.6.1.- NIA autoinmunes	45
1.6.2.- Enfermedades sistémicas con afectación renal y eosinofilia	48
1.7.- Evolución histórica	48
1.7.1.- Incidencia	48
1.7.2.- Presentación clínica	51
1.7.3.- Tratamiento	52
1.7.4.- Factores pronósticos de supervivencia renal.	56
2.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO	57
3.- MATERIAL Y MÉTODOS	62
3.1.- Población y periodo de estudio	63
3.2.- Variables del estudio	63
3.3.- Objetivos del estudio	65
3.4.- Definiciones	65
3.5.- El análisis estadístico	66

4.- RESULTADOS	68
4.1.- Características clínicas y demográficas.	69
4.2.- Comparación entre los pacientes tratados con esteroides (Grupo 1) y los pacientes que reciben tratamiento conservador sin tratar (Grupo 2).	70
4.3.- Comparación entre los pacientes tratados con esteroides que mostraron una completa (Grupo 1a) o incompleta (Grupo 1b) recuperación de la función renal basal.	71
4.4.- Los hallazgos histológicos.	73
4.5.- Los pacientes con NIAF secundaria a los AINE.	74
5.- DISCUSIÓN	76
6.- CONCLUSIONES	87
7.- BIBLIOGRAFÍA	90
8.- TABLAS	105
9.- FIGURAS	114
10.- ANEXO	121

Publicaciones científicas generadas en el curso de la presente Tesis Doctoral

RESUMEN

La Nefritis Intersticial Aguda por Fármacos (NIAF) representa un elevado porcentaje de fracaso renal agudo (FRA) en la práctica clínica. Algunos estudios señalan que alrededor del 15-27 % de las biopsias realizadas por un FRA tienen como lesión responsable de la insuficiencia renal una NIAF. Probablemente esta lesión está infradiagnóstica ya que hay muchos casos de NIAF que no son biopsiados y el diagnóstico se establece por elementos clínicos y por el antecedente de la administración de un fármaco nuevo. Aunque numerosos medicamentos han sido involucrados como responsables de esta entidad, los antibióticos y los Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) siguen siendo los fármacos más frecuentemente implicados. La etiopatogenia de la lesión histológica es bien conocida y está producida por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco. Esta reacción alérgica puede dar lugar a una clínica sistémica (fiebre, rash cutáneo, eosinofilia) asociada a un FRA, aunque una proporción significativa de pacientes tiene una presentación oligosintomática y el diagnóstico se basa en el antecedente de la administración de un fármaco nuevo. En tanto que este concepto está bien asentado, todavía existe polémica acerca del papel de los esteroides en el tratamiento de la NIAF. Muchos estudios apuntan que el curso natural de la mayoría de las NIAF suele consistir en una mejoría inicial de la función renal tras la suspensión del fármaco implicado. Sin embargo, esta mejoría inicial frecuentemente se interrumpe y muchos pacientes quedan con cierto grado de insuficiencia renal crónica (IRC). Mientras que algunos estudios han sugerido una influencia positiva de los esteroides, mostrando una recuperación más rápida y completa de la función renal en los pacientes tratados, otros estudios no han confirmado estos efectos favorables de los esteroides. Por todo ello una información muy valiosa y de gran trascendencia sería el identificar aquellos factores que condicionan la evolución clínica de la NIAF e investigar si el momento de inicio del tratamiento es un dato clave que puede afectar a la respuesta de los esteroides.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

El objetivo primario del estudio fue analizar el porcentaje de pacientes que no recuperan la función renal basal después de un FRA secundario a una NIAF y analizar el beneficio del trata-

miento esteroideo en función de su administración y la precocidad del mismo. Como principal objetivo secundario se estableció detectar diferencias en la evolución renal en función de la presentación clínica, los datos analíticos, el agente causal o los elementos histológicos hallados en la biopsia.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un análisis retrospectivo y multicéntrico de los pacientes con diagnóstico de NIAF confirmada por biopsia en 10 hospitales de la Comunidad de Madrid en un periodo desde 1975-2006. La sospecha clínica de NIAF se basaba en la presencia de una lesión aguda con deterioro de función renal cronológicamente relacionada con un fármaco determinado y acompañado por algunos signos y síntomas de las características de las NIA por medicamentos: fiebre, rash maculopapular, artralgias, eosinofilia, proteinuria, y anomalías en el sedimento urinario (leucocituria estéril, hematuria). El diagnóstico de la NIAF fue confirmado por una biopsia renal en todos los pacientes incluidos en el estudio. Los pacientes con datos clínicos o analíticos que sugerían la posibilidad de enfermedades sistémicas o infecciosas fueron excluidos. Una vez identificado, el fármaco agresor responsable fue retirado en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes, pero no todos, fueron tratados con esteroides. El intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco responsable y el inicio del tratamiento con esteroides en los pacientes que fueron tratados fue variable. En todos los pacientes los esteroides se iniciaron después de la realización de la biopsia renal. Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con el tratamiento con esteroides: Grupo 1, los pacientes que recibieron esteroides y el grupo 2, los pacientes que no fueron tratados con esteroides, solo tratamiento conservador. Además, el Grupo 1 de pacientes se dividieron en dos grupos, en función de si la recuperación de la función renal basal se había producido o no (Grupo 1a, pacientes con recuperación completa de la función renal y Grupo 1b, pacientes con incompleta recuperación de la función renal). Las biopsias renales fueron cuidadosamente revisadas y se graduó el grado de inflamación y fibrosis intersticial. Análisis estadístico: Para la identificación de factores pronósticos se realizó un análisis multivalente

regresión de Cox mientras que la supervivencia actuarial renal fue estimada mediante curvas de Kaplan-Meier.

RESULTADOS

Un total de 61 pacientes con una lesión renal aguda y el antecedente reciente de la administración de un fármaco fueron biopsiados y diagnosticados de una NIAF. De todos los pacientes se disponía de un dato fundamental, una creatinina sérica (Cr_s) basal de 1.1 ± 0.39 mg/dl (rango 0.4-2.3) referencia obtenida 7.5 ± 4.6 meses (rango de 0.5 a 16) antes del diagnóstico que indicaba y proporcionaba cual era la situación de su función renal basal. El fármaco responsable del episodio de NIAF fue identificado como un antibiótico en 34 pacientes (56 %) (cefalosporinas en 15 pacientes (44 %), quinolonas en el 12 pacientes (35.3 %), y penicilinas en 7 pacientes (20.6 %)), los AINE en 23 pacientes (37%), y otros fármacos en los cuatro pacientes restantes. La mayoría de los pacientes presentaron algunas de las características clínicas clásicas de la NIAF (fiebre, rash cutáneo maculopapular, eosinofilia) junto con el deterioro agudo de la función renal, aunque sólo ocho pacientes (13%) mostraron estas tres características clínicas juntas. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de erupción cutánea y fiebre entre la NIAF relacionada con antibióticos, AINE, y otras drogas. La eosinofilia en nuestra serie se dio en 21 pacientes (34 %). Esta eosinofilia fue significativamente menos frecuente entre los pacientes con NIAF secundaria a los AINE (18 vs 44% en las NIA por fármacos no relacionados con los AINE, $P < 0.05$). La mayoría de los pacientes (40/61, 65%) mostraron proteinuria en un grado variable, que fue desde 0.4 hasta 6 gr/24 h. La proteinuria basal fue significativamente mayor en NIAF relacionadas con los AINE (1.4 ± 1.4 gr/24 h) en comparación con las NIA secundaria a otros fármacos (0.7 ± 0.8 gr/24 h; $P = 0.05$). Las alteraciones en el sedimento urinario fueron muy comunes, apareció microhematuria en 41 pacientes (67 %) y leucocituria en 50 pacientes (82 %). Algunos pacientes presentaron un FRA grave, la Cr_s más alta osciló entre 1.5 y 13.3 mg/dl con una media de 5.7 ± 3.3 mg/dl. Catorce pacientes (23 %) necesitaron varias sesiones diálisis como tratamiento renal sustitutivo durante la evolución clínica debido a la gravedad de su insuficiencia renal.

Comparación entre los pacientes tratados con esteroides (Grupo 1) y los pacientes que reciben tratamiento conservador sin tratar (Grupo 2):

Un total de 52 pacientes fueron tratados con esteroides en un tiempo medio de 23 ± 17 días (rango 2-68) después de la retirada del fármaco responsable (Grupo 1), los restantes nueve pacientes no recibieron esteroides, solo tratamiento de soporte (grupo 2). No hubo diferencias en las características basales (edad, sexo, Crs y TFGe basal, tipo de medicamento causante del problema, la duración del tratamiento, la Crs más alta y proteinuria alcanzada, o el intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco responsable y la realización de la biopsia renal) entre los pacientes del grupo 1 y del grupo 2. El porcentaje de pacientes que recuperaron la función renal plenamente fue superior en el grupo 1 (54% frente a 33%), y además adquirieron una mejor función renal (2.1 mg / dl vs 3.7 mg / dl, $P < 0.05$).

Comparación entre los pacientes tratados con esteroides que mostraron una completa (Grupo 1a) o incompleta (Grupo 1b) recuperación de la función renal basal

De 52 pacientes del Grupo 1, 28 pacientes mostraron una recuperación completa de la función renal basal después del tratamiento con esteroides (Grupo 1a), mientras que en los restantes 24 pacientes (Grupo 1b) la función renal no alcanzó los valores basales a pesar del tratamiento. No hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes del Grupo 1a y 1b (edad, sexo, Crs y TFGe basal, tipo de medicamento lesivo, la duración del tratamiento, la Crs más alta y proteinuria alcanzada). La duración del tratamiento con esteroides fue similar en ambos grupos, pero el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco se retrasó considerablemente en Grupo 1b (34 ± 17 frente a 13 ± 10 días del grupo 1a, $P < 0.0001$). La proporción de pacientes que recibieron esteroides dentro de los primeros 7 días y 15 días después de la retirada del fármaco responsable fue significativamente mayor en el Grupo 1a que en el en Grupo 1b: 35.7 vs 8.3%, $P < 0.05$ y 67.9 vs 8.3%, $P < 0.0001$, respectivamente. Cuando se realizó el análisis de regresión logística múltiple, se determinó que un intervalo de más de 7 días entre la retirada del fármaco y el inicio del tratamiento con esteroides (IC 95 %, OR 6.6 (

1.3-33.6), $P=0,02$) y la severidad de la fibrosis intersticial hallada en la biopsia renal (IC 95 %, OR 14.5 (3.4 - 61), $P=0,0001$) fueron los únicos factores clínicos asociados a un aumento significativo del riesgo de una recuperación incompleta de la función renal, mientras que otras variables clínicas y analíticas no tuvieron ninguna influencia significativa en la evolución clínica.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En Nuestro estudio de 61 casos de NIAF comprobadas por biopsia se observó que los pocos pacientes (9 de 61, Grupo 2) que no recibieron esteroides mostraron una peor evolución clínica con una Crs final significativamente más elevada, y el porcentaje de los pacientes que entraron en diálisis crónica fue significativamente más alto que los que fueron tratados con esteroides, Grupo 1 (44% vs 3.8, $P<0.001$). Además, al analizar los resultados del grupo de pacientes tratados con esteroides se encontró que algunos de ellos tenían recuperación completa de su función renal basal (Grupo 1a), mientras que el resto (Grupo 1b) persistió con diferentes grados de insuficiencia renal crónica, a pesar de una mejora inicial de la función renal tras la retirada del fármaco causante. La diferencia más notable entre ambos subgrupos fue el intervalo de tiempo transcurrido entre la retirada del fármaco y el inicio del tratamiento con esteroides, que fue inferior en el Grupo 1a: 13 ± 10 frente a 34 ± 17 días, $P<0.0001$.

Por lo tanto, nuestro estudio sugiere fuertemente que el tratamiento con esteroides está indicado en la NIAF y que debe iniciarse inmediatamente o poco después del diagnóstico, tras suspender el fármaco responsable, para evitar el riesgo de recuperación incompleta de la función renal. Insistimos en este punto porque creemos que sobre este concepto no se ha hecho suficiente hincapié en la literatura anteriormente y hay que acentuar que una buena evolución en esta patología es restablecer íntegramente la función renal basal después de la agresión del fármaco. Sin embargo estudios previos han señalado y nuestro estudio así lo confirma que esta primera mejoría se puede interrumpir y ser parcial y muchos de los pacientes pueden quedar con distintos grados de IRC como consecuencia de un episodio de NIAF.

La razón para una instauración precoz de tratamiento con esteroides en una NIAF se pone en evidencia por los hallazgos histológicos de nuestro estudio. El tratamiento con esteroides se inició después de la realización de una biopsia renal en todos los pacientes del Grupo 1. Sin embargo, el intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco y la realización de la biopsia renal fue significativamente mayor en los pacientes del grupo 1b (con recuperación incompleta de la función renal) que en el grupo de pacientes 1a. Aunque los hallazgos histológicos típicos de la NIAF (infiltración difusa de linfocitos, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos en el compartimento intersticial) fueron observados en todos los casos, la gravedad de la fibrosis intersticial era significativamente mayor en los pacientes del grupo 1b. Estos hallazgos sugieren que los infiltrados intersticiales característicos de la NIAF son rápidamente sustituidos por una lesión de fibrosis intersticial irreversible y que el tratamiento temprano con esteroides puede evitar la instauración de fibrosis.

En conclusión: Nuestro estudio confirma que el curso natural de la mayoría de las NIAF suele consistir en una mejoría inicial de la función renal tras la suspensión del fármaco implicado. Sin embargo, esta mejoría inicial frecuentemente se interrumpe y muchos pacientes quedan con IRC de mayor o menor gravedad. Nuestros datos sugieren que el tratamiento con esteroides está indicado en todas las NIAF, pero además revelan que este tratamiento debe iniciarse pronto o inmediatamente después del diagnóstico para hacer más segura la recuperación completa de la función renal. El fundamento fisiopatológico que puede explicar los beneficios del tratamiento precoz con esteroides en la NIAF es la reducción de la extensión del infiltrado inflamatorio celular, disminuyendo el riesgo de su transformación en áreas de fibrosis intersticial irreversible.

SUMMARY

Acute interstitial nephritis (AIN) represents a frequent cause of acute kidney injury, accounting for 15–27% of renal biopsies performed because of this condition. By and large, drug-induced AIN (DI-AIN) is currently the commonest etiology of AIN, with antimicrobials and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) being the most frequent offending agents. Pathogenesis is based on an immunologic reaction against endogenous nephritogenic antigens or exogenous antigens processed by tubular cells, with cell-mediated immunity having a major pathogenic role. A significant proportion of AIN has nowadays an oligosymptomatic presentation and the diagnosis is based on clinical data and the history of the administration of a new drug. Numerous studies suggest that the natural course of most of the DI-AIN is an initial improvement in renal function after discontinuation of the drug involved. However, this initial improvement can be interrupted and many patients develop chronic kidney disease. While some studies have suggested a positive effect of steroids, showing a more rapid and complete recovery of renal function, other studies have not confirmed these positive effects. Therefore it would be valuable information to identify those factors that influence the clinical course of NIAF and investigate whether the timing of initiation of treatment could affect the response of steroids.

MAIN OBJETIVES

The main objective of the study was to analyze the percentage of patients who do not recover baseline renal function after acute kidney injury secondary to DI-AIN and analyze the benefit of steroid treatment depending on the precocity of his administration. The secondary objective was to identify differences in renal function evolution based on the clinical presentation, the drug responsible for the injury and histological lesions in renal biopsy.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective analysis of patients with biopsy proven DI-AIN studied in 10 hospitals of the Comunidad de Madrid in the period 1975–2006. The clinical suspicion of DI-AIN was based on the presence of an acute renal function deterioration chronologically related

to a determined drug and accompanied by some signs and symptoms characteristics of DI-AIN: fever, maculopapular rash, eosinophilia, proteinuria, and urinary sediment abnormalities (sterile leukocyturia, hematuria). The diagnosis of DI-AIN was confirmed by a renal biopsy in all the patients included in the study. Patients with clinical or analytical data that suggested systemic diseases were excluded. Once identified, the responsible drug was withdrawn in all patients. A majority of patients, but not all, were treated with corticosteroids. The interval between the withdrawal of the responsible drug and the onset of steroid treatment in those patients who were treated was variable. Steroids were started after the performance of renal biopsy in all the patients. Patients were divided into two groups according to steroid treatment: Group 1, patients who received steroids and Group 2, patients who were not treated with steroids. In addition, Group 1 patients were subdivided in two groups, according to whether the recovery of baseline renal function had taken place or not (Group 1a, complete recovery of renal function and Group 1b, incomplete recovery of renal function). Renal biopsy specimens were revised for this study. The severity of interstitial inflammation, interstitial fibrosis was graduated.

Statistical analysis: Multiple logistic regression analysis was performed to determine the influence of different parameters on the absence of a complete recovery of baseline renal function. Survival analysis were performed with Kaplan–Meier curves and differences estimated by log-rank test.

RESULTS

A total of 61 biopsy-proven DI-AIN were analyzed. All the patients had a baseline Scr (1.1 ± 0.39 ; range 0.4–2.3 mg per dl). The drug responsible for the DI-AIN episode was identified as an antibiotic in 34 patients (56%) (cephalosporins in 15 patients, quinolones in 12, and penicillins in 7), NSAIDs in 23 (37%), and other drugs in the remaining four patients. Most of the patients presented some of the classic clinical characteristics of DI-AIN (fever, maculopapular rash, eosinophilia) with declining renal function, although only eight patients (13%) showed these three characteristics together. No significant differences in the incidence of rash and fever were

observed between DI-AIN related to antibiotics, NSAIDs, and other drugs. Eosinophilia was significantly less common among patients with DI-AIN secondary to NSAIDs (18 vs 44% in DI-AIN not related to NSAIDs, $P<0.05$). Most of the patients (40/61, 65%) showed proteinuria, ranging from 0.4 to 6 g/24 h, and abnormalities in the urinary sediment (microhematuria in 67% and leukocyturia in 82%). Highest Scr oscillated between 1.5 and 13.3 mg per dl with a mean of 5.7 ± 3.3 mg per dl. Fourteen (23%) patients needed several sessions of hemodialysis due to the severity of their acute renal failure.

Comparison between patients treated (Group 1) and untreated (Group 2) with steroids

Fifty-two patients were treated with steroids 23 ± 17 (range 2–68) days after the withdrawal of the offending drug (Group 1). There were no differences in baseline characteristics (age, gender, baseline Scr and eGFR, type of offending drug, duration of treatment, highest Scr and proteinuria, or the interval between the withdrawal of the responsible drug and the performance of renal biopsy) between Group 1 and Group 2 patients. The final outcome of Group 1 patients (steroid treatment) was significantly better than that of Group 2 (no steroid treatment); final Scr was significantly lower in Group 1 patients (2.1 mg /dl vs 3.7 mg /dl, $P<0.05$) and a significantly higher proportion of Group 2 patients remained on chronic dialysis after the DI-AIN episode (44.4 vs 3.8%, $P<0.001$).

Comparison between steroid-treated patients who showed a complete (Group 1a) or an incomplete (Group 1b) recovery of baseline renal function.

Twenty-eight out of 52 patients in Group 1 showed a complete recovery of baseline renal function after steroid treatment (Group 1a), whereas in the remaining 24 patients (Group 1b) renal function did not reach the baseline values. There were no significant differences in the baseline characteristics of Group 1a and Group 1b patients. Duration of steroid treatment was similar in both groups, but the onset of steroid treatment after drug withdrawal was significantly delayed in Group 1b (34 ± 17 vs 13 ± 10 days in Group 1a, $P<0.0001$). The proportion of patients who received steroids within the first 7 days and 15 days after the withdrawal of the responsible drug

was significantly higher in Group 1a than in Group 1b are as follows: 35.7 vs 8.3%, $P < 0.05$ and 67.9 vs 8.3%, $P < 0.0001$, respectively. By multiple logistic regression analysis, an interval longer than 7 days between drug withdrawal and onset of steroid treatment (CI 95 %, OR 6.6 (1.3-33.6, $P = 0.02$) and the severity of interstitial fibrosis (CI 95 %, OR 14.5 (3.4 - 61), $P = 0.0001$) were the only clinical factors that significantly increased the risk of an incomplete recovery of renal function, whereas other clinical and analytical variables.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

In our study of 61 patients with biopsy-proven DI-AIN we observed that the few patients (9 out of 61, Group 2) who did not receive steroids showed a final Scr significantly higher, and the proportion of patients entering into chronic dialysis was significantly higher than those who were treated with steroids (44% vs 3.8 %, $P < 0.001$). Furthermore, when analyzing the outcome of steroid-treated patients, we found that some of them had completely recovered their baseline renal function (Group 1a), whereas the remaining (Group 1b) persisted with different degrees of chronic renal insufficiency, despite an initial improvement of renal function after the withdrawal of the causative drug. The most salient difference between both subgroups was the interval between drug withdrawal and the onset of steroid treatment: 13 ± 10 days in the former and 34 ± 17 days in the latter, $P < 0.0001$.

Therefore, our study strongly suggests that steroid treatment is indicated in DI-AIN and that it should be started immediately or soon after the diagnosis to avoid the risk of incomplete renal function recovery. We think that this latter point has not been sufficiently emphasized in the previous literature, because most of the patients with DI-AIN started to improve after the withdrawal of the offending drug. However, as several previous studies have pointed out and our study confirms, this initial improvement is frequently exhausted and many patients will exhibit chronic renal insufficiency as a consequence of a DI-AIN episode. The rationale for an early institution of steroids in DI-AIN is illustrated by the histologic findings of our study. Steroid treatment was initiated after the performance of a renal biopsy in all Group 1 patients. Howev-

er, the interval between drug withdrawal and the performance of renal biopsy was significantly longer in Group 1b patients (with incomplete recovery of renal function) than in Group 1a patients. Although the typical histologic findings of DI-AIN (diffuse infiltration of lymphocytes, monocytes, plasma cells, and eosinophils into the interstitial compartment) were observed in every case, the severity of interstitial fibrosis was significantly worse in Group 1b patients. These findings suggest that interstitial infiltrates characteristic of DI-AIN are rapidly replaced by irreversible interstitial fibrosis and that early steroid treatment could avoid this fibrotic process by decreasing the severity of interstitial cellular infiltrates.

In conclusion, our study confirms that the natural course of the DI-AIN is an initial improvement in renal function after discontinuation of the drug involved. However this improvement often interrupted and many patients are left with chronic renal failure. Our data strongly suggest a beneficial influence of steroids on the outcome of DI-AIN. Furthermore, according to our results, steroids should be started immediately after the diagnosis of DI-AIN and increase the likelihood of complete recovery of renal function. The pathophysiological basis that can explain the benefits of early treatment with steroids in the DI-AIN is the disappearance of the cellular inflammatory infiltrate reducing the risk of transformation in areas of interstitial fibrosis.

ACRÓNIMOS

AINE: Antiinflamatoios no esteroideos

Crs: Creatinina sérica

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EII: Enfermedad inflamatoria intestinal.

ERAE: Enfermedad renal ateroembólica

ERC: Enfermedad renal crónica

FRA: Fracaso renal agudo

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

ISP: Inhibidores de la bomba de protones

NIA: Nefritis intersticial aguda

NIAF: Nefritis intersticial aguda por fármacos

NTA: Necrosis tubular aguda

MBT: Membrana basal tubular

MHC: Complejo mayor de histcompatibilidad

TA: Tensión arterial

TFGe: Tasa de filtrado glomerular estimado

TINU: Nefritis túbulo intersticial y uveítis

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Concepto de Nefritis intersticial aguda por fármacos

Con el término de nefropatías intersticiales se engloban aquellas enfermedades que afectan de forma predominante al intersticio y túbulo renal. Las enfermedades renales suelen afectar en mayor o menor medida a todos los elementos integrantes del parénquima (glomérulos, túbulos, intersticio y vasos), pero se requiere que la injuria patogénica y el mayor daño estructural se localicen a nivel del intersticio para calificar como intersticial a una determinada afectación renal. Dado que los túbulos sufren también anomalías anatómicas y funcionales, algunos autores prefieren acuñar el término de nefropatías túbulointersticiales. La característica principal de la nefritis túbulo intersticial es la presencia de infiltrados intersticiales inflamatorios en su mayoría compuestos por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas acompañados de edema dentro del intersticio y tubulitis (ruptura de la membrana basal tubular (MBT) por infiltración linfocitaria) con glomérulos y vasos que suelen estar conservados. Las lesiones tubulointersticiales que con frecuencia pueden acompañar a las glomerulonefritis primarias no están generalmente incluidas dentro de las nefritis intersticiales propiamente dichas.

La inflamación progresiva y el daño del intersticio renal, destruye amplias áreas de parénquima y como resultado estas lesiones histológicas se acompañan de un deterioro de función renal. Las nefropatías intersticiales se dividen en dos grandes grupos, las formas agudas y las crónicas. La diferencia clínica entre inflamación intersticial aguda o crónica puede verse confirmada a nivel anatomopatológico pero estas diferencias no son muy útiles desde el punto de vista patogénico ni establecen un diagnóstico diferencial etiológico, ya que estos procesos son sensibles al tiempo. La mayoría de las lesiones intersticiales agudas sin un tratamiento específico con el tiempo evolucionan y se transforman en lesiones de cronicidad con transición hacia la fibrosis intersticial.

La Nefritis intersticial aguda (NIA) puede representar el 1.3% de todas las biopsias renales en algunos estudios ¹⁻² Sin embargo, cuando el análisis se restringe a pacientes con insuficiencia

renal aguda (IRA), la NIA representan el 15-27% de las lesiones ³⁻⁴. Estos estudios sugieren que la NIA es una causa común de disfunción renal aguda, pero su verdadera importancia en la incidencia incluso puede estar subestimada por varias razones. En primer lugar, un significativo número de pacientes en los que se sospecha una NIA por motivos clínicos no se someten a una biopsia renal confirmatoria porque se prefiere el tratamiento empírico, en particular en pacientes ancianos y frágiles que en un alto porcentaje reciben tratamiento con derivados de la warfarina o aspirina. En segundo lugar, las formas más leves de NIA pueden ser no ser detectadas o pasar desapercibidas, ya sea debido a la ausencia o la vaguedad de síntomas clínicos o porque la insuficiencia renal aguda se atribuye a otras causas de lesión renal.

Como se muestra en la **Tabla 1**, las principales causas de NIA pueden ser agrupados en diferente entidades; NIA inducida por fármacos, NIA relacionada con procesos infecciosos, NIA asociada a formas idiopáticas (incluye el síndrome de nefritis tubulointersticial y uveítis (síndrome TINU) y enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal tubular (Anti-MBT)), y NIA asociada con sarcoidosis y otras enfermedades sistémicas como son el lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjogren, y determinadas enfermedades malignas (procesos hematológicos-linfomas).

En la **Tabla 1** se puede ver la frecuencia de aparición de las diferentes etiologías; la NIAF es la más común y representa actualmente más de dos tercios de los casos, la NIA relacionada con las infecciones el 15 %, las formas idiopáticas el 10 %, y específicamente el síndrome de TINU el 4 %. Las restantes formas se asocian a enfermedades sistémicos/desordenes hematológicos ⁵⁻⁷. Sin embargo, la prevalencia de la NIAF podría haber aumentado en los últimos años y según nuestra propia experiencia, las drogas fueron responsables de más de 90% de las NIAF comprobadas por biopsia durante el periodo 2000-2008.

1.2.- Presentación clínica

La NIAF es un trastorno sistémico y heterogéneo, y su clínica puede estar acompañada por una amplia variedad de síntomas pero ninguno de ellos es lo suficientemente sensible o específico

para permitir un diagnóstico concluyente. Además hay que tener en cuenta que la clínica de la NIAF puede ser diferente para las distintas clases de medicamentos ya que en parte se trata de una respuesta individual del paciente al agente causal.

No es inusual que en la NIAF existan pocos o ningún síntoma o signo clínico específico. A veces la única manifestación clínica es un deterioro agudo o subagudo de función renal y no es infrecuente detectar una NIAF cuando se establece el diagnóstico diferencial de un FRA si la causa de la lesión renal es poco clara y el paciente ha estado expuesto a algún fármaco ⁹⁻¹⁰.

Cuando los síntomas están presentes pueden ser inespecíficos y pueden incluir malestar general, anorexia, mialgias y algunos trabajos reportan una alta frecuencia de artralgias (45 %) ¹¹. La tríada clásica de síntomas en la NIAF incluye junto al deterioro agudo de función renal, fiebre, erupción cutánea y esonofilia lo cual sugiere una reacción de hipersensibilidad o alergia. Sin embargo, sólo una minoría de los pacientes entre el 5-10% presenta esta tríada de síntomas, pero cuando existe ayuda a orientar el diagnóstico ^{8,11}. La fiebre como manifestación sistémica de la NIAF se produce en un grado variable y puede depender del fármaco responsable en cuestión. La fiebre puede estar ausente en la NIA causada por muchos fármacos en particular los AINE y los medicamentos no β -lactámicos, pero ha sido descrita en un 50-100 % de los pacientes con NIA causada por derivados de la penicilina, en particular la metilicilina ^{8, 10, 12-13}. Cuando se consideran todas las causas de NIAF la fiebre ocurre en ~ 30% de los pacientes ^{5,11}. La fiebre puede ser de bajo grado o aparecer de forma intermitente y por lo general se desarrolla en las 2 primeras semanas de la administración del fármaco. Si el paciente ha estado expuesto previamente a la medicación causante, el tiempo para la aparición de la fiebre puede ser solo de unas pocas horas o días ⁸.

Las erupciones en la piel es otra manifestación clínica extrarrenal que puede acompañar a la NIAF (**Figura 1**). Como la fiebre, la aparición de rash cutáneo es altamente variable, y este hallazgo clínico puede estar presente en el 15-50 % de los pacientes y es más común con los agentes que causan una reacción de hipersensibilidad como por ejemplo, los derivados de la penicilina, las sulfamidas, el alopurinol o la fenitoina ^{5,11,14}. Las erupciones en la piel suele ser erupciones macu-

lopapulares o morbiliformes, y pueden aparecer lesiones más graves de la piel en forma de epidermiolisis tóxica o eritrodermia difusa como ocurre con ciertos medicamentos como el alopurinol ¹⁵.

Se ha descrito también la presencia de dolor y sensibilidad en el flanco, especialmente en pacientes tratados con rifampicina, y se ha atribuido a la distensión de la capsula renal por inflamación del parénquima ¹⁶.

Los pacientes con NIAF normalmente presentan un fracaso renal agudo no oligúrico, que generalmente se desarrolla en 7-10 días después de la exposición al fármaco ⁸. No es infrecuente que este fracaso renal sea grave y prolongado y pueda requerir terapia de reemplazo renal ^{5,8,11}.

Es poco frecuente que aparezca una disfunción tubular en los pacientes con NIAF y normalmente se asocian a un deterioro muy leve o modesto de función renal. Cuando se da el caso, pueden presentar una nefropatía pierde sal, una anormal acidificación renal, defectos en la concentración de la orina y de la secreción de potasio relacionados con lesiones en la nefrona distal, o un síndrome de Fanconi como resultado de una disfunción tubular proximal ⁸.

La eosinofilia es el hallazgo de laboratorio clásico asociado a la NIAF y su presencia debe alertar de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad por medicamentos. La eosinofilia se produce en el 80% de los casos de NIA por antibióticos β -lactámicos, tales como la meticilina, pero está presente en no más de un tercio de los casos de NIA causada por antibióticos no β -lactámicos ^{11,14}. Los niveles de eosinófilos en suero pueden ser modestamente o marcadamente elevados, y pueden llegar a constituir el 50-75% del recuento totales de leucocitos ¹⁷.

El aumento de los niveles de Ig E en suero es un marcador de una respuesta alérgica y se han reportado algunas series de pacientes con NIA provocada por fármacos con elevaciones de esta subclase de inmunoglobulina, pero es un hallazgo inconstante ¹⁷.

También se ha observado en algunos pacientes una elevación de la velocidad de sedimentación globular que puede estar causada por la respuesta inflamatoria de hipersensibilidad del fármaco en cuestión ^{11,14}.

Un importante número de pacientes presenta una leve o moderada proteinuria generalmente en grado no nefrótico. El hallazgo de proteinuria en rango nefrótico o síndrome nefrótico completo con hipoalbuminemia parece ser bastante raro, incluso en aquellos pacientes con NIA inducida por AINE ¹¹.

Es muy frecuente la aparición de alteraciones en el sedimento y el análisis de orina puede proporcionar pistas muy útiles y valiosas para establecer el diagnóstico de NIAF ⁸. En el sedimento puede aparecer microhematuria pero es poco frecuente la aparición de hematuria macroscópica. La hematuria está presente en menos del 50% de los casos de NIA por medicamentos, pero es más común con ciertos fármacos, particularmente con la meticilina y los antibióticos β -lactámicos, apareciendo en el 90 % de estos casos de NIAF ⁸.

Otra alteración frecuente en el sedimento urinario es la presencia de leucocitos con o sin cilindros leucocitarios (**Figura 2**). La visualización de cilindros de leucocitos en orina en un paciente con FRA sin pielonefritis es altamente sugestivo de NIAF ^{8,14}. En los casos de NIA inducida por meticilina la presencia de leucocitos en orina es casi universal; sin embargo en otros casos de NIAF los leucocitos aparecen en menos del 50 % de las ocasiones ^{8,14,18}. Por tanto no debemos excluir erróneamente una NIAF como causa de un deterioro agudo de función renal en ausencia de leucocituria.

La presencia de eosinófilos en el sedimento urinario se ha pensado que es un hallazgo muy común en la NIAF. Sin embargo, los estudios de los últimos 25 años han demostrado que la eosinofilia tiene una baja sensibilidad y especificidad para confirmar el diagnóstico de NIAF. Como se demuestra en 3 estudios independientes ¹⁹⁻²¹ la sensibilidad global de la eosinofilia para el diagnóstico de NIAF es sólo el 67%. Una posible razón de la baja sensibilidad de la eosinofilia en la evaluación de NIAF es la dificultad en la identificación de eosinófilos mediante el uso de la tinción de Wright ¹⁹⁻²⁰. La tinción de Hansel es supuestamente más sensible que la tinción de Wright para la detección de eosinofilia ^{19,21} sin embargo, según algunas opiniones el grado en que se mejora la sensibilidad es relativamente intrascendente

²³. De esta manera aunque la eosinofilia ha sido considerada como una prueba diagnóstica para la NIAF un estudio reciente importante ha provocado una última crisis de esta creencia. Muriithi y col. ²² revisaron 566 pacientes en los que se habían realizado simultáneamente un análisis de orina en busca de eosinófilos y una biopsia renal. La eosinofilia se encontró en una variedad de diagnósticos; glomerulonefritis, enfermedad anteroembólica, pielonefritis y necrosis tubular aguda (NTA). Noventa y un pacientes tenían NIA, 80% de ellos inducida por fármacos. Usando como diagnóstico la presencia de > 1% eosinófilos urinarios de corte, sólo se identificaron en 31% de los pacientes con NIA, con una tasa similar en la NTA (29%). La sensibilidad y especificidad para la presencia de eosinófilos en sedimento urinario > 1% eran 30 y 68%, respectivamente. Incluso el uso de un 5% de corte en eosinofilia fue una prueba pobre para discriminar NIA y NTA.

Por último otra alteración que puede aparecer en el sedimento urinario de los pacientes con NIAF, son los agregados y cilindros de células del epitelio tubular, que llegan a formar moldes de cilindros granulares. Estos cilindros reflejan lesión de la célula tubular y necrosis de la misma.

1.3.- Etiología

Los datos de varios estudios publicados sugieren que los fármacos son la principal causa de NIA, como ya se ha referido anteriormente. En un informe de 2004 que incluyó datos de tres grandes estudios, los fármacos fueron la causa más frecuente de NIA con diagnóstico en 91 de 128 pacientes (71,1%), la infección fue responsable de una NIA en 20 casos, 10 casos fueron diagnosticados de NIA de origen idiopático, en 6 casos se diagnosticó de síndrome TINU y 1 caso fue calificado de sarcoidosis ⁵. En el registro de glomerulonefritis del Reino Unido en los casos con diagnóstico de NIA, el 58% de los pacientes de ≥ 60 años y el 48% de pacientes <60 años fueron diagnosticados de una reacción inflamatoria intersticial provocada por fármacos ²⁴.

Un número importante y creciente de fármacos han sido implicados en la etiología de la NIAF y asociados a esta entidad (**Tabla 1**). Aunque teóricamente cualquier fármaco puede inducir la ca-

racterística respuesta alérgica de hipersensibilidad típica de NIAF, los antibióticos y los AINE se consideran los fármacos más frecuentemente involucrados^{23,25}. Sin embargo, en los últimos años se ha planteado un papel emergente de otros medicamentos comúnmente recetados, que no son antibióticos o AINE como son los inhibidores de la bomba de protones (IBP) o salicilatos a los que se atribuyen muchas responsabilidades en los episodios de NIAF.

1.- Antibióticos β -lactámicos

Los antibióticos β -lactámicos, es decir, penicilinas y cefalosporinas, están con frecuencia implicados en el desarrollo de este síndrome de hipersensibilidad. La meticilina es el fármaco prototipo en el desarrollo de este tipo de reacción por lo que su uso rutinario ha sido abandonado^{26,27}.

Los pacientes que desarrollan una NIAF después del tratamiento con un antibiótico β -lactámicos habitualmente tienen una historia de alergia a penicilinas, pero este hallazgo no es universal^{8, 12, 14}. El tiempo de la exposición a este antibiótico hasta la reacción alérgica es por lo general relativamente corto, y va desde unos pocos días a unas pocas semanas. La triada clínica clásica de esta reacción de hipersensibilidad con aparición de fiebre, rash cutáneo, o eosinofilia se ha observado en más del 75% de los pacientes. Proteinuria leve, leucocituria o hematuria aparece en aproximadamente el 75 % de los pacientes afectados. Como en la mayoría de NIAF, un gran porcentaje de pacientes afectados por estos antibióticos recuperan función renal, aunque la enfermedad renal crónica (ERC) puede sobrevenir como lesión irreversible^{26,27}.

2.- Antibióticos no β -lactámicos

La NIAF también puede ocurrir por Antibióticos no β -lactámicos y a modo de ejemplo; La rifampicina es muy frecuente que provoque una NIAF cuando es utilizada de forma intermitente para el tratamiento de infecciones por micobacterias. La NIAF por rinfampicina es dosis dependiente y se asocia a producción de anticuerpos anti-rinfampicina. Puede asociar clínica de anemia hemolítica, trombocitopenia y hepatitis Además es frecuente la aparición de manifestaciones de lesión proximal tubular con glucosuria. La NIAF por rifampicina comúnmente

está asociada a un FRA oligúrico y aproximadamente dos tercios de los pacientes afectados requieren terapia de remplazo renal ^{12,14}.

Las sulfamidas también puede dar NIAF asociadas a reacciones de hipersensibilidad tales como fiebre, erupción cutánea y eosinofilia. Los pacientes con infección crónica por VIH, los receptores de trasplante y los pacientes con enfermedad renal pre-existente tienen más tendencia a desarrollar una NIAF que otros grupos de pacientes, esto puede estar condicionado por el frecuente uso de las sulfamidas en este tipo de pacientes ^{28,29}.

Las fluoroquinolonas, especialmente el ciprofloxacino, también puede causar NIAF pero en contraste con la rifampicina y sulfamidas el síndrome de hipersensibilidad asociada a las fluoroquinolonas es raro. El ciprofloxacino es el agente causal más común en esta clase de antibióticos no β -lactámicos, pero también se han descrito casos con otras fluorquinolonas (norfloxacino, ofloxacino y levofloxacino) ^{12,14}.

3.- AINE

Estos fármacos se utilizan frecuentemente para el tratamiento de la fiebre, dolor e inflamación. La acción terapéutica de estos fármacos implica la inhibición de la ciclooxigenasa, bloqueando así la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxano. Las principales limitaciones de la utilización AINE son los efectos adversos renales. Los AINE están asociados a una amplia variedad de efectos nefrotóxicos, uno de los más comunes es el FRA causado por cambios hemodinámicos que dan lugar a NTA y que ocurre más frecuente en ancianos, situación de depleción de volumen o en pacientes con ERC. Cuando este diagnóstico parece claro es muy poco probable que se realice una biopsia renal ³⁰. Las lesiones por cambios mínimos, glomerulonefritis membranosa, necrosis papilar y NIAF son otras lesiones que pueden estar asociadas al consumo de AINE.

Los hallazgos clínicos de una NIA por AINE son diferentes a los que encontramos en las NIA por antibióticos β -lactámicos. Clínicamente la NIA asociada a AINE no suele acompañarse de

fiebre, erupción cutánea, o eosinofilia, y el intervalo de tiempo entre el inicio de estos fármacos y la aparición de anomalías en el riñón puede oscilar entre 6 a 18 meses³¹. Aunque la evaluación histológica de las biopsias revela generalmente una inflamación intersticial y tubulitis, estas lesiones son por lo general menos intensas que en otras formas de NIAF y en el infiltrado no hay predominio de eosinófilos³¹. Estas distinciones clínicas y patológicas entre las NIA por AINE y otros agentes pueden que estén relacionadas con las propiedades de los AINE y su metabolito el ácido araquidónico que puede modificar a través de vías alternativas de la inflamación la función inmune³¹. Apoyando esta teoría, múltiples clases de AINE con diferentes estructuras químicas pueden provocar respuestas inmunitarias similares. En las NIA por AINE también han sido descritos casos de NIA con presencia de anticuerpos anti- MBT³² y de nefritis intersticial granulomatosa³³.

Los inhibidores selectivos de la COX-2 son una nueva clase de AINE, que se asocian con una toxicidad gastrointestinal más reducida que los AINE no selectivos pero sin embargo el grado de nefrotoxicidad y lesiones renales son similares. Varios casos de NIAF después del tratamiento con celecoxib y rofecoxib se han publicado³⁴. Estas NIA por inhibidores selectivos de la COX-2 tienen similitudes clínicas con los AINE no selectivo, presentan un FRA que por lo general carece de la triada clásica de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia³⁴. Los inhibidores de la COX-2 también han sido asociados con lesiones por mínimos cambios y glomerulonefritis membranosa^{35,36}.

4.- Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP son uno de los fármacos más recetados en todo el mundo por su eficacia en enfermedades gastrointestinales relacionadas con la acidez y el bajo número de efectos secundarios que han contribuido a su masiva prescripción. Sin embargo, el tratamiento con IBP es con frecuencia injustificado y cuestionado. El primer informe de NIA asociado con IBP fue publicado en 1992 y desde entonces, varias decenas de NIA relacionados con IBP se han publicado^{23,37}. El intervalo de tiempo entre el inicio de estos fármacos y la aparición de anomalías en el riñón

puede oscilar entre 1 semana y 9 meses, aunque una media de tiempo entre 10 a 11 semanas fue lo más común. Como en otros tipos de NIAF la leucocituria, hematuria y proteinuria leve se observa con frecuencia, pero la tríada clásica de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia ha sido encontrada en menos de 10 % de los pacientes ³⁷. Síntomas no específicos como febrícula, malestar y anorexia son comunes y la IRA de gravedad variable, es prácticamente universal. En un estudio de la Clínica Mayo realizado recientemente ³⁸ la NIA inducida por IBP tenía IRA menos grave que los casos inducidos por los antibióticos, pero la probabilidad de recuperación a los 6 meses fue significativamente menor. Aunque algunos estudios han sugerido que los IBP podría ser numéricamente la primera causa de NIAF, el intervalo de tiempo tan variable entre el inicio del fármaco y la aparición de NIA y la frecuencia del injustificado uso de estos medicamentos hacen que en muchos casos sea difícil establecer una correlación clara entre el tratamiento con IBP y la NIA. En este sentido, estudios recientes epidemiológicos han proporcionado datos convincentes que apoyan el importante papel de los IBP como agentes causales de NIA ³⁸⁻⁴⁰. Blank y col. ⁴¹ realizaron un estudio caso-control en una cohorte de población de estudio de 572661 pacientes de Nueva Zelanda que recibieron IBP. El odds ratio de sufrir una NIA fue 5,16 (IC 95 %, 2.21-12.05) para el uso actual de cualquier IBP en comparación con el uso pasado. Es importante destacar que, el riesgo absoluto en los consumidores actuales de ≥ 60 años fue considerablemente más alto que para los consumidores más jóvenes: por cada 100 000 consumidores de IBP en el grupo de edad ≥ 60 años, alrededor del 20 usuarios por año desarrollaron un episodio de NIA en comparación con 2 episodios por año en los consumidores entre 15 a 49 años.

5.- Aminosalicilatos

Los 5-aminosalicilatos (sulfasalazina, mesalazina, olsalazina) se utilizan con frecuencia para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Existen varios tipos de lesión renal que han sido reportados tanto en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. Ambuzs y col. han revisado una serie de 83 biopsias renales realizadas en pacientes con EII ⁴². La glomerulonefritis IgA fue el más diagnóstico más frecuente (24 %), seguido de la nefritis intersticial (19 %). Más de la mitad de los pacientes con nefritis intersticial había tenido expo-

sición en el pasado reciente o actual de aminosalicilatos. Este informe está en consonancia con otros estudios que han destacado la aparición de NIA en pacientes que reciben estos fármacos⁴³⁻⁴⁴. La incidencia de insuficiencia renal entre los pacientes que toman 5-aminosalicilatos se ha estimado en 1 de cada 200 a 500 pacientes. Algunos pacientes desarrollan una NIA acompañada de síntomas de hipersensibilidad (erupción cutánea, fiebre, eosinofilia) en el primer año después del comienzo de aminosalicilatos, mientras que otros presentan una insuficiencia renal crónica y progresiva que no tiene una cronológica clara y relacionada con la administración de aminosalicilatos⁴⁴. Por otra parte, se han reportado varios casos de NIA en pacientes sin terapia de salicilatos, lo que sugiere la posibilidad de NIA como una manifestación extraintestinal de la EII⁴⁵⁻⁴⁶. Por lo tanto, el seguimiento de la función renal se recomienda en todos los pacientes con EII, particularmente en los tratados con aminosalicilatos.

1.4.- Anatomía patológica

La lesión renal tubulointersticial inducida por medicamentos es una reacción de hipersensibilidad idiosincrásica que provoca predominantemente una lesión inflamatoria intersticial aguda que se extiende hacia el epitelio tubular provocando una tubulitis. Estas lesiones se pueden clasificar en agudas si se desarrollan durante días o semanas o crónicas si evoluciona en meses o en años, esta evolución temporal va a condicionar un patrón de lesión histológica intersticial diferente.

Las lesiones características en la NIAF son la inflamación intersticial de distribución difusa o parcheada acompañada de edema, un hallazgo habitual y tubulitis (**Figura 3**). El infiltrado intersticial está compuesto por células mononucleares, con predominio de linfocitos CD4+ (principalmente linfocitos T) y monocitos o macrófagos, entremezclados con células plasmáticas, un pequeño porcentaje de eosinófilos y no es infrecuente encontrar la presencia de neutrófilos⁴⁸. Hay que considerar que el hallazgo de un gran número de neutrófilos, en particular constituyendo y formando micro-abscesos, deben alertar de la posibilidad de una pielonefritis⁴⁹.

Los patólogos renales han planteado el diagnóstico de una NIAF cuando en el análisis de la biopsia renal está presente un infiltrado significativo de eosinófilos (> 10 eosinófilos x20 campo). La lesión de tubulitis está provocada fundamentalmente por linfocitos aunque de vez en cuando se pueden ver mezclados con eosinófilos en las proximidades de la membrana basal tubular ⁵⁰. Fisiopatológicamente esto implica que el infiltrado inflamatorio agudo intersticial se extiende hacia las células epiteliales tubulares. Las lesiones de tubulitis se acompañan típicamente por cambios degenerativos tubulares incluyendo ectasia luminal, contornos irregulares de la luz tubular, “simplificación” del citoplasma, nucléolos prominentes, pérdida de los bordes en cepillo y apoptosis ²³. Estas lesiones pueden ser focales o difusas y frecuentemente comienzan con la denudación de la membrana basal tubular en contraposición a las lesiones de la NTA, en donde a menudo la lesión empieza implicando a las vellosidades de las células del epitelio tubular con su posterior apoptosis. Los glomérulos y los vasos no se ven afectados en la NIAF pero no es infrecuente encontrar lesiones de otras enfermedades crónicas muy prevalentes como son la hipertensión arterial y la diabetes mellitus.

Con menos frecuencia en la NIAF se pueden ver granulomas en el intersticio, una reacción de hipersensibilidad que da lugar a una lesión intersticial granulomatosa compuesta por células epiteloides histocitíarias (macrófagos) y células gigantes multinucleadas ^{51,52}. Los fármacos que se han visto implicados en este tipo de lesiones incluyen a los anticomiciales, algunos antibióticos, AINE, alopurinol y diuréticos. Cuando se encuentran estas lesiones granulomatosas en el intersticio hay que tener en cuenta y descartar la posibilidad de sarcoidosis, tuberculosis, y algunas otras infecciones oportunistas.

Los resultados de los estudios de inmunofluorescencia son negativos en la mayoría de los pacientes con NIAF, aunque se pueden observar depósitos granulares o lineales de IgG o complemento a lo largo de la MBT. El hallazgo poco frecuente de depósitos lineales homogéneos de IgG a lo largo la MBT es indicativo de anticuerpos dirigidos contra antígenos de esta estructura, como en la enfermedad por anticuerpos anti-MBT, pero también ha sido descrito en algunos casos de NIAF por meticilina ⁵³. La microscopia electrónica revela lesiones

inespecíficas. En aquellos pacientes con una NIA inducida por AINE que se acompaña de un síndrome nefrótico, se puede observar el borramiento difuso de los procesos de los pies los de podocitos ⁴⁷.

Los cambios fibróticos perceptibles pueden verse dentro de los 7-10 primeros días de la iniciación del proceso inflamatorio y que progresan a fibrosis intersticial avanzada acompañada por la atrofia tubular a menos que no se realice la rápida retirada de los fármacos que provocan la lesión y/o se inicia tratamiento con esteroides ⁶.

1.5.- Fisiopatología. Patogenia Mecanismos Inmunológicos.

Fisiopatología. Relación entre lesión intersticial y función renal.

Independientemente del insulto patogénico que produce el daño intersticial inicial la relación entre la enfermedad tubulointersticial y el declinar de la función renal puede comprenderse por varios mecanismos fisiopatológicos que no se excluyen. La inflamación y fibrosis intersticial pueden ocluir los túbulos y producir un aumento de la presión intratubular perpetuando así los mecanismos inflamatorios ^{48, 55, 56}. El segundo mecanismo hipotético implica un aumento de la resistencia vascular derivada de la lesión tubular progresiva y fibrosis. El volumen de los capilares peritubulares disminuye en zonas de inflamación intersticial, edema o fibrosis y el número de los capilares postglomerules disminuye con el aumento del volumen del intersticio. De esta manera los procesos intersticiales pueden dejar este compartimento avascular, y en cierto modo isquémico. Además el deterioro del flujo de salida arteriolar del glomérulo puede llevar a un aumento de la presión intraglomerular que puede dar lugar a lesiones de gomeruloesclerosis. La tercera hipótesis incluye la pérdida de del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular. Esta pérdida de regulación, podría indicar insensibilidad de la arteriola aferente a una señal de retroalimentación tubuloglomerular rompiéndose así la autorregulación del flujo sanguíneo renal. Esta modulación se puede transmitir por el sistema renina-angiotensina local del aparato yuxttaglomerular o por las alteraciones en la producción

local de prostaglandinas ⁵⁸. La cuarta hipótesis presupone que los túbulos dañados por la atrofia tubular en la porción proximal y en la porción gruesa del asa de Henle provoca una disminución del gradiente osmótico por el descenso del transporte de sodio en la porción del asa de Henle. Esto da lugar a una disminución de la reabsorción de agua libre del filtrado glomerular que produce hipostenuira y poliuria. Este aumento del contenido de solutos y agua aumenta la presión intratubular y disminuye el filtrado glomerular por el mecanismo de regulación y adaptación tubulointersticial que disminuye la presión capilar glomerular y el coeficiente de filtración ⁵⁹.

En resumen, estos efectos colectivos probablemente contribuyen a las interacciones entre estructura del parénquima renal y función relacionando así el daño intersticial con el deterioro progresivo de la función renal. Mientras que las lesiones agudas y activas de la enfermedad túbulo-intersticial corresponden a la función renal potencialmente recuperable, es probable que la atrofia tubular y la fibrosis intersticial representen la pérdida permanente de la función renal.

Patogenia Mecanismos Inmunológicos.

La NIAF es una reacción alérgica inmune tipo B (idiosincrática) no mediada por anticuerpos ⁶⁰, que tiene independencia de la dosis del fármaco y que es predecible por su carácter de recurrencia después de volver a exponerse al fármaco responsable ⁸. Esta lesión está marcada predominantemente por una lesión de inmunidad celular sobre el riñón ^{48, 50, 60-63} y puede ser parte de una respuesta inmune sistémica al fármaco que se manifiesta en varios órganos y tejidos dando lugar a erupciones en la piel, fiebre, hepatitis, pancreatitis, y enfermedad pulmonar intersticial, o localizarse exclusivamente en el riñón. La NIAF puede ocurrir debido a la reactividad inmune contra proteínas endógenas tubulares o intersticiales o por reactividad frente a proteínas exógenas antigénicas presentes en la circulación y que pueden quedar atrapadas en el riñón (“antígeno plantado”). La respuesta inmunológica nefritogénica es un proceso complejo de varios pasos que se puede dividir en 4 fases ⁴⁸: reconocimiento de antígenos, presentación de antígenos, fase inmunoreguladora y fase efectora.

Fase de Reconocimiento del antígeno

La inmunogenicidad de los fármacos depende de su capacidad para participar en una serie de procesos que se definen a continuación:

1.- Los fármacos se unen covalentemente a moléculas más grandes como las proteínas para formar complejos antigénicamente activos. Estas proteínas pueden estar en la circulación o pueden ser específicas de algunos tejidos (tal como el riñón). La mayoría de los fármacos son moléculas pequeñas (<1000 Da), y por sí mismos no son inmunogénicos. Sin embargo estos fármacos pueden unirse a proteínas portadoras y convertirse en inmunogénicos, un proceso llamado haptización ^{48,60}. Estos “ hapteno-complejos” son capaces de estimular tanto la respuesta inmune mediada por células T como la mediada por células B. La haptización puede ocurrir en la circulación y estos complejos inmunológicamente activos pueden quedar ‘atrapados’ en el riñón durante el proceso de filtración o puede ocurrir localmente en el riñón donde el fármaco se une a una proteína tubulointersticial específica y prepara el escenario para la lesión inflamatoria aguda que puede sobrevenir.

2.- En algunos casos, sin embargo, el fármaco actúa como un “prohapteno” y requiere previamente ser procesado y metabolizado para dar lugar a un compuesto reactivo que se puede unir a proteínas específicas que se someten a haptización ⁶². Las células tubulares proximales renales tienen capacidad para hidrolizar y metabolizar antígenos exógenos (fármacos en este caso) y presentarlos al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de las células presentadoras de antígeno en el riñón ²³.

El sulfametoxazol ha demostrado comportarse como un prohapteno y se metaboliza en el hígado a través de varios pasos oxidativos en nitrososulfametoxazol que se une a varias proteínas de diferentes tejidos, incluyendo el renal y provoca una respuesta inmunológica ⁶⁴.

3.- Los medicamentos a veces pueden producir “neo-antígenos” que causan daño tóxico directo a las estructuras intersticiales, se trata de los denominados antígenos “extranjeros” ⁶⁵.

4.- Los fármacos pueden provocar una respuesta inmune antigénica por mimetismo. El medicamento o su metabolito tienen una similitud estructural con proteínas endógenas intersticiales o tubulares renales generando una reactividad cruzada y una respuesta inmune contra ellos.

5.- Los fármacos pueden formar complejos antígeno-anticuerpo en la propia circulación y estos inmunocomplejos se pueden depositar en el riñón y causar lesiones inflamatorias inmunológicas. Este es posiblemente la forma más infrecuente de lesión renal inducida por fármacos y puede causar lesiones túbulo-intersticiales y glomerulares. Con la excepción de algunos casos de NIAF principalmente los relacionados con la meticilina⁵³, en los estudios histológicos de biopsias renales de pacientes con NIAF la inmunofluorescencia es generalmente negativa, lo que indica la ausencia de inmunidad mediada por anticuerpos o que tiene un papel patogénico marginal, si los hubiere.

Fase de la presentación de antígeno

Durante la última década se ha ido conociendo bien que las células dendríticas específicas y los macrófagos que residen dentro del intersticio renal realizan un papel muy importante en la presentación del antígeno en el riñón⁶⁶⁻⁷⁰. Las células dendríticas tienen largos procesos de pies en las proximidades de la vertiente baso-lateral de las células epiteliales tubulares y capilares peritubulares, y utilizan estas extensiones para explorar continuamente el entorno y responder a cualquier insulto endógeno, exógeno o lesión en el parénquima renal⁶⁸⁻⁶⁹. Esta célula dendrítica tiene una alta capacidad de captación de antígenos y cuando es activada aumenta notablemente la expresión del MHC de clase II y por lo tanto tiene la capacidad de propagar la respuesta inmune al antígeno que la suscitó o inducir inmunotolerancia⁶⁸. Los macrófagos se han definido como una población distinta pero íntimamente relacionada con las células presentadoras de antígeno, pero de respuesta menos potente que la célula dendrítica, cuyas funciones principales son el mantenimiento de la homeostasis del tejido mediante el aclaramiento y fagocitosis de agentes nativos y exógenos⁷⁰.

Las células epiteliales tubulares renales también pueden procesar proteínas y actuar como células presentadoras de antígeno⁷¹. In vivo, estas células tienen la capacidad para hidrolizar y procesar proteínas exógenas que son filtradas y también tienen la capacidad de llevar a cabo endocitosis de macromoléculas. Estas células tubulares en situación basal no expresan en su superficie el MHC de clase II, pero pueden inducirlo fácilmente en respuesta a un estímulo antigénico o una lesión⁷²⁻⁷³. Al igual que las células dendríticas, las células del epitelio tubular cuando se activan también pueden propagar una lesión mediante la emisión de moléculas pro-inflamatorias tales como citoquinas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y quimoquinas⁷⁴⁻⁷⁶. Por tanto las células epiteliales tubulares no solo son la diana de lesión en la NIAF, además son capaces de orquestrar la afluencia de células inflamatorias y la activación de células T.

Las células presentadoras de antígeno en este proceso lesivo presentan el antígeno nefritogénico a las células T helper para activar la respuesta inmune que en última instancia conduce al daño renal. El intersticio del tejido renal sano contiene varios tipos de células T que pueden ser activadas localmente (CD4+, CD8+, CD4- CD8-, natural killer y T reguladoras)⁷⁷. Además, las células dendríticas activadas que se encuentran en el riñón migran a los ganglios linfáticos regionales y activan células T vírgenes que cuando se activan viajan de nuevo hacia la fuente antigénica en el riñón y amplifican la lesión renal⁶⁸. Señales inmunológicas adicionales proporcionadas por las células presentadoras de antígeno influyen en el tipo de respuesta que va a desarrollar las células T. Así una coestimulación positiva a través de CD28 en las células y CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno promueve una amplificación de respuesta con producción de citoquinas y estimulación de células T⁷⁸.

Fase de respuesta inmune

El hecho que sólo una minoría de pacientes tratados con un fármaco desarrolle una NIAF en particular, indica que la expresión de antígenos nefritogénicos en el intersticio y túbulo renal es probable que sea contrarrestada por complejos mecanismos de protección específica que involucran principalmente a la célula T supresora y la regulación a la baja de la expresión del MHC

de clase II^{48,61}, siendo esto último necesario para la activación de la célula T. El equilibrio entre estas acciones concurrentes que derivan de la respuesta inmune patológica frente a los procesos de protección inmunomoduladores en última instancia determina la naturaleza y el grado de los resultados destructivos provocados por la activación del antígeno nefritogénico

Fase efectora

Dos estudios experimentales y la evidencia acumulada en los seres humanos indican que la inmunidad mediada por células juega el mayor rol patogénico en la lesión aguda intersticial^{9,48}. El antígeno diana o una reacción cruzada con él es presentado a las células T. Las células T-helper activadas inducen la diferenciación de otras células T efectoras, tales como las mediadoras de hipersensibilidad de tipo retardado y citotoxicidad.

Hay trabajos que han identificado células T fármaco específico en sangre periférica de pacientes con biopsia de NIAF, linfocitos T del mismo linaje que los que invaden el intersticio, demostrado por análisis inmunohistoquímico⁶². Las células T que van a provocar el daño tubulointersticial pueden ser activadas localmente en el riñón por las células presentadoras de antígeno residentes o migrar desde los ganglios linfáticos vecinos como se ha explicado anteriormente, para provocar una reacción en cascada inflamatoria marcada por una liberación de citoquinas y con la consiguiente daño túbulo intersticial. El patrón característico de la lesión manifestada en cada órgano depende del tipo específico de células T activada y la naturaleza de las citoquinas liberadas^{62-63,79-80}. Las reacciones de hipersensibilidad retardada inducidas por fármacos se han clasificado recientemente en 4 subclases basadas en el patrón de lesión inflamatoria mediada por la inmunidad celular^{63,79}. Aunque estas lesiones fueron descritas originalmente en relación con las manifestaciones de la piel, dado el carácter sistémico de lesión inducida por fármacos, probablemente esta clasificación se puede ampliar a otros órganos como el riñón⁶² (**Tabla 2**). Una reacción tipo IVb mediada por linfocitos T-helper-2 con la subsiguiente producción de interleucina-5 y eosinofilia se ha descrito comúnmente en la clásica de NIAF, pero los cuatro tipos de reacción han sido reportados en la literatura⁶². Como ejemplo, las células inflamatorias pre-

dominantes en la NIAF por omeprazol son linfocitos T de linaje helper 1 y helper 17 y además hay ausencia de un infiltrado sustancial de eosinófilos, lo que sugiere que este tipo de reacción inflamatoria mediada por células no es provocada por una respuesta de linfocitos T helper-2⁸⁰. Además como se describió anteriormente las células tubulares renales, cuando se lesionan o activan pueden producir citoquinas pro-inflamatorias, de este modo actúa siendo un objetivo y un efector de la propia lesión intersticial.

Independientemente del tipo de células T y la lesión inmune que provocan en cuestión, la vía final común de la NIAF es la inflamación intersticial aguda y la lesión tubular producida por la infiltración de células inflamatorias tales como los linfocitos, neutrófilos, macrófagos, mastocitos, eosinófilos, que producen ya sea directamente o mediante la síntesis de citoquinas la lesión tubulointersticial (**Figura 4**)

Los depósitos de complejos inmunes son relativamente poco frecuentes en la NIAF, pero se han reportados casos con fármacos tales como la metilicina, rifampicina, alopurinol y fenitoina^{8, 53, 81-82}. Las biopsias de estos casos han mostrado un depósito lineal o granular de Ig G y C3 como anticuerpos frente a un antígeno de la MBT. Los anticuerpos se forman contra una proteína de la MBT posiblemente debido a un complejo proteína-fármaco que actúa como hapteno que es capaz de activar la autoinmunidad. Por ejemplo la metilicina es secretada en grandes cantidades por las células epiteliales tubulares, por tanto la exposición de las proteínas de la MBT a la alta concentración de este fármaco es propicia para la formación de estos conjugados en forma de proteína-fármaco⁵³. Los anticuerpos que se encuentran en el intersticio probablemente forman complejos con la combinación proteína-fármaco in situ en lugar de dar lugar al depósito de inmunocomplejos preformados antígeno-anticuerpo circulantes. Estos inmunocomplejos si estuvieran en la circulación es probable que se depositaran en el glomérulo y provocaran una lesión a dicho nivel, que rara vez ocurre en los casos de NIAF. Los complejos antígeno-anticuerpo una vez formados pueden activar el complemento que a su vez provoca una poderosa activación de la quimiotaxis dando lugar a una lesión tubular por efectos citotóxicos directos⁸³ o una citotoxicidad mediada por células y dependiente de la inmunidad humoral⁸⁴.

Los infiltrados celulares inflamatorios que caracterizan a la NIA, están compuestos principalmente por linfocitos T y macrófagos, que son una poderosa fuente de citoquinas que aumentan la producción de la matriz extracelular y el número de fibroblastos intersticiales, e inducen un proceso de amplificación con el reclutamiento de más células inflamatorias y eosinófilos en el intersticio^{9, 48}. Particularmente es decisiva para el resultado final de la función renal la rápida transformación de estas lesiones inflamatorias celulares agudas en la fibrogénesis destructiva, un proceso que puede ser detectada tan solo 7 días después del inicio de la de inflamación intersticial⁵⁴. La fibrosis intersticial se caracteriza por la pérdida de túbulos renales y la acumulación de fibroblastos (con capacidad de convertirse en fenotipo de miofibroblasto, que expresa músculo liso) y proteínas de matriz extracelular (colágenos, fibronectina, y laminina)^{42, 44}. Hay una síntesis activa de un número de citoquinas y factores de crecimiento profibróticos por las células inflamatorias que tienen un papel crucial en la progresión de la fibrosis intersticial, tales como el factor de crecimiento de transformación β / señalización Smad, el factor de crecimiento derivado de plaquetas-BB, la endotelina-1, el factor de crecimiento epidérmico, y el factor 2 de crecimiento de fibroblastos. Estos mediadores son también un importante estímulo para la transición local epitelial-mesenquimal o endotelio-mesenquimal donde la célula epitelial y endotelial pueden adquirir un fenotipo y la función de fibroblastos, que tienen un papel crucial en la fibrosis túbulo intersticial^{54, 85, 86}. La infiltración de mastocitos, la hipoxia crónica, la síntesis de especies reactivas de oxígeno y la angiotensina II son algunos de otros estímulos pro-fibróticos que juegan un papel importante en este proceso^{87, 88}. Clínicamente el grado de lesión crónica en el compartimento túbulo intersticial es un factor determinante y el mejor marcador de la función renal residual y del desarrollo de ERC^{89, 90}.

1.6.- Diagnóstico diferencial

La ausencia de manifestaciones de hipersensibilidad y un sedimento urinario normal son características importantes para distinguir una NTA de una NIAF, pero como hemos referido anteriormente hoy en día un número importante de NIA tiene una presentación oligosintomática con muy baja expresividad clínica. La sospecha clínica de NIAF en pacientes con FRA generalmen-

te se basa en la presencia de síntomas generales (malestar general, anorexia, artralgias), manifestaciones de hipersensibilidad (fiebre baja, erupción cutánea, eosinofilia) y los resultados de análisis de orina típicos de NIA⁹¹⁻⁹²: microhematuria (raramente macroscópicas o acompañados por cilindros de eritrocitos), proteinuria leve (aunque algunos pacientes con NIA relacionadas con AINES pueden presentar completo síndrome nefrótico) y leucocituria. La piuria estéril y moldes de leucocitos se han señalado como pistas importantes para el diagnóstico de la NIA en pacientes con FRA^{91,92}, pero, al final, la biopsia renal sigue siendo necesaria para confirmar el diagnóstico de NIA. Aunque la mayoría de NIA son inducidas por fármacos, lo que debería siempre tenerse en cuenta, la NIA también puede ser causada por infecciones, enfermedades sistémicas y las formas idiopáticas⁹². Un diagnóstico diferencial rápido es obligatorio con el fin de prescribir el tratamiento más adecuado. La siguiente clasificación resume los hallazgos clínicos e histológicos que podrían ayudar en el diagnóstico diferencial de las NIA.

1.6.1.- NIA autoinmunes

Sarcoidosis

La NIA es una manifestación reconocida de la sarcoidosis^{93,94}. El hallazgo de granulomas no caseificantes, además de los característicos infiltrados intersticiales inflamatorios, es habitual de la enfermedad. La NIA puede ser la primera manifestación de sarcoidosis y, en estos casos, la presencia de afectación pulmonar (adenopatías hiliares, infiltrados pulmonares), hipercalcemia o los niveles séricos elevados de la enzima de conversión de angiotensina son pistas útiles para un diagnóstico rápido y correcto. La mayoría de los pacientes presentan una mejoría rápida con esteroides, por lo general se administra en una dosis de 0.5-1 mg / kg / día y disminución progresiva cada en 3-4 semanas. Sin embargo, las recaídas son comunes y algunos pacientes necesitan un tratamiento prolongado con corticoides. En tales casos, la azatioprina y micofenolato mofetil pueden ser opciones de ahorro de corticosteroides útiles⁹⁵. En, pacientes cortico-dependientes o cortico-resistente en los cuales los corticosteroides están contraindicados, fármacos como los anti-TNF, infliximab o adalimumab, pueden ser útil⁹⁵.

Nefritis tubulointersticial con uveítis

El síndrome de TINU se caracteriza por NIA con uveítis anterior, que suele ser bilateral⁹⁶. Desde la primera descripción en 1975, más de 200 casos se han descrito en la literatura. Por lo general la NIA precede a la uveítis, pero algunos pacientes presentan uveítis y NIA simultáneamente y en pocos casos la uveítis puede preceder a la lesión renal. En la mayoría de las veces se prescriben los esteroides y los pacientes recuperan la función renal, aunque hay que considerar que pueden producirse recaídas. Recientemente se ha postulado el papel patogénico de los anticuerpos contra la proteína C-reactiva modificada como responsable de esta entidad ⁹⁷.

Enfermedad relacionada con IgG4

La enfermedad relacionada con IgG4 ^{98, 100} es un trastorno sistémico caracterizado por la aparición de infiltrados celulares ricos en células plasmáticas positivas para IgG4 en múltiples órganos. La participación del riñón se describió por primera vez en 2004 con hallazgos de un infiltrado linfoplasmacítico denso con un predominio de células plasmáticas IgG4-positiva. Un hallazgo típico es la presencia de un patrón de infiltración en verticilo y fibrosis intersticial irregular ⁹⁹. En esta entidad se encuentran con frecuencia los niveles séricos elevados de IgG total, IgG4 e IgE, así como hipocomplementemia. Radiológicamente a nivel renal pueden encontrarse lesiones de baja densidad, nódulos corticales o un patrón difuso irregular, a veces imitando tumores malignos. Las manifestaciones de la participación extrarrenal son comunes y se pueden encontrar pancreatitis autoinmune, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad intersticial pulmonar, linfadenopatía y colangitis esclerosante ⁹⁸⁻¹⁰⁰. Estas últimas manifestaciones sistémicas de aparición simultánea pueden ser pistas importantes para un correcto diagnóstico en pacientes con NIA de etiología aparentemente desconocida. Los esteroides son generalmente la primera línea de tratamiento con una respuesta satisfactoria en la mayoría de los pacientes, con la excepción de los casos con grados avanzados de fibrosis intersticial. Las recaídas son frecuentes y en ellas se ha utilizado micofenolato mofetilo, azatioprina y metotrexate como

agentes ahorradores de esteroides. El Rituximab ha sido útil en algunos pacientes refractarios a otros tratamientos ⁹⁸⁻¹⁰⁰.

El síndrome DRESS

La reacción a un fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción de hipersensibilidad inducida por drogas poco frecuente que se manifiesta con erupción cutánea eritematosa difusa y grave que puede progresar a una dermatitis exfoliativa morbiliforme, acompañada de fiebre, eosinofilia, linfocitosis atípica y afectación de varios órganos (pulmón, hígado, corazón, riñón) ¹⁰¹⁻¹⁰². Determinados fármacos como el alopurinol o los antiepilépticos se han visto implicados con frecuencia en esta entidad. Un largo período de latencia (3-8 semanas) entre la exposición al fármaco y la aparición de los síntomas del síndrome de DRESS diferencia este cuadro sistémico de otros síndromes de hipersensibilidad inducida por fármacos. La afectación renal se produce en el 10-30% de los pacientes, la mayoría de ellos relacionados con el alopurinol ¹⁰³. La retirada rápida del fármaco, medidas de apoyo y el inicio de tratamiento con esteroides inducen una recuperación de la función renal y resolución de los síntomas en la mayoría de los casos, aunque esta entidad puede ser una enfermedad mortal en algunos pacientes con severa afectación cutánea. Se ha descrito que puede producirse recaída de la NIA después de la interrupción de los esteroides sin re exposición al fármaco responsable ¹⁰¹⁻¹⁰³.

NIA por anticuerpos anti-MBT

Se han identificado anticuerpos cuyo objetivo son antígenos endógenos a nivel de la MBT concretamente una glicoproteína de la MBT (antígeno TIN), que se encuentra sobre todo a nivel del túbulo proximal pero también a nivel de la capsula de Bowman y túbulo distal y cuya composición molecular ha sido clonada y secuenciada ¹⁰⁴. Los estímulos implicados en la aparición de estos anticuerpos, que son el mecanismo patogénico de la mayoría de las NIA idiopáticas, siguen sin conocerse y en ocasiones esta entidad se asocia con una glomerulonefritis membranosa ¹⁰⁵. Los esteroides son generalmente la primera línea de tratamiento con una respuesta satisfactoria en la mayoría de los pacientes.

Otras enfermedades sistémicas autoinmunes que causan NIA

Aunque raramente la NIA puede ser una manifestación clínica de enfermedades sistémicas tales como lupus eritematoso sistémico y vasculitis.

La nefritis tubulointersticial crónica es la afectación renal más común en el síndrome de Sjögren pero en algunos pacientes la infiltración intersticial linfoplasmocitaria típica que caracteriza a esta enfermedad se desarrolla repentinamente, provocando un FRA que cumple criterios NIA ¹⁰⁶. Las características afectación ocular y salival (que debe ser cuidadosamente diferenciada de la enfermedad relacionada con IgG4) y los anticuerpos anti-SSA y anti-SSB conducen hacia el diagnóstico correcto.

1.6.2.- Enfermedades sistémicas con afectación renal y eosinofilia

Enfermedad renal ateroembólica (ERAE)

Es una enfermedad sistémica causada por la suelta de cristales de colesterol desde las placas arterioscleróticas ulceradas de la aorta a múltiples órganos donde obstruyen pequeñas arteriolas. Clínicamente se caracteriza por la presencia de insuficiencia renal aguda o subaguda, eosinofilia periférica y aparición de lesiones cutáneas, síntomas que pueden simular una NIAF. Esta entidad debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de la NIAF, particularmente en el anciano con comorbilidad cardiovascular y una aterosclerosis grave ¹⁰⁷. La ERAE tiene un pobre pronóstico renal y una elevada mortalidad. A diferencia que en la NIAF actualmente no existe ningún tratamiento efectivo para esta enfermedad y los esteroides no han demostrado ningún beneficio, su uso incluso puede empeorar la evolución renal y la supervivencia del paciente ¹⁰⁸.

1.7.- Evolución histórica

1.7.1.- Incidencia

La IRA es un problema cada vez mayor a nivel mundial con enormes y contraproducentes consecuencias económicas y médicas ¹⁰⁹. Mientras la IRA pre-renal y NTA son entidades bien

conocidas y donde se establece un diagnóstico rápido, otras causas frecuentes de FRA como la NIA requieren un mayor índice de sospecha.

La verdadera incidencia de NIA es difícil de evaluar, ya que los estudios publicados se basan en el análisis retrospectivo de los registros de biopsia renal. Tal estimación resulta difícil debido a las diferentes políticas de biopsia renal en los pacientes con IRA y la renuencia habitual para realizar una biopsia renal en personas mayores o pacientes frágiles en los que se sospecha una NIAF. Como se muestra en la **Tabla 3**, la prevalencia de la NIA confirmada por biopsia parece ser similares en todo el mundo, oscilando entre 0,5 y 2.6% de todas las biopsias renales ^{7, 6, 11,18, 91-92,110-128}. Sin embargo algunos análisis de registro retrospectivos han encontrado y comunicado que la NIA representa el 5-18% de las biopsias renales realizadas en el marco clínico de la IRA ^{3-4, 11, 18-19, 91-92, 112-113, 117, 119, 125,127-129}, con una tendencia a aumentar en los últimos años. Este aumento está aparentemente relacionado con el uso generalizado de antibióticos y AINE en la mayoría de los países. La evaluación y el análisis de las diferentes etiologías en la NIA son aún más difíciles debido a la escasez de estudios en muchas partes del mundo. Los datos disponibles, sin embargo, sugieren que, mientras que NIAF representa aproximadamente dos tercios de los casos en muchos países, La NIA de origen infeccioso es una importante causa de NIA en los países menos desarrollados (**Tabla 3**).

En los últimos años han sido reportados importantes cambios epidemiológicos en incidencia en la NIAF sobre todo en determinados subgrupos de población

Aumento de la incidencia de NIA en los pacientes de edad avanzada.

El Registro Español de glomerulonefritis ¹⁸ analizó un gran número de biopsias de riñones nativos (17680) obtenidas en el período de tiempo entre 1994-2009. En este análisis se encontró un aumento en la prevalencia de la NIA desde el 3,6 % en los primeros 4 años al 10,5 % en los últimos 4 años. Cabe destacar que el incremento fue particularmente notable entre los pacientes > 65 años desde el 1.6 al 12,3%. Un aumento similar en la prevalencia de NIA en los pacientes de edad avanzada, en particular en la NIA relacionada con fármacos se había señalado anterior-

mente en otros estudios ^{3,91,129}. Un reciente estudio de la Clínica Mayo ³⁸ analizó las causas y características clínicas de las NIA diagnosticadas en 45 pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y en 88 adultos jóvenes (18 a 64 años de edad). Los pacientes ancianos tenían significativamente más NIA inducida por fármacos que los pacientes más jóvenes (87 % vs 64%), los antibióticos y los IBP fueron los fármacos que más frecuentemente causaron la lesión renal. En comparación con los pacientes más jóvenes, los ancianos tenían un mayor grado de insuficiencia renal, con una Crs máxima más alta y mayor necesidad de diálisis.

Tomados en conjunto, estos estudios retrospectivos sugieren que las personas de edad avanzada pueden presentar una mayor susceptibilidad a la NIAF y que los riñones envejecidos podrían ser más vulnerables a los efectos nocivos de la inflamación intersticial que caracteriza a la NIA. Aunque se necesitan estudios prospectivos para realizar esta confirmación, este aumento de la prevalencia de NIA entre pacientes de edad avanzada plantea una serie de preguntas clínicas importantes. ¿Se trata de una mayor vulnerabilidad y sensibilidad de los riñones envejecidos al insulto producido por diferentes fármacos y/o al mayor e incontrolado consumo de medicamentos por parte de la población anciana y/o a que se realizan con mayor frecuencia biopsias renales en pacientes de edad avanzada que en décadas anteriores, con el resultado de que su prevalencia en años previos podría estar subestimada?

La polimedicación administrada de forma crónica es común entre las personas de edad avanzada incluyendo la toma de IBP y AINE, y este hecho, junto con el deterioro cognitivo frecuente que acompaña envejecimiento, hace problemático una identificación precisa del fármaco responsable de la lesión renal en muchos pacientes de edad avanzada. Las biopsias renales en la práctica clínica habitual y en general, se consideran un procedimiento demasiado agresivo en los pacientes débiles de edad avanzada que en muchas ocasiones se encuentran antiagregados o anticoagulados, tratamiento que complican la realización de la biopsia. De esta manera los enfoques de tratamiento empíricos (retirada de fármacos y corticoesteroides) son las acciones terapéuticas más comunes que se llevan a cabo. Hay que considerar que las personas de edad avanzada son muy propensas a los efectos secundarios graves derivados del tratamiento con

corticoides por lo que siempre hay que valorar cuidadosamente todo tratamiento empírico. Por otra parte hay que tener en cuenta que los riñones envejecidos podrían ser más sensibles al desarrollo de ERC cuando el diagnóstico y el tratamiento de NIAF se retrasa.

1.7.2.- Presentación clínica

La primera publicación de NIAF la realizó Baldwin et al ²⁶, que describió una serie de siete pacientes de NIA provocadas por penicilina. Desde entonces, un gran número de NIAF han sido reportadas, y la mayoría de ellas se debieron a antibióticos y AINE. La NIAF ha experimentado en los últimos años cambios significativos y relevantes en su presentación clínica. La presentación clásica principalmente en la NIA inducida por antibióticos que va acompañada por evidentes manifestaciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, eosinofilia, fiebre y astenia) y que tienen un papel importante para orientar el diagnóstico clínico, se ha sustituido en gran medida por las presentaciones con pobre expresividad clínica que requieren un alto índice de sospecha. La justificación que puede explicar esta mudanza en los signos y síntomas clínicos puede tener base en los cambios de prescripción en los últimos años, siendo los AINE y los IBP los fármacos más recetados. Estudios recientes epidemiológicos han proporcionado datos convincentes que apoyan el importante papel de los IBP como agente causal de NIAF y sugieren que numéricamente podrían ser la primera causa ³⁸⁻⁴¹. Clínicamente estos fármacos no suele asociarse con tríada clásica de fiebre, erupción cutánea y eosinofilia que ha sido encontrada en menos de 10 % de los pacientes ³⁷.

Nuevos estudios han determinado biomarcadores en orina específicos del daño tubulointestinal como la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (ngal o lipocalina 2) y la molécula de lesión renal- 1 (KIM-1) que han ganado cada vez más interés por su posible papel fisiopatológico en la modulación de daño tubular y reparación del mismo, convirtiéndose así en objetivos de diferentes tratamientos teniendo un impacto pronóstico y terapéutico ^{130,131}. Sin embargo, se necesitan y son requeridas más investigaciones antes que su determinación se traduzca en la práctica clínica.

1.7.3.- Tratamiento

Los mecanismos inmunológicos que subyacen en la NIAF aconsejan el uso de corticoides como una opción eficaz de tratamiento, sin embargo, los datos reales apoyando su eficacia son controvertidos. El pilar del tratamiento en la NIAF es la interrupción del agente agresor, cuya identificación puede ser una tarea difícil en pacientes que reciben múltiples medicamentos. En general, el tiempo de exposición al fármaco, así como las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio apuntan en muchas ocasiones al agente agresor. De esta manera la presencia de clínica de hipersensibilidad puede incriminar a fármacos como los antibióticos β -lactámicos o sulfamidas. Mientras que la mayoría de los pacientes recuperan completamente la función renal con el diagnóstico precoz y la interrupción rápida del fármaco responsable, numerosos pacientes solo tienen una recuperación parcial y quedan con cierto grado de insuficiencia renal. La probabilidad de recuperación de la función renal depende principalmente de la duración de la lesión renal antes de establecer el diagnóstico e idealmente este período debe ser menor de 2 semanas ²³. En general un porcentaje significativo de pacientes, aproximadamente más de un tercio, se quedan con algún grado de IRC ⁵. La NIAF está causada por una lesión inflamatoria provocada por una reacción de hipersensibilidad, y basándonos en su patogenia quizás se puede considerar el uso de agentes inmunosupresores tales como los esteroides. Un ejemplo del uso con éxito de los esteroides lo podemos ver en el rechazo agudo mediado por células en el trasplante renal. Los corticoides a altas dosis retiran y limpian el infiltrado inflamatorio de células T y mejoran la función renal y el retraso en su inicio empobrece el pronóstico. Sin embargo, en el caso de la NIAF el uso de tratamiento con esteroides no está tan claro. Es importante destacar que no hay estudios prospectivos, controlados y aleatorizados disponibles para verificar la eficacia de los esteroides en los pacientes con NIAF. Existen comunicaciones anecdóticas y de pequeñas series de casos que sugieren que la terapia con corticoides es beneficiosa en algunos pacientes. Un estudio con un pequeño número de pacientes describe una recuperación más rápida de la función renal en 7 pacientes que fueron tratados con esteroides, y todos ellos regresaron a su función renal basal después de un tiempo medio de 9.3 días mientras que los dos pacien-

tes que no recibieron tratamiento tardaron 54 días en recuperarse ¹³². Un estudio retrospectivo de 20 pacientes con NIAF señaló que 7 pacientes que fueron tratados con esteroides tuvieron mejor evolución y mejores resultados en la función renal que los 13 pacientes que siguieron un tratamiento conservador ¹³³. En otro estudio de 27 pacientes diagnosticados de NIAF, 17 recuperaron su función renal basal solo llevando a cabo la interrupción del fármaco ⁶. Cuando a lo largo de la evolución los 10 pacientes restantes no respondieron a medidas conservadoras, se administró tratamiento con esteroides y la función renal mejoro en todos ellas, y 6 pacientes recuperaron su función renal basal. En contraste con estos informes, una revisión realizada con siete estudios retrospectivos no aleatorizados (N=100) no encontró un claro beneficio del tratamiento con esteroides en pacientes con NIA ⁸. En esta compilación de estudios, el 58% de los 52 pacientes tratados con esteroides recuperó la función renal a sus cifras basales con una Crs < 1.3 mg/dl y el 17 % desarrollaron una ERC definida por una Crs > 2.3 mg/dl. En los pacientes tratados de forma conservadora, el 52 % de los pacientes recuperaron su función renal y el 19 % desarrollaron una ERC. Sin embargo, vale la pena señalar que los pacientes tratados con esteroides en esta revisión tenían un FRA más severo en el momento de la terapia con una Crs media de 9.3 mg / dl frente a 6.5 mg / dl en el grupo de tratamiento conservador.

Varios estudios retrospectivos posteriores también han examinado la utilidad de los esteroides en la NIAF, pero de nuevo estos análisis han llegado a resultados discordantes. A continuación se revisan estos trabajos por orden cronológico desde el más antiguo al más reciente según fecha de publicación.

En 2004, Clarkson y col. realizaron un estudio retrospectivo de 60 pacientes con una NIA probada por biopsia para definir la influencia de los esteroides sobre esta enfermedad. El 92 % de los pacientes tenían una NIAF y los AINE fueron la etiología más común representando el 44 % de los casos. Estaban disponibles los datos de seguimiento en 42 pacientes. De ellos, 25 pacientes (60%) recibieron tratamiento con esteroides, mientras que el 17 restantes (40%) recibieron sólo tratamiento de apoyo. No se observó diferencia en los niveles de creatinina sérica entre los dos grupos después de 1, 6, y 12 meses después de la NIA, teniendo en cuenta que una pro-

porción significativa de pacientes en ambos grupos mostró alteraciones renales crónicas al final del seguimiento. Un aspecto importante del estudio de Clarkson que se debe tener en cuenta en la interpretación de sus resultados es el considerable retraso entre el inicio de los síntomas de la NIA y la realización de biopsia renal (mediana de tiempo 3 semanas) y el tratamiento con esteroides siempre se iniciaron después de biopsia renal.

En 2012, Raza y col. llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 49 pacientes con NIA diagnosticada mediante biopsia, de las cuales el 67 % se asociaron a una lesión alérgica farmacológica, los antibióticos fueron la primera causa y los IBP fueron el segundo fármaco mayoritariamente implicado ¹²⁶. Todos los pacientes desarrollaron un FRA y 37 pacientes recibieron esteroides durante un tiempo medio de 5 meses, mientras que 12 pacientes no recibieron ninguna terapia. El régimen de esteroides utilizado no se describió en el trabajo. En cuanto al inicio del tratamiento con esteroides el tiempo medio desde el ingreso hasta la realización de la biopsia renal fue de 2.9 días (r 0-28), por lo tanto, la mayoría de los pacientes recibieron los esteroides bastante temprano. Los autores no observaron ninguna diferencia en los resultados en función del tiempo de inicio de los esteroides. La Crs máxima en el grupo tratado era 6.5 mg/dl y 5.6 mg / dl en el grupo de control. En un período de seguimiento medio de 19 meses, no se hallaron diferencias estadísticas en la evolución en la entre grupo tratado y no tratado (Crs final 2.7 vs 3 mg/dl). En el grupo control hubo un mayor porcentaje de pacientes que requirieron diálisis (42% frente a 16% en el grupo que recibió esteroides, P=0.066).

Más recientemente, en 2014, Muriithi y col. han publicado su experiencia de 133 casos de NIA demostrada por biopsia, de los cuales 95 (70 %) fueron NIAF ¹²⁸. Todos estos pacientes fueron sometidos a una biopsia renal por un FRA con una Crs media de 3.8 mg / dl. Como en todos los estudios examinados el uso e inicio de esteroides se basó en el juicio y decisión clínica de cada investigador. Ochenta y tres pacientes fueron tratados con corticoides, no se especificó ningún régimen, durante un periodo de tiempo relativamente corto, con un tiempo medio de 5 semanas, mientras que 12 pacientes fueron manejados de manera conservadora. La Crs máxima media en el grupo de tratamiento con esteroides fue de 4.5 mg/dl y 3 mg/dl en el grupo control. El segui-

miento medio fue de 6 meses y los autores no encontraron diferencias en la Crs entre los grupos (1.4 vs 1.5 mg/dl) y 6 pacientes tratados con esteroides requirieron hemodiálisis. El análisis del grupo de pacientes que recibieron esteroides reveló que un intervalo más corto entre la retirada del fármaco y la administración del tratamiento (8 vs 11 vs 35 días) se asoció con el grado de recuperación de función renal. .

Revisados todos los datos de los 3 estudios retrospectivos con un mayor número de casos publicados desde el año 2004 se puede intentar dar una explicación de estos resultados contradictorios. En los estudios que no muestran ningún beneficio de los pacientes tratados con esteroides, la lesión renal era más grave con una Crs máxima media más elevada en el momento de la biopsia y el inicio del tratamiento. Además, los esteroides parecen que se administran más tarde en el curso de la enfermedad en comparación con los estudios favorables al tratamiento.

Dada la falta de estudios controlados aleatorizados y prospectivos y los datos discordantes de estudios retrospectivos, no está claro el beneficio de los esteroides en el tratamiento de la NIAF y el mejor enfoque terapéutico sigue siendo difícil de alcanzar. Se puede argumentar que en general los datos publicados apoyan el uso de esteroides que cuando se emplean en ciertos casos son potencialmente beneficiosos. Los efectos positivos dan lugar a una recuperación más rápida y completa de la función renal y un menor desarrollo de ERC y menor necesidad de terapias de diálisis crónica.

Ocasionalmente, los pacientes NIAF que habían mostrado una respuesta positiva a los esteroides, presentan una recaída coincidiendo con la interrupción del tratamiento. La posibilidad de que una NIAF pueda evolucionar hacia una corticodependencia y recurrir sin relación con el fármaco que precipitó inicialmente la lesión ha sido claramente documentado en el síndrome de DRESS. La expansión de Linfocitos T activados en sangre y la presencia de Linfocitos CD8 atípicos se ha demostrado que pueden persistir durante meses después de la agresión al fármaco y la interrupción del tratamiento ¹³⁴. La NIAF corticodependiente plantea un desafío terapéutico importante, debido a los efectos secundarios graves relacionados con el tratamiento sostenido

con esteroides. Basado en el mecanismo inmunológico de la NIAF otros fármacos inmunosupresores como el micofenolato mofetilo ha sido utilizado habitualmente con éxito como un agente ahorrador de corticosteroides manteniendo la remisión estable por periodos de tiempo prolongados ¹³⁵.

1.7.4.- Factores pronósticos de supervivencia renal.

La evaluación y el análisis de factores pronósticos asociados a la supervivencia renal pueden proporcionar una información muy útil para tomar decisiones terapéuticas y valorar el uso de tratamiento inmunosupresor. El aumento de edad y la persistencia de insuficiencia renal más de 3 semanas, no así la severidad del FRA, son factores asociados a una peor evolución a largo plazo ^{5,8,14}. En el análisis de las lesiones histológicas la extensión de la inflamación intersticial y la presencia de tubulitis no han demostrado que tengan un impacto en la evolución de la función renal ^{8,14}. En cuanto a la aparición de granulomas en el intersticio hay resultados contradictorios entre estudios que no encuentran una relación con la evolución renal ^{8,14} y estudios que observan una asociación con un peor pronóstico ³⁸. La extensión y gravedad de la fibrosis intersticial es probablemente el mejor indicador histopatológico de un pobre pronóstico ³⁸. Buysen y col. demostraron que en los pacientes con NIAF la severidad de la fibrosis intersticial tenía una OR de 14.5 (95% IC 3.4 a 61) para una recuperación incompleta de la función renal ⁶. Los esteroides son generalmente beneficiosos en la NIAF a menos que la insuficiencia renal esté asentada sobre una base histológica de fibrosis intersticial, lesión estructural y funcional irreversible y una de las principales causas de ERC.

2.- JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL TRABAJO.

De lo expuesto en esta revisión pormenorizada de la experiencia clínica nacional e internacional en la NIAF pueden extraerse las siguientes conclusiones

1.- La NIAF representa un elevado porcentaje de FRA en la práctica clínica. Desde la primera descripción de una serie de 7 casos publicada por Baldwin en 1968 esta entidad ha experimentado modificaciones epidemiológicas significativas. La NIAF es una causa frecuente de lesión renal aguda y constituyen entre el 15-27% de las biopsias renales realizadas por FRA. Su incidencia parece incrementarse en las últimas décadas en los registros españoles e internacionales más recientes, especialmente en el subgrupo de población mayor. A esto hay que añadir que muchos de los casos con NIAF no son biopsiados y el diagnóstico se establece por los elementos clínicos y por el antecedente de la administración de un fármaco nuevo.

2.- La NIAF ha experimentado modificaciones clínicas relevantes en los últimos años. La presentación clásica, principalmente en la NIA inducida por antibióticos que va acompañada por evidentes manifestaciones de hipersensibilidad (erupción cutánea, artralgias, eosinofilia periférica y fiebre) y que tienen un papel importante para orientar el diagnóstico clínico, ha sido sustituida en gran medida por las presentaciones oligosintomáticas que requieren un alto índice de sospecha. Esta presentación con pobre expresión clínica es cada vez más frecuente dado el consumo con asiduidad de AINE e IBP, fármacos responsables en una gran mayoría de casos de NIA por medicamentos. Por todo ello no es en absoluto excepcional el encontrar claros indicios de NIAF no diagnosticada (por ejemplo, deterioro agudo de función renal de causa no aclarada tras recibir un ciclo de AINE) en pacientes que son remitidos a la consulta para estudio de IRC.

3.- En la NIAF la etiopatogenia de la lesión histológica es bien conocida y está producida por un mecanismo de hipersensibilidad al fármaco que estimula una respuesta inflamatoria mediada por células. En las últimas décadas se ha profundizado más en el tipo específico de célula (linfocito T) que es estimulada ya que eso puede diferenciar el tipo de infiltrado que invade el intersticio y túbulo renal y la naturaleza de las citoquinas liberadas. A modo de ejemplo los

fármacos como los IBP que activan linfocitos T helper 1, en lugar de los linfocitos T helper 2 como es habitual en este tipo de reacciones, se manifiestan con un infiltrado con escasos eosinófilos.

4.- En tanto que el concepto de la patogenia en la NIAF está bien asentado, todavía existe polémica acerca del papel de los esteroides en el tratamiento. Mientras que algunos estudios han sugerido una influencia positiva de los esteroides, mostrando una recuperación más rápida y completa de la función renal en los pacientes tratados, otros estudios no han confirmado estos efectos favorables de los esteroides. La falta de datos sólidos acerca del manejo terapéutico de la NIAF depende de la pobreza de datos publicados hasta la actualidad: casos clínicos y series que incluían un escaso número de pacientes y de los estudios retrospectivos realizados con los inevitables sesgos de selección

5.- La mayoría de los pacientes diagnosticados de NIAF muestra una mejoría evidente de la función renal tras suspender el fármaco responsable. Sin embargo, tal mejoría suele interrumpirse en muchos casos antes de que el enfermo recupere su función renal basal completamente. De esta manera, un porcentaje considerable de fracasos renales agudos por NIAF evoluciona a situaciones de insuficiencia renal crónica de mayor o menor gravedad. En múltiples trabajos se ha intentado analizar los factores asociados a una ausencia de recuperación de la función renal en los pacientes con NIAF y existe unanimidad en que la presencia de fibrosis en el intersticio renal es un factor fundamental implicado en una evolución desfavorable. En este sentido existen cuestiones de las que disponemos de muy escasa información contrastada: ¿Qué ocurre y cómo evoluciona el infiltrado intersticial característico de las NIAF? ¿Cuánto tiempo tarda en resolverse? ¿Se resuelve restaurándose la primitiva integridad del parénquima o se transforma en zonas de fibrosis? ¿El infiltrado intersticial se puede resolver espontáneamente sin dejar secuelas crónicas tras la retirada del fármaco responsable? Son todas estas preguntas de considerable trascendencia clínica, pero sobre las que no se han realizado apenas estudios ya que son aspectos a los que se ha concedido muy poca importancia en la literatura.

6.- La base de la lesión renal en la NIAF subyace en una reacción alérgica por lo que parece razonable utilizar tratamiento con esteroides en los pacientes que no mejoran con rapidez tras la interrupción del agente agresor. Hasta la fecha no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos en pacientes afectados de esta complicación que demuestren la superioridad del tratamiento con esteroides frente al tratamiento conservador en la reducción del desarrollo de ERC.

Todas estas consideraciones han determinado los propósitos fundamentales de nuestro estudio.

- 1.- Definir la NIAF en su presentación clínica, etiología, y pronóstico a largo plazo.
- 2.-. Identificar los principales factores determinantes del pronóstico renal, no solo al diagnóstico sino fundamentalmente durante el seguimiento al haber sido estudiadas todas las variables hasta la fecha.
- 3.-. Existen datos contradictorios y discordantes del beneficio de los esteroides en el tratamiento de esta entidad y no está claro el mejor enfoque terapéutico. Hay muchas evidencias que sugieren que los esteroides tienen un efecto favorable en la recuperación de la función renal. Este trabajo analiza el beneficio del tratamiento esteroideo, valorando la recuperación completa de la función renal, el porcentaje de pacientes que quedan con ERC y la necesidad de diálisis crónica.
- 4.- Pese a que el diseño de nuestro estudio no es el apropiado para evaluar diferencias evolutivas según el tratamiento empleado (tratamiento conservador vs terapia esteroidea) por la falta de control sobre éste y por su carácter retrospectivo, el importante número de casos encontrados, el disponer en todos los casos de la información sobre la función renal basal, el conocer el momento exacto de la administración del tratamiento esteroideo y el largo periodo de seguimiento hacen que se puedan extraer importantes asociaciones clínicas. Todo ello nos ha estimulado a analizar el problema básico que es dar respuesta a si la intervención terapéutica ha influido de forma independiente en la evolución de la función renal.

5.- Este proyecto clínico surgió del esfuerzo colaborativo y enorme interés de varios servicios de nefrología de la comunidad de Madrid que conformaron el Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales. Espero que los resultados y conclusiones de este trabajo estimulen la curiosidad de otros investigadores españoles y que entre todos seamos capaces de difundir su conocimiento a otros profesionales sanitarios para establecer un diagnóstico precoz, continuar mejorando su pronóstico y dar solución a las preguntas aún sin respuesta.

3.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.- Población y periodo de estudio

Se realizó un análisis retrospectivo y multicéntrico de los pacientes con diagnóstico NIAF confirmada por biopsia en 10 hospitales de la Comunidad de Madrid en el periodo desde 1975-2006. La sospecha clínica de NIAF se basaba en la presencia de una lesión aguda con deterioro de función renal cronológicamente relacionada con un fármaco determinado y acompañado por algunos signos y síntomas característicos en las NIA por medicamentos: fiebre, rash maculopapular, artralgias, eosinofilia, proteinuria, y anomalías en el sedimento urinario (leucocituria estéril, hematuria). El diagnóstico de la NIAF fue confirmado por una biopsia renal en todos los pacientes incluidos en el estudio. El diagnóstico histológico de NIAF se estableció cuando existía presencia de una infiltración difusa de células inflamatorias en el compartimento intersticial con preservación de los glomérulos y vasos y acompañados con diferentes grados de edema intersticial, tubulitis y fibrosis. La población de células infiltrantes estaba compuesta fundamentalmente de linfocitos, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Los pacientes con datos clínicos o analíticos que sugerían la posibilidad de enfermedades sistémicas o infecciosas fueron excluidos del estudio. Tres pacientes con presencia de granulomas en el intersticio fueron descartados debido a la sospecha de sarcoidosis en dos casos y síndrome de Sjögren en uno. Los pacientes con presencia de obstrucción del tracto urinario o de otras anomalías anatómicas de la vía urinaria diagnosticadas por pruebas radiológicas también fueron suprimidos del análisis. En todos los pacientes, la presencia de infección del tracto urinario, incluyendo tuberculosis renal, fue descartada mediante la realización de cultivos de orina.

3.2.- Variables del estudio

Los datos epidemiológicos, clínicos y analíticos se tomaron del examen de las historias clínicas de los pacientes. Todos los pacientes habían sido ingresados en el hospital durante el episodio de NIAF y fueron dados de alta cuando la función renal comenzó a mejorar o estabilizar. Una vez identificado, el fármaco agresor responsable fue retirado en todos los pacientes. En los pacientes con NIA por antibióticos fue introducida otra terapia antibiótica si estaba indicado

después de la eliminación del fármaco responsable. La mayoría de los pacientes, pero no todos, fueron tratados con esteroides. El intervalo entre la retirada del fármaco responsable y el inicio del tratamiento con esteroides en los pacientes que fueron tratados fue muy variable. En todos los pacientes los esteroides se iniciaron después de la realización de la biopsia renal.

Después del alta, todos los pacientes fueron seguidos a intervalos de tiempo regulares (por lo general cada 2-3 semanas en las primeras visitas y, posteriormente, cada 6 meses una vez la Crs se mantuvo estable). Los datos clínicos y analíticos se recogieron de los registros médicos de las historias clínicas y las variables analizadas en este estudio fueron: edad, sexo, presión arterial (TA), hallazgos anormales en examen físico, y el tratamiento de referencia completo. En las variables analíticas se incluyeron un hemograma completo, perfil bioquímico rutinario, el examen del de sedimento de orina, cultivo de orina, y proteinuria de 24 horas. La evolución de estos parámetros analíticos durante el ingreso y ulteriormente durante el seguimiento en la consulta también fue registrada. La función renal se calculó por la fórmula MDRD-4 (Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal) ⁶⁹.

Todos los pacientes incluidos tenían al menos una determinación de Crs antes del episodio de NIAF, es decir en todos los pacientes se conocía su función renal basal. La última determinación de Crs, fue obtenida en 7.5 ± 4.6 (rango 0.5-16) meses antes de la aparición de la NIAF, y este valor fue considerado como Crs basal.

El tipo de fármaco responsable de NIAF, la duración del tratamiento, y el día de la retirada del fármaco se registraron cuidadosamente. En aquellos pacientes que recibieron tratamiento con esteroides, la dosis, el día de inicio y duración fueron también exhaustivamente registrados. El valor más alto de Crs se registró, así como la necesidad de diálisis aguda. Los intervalos entre la retirada del fármaco responsable de la NIAF y el inicio del tratamiento con esteroides y el intervalo entre la retirada del fármaco y la realización de la biopsia también fueron calculados en cada paciente. La Crs final se definió como el valor obtenido 6 meses tras la retirada del fármaco responsable.

3.3.- Objetivos del estudio

Los objetivos primarios fueron: 1) Analizar el porcentaje de pacientes que no recuperan la función renal basal después de una lesión renal aguda secundaria a una NIAF comprobada por biopsia. 2) Analizar la utilidad del tratamiento esteroideo no solo en función de si se administra o no, también analizando la variable “¿cuándo se administra?” desde la retirada del fármaco considerando así el matiz de inicio precoz o tardío del tratamiento. Como principal objetivo secundario se estableció detectar diferencias en la evolución renal en función de la presentación clínica, los datos analíticos, el agente causal o los elementos histológicos hallados en la biopsia.

3.4.- Definiciones

Una recuperación incompleta de función renal basal durante el seguimiento se definió por unos valores de Crs que superaran más de un 25 % respecto a los valores basales. Se consideró proteinuria a la detección de al menos 0.3 gr/día en el recuento urinario de 24 horas y proteinuria en rango nefrótico a una cuantificación de más de 3.5 gr al día. La microhematuria y leucocituria se definieron con la observación de al menos 5 hematíes o leucocitos por campo al microscopio óptico de gran aumento. La presencia de eosinofilia periférica fue dada con valores superiores a 500 eosinofilos/mm³. La oliguria fue definida como un volumen de diuresis inferior a 500 ml al día en el momento del diagnóstico de la lesión aguda.

Los pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo con el tratamiento con esteroides: Grupo 1, los pacientes que recibieron esteroides y el grupo 2, los pacientes que no fueron tratados con esteroides, solo tratamiento conservador. Además, el Grupo 1 de pacientes se dividieron en dos grupos, en función de si la recuperación de la función renal basal se había producido o no (Grupo 1a, pacientes con recuperación completa de la función renal y Grupo 1b, pacientes con incompleta recuperación de la función renal).

Para valorar si la NIAF causada por AINE podría tener una peor evolución y pronóstico y una pobre respuesta al tratamiento como sugerían algunos estudios se analizó de forma separada

la evolución de los pacientes con una NIA por AINE, con la misma distribución de subgrupos; Grupo 1a con una completa recuperación de función renal y grupo 1b que evoluciona a diferentes grados de insuficiencia renal.

En cuanto al tratamiento esteroideo, se consideró que los pacientes habían realizado correctamente el tratamiento si fue prescrito desde el diagnóstico de la NIAF y se mantuvo durante al menos durante las 8-12 semanas siguientes.

Las biopsias renales practicadas a pacientes con NIAF fueron cuidadosamente revisadas para este estudio. La severidad de la inflamación intersticial y el grado de cronicidad definido por la presencia de fibrosis intersticial se graduó entre 0 y +++ (clasificación de las categorías en ausente, leve, moderada y grave). Además también se contabilizó el porcentaje de glomérulos que mostraban una esclerosis global. Si la evolución del paciente lo hacía aconsejable (evolución clínica desfavorable, sospecha de aparición de lesiones de cronicidad, optimización del tratamiento ahorrando esteroides....) en algunos pacientes se realizó una segunda biopsia renal.

3.5.- El análisis estadístico

Las características de la presentación clínica y la etiología fueron analizadas en una cohorte de 61 pacientes diagnosticados de una NIAF y el análisis evolutivo de la función renal en relación con el tratamiento recibido se realizó en todos los pacientes.

En el análisis descriptivo, las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar o intervalos de confianza al 95 % mientras que las variables categóricas se expresaron como porcentajes.

Para el análisis estadístico fueron utilizados cuando fue apropiado test pareados, pruebas no apareadas y test no paramétrico de Mann-Whitney. La asociación estadística entre dos variables categóricas se analizó mediante el test de la Chi-Cuadrado. Si en alguno de los valores obtenidos el número de casos observados fue menor de 5 se empleó la corrección de Yates y, si fue

menor de 3, el test exacto de Fisher. La asociación entre una variable categórica y otra cuantitativa continua se evaluó mediante el test de la t de Student para muestras independientes para variables categóricas que presentaban sólo dos valores. La relación entre dos variables cuantitativas continuas se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson. La comparación de 2 valores de una misma variable cuantitativa en 2 momentos diferentes se realizó mediante la t-Student para muestras relacionadas.

La supervivencia actuarial en la NIAF se definió con la variable recuperación de la función renal, expresada por una disminución de >50% de la Crs con respecto a la Crs más alta y se calculó mediante curvas de Kaplan-Meier y éstas fueron comparadas mediante el log-rank test.

Para determinar la influencia de las diferentes variables en la ausencia de una recuperación completa de la función renal basal se realizó un estudio de regresión de Cox. Sólo las variables que resultaron significativas en el análisis univariante fueron incluidas en el análisis multivariante. Valores de $p < 0.05$ o intervalos de confianza del 95 % fueron considerados significativos. El análisis estadístico se efectuó utilizando el programa SPSS para Windows, versión 15 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

4.- RESULTADOS

4.1.- Características clínicas y demográficas.

Un estudio multicéntrico llevado a cabo en 10 hospitales de la comunidad de Madrid reúne un total de 61 pacientes con una lesión renal aguda y el antecedente reciente de la administración de un fármaco que fueron biopsiados y diagnosticados de una nefritis intersticial aguda por medicamentos. Todos estos casos fueron recogidos y analizados meticulosamente por los clínicos de cada hospital. Las características clínicas y demográficas de los pacientes se expresan en la **Tabla 4**. De todos los pacientes se disponía de un dato fundamental, una Crs basal de 1.1 ± 0.39 mg/dl (rango 0.4-2.3) dato obtenido 7.5 ± 4.6 meses (rango de 0.5 a 16) que indicaba y proporcionaba cual era la situación de su función renal antes del diagnóstico de la NIAF. La tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) fue de 71 ± 25 ml por min por 1.73m^2 (rango 35-151). Veintidós pacientes (36 %) tenían una TFG basal inferior a 60 ml por min por 1.73m^2 . Estos de pacientes con una TFG basal reducida tenía una edad de 62 ± 15 (rango 42–81) correspondiendo a un grupo de edad más avanzada. El fármaco responsable del episodio de NIAF fue identificado como un antibiótico en 34 pacientes (56 %) (Cefalosporinas en 15 pacientes (44 %), quinolonas en el 12 pacientes (35.3 %), y las penicilinas en 7 pacientes (20.6 %)), los AINE en 23 pacientes (37%), y otros fármacos (alopurinol, omeprazol, ranitidina, y pimozida) en los cuatro pacientes restantes. Como se expresa en la **Tabla 4**, la mayoría de los pacientes presentaron algunas de las características clínicas clásicas de la NIAF (fiebre, rash cutáneo maculopapular, eosinofilia) junto con el deterioro agudo de la función renal, aunque sólo ocho pacientes (13%) mostraron estas tres características clínicas juntas. La fiebre como manifestación sistémica de la NIAF se produjo en 26 pacientes (42 %) en un grado variable, fue de bajo grado o apareció de forma intermitente y por lo general se desarrolló en las dos primeras semanas de la administración del fármaco. El rash cutáneo apareció en 14 pacientes (23 %) como otra manifestación clínica extrarrenal. La mayoría de estos casos fueron erupciones maculopapulares sobre todo de distribución en tórax, espalda, brazos y piernas. Hubo un caso de eritrodermia difusa por alopurinol y no se dio ningún caso de epidermiolisis tóxica. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de erupción cutánea y fiebre entre la NIAF relacionada con antibióticos, AINE, y otras drogas. La eosinofilia

como hallazgo de laboratorio clásico asociada a la NIAF cuya presencia alerta de la posibilidad de una reacción de hipersensibilidad en nuestra serie se dio en 21 pacientes (34 %), un porcentaje global bajo. Esta eosinofilia fue significativamente menos frecuente entre los pacientes con NIAF secundaria a los AINE (18 vs 44% en las NIA por fármacos no relacionados con los AINE, $P < 0.05$). La mayoría de los pacientes (40/61, 65%) mostraron proteinuria en un grado variable, que fue desde 0.4 hasta 6 gr/24 h. La proteinuria basal fue significativamente mayor en NIAF relacionadas con los AINE (1.4 ± 1.4 gr/24 h) en comparación con las NIA secundaria a otros fármacos (0.7 ± 0.8 gr/24 h; $P = 0.05$). Las alteraciones en el sedimento urinario fueron muy comunes, apareció microhematuria en 41 pacientes (67 %), pero la presencia de hematuria macroscópica fue infrecuente apareciendo solo en 3 pacientes (4.9 %), en 2 casos relacionados con antibióticos y un caso con un fármaco antipsicótico. La presencia de cilindros hemáticos fue muy poco frecuente y solo aparecieron en los tres casos que manifestaron hematuria macroscópica. Otra alteración muy común en el sedimento urinario fue la presencia de leucocituria que apareció en 50 pacientes (82 %). Se investigó la presencia de cilindros leucocitarios, dato patognomónico de NIAF en ausencia de infecciones urinarias graves que afectan al parénquima renal y se detectó en 11 pacientes (18 %). La presencia de cilindros de leucocitos fue significativamente más frecuente en los pacientes con NIAF secundaria a antibióticos β lactámicos cuando se comparó con el resto de los fármacos (50 % vs 12.8 %, $P < 0.05$).

Algunos pacientes presentaron un FRA grave, la Crs más alta osciló entre 1.5 y 13.3 mg/dl con una media de 5.7 ± 3.3 mg/dl. Catorce pacientes (23 %) necesitaron varias sesiones de hemodiálisis como tratamiento renal sustitutivo durante la evolución clínica debido a la gravedad de su insuficiencia renal.

4.2.- Comparación entre los pacientes tratados con esteroides (Grupo 1) y los pacientes que reciben tratamiento conservador sin tratar (Grupo 2).

Un total de 52 pacientes fueron tratados con esteroides en un tiempo medio de 23 ± 17 días (rango 2-68) después de la retirada del fármaco responsable (Grupo 1). Aunque las dosis de

esteroides y la duración del tratamiento no son uniformes debido al carácter multicéntrico del estudio, el régimen más común de tratamiento consistió en pulsos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg al día durante 3-4 días consecutivos), seguido de prednisona oral (1 mg / kg / día) disminuyendo durante 8-12 semanas hasta suspender el tratamiento. Los restantes nueve pacientes no recibieron esteroides, solo tratamiento de soporte (grupo 2). Tal como se expresa en la **Tabla 5**, no hubo diferencias en las características basales (edad, sexo, Crs y TFGe basal, tipo de medicamento causante del problema, la duración del tratamiento, la Crs más alta y proteinuria alcanzada, o el intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco responsable y la realización de la biopsia renal) entre los pacientes del grupo 1 y del grupo 2. Aunque los dos grupos tenían similares características clínicas con una función renal basal sin diferencias significativas, el grupo tratado con esteroides tenía una Crs máxima ligeramente superior al grupo no tratado (5.9 mg / dl frente a 4.9 mg / dl). Con un tiempo medio de seguimiento de 19 meses el resultado final de los pacientes del grupo 1 (tratamiento con esteroides) fue significativamente mejor que los del grupo 2 (sin tratamiento con esteroides), como se muestra en la **Tabla 5**; el porcentaje de pacientes que recuperaron la función renal plenamente fue superior en el grupo 1 (54% frente a 33%), y además adquirieron una mejor función renal (2.1 mg / dl vs 3.7 mg / dl), y solo 2 pacientes (3,8%) requirieron diálisis crónica en comparación con los 4 pacientes (44 %) del grupo de 9 pacientes no tratados. Hay que destacar que en los pacientes del grupo 1 no se observaron efectos secundarios atribuibles al tratamiento con esteroides en ningún grupo de edad, incluyendo a los pacientes más ancianos, que son más sensibles al tratamiento. Este hecho se debió muy probablemente al descenso progresivo de la dosis de esteroides y a la corta duración de esta terapia.

4.3.- Comparación entre los pacientes tratados con esteroides que mostraron una completa (Grupo 1a) o incompleta (Grupo 1b) recuperación de la función renal basal.

De 52 pacientes del Grupo 1, 28 pacientes mostraron una recuperación completa de la función renal basal después del tratamiento con esteroides (Grupo 1a), mientras que en los restantes 24 pacientes (Grupo 1b) la función renal no alcanzó los valores basales a pesar del tratamiento.

Como se expresa en la **Tabla 6**, no hubo diferencias significativas en las características basales de los pacientes del Grupo 1a y 1b (edad, sexo, Crs y TFGe basal, tipo de medicamento lesivo, la duración del tratamiento, la Crs más alta y proteinuria alcanzada), a pesar que en el Grupo 1b la función renal basal tendía a ser peor (1.20 ± 0.4 mg/dl frente 1.07 ± 0.31 mg/dl) y la media de la edad más avanzada (60 ± 16 frente 55 ± 18 años) en comparación con el Grupo 1a. Además se encontró que la duración del tratamiento con el medicamento causante de la NIAF era superior en el Grupo 1b (16 ± 16 frente 11 ± 7 días), pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. La duración del tratamiento con esteroides fue similar en ambos grupos, pero el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco se retrasó considerablemente en Grupo 1b (34 ± 17 frente a 13 ± 10 días del grupo 1a, $P < 0.0001$) como se muestra en **Tabla 6**. La proporción de pacientes que recibieron esteroides dentro de los primeros 7 días y 15 días después de la retirada del fármaco responsable fue significativamente mayor en el Grupo 1a que en el en Grupo 1b: 35.7 vs 8.3%, $P < 0.05$ y 67.9 vs 8.3%, $P < 0.0001$, respectivamente (**véase la Tabla 6**). Cuando se realizó el análisis de regresión logística múltiple, se determinó que un intervalo de más de 7 días entre la retirada del fármaco y el inicio del tratamiento con esteroides (IC 95 %, OR 6.6 (1.3-33.6), $P = 0,02$) y la severidad de la fibrosis intersticial hallada en la biopsia renal (IC 95 %, OR 14.5 (3.4 - 61), $P = 0,0001$) fueron los únicos factores clínicos e histológicos asociados a un aumento significativo del riesgo de una recuperación incompleta de la función renal, mientras que otras variables clínicas y analíticas como la edad, el sexo, la Crs y TFGe basales, y la Crs al inicio del estudio o la Crs más alta alcanzada durante el seguimiento no tuvieron ninguna influencia significativa en la evolución clínica.

Como se muestra en la **Figura 5**, se observó una correlación significativa entre el retraso en el inicio del tratamiento con esteroides después de la retirada del fármaco y la Crs final alcanzada ($r = 0.45$, $P < 0.005$).

La recuperación de la función renal, expresada por una disminución de $>50\%$ de la Crs con respecto a la Crs más alta, fue significativamente mayor en el Grupo 1a como se muestra en la **Figura 6**.

4.4.- Los hallazgos histológicos.

Se realizó una biopsia renal en todos los pacientes por la cual se llegó al diagnóstico de NIAF, aunque el intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco lesivo y su realización osciló ampliamente. En todos los casos se observó una infiltración difusa de células inflamatorias compuestas de linfocitos, eosinófilos, monocitos, y células plasmáticas en el compartimento intersticial. Además se observaron ocasionales focos de tubulitis y edema intersticial. No se encontró correlación entre el tipo de fármaco responsable de dichas lesiones inflamatorias y los hallazgos histológicos. La eosinofilia periférica no se asoció con el número de eosinófilos infiltrantes en el intersticio renal. Los resultados de los estudios de inmunofluorescencia fueron negativos en todos los pacientes con NIAF, y no se observaron depósitos granulares o lineales de IgG o complemento a lo largo de la MBT o glomerular. Las biopsias renales se realizaron siempre en un periodo de tiempo breve antes del inicio del tratamiento con esteroides en los pacientes que fueron tratados. Los hallazgos histológicos principales se muestran en **Tabla 7**. La gravedad y extensión de los infiltrados difusos celulares, así como su composición, fue similar en todos los pacientes. Sin embargo, se encontraron diferencias en el grado de fibrosis intersticial y esclerosis glomerular. Aunque hubo una tendencia a una fibrosis intersticial más severa (33 % frente 11.5 %) y mayor porcentaje de esclerosis glomerular (33 % frente a 24 %) entre los pacientes del Grupo 2, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Un intervalo de tiempo más largo entre la retirada del fármaco y la realización de la biopsia renal (31.4 ± 15 frente 18.4 ± 16 , $P < 0.05$), así como una mayor gravedad de la fibrosis intersticial fue encontrado en el grupo 1b, 45.8 % frente 10.7% (que hicieron que no se recupera completamente la función renal basal a pesar del tratamiento con esteroides) en comparación con el Grupo 1 (**Tabla 7**). Aunque hubo una tendencia a un mayor porcentaje de esclerosis glomerular entre los pacientes del Grupo 1b, 29.4 % frente 17.4 %, esta diferencia no alcanzó significación estadística.

Se realizó una segunda biopsia renal en tres pacientes (dos pacientes del Grupo 1b y un paciente del Grupo 2) en un intervalo de tiempo de 33 ± 7 días (rango 26-40) después de la realización

de la primera biopsia. En los tres casos, los infiltrados celulares intersticiales observados en la primera biopsia mostraron una reducción considerable en su extensión en la segunda biopsia. Por el contrario, grandes zonas de fibrosis intersticial que no fueron observadas en las primeras muestras, fueron llamativas en las segundas biopsias, así pues el infiltrado inflamatorio celular había sido sustituido en un corto periodo de tiempo por extensas zonas de fibrosis.

4.5.- Los pacientes con NIAF secundaria a los AINE.

En 23 pacientes el fármaco responsable del episodio de NIAF se identificó como un AINE. Se aplicó a estos pacientes las mismas definiciones y el mismo análisis estadístico realizado en el grupo principal de pacientes. Veinte pacientes fueron tratados con esteroides, nueve de ellos mostró una recuperación completa de la función renal basal (AINE-Grupo 1a), mientras que en los restantes 11 pacientes la función renal no alcanzó sus valores basales (AINE-Grupo 1b). Las Características de ambos subgrupos se muestran en la **Tabla 8**. No hubo diferencias significativas en las características basales (edad, sexo, Crs y TFGe basal, tipo de fármaco agresor, la duración del tratamiento, la Crs más alta y proteinuria alcanzada) de ambos subgrupos, a pesar que en el Grupo 1b la media de edad tendía a ser más elevada (61.2 ± 16 frente 51 ± 24 años) y la duración del tratamiento con AINE fue superior (25.4 ± 20.4 frente 12.4 ± 10.9 días) en comparación con el Grupo-1a, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística. Como en el grupo general de pacientes tratados, la diferencia principal fue el intervalo transcurrido entre la retirada de AINE y el inicio del tratamiento con esteroides, que se retrasó significativamente en los pacientes del grupo 1b (31.4 ± 15 frente a 18.4 ± 16 días ($P < 0.05$)). La proporción de pacientes que recibieron esteroides dentro de los primeros 15 días después de la retirada de los AINE fue significativamente mayor en los AINE Grupo-1a que en los AINE Grupo-1b: 44 % frente a 9.1% ($P < 0.05$). En los tres pacientes con NIAF inducidas por AINE que no recibieron tratamiento con esteroides, solo manejo conservador y la retirada del AINE, la Crs basal fue de $1 \pm 0,3$ mg/dl (rango 0,7-1,3) y su última Crs durante el seguimiento fue de $1,9 \pm 1,1$ mg/dl (rango 0,7-2,6).

Se dispuso de estudio histológico de microscopia electrónica en 7 pacientes con NIAF por AINE y en 2 de ellos se observó borramiento difuso y fusión de los pies de los podocitos, ambos pacientes presentaron clínicamente un síndrome nefrótico.

5.- DISCUSIÓN

El papel de los esteroides en el tratamiento de las NIAF ha generado controversia y todavía existen discrepancias sobre su uso. A pesar de la importancia de esta entidad como una causa frecuente de FRA ¹⁻³ en cualquier rango de edad, no se dispone de estudios prospectivos y controlados que hayan investigado el posible efecto beneficioso de los esteroides sobre las NIAF y así afianzar esta medida terapéutica sobre la que existe tanta polémica. Algunos estudios, casos clínicos y series de enfermos con un escaso número de pacientes, han sugerido una influencia positiva, mostrando una recuperación más rápida y completa de la función renal en los pacientes que recibieron esteroides ^{5-7, 54-56}. Sin embargo, otros estudios no han podido confirmar estos resultados ⁸⁻⁹. En contraste con estos informes, una revisión realizada aglutinando siete estudios retrospectivos no aleatorizados con un número total de 100 pacientes no encontró un claro beneficio del tratamiento con esteroides en pacientes con NIA ⁸. En esta agrupación de estudios el 58% de los 52 pacientes tratados con esteroides recuperó la función renal a sus cifras basales con una Crs < 1.3 mg/dl y el 17 % desarrollaron una ERC definida por una Crs > 2.3 mg/dl. En los pacientes tratados de forma conservadora, el 52 % de los pacientes recuperaron su función renal y el 19 % desarrollaron una ERC. Sin embargo, vale la pena señalar que los pacientes tratados con esteroides en esta revisión tenían un FRA más severo en el momento de la terapia que el grupo de tratamiento conservador.

Posteriormente varios estudios retrospectivos con un número importante de pacientes han examinado la influencia de los esteroides en la NIAF y sorprendentemente de nuevo estos análisis han llegado a resultados discordantes. En el 2004, Clarkson y colaboradores¹¹ estudiaron a 60 pacientes con una NIA demostrada por biopsia en un solo centro en el periodo 1988-2001. El 92 % de los pacientes tenían una NIAF y los AINE fueron la etiología más común. En este estudio no se encontraron diferencias con respecto a las Crs final entre los pacientes que recibieron esteroides y los que recibieron sólo tratamiento conservador. Se debe considerar, sin embargo, que en este estudio el momento de la retirada del fármaco y la administración de los esteroides no se describen, pero el tiempo desde el inicio de la clínica hasta la realización de la biopsia renal fue amplio y variado entre 2-6 semanas (mediana 3 semanas), lo que sugiere

que la administración de los esteroides fue tardía en el curso de la lesión renal. Los autores analizaron la función renal durante un período de tiempo de 12 meses en 42 pacientes. De ellos, 25 pacientes (60%) recibieron tratamiento con esteroides, mientras que el 17 restantes (40%) recibieron sólo tratamiento de apoyo. No se observó ninguna diferencia en los niveles de Crs entre los dos grupos a lo largo del seguimiento aunque hay que tener en cuenta que muchos de los pacientes de ambos grupos quedaron con un cierto grado de ERC. Es importante destacar dos hechos que pueden haber disminuido el potencial efecto beneficioso del tratamiento de los esteroides y que se debe tener en cuenta en la interpretación de los resultados. En primer lugar el grupo tratado con esteroides tuvo una Crs media más alta (7.9 mg/dl vs 6.1 mg/dl) aunque no alcanzó diferencias estadísticas. En segundo lugar hubo un considerable retraso entre el inicio de los síntomas de la lesión farmacológica y la realización de biopsia renal y el tratamiento con esteroides siempre se inició después de la realización del control histológico. Como se verá más adelante, este segundo punto que incide en el retraso del tratamiento puede ser importante en la respuesta y recuperación de la función renal.

En 2012 Raza y colaboradores llevaron a cabo un estudio retrospectivo de 49 pacientes con NIA diagnosticada por biopsia en un periodo desde 1999 a 2008, de las cuales el 67 % eran NIA por fármacos ¹²⁶. Treinta y siete pacientes (75 %) recibieron esteroides durante un tiempo medio de 5 meses y 12 pacientes no recibieron ningún tratamiento. La mayoría de los pacientes recibieron el tratamiento muy temprano ya que la biopsia renal se realizó muy precozmente en un tiempo medio de 2.9 días (rango 0-28) con más de la mitad realizadas dentro de las primeras 24 horas de ingreso. No se encontró ninguna diferencia en los resultados en función del tiempo transcurrido desde la biopsia hasta el inicio de los esteroides. La Crs máxima en el grupo tratado con esteroides era de 6.5 mg/dl vs 5.6 mg/dl en el grupo control, sin encontrarse diferencias estadísticas. En un periodo de seguimiento medio de 19 meses, el grupo tratado con esteroides alcanzó más rápidamente la mejoría de función renal aunque no se consiguió demostrar una correlación significativa entre el e intervalo de tiempo entre la suspensión del fármaco y el inicio de los esteroides y el grado de mejora de función renal (Pearson $r = -0.25$, $P > 0.45$). Así mismo

tampoco se evidenciaron diferencias en la función renal alcanzada al final del seguimiento en el grupo tratado (Cr_s 2.7 mg/dl vs 3 mg/dl en el grupo no tratado). La probabilidad de recibir diálisis fue superior en el grupo de paciente no tratados, aunque no alcanzó significación estadística (IC 95 %, OR 0.27 (0.06 – 1.15), P = 0.066). En estos resultados en los que no se identifica el beneficio del tratamiento con esteroides pudo influir que el grupo tratado tenía peor función renal en el momento del diagnóstico y un tiempo de seguimiento más corto, aunque en un estudio retrospectivo estas especulaciones no se pueden confirmar.

Más recientemente, en 2014, Muriith y colaboradores han publicado su experiencia de 133 casos de NIA demostrada por biopsia en un solo centro desde 1993-2011. Entre las causas de NIA, 95 casos (70 %) fueron por fármacos (antibióticos 49 %, IBP 14% y AINE 11%). En general, los 3 principales fármacos fueron omeprazol (12%), amoxicilina (8%) y ciprofloxacino (8%)¹²⁸. Los pacientes con NIA por medicamentos eran más mayores, con una Cr_s más alta en el momento de la biopsia y una lesión aguda más severa que los pacientes con NIA de otra etiología. En el momento de la biopsia la Cr_s media era de 3.8 mg/dl. Ochenta y tres pacientes fueron tratados con esteroides durante un periodo de tiempo relativamente corto, con un tiempo medio de 5 semanas, mientras que 12 pacientes fueron manejados de manera conservadora. La Cr_s máxima en el grupo tratado con esteroides fue de 4.5 vs 3 mg/dl en el grupo control. El seguimiento medio fue de 6 meses y los autores no encontraron diferencias en la Cr_s final entre los grupos (1.4 mg/dl vs 1.5 mg/dl) y 6 pacientes tratados con esteroides requirieron diálisis. Cuando se analizó cuidadosamente el grupo de NIAF tratados con esteroides al final del seguimiento el 49 % de pacientes tuvieron una recuperación completa, 39 % recuperación parcial y 12 % no obtuvieron ninguna respuesta clínica. Se determinó que había una correlación entre una peor recuperación y una mayor exposición al fármaco (15 vs 30 vs 130 días para completa, parcial, y ninguna recuperación, respectivamente; P = 0,04) y así mismo se observó que el retraso en el inicio de esteroides desde la retirada del fármaco se asociaba con una peor evolución y una recuperación incompleta de la función renal (8 vs 11 vs 35 días, para completa, parcial y ninguna recuperación, respectivamente; P = 0.05).

Los casos de NIAF en el anciano, constituyen una patología frecuente en los hospitales^{18, 24}. Es probable que las recomendaciones que se establecen para la NIAF en la población general sean también aplicables a este grupo de pacientes. Hay estudios recientes que han analizado la respuesta a los esteroides en pacientes con edad avanzada y es similar a los pacientes más jóvenes. Los datos apuntan que en los pacientes ancianos el retraso en el inicio del tratamiento con esteroides se correlaciona con una recuperación de la función renal incompleta³⁸.

¿Hay una explicación de los resultados contradictorios y el debate suscitado en los estudios retrospectivos sobre el tratamiento esteroideo en las NIAF? Para buscar respuesta hay que plantear que estos estudios retrospectivos en primer lugar tienen un sesgo de selección sobre todo en el grupo tratado con esteroides, ya que generalmente los pacientes que reciben tratamiento son los más graves con una Crs más elevada en el momento de la biopsia, con mayor necesidad de diálisis y peor evolución tras la eliminación del fármaco responsable. Además algunos estudios aunque el tamaño de la muestra es suficiente pierden un número importante de pacientes a lo largo del seguimiento con lo cual no es posible la validación de los análisis estadísticos y resulta difícil extraer conclusiones. Por otra parte cuando se revisa minuciosamente estos trabajos aquellos que no encuentran un beneficio de los esteroides son en los que se administran el tratamiento más tardíamente en el curso de la enfermedad en comparación con los estudios que son favorables.

Sobre la base de las pruebas disponibles, varias revisiones recomiendan el uso de esteroides en las NIAF sólo en aquellos pacientes en los que la función renal no se recupera después de un período de observación de 7-15 días después de la eliminación del fármaco responsable de la agresión⁸. Sin embargo, muchos estudios muestran que un porcentaje significativo de los pacientes que sufren una NIAF no recuperan completamente su función renal basal, y persisten con diferentes grados de IRC después de sobrevenir la lesión aguda^{5, 8}.

Nuestro estudio proporciona una serie con un número importante de NIAF comprobada por biopsia reuniendo un total de 61 pacientes. Aunque los datos fueron recogidos retrospectivamente, las

ventajas y fortalezas de nuestro estudio fueron el conocimiento de la función renal basal en todos los pacientes incluidos, la ausencia de pérdidas de casos y un seguimiento suficientemente largo de al menos 6 meses (media 18 meses) para determinar el resultado final de cada paciente. La Crs basal fue de 1.1 ± 0.39 mg/dl y el TFGe basal de 71 ± 25 ml por min por $1.73m^2$ (rango 35-151). Veintidós pacientes (36%) tenían una TFG basal inferior a 60 ml por min por $1.73m^2$. En concordancia con otros estudios los principales fármacos responsables de la NIAF fueron los antibióticos en 34 pacientes (56%) (Cefalosporinas en 15 pacientes (44 %), quinolonas en 12 pacientes (35.3 %), y penicilinas en 7 pacientes (20.6 %)), y los AINE (37 %). Como se expresa en la **Tabla 4**, la mayoría de los pacientes presentaron algunas de las características clínicas clásicas de la NIAF (fiebre, rash maculopapular, eosinofilia) junto con el deterioro agudo de la función renal, aunque sólo ocho pacientes (13%) mostraron estas tres características clínicas juntas, al igual que en otras series publicadas ^{8,11,37}. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de erupción cutánea y fiebre entre la NIAF relacionada con antibióticos, AINE, y otras drogas. La eosinofilia como hallazgo de laboratorio clásico de reacción de hipersensibilidad asociada a la NIAF en nuestra serie se dio en 21 pacientes (34 %), un porcentaje global bajo. Esta eosinofilia fue significativamente menos frecuente entre los pacientes con NIAF secundaria a los AINE (18 vs 44% en las NIA por fármacos no relacionados con los AINES, $P < 0.05$). Por tanto el bajo porcentaje de eosinofilia que presentaba nuestra población probablemente estaba relacionado con los fármacos implicados en la NIAF, muchos de ellos AINE y antibióticos no β -lactámicos, igual que en otras series de datos ^{11,14,31}. La mayoría de los pacientes (40/61, 65%) mostraron proteinuria en un grado variable, que fue desde 0.4 hasta 6 gr/24 h. La proteinuria basal fue significativamente mayor en NIAF relacionadas con los AINE (1.4 ± 1.4 gr/24 h) en comparación con las NIA secundaria a otros fármacos (0.7 ± 0.8 gr/24 h; $P = 0.05$), semejante a otros datos publicados ¹¹. Las alteraciones en el sedimento urinario fueron frecuentes, apareció microhematuria en 41 pacientes (67 %) y leucocituria en 50 pacientes (82 %), todo ello acorde con otros datos analizados ^{8,14,18}.

Algunos pacientes se presentaron con un FRA muy severo (Crs media 5.7 ± 3.3 mg/dl (rango 1.5 -13). Catorce pacientes (23 %) necesitaron varias sesiones de hemodiálisis a lo largo del

seguimiento debido a la gravedad de su FRA. Seis pacientes (10%) terminaron su evolución precisando diálisis crónica.

En el estudio se observó que los pocos pacientes (9 de 61, Grupo 2) que no recibieron esteroides mostraron una peor evolución clínica con una Crs final significativamente más elevada, y el porcentaje de los pacientes que entraron en diálisis crónica fue significativamente más alto que los que fueron tratados con esteroides (44% vs 3.8 %) (**Tabla 5**). Otras variables clínicas y analíticas analizadas tales como la edad, el sexo, la Crs basal, TFGe basal, Crs al inicio del estudio o la Crs máxima alcanzada en el seguimiento no tuvieron ninguna influencia significativa en la evolución clínica.

Además, al analizar los resultados del grupo de pacientes tratados con esteroides se encontró que algunos de ellos tenían recuperación completa de su función renal basal (Grupo 1a), mientras que el resto (Grupo 1b) persistió con diferentes grados de insuficiencia renal crónica, a pesar de una mejora inicial de la función renal tras la retirada del fármaco causante. La diferencia más notable entre ambos subgrupos fue el intervalo de tiempo transcurrido entre la retirada del fármaco y el inicio del tratamiento con esteroides: 13 ± 10 días en los primeros y 34 ± 17 días en los segundos (**Tabla 6**). Además, se encontró una correlación significativa entre el retraso en el inicio de los esteroides y la Crs final alcanzada (**Figura 2**). Un intervalo de tiempo superior a siete días entre la suspensión del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides era el único factor clínico con valor significativo en el análisis multivariable que incrementaba el riesgo de una recuperación incompleta de la función renal.

Por lo tanto, nuestro estudio sugiere fuertemente que el tratamiento con esteroides está indicado en la NIAF y que debe iniciarse inmediatamente o poco después del diagnóstico, tras suspender el fármaco responsable, para evitar el riesgo de recuperación incompleta de la función renal. Otro aspecto a destacar en el trabajo colaborativo fue la escasa incidencia de efectos secundarios atribuibles a los esteroides. Este hecho se debió muy probablemente a la corta duración del mismo y aunque el carácter multicéntrico del estudio dio lugar a unas pautas de tratamiento que

diferían de unos hospitales a otros, el esquema más usado fue unos pequeños pulsos de esteroides iv durante 3-4 días consecutivos seguidos de prednisona oral que se iba disminuyendo progresivamente hasta suspender en un periodo de 8-12 semanas.

Como hemos referido anteriormente numerosos estudios apuntan a que la evolución natural de la mayoría de NIAF consiste en una mejoría inicial tras la suspensión del fármaco agresor pero esta recuperación puede que no sea completa. Insistimos en este punto porque creemos que sobre este concepto no se ha hecho suficiente hincapié en la literatura anteriormente y hay que insistir que una buena evolución en esta patología es restablecer íntegramente la función renal basal después de la agresión del fármaco. Sin embargo estudios previos han señalado y nuestro estudio así lo confirma que esta primera mejoría se puede interrumpir y ser parcial y hasta un tercio de los pacientes pueden quedar con distintos grados de IRC como consecuencia de un episodio de NIAF. Estudios recientes han puesto de relieve la importancia de una función renal reducida incluso ligeramente, tanto en términos de una progresión futura en insuficiencia renal terminal y de un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares¹³⁶. En nuestro estudio el 68% de los pacientes que experimentaron una recuperación completa de la función renal basal había recibido esteroides en las 2 primeras semanas tras la retirada del agente causal, mientras que sólo el 8.3 % de los pacientes que no respondieron había recibido el tratamiento precozmente. Como hemos dicho la IRC aumenta el riesgo de mortalidad cardiovascular, en nuestro estudio se alcanza una reducción del riesgo absoluto en desarrollar IRC del 21 % al comparar el grupo no tratado frente al grupo que recibe esteroides (67% vs 46%). Este resultado que se alcanza con un ciclo corto de esteroides debe ser considerado como un dato clínico sólido.

La razón para una instauración precoz de tratamiento con esteroides en una NIAF se pone en evidencia por los hallazgos histológicos de nuestro estudio (**Tabla 7**). El tratamiento con esteroides se inició después de la realización de una biopsia renal en todos los pacientes del Grupo 1. Sin embargo, el intervalo de tiempo entre la retirada del fármaco y la realización de la biopsia renal fue significativamente mayor en los pacientes del grupo 1b (con recuperación incompleta de la función renal) que en el grupo de pacientes 1a. Aunque los hallazgos histológicos típicos

de la NIAF (infiltración difusa de linfocitos, monocitos, células plasmáticas y eosinófilos en el compartimento intersticial) fueron observados en todos los casos, la gravedad de la fibrosis intersticial era significativamente mayor en los pacientes del grupo 1b. Estos hallazgos sugieren que los infiltrados intersticiales característicos de la NIAF son rápidamente sustituidos por una lesión de fibrosis intersticial irreversible y que el tratamiento temprano con esteroides puede evitar la instauración de fibrosis. Este proceso se consigue mediante la disminución de la gravedad y extensión de los infiltrados celulares (que responden a altas dosis de esteroides) quizás de una manera similar a la de los infiltrados intersticiales del rechazo agudo o de un proceso autoinmune tratado con esteroides. Aún más ilustrativos son los tres casos en los que una segunda biopsia renal se realizó 33 ± 7 días (rango 26-40) después de la primera biopsia por evolución insatisfactoria de la función renal. Uno de ellos había sido tratado solamente con medidas conservadoras y los otros dos habían recibido esteroides, pero administrados muy tardíamente tras la suspensión del fármaco. En los tres casos se pudo observar una clara fibrosis tubulointersticial, que había reemplazado en gran medida los infiltrados celulares de la primera biopsia (**Imagen 3**). Pensamos que la evolución histológica de estos pacientes es muy interesante porque muy pocos trabajos con segundas biopsias en NIAF que hayan sido publicados y demuestra que la celularidad intersticial es rápidamente sustituida (en ausencia de tratamiento con esteroides) por extensas áreas fibrosis en unas pocas semanas como consecuencia de los infiltrados intersticiales característicos de la NIAF. La suspensión del fármaco, lógicamente, es obligada y ejerce un efecto favorable, evitando la continuada formación de dichos infiltrados. Pero el tratamiento esteroideo permite yugular de forma rápida y eficaz el desarrollo de una fibrosis intersticial progresiva e irreversible, que constituye la base histológica de la insuficiencia renal crónica que exhiben la mayoría de los casos no tratados o tratados tardíamente con esteroides.

Algunos estudios han sugerido que la NIAF causada por los AINE podría tener un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento con esteroides ^{7,47}. Se analizaron por separado los resultados de nuestros pacientes con NIAF debido a los AINE (**Tabla 8**). Los resultados fueron similares a los de todo el grupo, indicando que el retraso en el inicio del tratamiento con este-

roides fue de nuevo el determinante más importante en la recuperación incompleta de la función renal basal. En los pacientes con NIAF por AINE que recuperaron la función renal completamente después de recibir tratamiento con esteroides, éstos habían sido iniciados $18,4 \pm 16$ días después de suspender los AINE, un intervalo de tiempo significativamente más corto que en el grupo que no recobró completamente su función renal ($31,4 \pm 15$ días).

Lógicamente, la forma más sólida y resolutive de definir la indicación del tratamiento esteroideo en la NIAF sería un estudio prospectivo y aleatorizado. No obstante, como algunos autores han señalado, va a ser muy difícil que se pueda organizar tal estudio, por las dificultades inherentes al mismo. Hay que pensar que en la mayoría de los casos graves, con una Crs más elevada en el momento de la biopsia, con mayor necesidad de diálisis y una insatisfactoria evolución clínica tras la eliminación del fármaco agresor, se iniciará tratamiento con esteroides ¹³⁷. Para los clínicos con una actitud negativa frente al inicio precoz del tratamiento con esteroides sin la experiencia de un estudio clínico prospectivo, controlado y aleatorizado cabría plantear la siguiente reflexión; en el rechazo agudo celular contra el injerto renal no hay duda que el retraso en el inicio de los esteroides empeora y ensombrece el pronóstico ya que los infiltrados intersticiales son sustituidos rápidamente y dan paso a áreas de fibrosis y atrofia tubular que provocan una insuficiencia renal terminal de manera muy similar al proceso que puede ocurrir en la NIAF.

A lo largo de toda esta exposición se ha hecho referencia a la importancia como primer paso terapéutico en un paciente diagnosticado de NIAF de la identificación del fármaco causal y su retirada inmediata, como es lógico. Sin embargo, este primer paso obligado, cuya obviedad parece evidente, no resulta ser tan simple en la práctica clínica: en un buen número de casos, sobre todo en pacientes ancianos polimedicados, puede ser difícil, e incluso imposible, el identificar el fármaco responsable de la NIAF. Debe de tenerse en cuenta que, aunque los antibióticos y los AINE representan el grueso de los fármacos responsables, cualquier medicación puede desencadenar una NIAF. Por otra parte, la identificación del fármaco en una buena parte de los casos se basa en una indagación y una búsqueda minuciosa que intenta señalar aquel o aquellos

fármacos que guardan una más estrecha correlación cronológica con la aparición de la NIAF. Y en este punto debemos enfrentarnos a que varios pacientes comienzan combinaciones de varios tratamientos a la vez (antibióticos, AINE e IBP) y a la generalizada imprecisión de los enfermos, más acusada en los ancianos polimedicados. Por todo ello los estudios clínicos relativos al intervalo entre el inicio del tratamiento con un fármaco y el desarrollo de una NIAF son muy escasos. Un ejemplo evidente de la dificultad que puede suponer la identificación del fármaco causal la tenemos en muchos casos secundarios a AINE. La toma de estos fármacos entre la población general está muy extendida, a menudo se toman o prescriben de forma discontinua, existen multitud de presentaciones y muchos enfermos son reticentes y evasivos para reconocer su ingesta. En ocasiones el fármaco responsable de la lesión aguda intersticial está bien identificado pero puede tratarse de un fármaco vital y con escasas o ninguna alternativa terapéutica, como puede ocurrir con el uso de determinados antibióticos o antivirales específicos. Creemos que en estas circunstancias de necesidad de mantener el fármaco agresor parece razonable incorporar los esteroides mientras dure el periodo de tratamiento y así frenar la reacción inflamatoria que puede sobrevenir a nivel sistémico o renal y ensombrecer el pronóstico.

Para finalizar hay que tener en cuenta que a una proporción importante de pacientes en los que se sospecha NIAF no se les puede realizar una biopsia renal porque son pacientes debilitados por su patología de base o porque están antiagregados o anticoagulados, y el diagnóstico se establece por una clínica muy sugerente y por la identificación del fármaco nocivo o el antecedente de su administración. Estos casos de probable NIAF, cuyo diagnóstico se establece por datos clínicos, en ausencia de biopsia renal, constituyen una patología frecuente en los hospitales y sobre la que existe muy escasa información clínica ¹⁰⁷. Es probable que las recomendaciones que establecemos aquí para la NIAF demostrada por biopsia (retirada del fármaco causal y tratamiento precoz con esteroides) sean también aplicables a este grupo de pacientes, pero se necesita más información clínica, aunque sea con series analizadas retrospectivamente.

6.- CONCLUSIONES

Del minucioso análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de NIAF en un estudio colaborativo de 10 hospitales de la comunidad de Madrid durante tres décadas podemos extraer, por tanto las siguientes conclusiones.

1.- Nuestro estudio, como estudios anteriores han apuntado, confirma que la evolución natural de la mayoría de las NIAF suele consistir en una mejoría inicial de la función renal tras la suspensión del fármaco implicado.

2.- En la NIAF el curso clínico de mejoría frecuentemente se interrumpe y muchos pacientes quedan con grados variables de insuficiencia renal crónica con consecuencias clínicas de gran trascendencia como son la progresión lenta a la insuficiencia renal terminal y el mayor riesgo de complicaciones y mortalidad cardiovascular.

3.- Nuestros datos sugieren que el tratamiento con esteroides está indicado en la mayoría de las NIAF.

4.- Los datos de nuestro estudio respaldan que el momento del inicio del tratamiento puede influir en la respuesta a los esteroides. El tratamiento debe iniciarse pronto o inmediatamente después del diagnóstico para aumentar la posibilidad de una recuperación más segura y completa de función renal y disminuir el riesgo de IRC.

5.- En la NIAF el fundamento fisiopatológico que explica el desarrollo de una IRC y su progresión puede estar relacionado con la rápida transformación de los infiltrados intersticiales celulares en zonas de la fibrosis intersticial irreversible, un proceso que comienza pocos días después de la inflamación intersticial aguda.

6.- El beneficio del tratamiento precoz con esteroides está justificado en tanto que probablemente reduce el número y extensión de los infiltrados inflamatorios, disminuyendo así el riesgo de fibrosis posterior.

7.- Es importante señalar que si la eficacia de los esteroides se basa en la rápida desaparición

de infiltrados celulares intersticiales, una recomendación que parece lógica es iniciar el tratamiento con dosis altas (pulsos iv) seguido de una rápida disminución del tratamiento oral en 4-6 semanas. En nuestra experiencia el número de eventos secundarios cuando se utiliza esta pauta es relativamente bajo.

8.- Un estudio prospectivo y aleatorio diseñado para comparar el tratamiento con esteroides temprano (administración inmediatamente después del diagnóstico y retirada del fármaco responsable de la NIAF) vs tratamiento tardío (los esteroides se administran sólo a aquellos pacientes que no comiencen a mejorar la función renal algunos días después de la retirada del fármaco responsable de la lesión de hipersensibilidad) daría una información muy valiosa sobre la indicación del tratamiento con esteroides en la NIAF y cuando debería ser administrado.

7.- BIBLIOGRAFÍA

1. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998; 66: 97–115
2. Pettersson E, von Bonsdorff M, Tornroth T. Nephritis among young Finnish men. *Clin Nephrol* 1984; 22: 217–222
3. Haas M, Spargo BH, Wit EJ et al. 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
4. Farrington K, Levison DA, Greenwood RN et al. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *Q J Med* 1989; 70: 221–233
5. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubuleinterstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 8–11
6. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT et al. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 94–99
7. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 179–190
8. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804–817
9. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506–515
10. Kodner CM, Kudrimoti A. Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67: 2527–2534
11. Clarkson MR, Giblin L, O’Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2778–2783
12. Alexopoulos E. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1998; 20: 809–819

13. Bhaumik SK, Kher V, Arora P et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996; 18: 97-104
14. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis. *Am J Med Sci*; 1990; 299; 392–410.
15. Mills RM. Severe hypersensitivity reactions associated with allopurinol. *JAMA* 1971; 216: 799–802
16. Simenhoff ML, Guild WR, Dammin GJ. Acute diffuse interstitial nephritis: review of the literature and case report. *Am J Med*; 1968; 44, 618–625
17. Linton AL, Clark W F, Driedger AA. Acute interstitial nephritis due to drugs. *Ann Intern Med* 1980; 93: 735–741
18. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM and on behalf of all the members of the Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 112–115
19. Nolan CR, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria: a new detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1086; 315: 1516–1519
20. Corwin H L, Bray RA, Haber MH. The detection and interpretation of urinary eosinophils. *Arch Pathol Lab Med* 1989; 113: 1256–1258
21. Ruffing K A, Hoppes P, Blend D et al. Eosinophils in urine revisited. *Clin Nephrol* 1994; 41, 163–166
22. Muriithi A, Nasr SH, Leung N. Utility of urine eosinophils in the diagnosis of acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1857–1862
23. Perazella M and Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6:461–470

24. 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
25. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 956–961
26. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med* 1968; 279: 1245–1252
27. Border WA, Lehman DH, Egan JD et al. Antitubular basementmembrane antibodies in methicillin associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974; 291: 381–384
28. Perazella MA. Acute renal failure in HIV infected patients: a brief review of common causes. *Am J Med Sci* 2000; 319: 385–391
29. Perazella MA. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity. *Am J Med Sci* 2003; 325: 349–362
30. Perazella MA, Tray K. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors: a pattern of nephrotoxicity similar to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2001; 111: 64–67
31. Pirani CL, Valeri A, D'Agati V et al. Renal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Contr Nephrol* 1987; 55: 159–175
32. Dixit M P, Nguyen C, Carson T et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated acute interstitial nephritis with granular tubular basement membrane deposits. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 145–148
33. Schwarz A, Krause PH, Keller F et al. Granulomatous interstitial nephritis after nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1988; 8: 410-416

34. Esteve JB, Launay-Vacher V, Brocherious I et al. COX-2 inhibitors and acute interstitial nephritis: Case report and review of the literature. *Clin Nephrol* 2005; 63: 385–389
35. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1086–1090
36. Markowitz G S, Falkowitz DC, Isom R et al. Membranous glomerulopathy and acute interstitial nephritis following treatment with celecoxib. *Clin Nephrol* 2003; 59: 137–142
37. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol* 2007; 68: 65–72
38. Muriithi A, Leung N, Valeri A et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int* 2015; 8: 458-64
39. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1155–1172
40. Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. Proton pump inhibitors and acute kidney injury: a nested case-control study. *BMC Nephrol* 2013; 14: 150
41. Blank ML, Parkin L, Paul C et al. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int* 2014; 86: 837-844
42. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9: 265–270
43. Arend LJ, Springate JE. Interstitial nephritis from mesalamine: case report and literature review. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 550–553

44. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: a systemic review. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 629–638
45. Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM et al. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 693–697
46. Izzedine H, Simon J, Piette AM et al. Primary chronic interstitial nephritis in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 1436–1440
47. Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 468–475
48. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257-1270
49. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J Clin Pathol* 2009; 62: 505-515
50. Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y et al. Drug-induced hypersensitivity nephritis: lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 1990; 10: 222-230
51. Joss N, Morris S, Young B et al. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 222-230
52. Bijol V, Mendez GP, Nosé V et al. Granulomatous interstitial nephritis: a clinicopathologic study of 46 cases from a single institution. *Int J Surg Pathol* 2006; 14:57-63
53. Border WA, Lehman DH, Egan JD et al. Antitubular basement-membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974; 22: 381-384
54. Neilson EG. Mechanisms of disease: fibroblasts – a new look at an old problem. *Nat Rev Nephrol* 2006; 2: 101–107

55. Schwartz MM, Fennell JS, Lewis EJ. Pathologic changes in the renal tubule in systemic lupus erythematosus. *Hum Pathol* 1982; 13: 534-547
56. Bohle A, Mackensen-Haen S, von-Gise H et al. Significance of tubulointerstitial changes in the renal cortex for the excretory function and concentration ability of the kidney. A morphometric contribution. *Am J Nephrol* 1987; 7: 421-433
57. Bohle A, Mackensen-Haen S, von-Gise H et al. The consequences of tubule-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. *Pathol Res Pract* 1990; 186: 135-144
58. Persson AEG, Boberg U, Hahne B et al. Interstitial pressure as a modulator of tubuloglomerular feedback control. *Kidney Int Suppl* 1982; 22: S 122-S128
59. Wright FS, Okusa MD. Functional role of tubuloglomerular feedback control of glomerular filtration. *Adv Nephrol* 1990, 19: 119-134
60. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity—a contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* 2010; 34: 266-275
61. Kelly CJ, Neilson EG. Contrasuppression in autoimmunity. Abnormal contrasuppression facilitates expression of nephritogenic effector T cells and interstitial nephritis in kdkd mice. *J Exp Med* 1987;165:107-123
62. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, et al. Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2919-2927
63. Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71: 701-707
64. Naisbitt DJ, Gordon SF, Pirmohamed M, et al. Antigenicity and immunogenicity of sulphamethoxazole: demonstration of metabolism-dependent haptening and T-cell proliferation in vivo. *Br J Pharmacol* 2001; 133: 295-305

65. McCluskey RT, Colvin RB. Immunologic aspects of renal tubular and interstitial diseases. *Annu Rev Med* 1978; 29:191-203
66. Kurts C. Dendritic cells: not just another cell type in the kidney, but a complex immune sentinel network. *Kidney Int* 2006; 70:412-414
67. Rees A. Cross dendritic cells anger T cells after kidney injury. *J AM Soc Nephrol* 2009; 20: 3-5
68. Dong X, Swaminathan S, Bachman LA et al Croatt AJ, Nath. Antigen presentation by dendritic cells in renal lymph nodes is linked to systemic and local injury to the kidney. *Kidney Int* 2005; 68: 1096-1108
69. Soos TJ, Sims TN, Barisoni L et al. CX3CR1+ interstitial dendritic cells form a contiguous network throughout the entire kidney. *Kidney Int* 2006; 70: 591-596
70. Rogers NM, Ferenbach DA, Isenberg JS et al. Dendritic cells and macrophages in the kidney: a spectrum of good and evil. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 625-643
71. Rubin-Kelley VE, Jevnikar AM. Antigen presentation by renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1991; 2: 13-26
72. Bishop GA, Waugh JA, Hall BM. Expression of HLA antigens on renal tubular epithelial cells in culture. Effect of increased HLA antigen expression on tubular cell stimulation of lymphocyte activation and on their vulnerability to cell mediated lysis. *Transplantation* 1988; 46:303-310
73. Jevnikar AM, Wuthrich RP, Takei F et al. Differing regulation and function of ICAM-1 and class II antigens on renal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1990; 38: 417-425.
74. van Kooten C, Woltman AM, Daha MR. Immunological Function of Tubular Epithelial Cells: The Functional Implications of CD40 Expression. *Exp Nephrol* 2000; 8: 203-207

75. Ong AC, Fine LG. Tubular-derived growth factors and cytokines in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis: Implications for human renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 1994 ;23:205-209
76. Segerer S, Nelson PJ, Schlondorff D. Chemokines receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 152-176
77. Ascon DB, Ascon M, Satpute S et al. Normal mouse kidneys contain activated and CD3+CD4- CD8-doublenegative T lymphocytes with a distinct TCR repertoire. *J Leukoc Biol* 2008; 84: 1400-1409
78. Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol* 2013; 13: 227-242
79. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med* 2003; 139: 683–693
80. Berney-Meyer L, Hung N, Slatter T et al. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis: a possible Th1-Th17-mediated injury? *Nephrology (Carlton)* 2014; 19: 359-365
81. De Vriese AS, Robbrecht DL, Vanholder RC et al. Rifampicin associated acute renal failure: pathophysiologic, immunologic, and clinical features. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 108-115
82. Hyman LR, Ballow M, Knieser MR. Diphenylhydantoin interstitial nephritis. Roles of cellular and humoral immunologic injury. *J Pediatr* 1978; 92: 915-920
83. Neilson EG, McCafferty E, Feldman A et al. Spontaneous interstitial nephritis in kdkd mice. I. A new model of autoimmune renal disease. *J Immunol* 1984; 133: 2560-2565
84. Neilson EG, Phillips SM. Cell mediated immunity in interstitial nephritis. IV. Anti-basement membrane antibody functions in antibody-dependent cellular cytotoxicity reac-

- tions: observations on a nephritogenic effector mechanism acting as an informational bridge between humoral and cellular response. *J Immunol* 1981; 126: 1990-1993
85. Neilson EG, Jimenez SA, Phillips SM. Cell-mediated immunity in interstitial nephritis. III. T lymphocyte mediated fibroblast proliferation and collagen synthesis: an immune mechanism for renal fibrogenesis. *J Immunol* 1980; 125:1708-1809
86. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implications for fibrosis. *J Clin Invest* 2003; 112: 1176–1184
87. Iwano M, Neilson EG. Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 279-284
88. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006; 69: 213-217
89. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl* 2005; S82-86.
90. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:17-25.
91. 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
92. Polito MG, de Moura LA, Kirsztajn GM. An overview on frequency of renal biopsy diagnosis in Brazil: clinical and pathological patterns based on 9,617 native kidney biopsies. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 490–496
93. Mahévas M, Lescure FX, Boffa JJ et al. Renal sarcoidosis: clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine* 2009; 88: 98–106

94. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 856–870
95. Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A et al. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1841–1847
96. Cui Li, Tao Su, Rong Chu, et al. Tubulointerstitial nephritis with uveitis in chinese adults. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Jan; 9: 21-28
97. Tan Y, Yu F, Qu Z et al. Modified C-reactive protein might be a target autoantigen of TINU syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 93–100
98. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539–551
99. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int* 2014; 85: 251–257
100. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1343–1352
101. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011; 124: 588–597
102. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1071–1080
103. Chen YC, Chang CY, Cho YT et al. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68: 459–465

104. Ikeda M, Takemura T, Hino S et al. Molecular cloning, expression, and chromosomal localization of a human tubulointerstitial nephritis antigen. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 225–230.
105. Katz A, Fish AJ, Santamaria P et al. Role of antibodies to tubulointerstitial nephritis antigen in human anti-tubular basement membrane nephritis. *Am J Med* 1992; 93: 691-698
106. Maripuri S, Grande JP, Osborn TG et al. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome: a clinicopathologic study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1423–1431
107. Espejo B, Herrero JC, Torres A et al. Immunoallergic interstitial nephritis vs. cholesterol atheroembolism. Differentiating characteristics. *Nefrología* 2003; 23: 125–130.
108. Gutiérrez Solís E, Morales E, Rodríguez Jornet A et al. Enfermedad renal ateroembólica: un análisis de los factores clínicos y terapéuticos que influyen en su evolución. *Nefrología* 2010; 30: 317-323
109. Koyner JL, Cerdá J, Goldstein SL et al. The daily burden of acute kidney injury: a survey of US Nephrologists on World Kidney Day. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 394–401
110. Das U, Dakshinamurthy KV, Prayaga A. Pattern of biopsy-proven renal disease in a single center of south India: 19 years' experience. *Indian J Nephrol* 2011; 21: 250–257
111. Mubarak M, Kazi JI, Naqvi R et al. Pattern of renal diseases observed in native renal biopsies in adults in a single centre in Pakistan. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 87–92
112. Prakash J, Sen D, Kumar NS et al. Acute renal failure due to intrinsic renal diseases: review of 1122 cases. *Ren Fail* 2003; 25: 225–233
113. Kazi JI, Mubarak M, Akhter F et al. Spectrum of pathological lesions in acute renal failure. *J Coll Phys Surg Pak* 2003; 13: 22–24

114. Li LS, Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China: analysis based on 13,519 renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 920–923
115. Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H et al. Japan Renal Biopsy Registry: the first nationwide, web-based and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 493–503
116. Choi IJ, Jeong HJ, Han DS et al. An analysis of 4,514 cases of renal biopsy in Korea. *Yonsei Med J* 2001; 42: 247–254
117. Barsoum RS, Francis MR. Spectrum of glomerulonephritis in Egypt. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2000; 11: 421–429
118. Okpechi I, Swanepoel C, Duffield M et al. Patterns of renal disease in Cape Town South Africa: a 10-year review of a single-centre renal biopsy database. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 1853–1861
119. Soliman AR. Spectrum of acute kidney injury in a tertiary care hospital in Cairo. *Arab J Nephrol Transplant* 2011; 4: 83–86
120. Mesquita M, Fosso C, Bakotol E et al. Renal biopsy findings in Belgium: a retrospective single center analysis. *Acta Clin Belg* 2011; 66: 104–109
121. Horvatic I, Tisljar M, Bulimbasic S et al. Epidemiologic data of adult native biopsy-proven renal diseases in Croatia. *Int Urol Nephrol* 2013; 45: 1577–1587
122. Gesualdo L, Di Palma AM, Morrone LF et al. The Italian experience of the national registry of renal biopsies. *Kidney Int* 2004; 66: 890–894
123. Carvalho E, do Sameiro Faria M, Nunes JP et al. Renal diseases: a 27-year renal biopsy study. *J Nephrol* 2006; 19: 500–507

124. Naumovic R, Pavlovic S, Stojkovic D et al. Renal biopsy registry from a single centre in Serbia: 20 years of experience. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 877–885
125. López-Gómez JM, Rivera F, Spanish Registry of Glomerulonephritis. 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: 674–681
126. Raza MN, Hadid M, Keen CE et al. Acute tubulointerstitial nephritis, treatment with steroid and impact on renal outcomes. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17: 748–753
127. Schena FP. Survey of the Italian Registry of Renal Biopsies. Frequency of the renal diseases for 7 consecutive years. The Italian Group of Renal Immunopathology. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 418–426
128. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM et al. Biopsy-Proven Acute Interstitial Nephritis, 1993–2011: a case series. *Am J Kidney Dis* 2014; 64: 558-66.
129. Lamy PP. Renal effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Heightened risk to the elderly? *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 361–367
130. Waanders F, van Timmeren MM, Stegeman CA et al. Kidney injury molecule-I in renal disease. *J Pathol* 2010; 220: 7–16.
131. Tuwabara T, Mori K, Mukoyama M et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules and distal nephrons. *Kidney Int* 2009; 75: 285–294
132. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983; 52: 194-211
133. Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980;14:263-73

134. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009; 88: 131–140.
135. Preddie DC, Markowitz GS, Radhakrishnan J et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 718-22
136. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305
137. Coca SG, Perazella MA. Early steroid treatment for drug induced acute interstitial nephritis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 298-299.

8.-TABLAS

Tabla 1. Etiología de las nefritis intersticiales agudas

Fármacos (>75 % of AIN)	<p>Antibióticos: Ampicilina, Cefalosporinas, Ciprofloxacino, Cloxacilina, Meticilina, Penicilinas, Rifampicina, Sulfamidas, Vancomicina, Etambutol.</p> <p>AINEs</p> <p>Otros: <i>Omeprazol</i>, <i>Salicilatos</i>, Alopurinol, Aciclovir, Famotidina, Furosemida, Fenitoína, Propanolol, Clorpropamida.</p>
Infecciones (5-10 %)	<p>Bacterias: Brucella, Campylobacter, Escherichia coli, Legionella, Salmonella, Estreptococo, Staphylococo, Yersinia.</p> <p>Virus: Citomegalovirus, Epstein-Barr, Hantavirus, VIH, Polyoma virus.</p> <p>Otros: Leptospira, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma, Rickettsia, Schistosoma, Toxoplasma</p>
Idiopática (5-10%)	Nefropatía por anticuerpos antimembrana basal tubular Síndrome de Nefropatía intersticial con uveítis (TINU)
Asociada a enfermedades sistémicas (10-15%)	Sarcoidosis, Sjögren, LES, Nefritis tubulointersticial asociada a IgG4.
Procesos neoplásicos	Linfomas no hodgkin, leucemias, mieloma.
Alteraciones metabólicas	Hipercalcemia, hiperuricemia.

Tabla 2. Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos

Clasificación	Descripción
Tipo IV a	<p>Linfocito T helper 1 Interferón-γ / Interleucina-12</p> <ul style="list-style-type: none"> - Monocitos / macrófagos estimulación - Síntesis de anticuerpos que fijan complemento y lesión mediada por el complemento - Co-estimulación de las respuestas pro-inflamatorias (factor de necrosis tumoral, interleucina-12) -CO-Estimulación de respuestas de células T CD8
Tipo IV b	<p>Linfocito T helper 2 Interleucina-4, interleucina-5, inerleucina-13</p> <ul style="list-style-type: none"> - Producción de células B de IgE e IgG4 - Desactivación de macrófagos - Respuestas de mastocitos y eosinófilos
Tipo IV c	<p>Lesiones vía perforina / granzima y procesos dependiente de ligando Fas</p>
Tipo IV d	<p>Linfocito T (Interleucina-8 y factor de granulocitos monocitos estimulante de colonias)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inflamación “estéril” mediada por neutrófilos.

Tabla 3. Prevalencia de NIA probadas por biopsia en diferentes países del mundo

	Asia				África (9-11) (n=50568) ^a	Europa (12-24) (n=50568) ^b	Norte América (25) (n=9617) ^c	Sur América (26,27) (n=7834) ^d
	India y Pakistan (2-5) (n=3642)	China (6) (n=13519)	Japon (7) (n=2400)	Corea del Sur (8) (n=4514)				
NIA (Todas las biopsias renales realizadas)	1.1 %	1.1%	1%	0.6 %	2.6%	1.9%	0.5%	1.8%
NIA (Biopsias renales realizadas por IRA)	5.4%				10.4%	11.5%		18.6%
NIA por fármacos	53% ^e				50% ^f	78% ^g		71%
NIA infecciosas	40% ^e				50% ^f	6% ^g		4%
NIA asociadas con enfermedades sistémicas						5% ^g		20%
Otras/ Idiopáticas	7% ^e					11% ^g		5%

^aDatos combinados de Egipto y Sudáfrica.

^bDatos combinados de Bélgica, Croacia, Alemania, Irlanda, Italia, Portugal, Serbia, España, Holanda e Inglaterra.

^cDatos de Brasil.

^dDatos de USA.

^eDatos de India.

^fDatos de Egipto.

^gDatos de Alemania e Inglaterra.

Tabla 4. Características Clínicas de los pacientes con NIAF

Características	Valor
Edad (años)	57.7±17.4 (r 18–81)
Sexo (M/V) %	39/22
Crs basal (mg/dl)	1.1±0.39 (r 0.4–2.3)
TFGe (ml/min/1.73 m²)	71±25 (r 35–151)
Crs máxima (mg/dl)	5.7±3.3 (r 1.5–13.3)
Oliguria	14 (23%)
Rash cutáneo	14 (23%)
Fiebre	26 (42%)
Eosinofilia (>500 eosinofilos/mm³)	21 (34%)
Proteinuria	0.9±1.1 (r 0–6)
Microhematuria	41 (67%)
Leucocituria	50 (82%)

TFGe, tasa de filtrado glomerular estimado; M, mujer; V, varón; Crs, creatinina sérica

Tabla 5. Características del Grupo 1 (tratamiento con esteroides) y Grupo 2 (no tratamiento con esteroides)

	Grupo 1 (n=52)	Grupo 2 (n=9)	P-valor
Edad (años)	57.6±17.5	58.1±18	NS
Sexo (M/V) %	61.5/38.5	77.8/22.2	NS
Crs basal (mg/dl)	1.14±0.4	1.13±0.37	NS
TFGe (ml/min/1.73 m²)	71±26	70±25	NS
Fármaco implicado (Anti-bióticos/AINE/Otros) %	53.8/34.6/11.5	66.7/33.3/0	NS
Duración del tratamiento (días)	13.4± (r 3–60)	12.6± (r 4–30)	NS
Crs máxima (mg/dl)	5.9±3.4	4.9±2.1	NS
Proteinuria (gr/día)	1±1.2 (r 0–6) 0	0.6±0.6 (r 0–1.7)	NS
Recuperación completa de función renal	28 (54%)	3 (33%)	NS
Diálisis crónica	2 (3.8 %)	4 (44.4 %)	<0.001
Crs final (mg/dl)	2.1±2.1 (r 0.7–12.7)	3.7±2.9 (r 0.7–8.9)	<0.05
Seguimiento (meses)	19±19 (r 6–60)	18±18 (r 6–56)	NS

TFGe, tasa de filtrado glomerular estimado; M, mujer; H, hombre; NS, no significativo; AINE, anti-inflamatorios no esteroideos; Crs, creatinina sérica.

Tabla 6. Características de los pacientes tratados con esteroides con completa (Grupo 1a) o incompleta (Grupo 1b) recuperación de la función renal basal.

	Grupo 1a (n=28)	Grupo 1b (n=24)	P-valor
Edad (años)	55±18 (r 18–78)	60±16 (r 18–81)	NS
Sexo (M/V) %	61/39	62/38	NS
Crs basal (mg/dl)	1.07±0.31 (r 0.6–1.9)	1.20±0.4 (r 0.6–2.3)	NS
TFGe (ml/min/1.73 m²)	77±29 (r 36–151)	65±21 (r 35–106)	NS
Fármaco implicado (Antibióticos/AINE/Otros) %	57/29/14	50/50/0	NS
Duración del tratamiento (días)	11±7 (r 3–35)	16±16 (r 5–60)	NS
Crs máxima (mg/dl)	5.3±3.5 (r 1.5–13.3)	6.4±3.3 (r 2.9–12.7)	NS
Proteinuria (gr/día)	1.1±1.4 (r 0–6)	0.9±0.8 (r 0–3.4)	NS
Crs final (mg/dl)	1.1±0.26 (r 0.7–1.8)	3.23±2.7 (r 1.5–12.7)	< 0.0001
Diálisis crónica	0	2 (8.3%)	NS
Intervalo entre la retirada del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides (días)	13±10 (r 2–53)	34±17 (r 3–68)	< 0.0001
Pacientes con un intervalo entre la retirada del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides <7días	10 (35.7%)	2 (8.3%)	< 0.05
Pacientes con un intervalo entre la retirada del fármaco y el inicio de tratamiento con esteroides <15 días	19 (67.9%)	2 (8.3%)	< 0.05
Duración del tratamiento con esteroides (días)	75±37 (r 20–180)	78±42 (r 16–165)	NS
Seguimiento (mes)	16±17 (r 6–60)	24± 20 (r 6–63)	NS

TFGe, tasa de filtrado glomerular estimado; M, mujer; H, hombre; NS, no significativo; AINE, anti-inflamatorios no esteroideos; Crs, creatinina sérica.

Tabla 7. Hallazgos histológicos.

	Grupo 1	Grupo 2	P-Valor	Grupo 1a	Grupo 1b	P-Valor
Intervalo entre la retirada del fármaco y la realización de biopsia (días)	22±17 (r 1–65)	26±24 (r 7–75)	NS	13±10 (r 1–53)	33±17 (r 1–65)	<0.0001
Fibrosis intersticial						
Leve	32 (61.5%)	4 (44%)		25 (89.3%)	7 (29.2%)	
Moderada	14 (27%)	2 (22.2%)	NS	3 (10.7%)	11 (45.8%)	<0.0001
Severa	6 (11.5%)	3 (33%)		0	6 (25%)	

Tabla 8. Características de los pacientes con NIAF secundaria a AINE tratados con esteroides.

	AINE-Grupo 1a (n=9)	AINE-Grupo 1b (n=11)	P-valor
Edad (años)	51±24 (r 18–78)	61.2±16 (r 24–81)	NS
Sexo (M/V) %	66.7/33.3	45.5/54.4	NS
Crs basal (mg/dl)	1±0.39 (r 0.6–1.9)	1.1±0.46 (r 0.6–2.3)	NS
TFGe (ml/min/1.73 m²)	83±37 (r 36–151)	70±25 (r 35–106)	NS
Duración del tratamiento con AINES (días)	12.4±10.9 (r 3–35)	25.4±20.4 (r 7–60)	NS
Crs máxima (mg/dl)	3.8±1.7 (r 1.5–7.7)	5.2±2.7 (r 3.1–12)	NS
Proteinuria (gr/día)	1.8±2.2 (r 0.33–6)	1.3±1 (r 0.1–3.4)	NS
Crs final (mg/dl)	1.1±0.3 (r 0.7–1.6)	2.4±1 (r 1.6–4.8)	< 0.0001
Diálisis crónica	0	1 (9.1%)	NS
Intervalo entre la retirada de los AINES y el inicio de tratamiento con esteroides (días)	18.4±16 (r 2–53)	31.4±15 (r 6–60)	< 0.05
Pacientes con un intervalo entre la retirada de los AINES y el inicio de tratamiento con esteroides <7días	3 (33 %)	1 (9.1 %)	NS
Pacientes con un intervalo entre la retirada de los AINES y el inicio de tratamiento con esteroides <15 días	5 (44 %)	1 (9.1 %)	< 0.05
Duración del tratamiento con esteroides (días)	91.5±49.9 (r 20–180)	75.4±42 (r 30–180)	NS
Seguimiento (mes)	30±24.5 (r 6–60)	21.3±17 (6–60)	NS

NIAF, nefritis intersticial aguda inducida por fármacos; NS, no significativo; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; AINE-Grupo 1a, recuperación completa de la función renal basal. AINE-Grupo 1b, recuperación incompleta.

9.- FIGURAS.

Figura 1: Exantema medicamentoso en un paciente con NIAF.



Figura 2: Cilindros de leucocitos en el sedimento urinario de un paciente con NIAF.

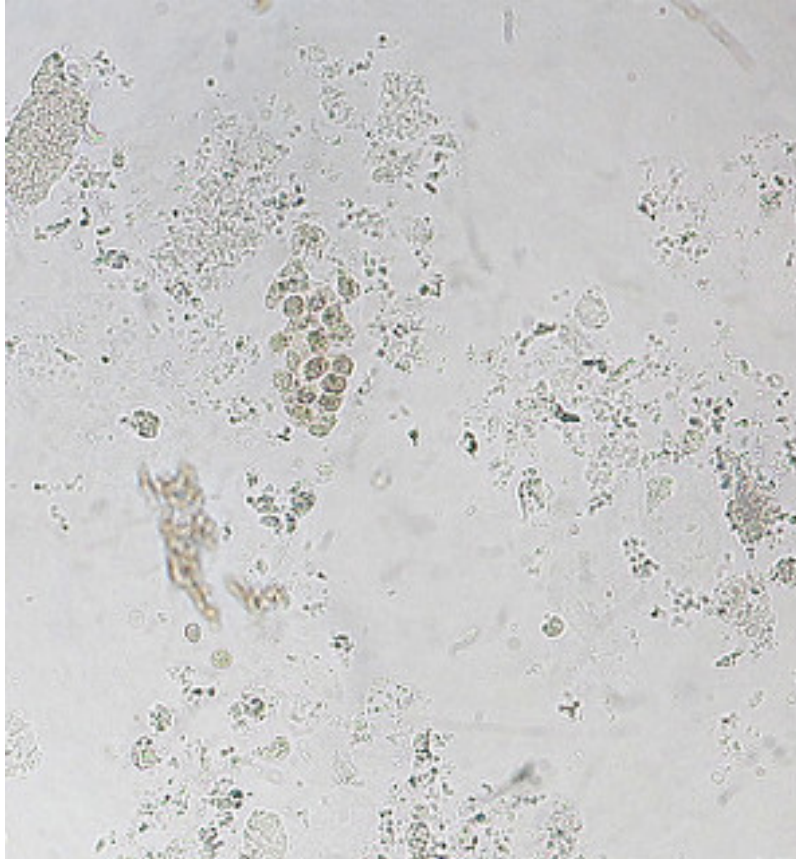


Figura 3. Evolución de los infiltrados inflamatorios en NIAF. En la imagen superior se observa edema intersticial con infiltrado linfoplasmocítico difuso. Los túbulos muestran desorientación y aplanamiento segmentario del epitelio. Los glomérulos no presentan alteraciones morfológicas. En la imagen inferior el intersticio aparece ampliado por bandas de fibrosis, prácticamente sin inflamación y los túbulos están atróficos. Tinción de hematoxilina-eosina x 20.

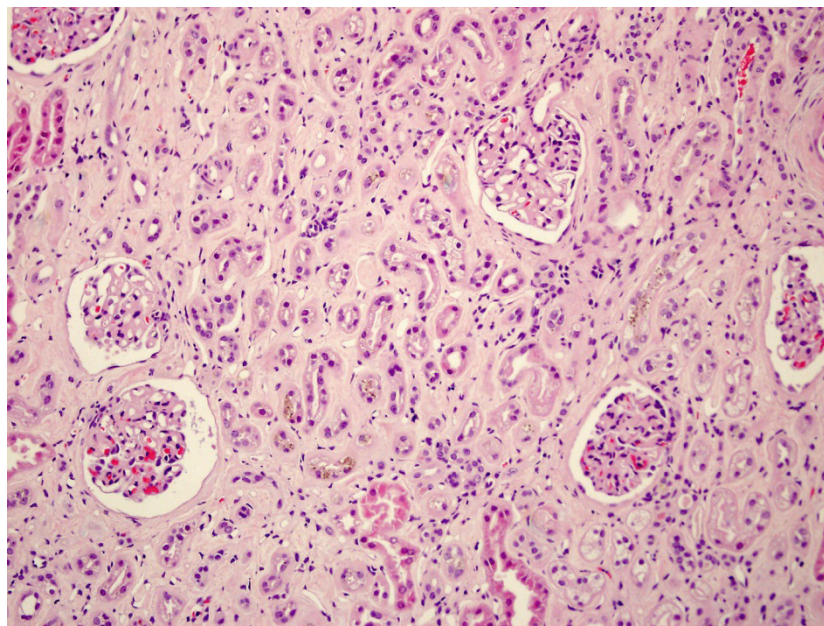
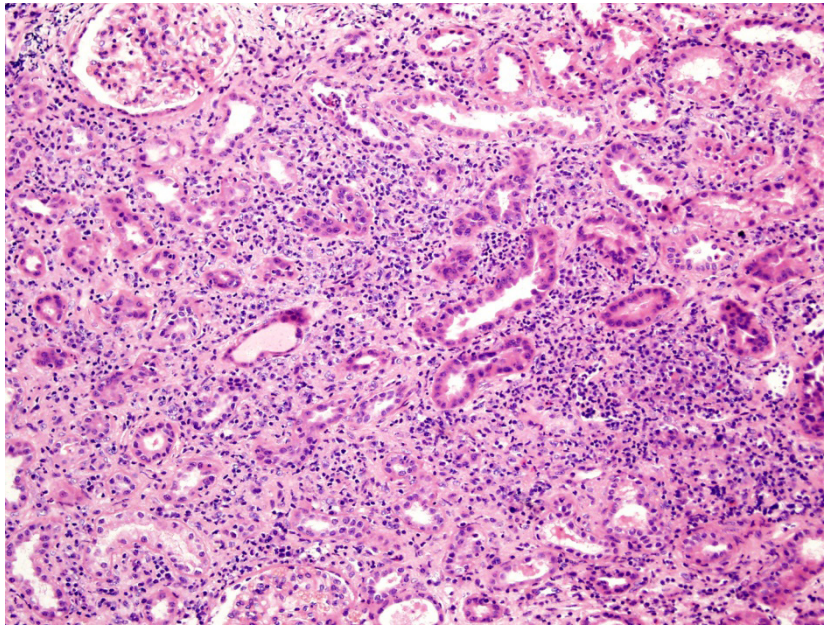
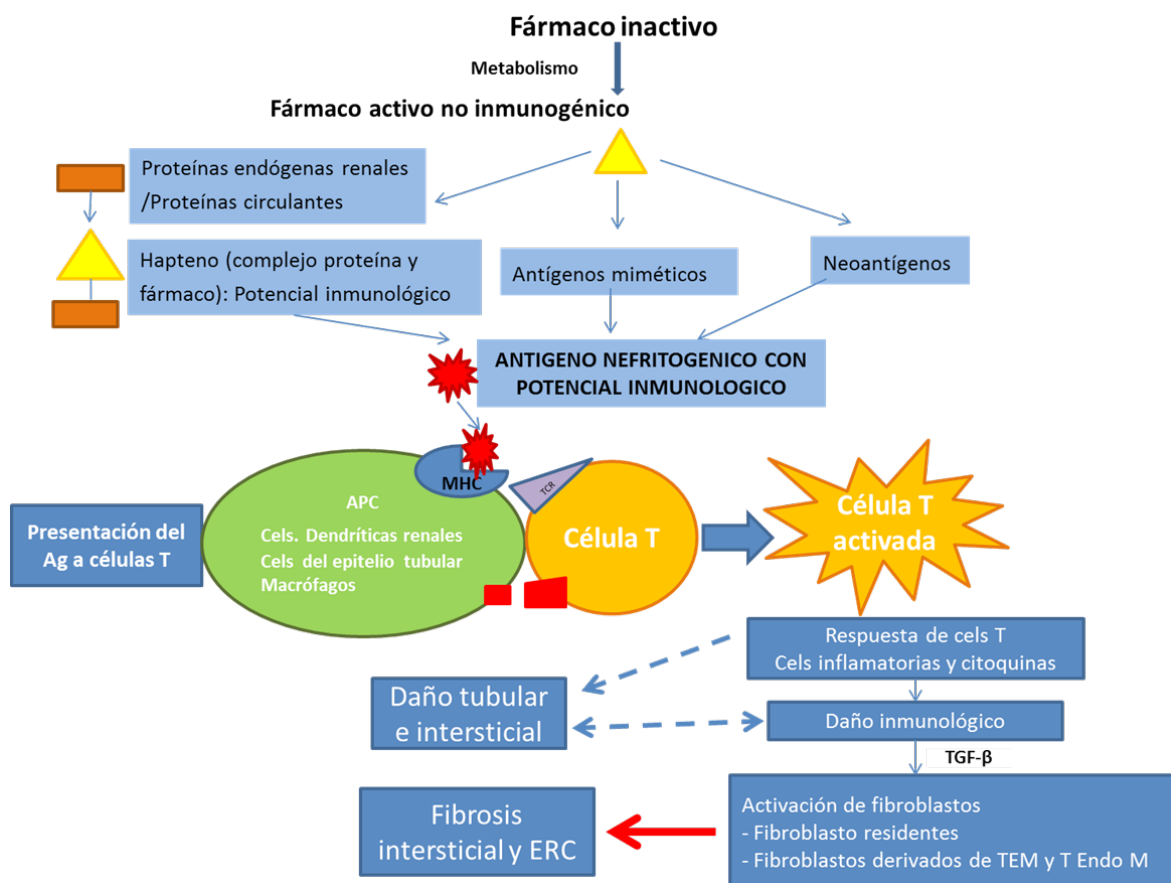


Figura 4 (Adaptado de Krishnan N. Iran J Kidney Dis 2015; 9:3-13). Patogénesis de la nefritis intersticial aguda por fármacos. Un fármaco químicamente activo, pero no inmunogénico puede transformarse en inmunogénico por haptización, mimetismo molecular, o por toxicidad directa y formación de neo-antígenos. Estos antígenos nefritogénicos son procesados por las células presentadoras de antígeno tales como las células dendríticas, macrófagos renales y las células epiteliales tubulares renales y presentado a las células T efectoras a través del complejo mayor de histocompatibilidad que reside en la superficie celular de las células presentadoras de antígeno. La célula T activada propaga una intensa respuesta inflamatoria, con infiltración de células inflamatorias en el parénquima renal y la producción de citoquinas. La naturaleza de esta respuesta dependerá del tipo de la célula T estimulada. El daño de la célula epitelial tubular a su vez provoca una mayor liberación de citoquinas por estas células y una mayor lesión inflamatoria. De esta manera las células tubulares son diana y efectoras de la lesión renal. Posteriormente se activan los fibroblastos produciendo finalmente fibrosis intersticial.



TCR: Receptor de células T; TEM: Transición epitelio mesenquimal; T Endo-M: Transición endotelial mesenquimal; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; APC celular presentadora de antígenos; TGF- β factor de crecimiento β transformante; ERC enfermedad renal crónica.

Figura 5. Correlación entre el retraso en el tratamiento con esteroides y la Crs final.

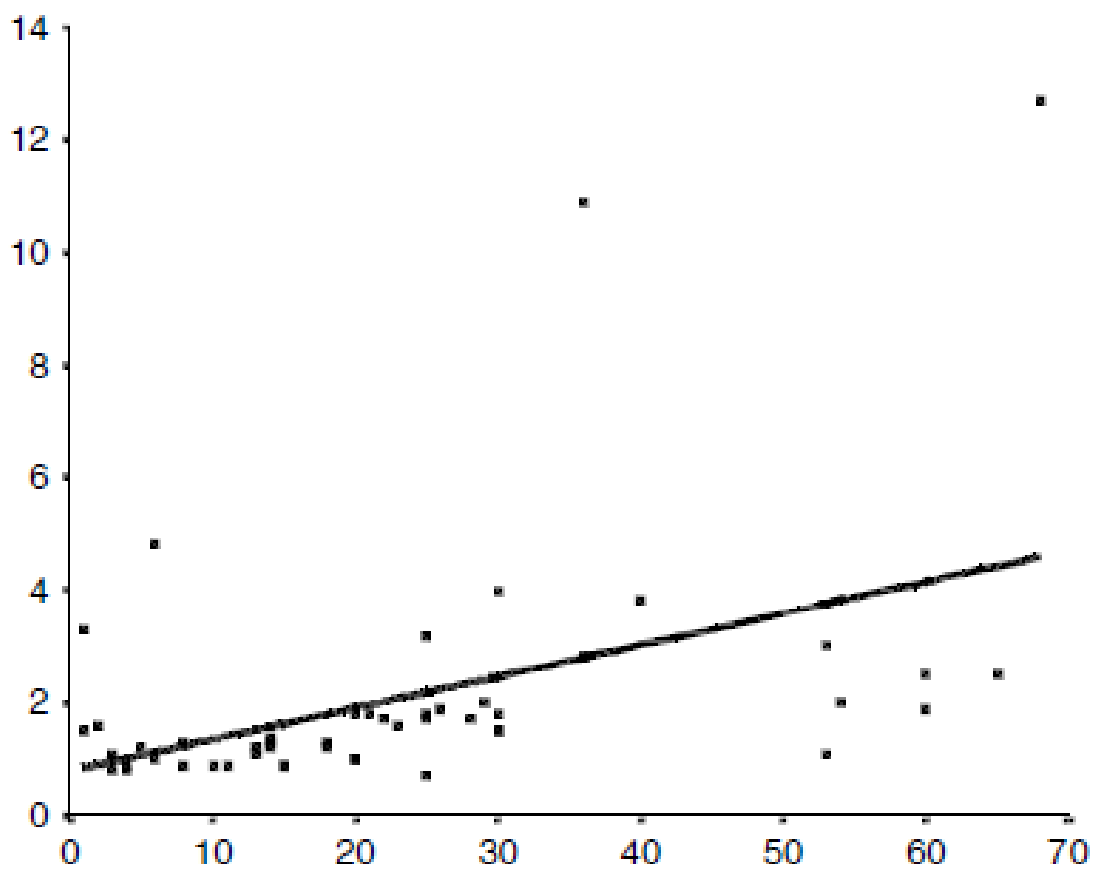
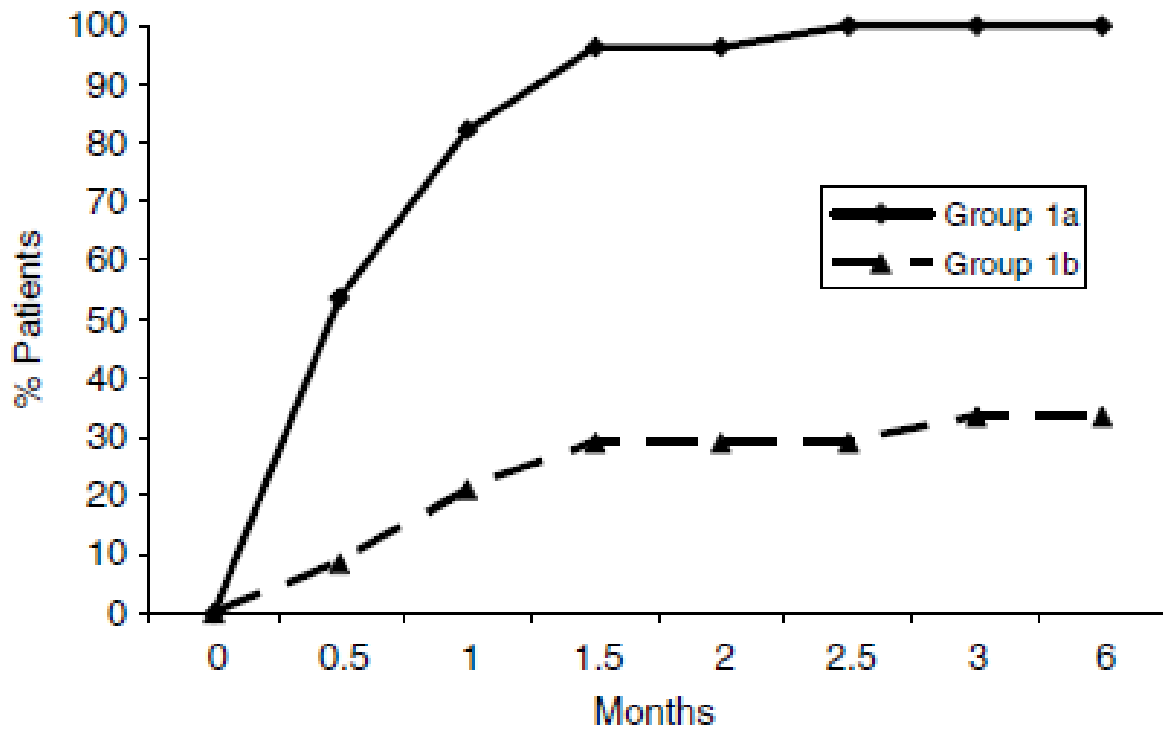


Figura 6. Tasa de recuperación de la función renal, expresada por una reducción $>50\%$ de la Crs más alta, en el Grupo 1a (recuperación completa de función renal) y el Grupo 1b (recuperación incompleta).



10.- ANEXO

Full Review

Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury

Manuel Praga^{1,2}, Angel Sevillano¹, Pilar Auñón¹ and Ester González¹¹Division of Nephrology, Hospital 12 de Octubre*, Madrid, Spain and ²Department of Medicine, Complutense University, Madrid, Spain

Correspondence and offprint requests to: Manuel Praga; E-mail: mpragat@senefro.org

ABSTRACT

Acute interstitial nephritis (AIN) is an important cause of acute kidney injury that has experienced significant epidemiological and clinical changes in the last years. The classical presentation, mostly induced by antibiotics and accompanied by evident hypersensitivity manifestations (skin rash, eosinophilia, fever) has been largely replaced by oligosymptomatic presentations that require a higher index of suspicion and are increasingly recognized in the elderly, having non-steroidal anti-inflammatory agents and proton pump inhibitors as frequent offending drugs. Drug-induced AIN continues to be the commonest type, but it requires a careful differential diagnosis with other entities (tubulointerstitial nephritis with uveitis syndrome, IgG4-related disease, drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome, sarcoidosis and other systemic diseases) that can also induce AIN. Cortico-dependant, relapsing AIN is a recently recognized entity that poses an important therapeutic challenge. Although corticosteroids are widely used in drug-induced AIN to speed kidney function recovery and avoid chronic kidney disease, their efficacy has not been tested by randomized controlled trials. New diagnostic tests and biomarkers, as well as prospective therapeutic studies are needed to improve AIN diagnosis and management.

Keywords: acute interstitial nephritis, AKI in the elderly, corticosteroids, proton pump inhibitors

rapidly diagnosed entities, other common causes of AKI-like acute interstitial nephritis (AIN) require a higher index of suspicion.

The true incidence of AIN is difficult to be assessed since published studies are based on retrospective analysis of kidney biopsy registries. Such estimation proves difficult because of the different kidney biopsy policies in AKI patients and the common reluctance to perform a kidney biopsy in elderly or frail patients in whom a drug-induced AIN is suspected. As shown in Table 1, the prevalence of biopsy-proven AIN seems to be similar all over the world, oscillating between 0.5 and 2.6% of all renal biopsies [2–26]. However, some retrospective registry analyses have found that AIN accounts for 5–18% of kidney biopsies performed in the setting of AKI [4, 5, 9–11, 15, 19, 20, 24, 26–29], with a tendency to increase in the last years. Such increase is apparently linked to the generalized use of antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs) in most countries. Assessment of differences in the aetiology of AIN is even more difficult owing to the scarcity of studies in many parts of the world. Available data, however, suggest that, whereas drug-induced AIN roughly represents two-thirds of the cases in many countries, infectious AIN are still an important cause of AIN in less developed countries (Table 1).

Important epidemiological changes in the field of drug-induced AIN and several entities mimicking drug-induced AIN have been reported in the last years. This review is aimed to summarize and to discuss the main changes reported over the last years in the aetiology, clinical presentation, diagnosis and management of AIN.

INTRODUCTION

Acute kidney injury (AKI) is a growing worldwide problem with huge untoward economic and medical consequences [1]. Whereas pre-renal AKI and acute tubular necrosis are well-known and

INCREASING INCIDENCE OF AIN IN THE ELDERLY

The Spanish Registry of Glomerulonephritis [19] analysed a large number of native kidney biopsies (17 680) obtained in

Acute interstitial nephritis

Manuel Praga¹ and Ester González¹

¹Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, Spain

Acute interstitial nephritis (AIN) represents a frequent cause of acute kidney injury, accounting for 15–27% of renal biopsies performed because of this condition. By and large, drug-induced AIN is currently the commonest etiology of AIN, with antimicrobials and nonsteroidal anti-inflammatory drugs being the most frequent offending agents. Pathogenesis is based on an immunologic reaction against endogenous nephritogenic antigens or exogenous antigens processed by tubular cells, with cell-mediated immunity having a major pathogenic role. The characteristic interstitial infiltrates, mostly composed of lymphocytes, macrophages, eosinophils, and plasma cells, experience a rapid transformation into areas of interstitial fibrosis. A significant proportion of AIN has nowadays an oligosymptomatic presentation, although the presence of specific extrarenal symptoms such as fever, skin rash, arthralgias, and peripheral eosinophilia has an important role to orientate clinical diagnosis. Identification and removal of the offending drug are the mainstay of the treatment, but recent studies strongly suggest that early steroid administration (within 7 days after diagnosis) improves the recovery of renal function, decreasing the risk of chronic renal impairment. Delayed steroid treatment, when interstitial fibrosis has taken place, would have a less pronounced or nule therapeutic benefit.

Kidney International (2010) **77**, 956–961; doi:10.1038/ki.2010.89; published online 24 March 2010

KEYWORDS: acute interstitial nephritis; drug-induced; interstitial fibrosis; NSAIDs-induced; steroid treatment

DEFINITION AND ETIOLOGY

Acute interstitial nephritis (AIN) is characterized by the presence of inflammatory infiltrates and edema within the interstitium, usually associated with an acute deterioration in renal function. AIN represented 1–3% of all renal biopsies in some studies.^{1,2} However, when the analysis was restricted to patients with acute kidney failure, AIN accounted for 15–27% of lesions.^{3,4} These studies suggest that AIN is a common cause of acute renal dysfunction, but its true incidence might even be underestimated by several reasons. First, a significant number of patients in whom AIN is suspected on clinical grounds is not submitted to a confirmatory renal biopsy because empirical treatment is preferred, particularly in elderly and frail patients. Second, milder forms of AIN can be underdetected, either because of the absence or vagueness of clinical symptoms or because acute renal failure is attributed to other causes of renal injury.

As shown in Table 1, the main causes of AIN can be grouped as drug induced, infection related, idiopathic forms (which would include tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome (TINU) and anti-tubular basement membrane (anti-TBM) disease), and AIN associated with sarcoidosis and other systemic diseases (systemic lupus erythematosus, Sjögren, malignancies). Tubulointerstitial lesions that frequently accompany primary glomerulonephritis are usually not included within AIN. Regarding the frequency of these different etiologies, drug-induced AIN currently accounts for more than two-thirds of the cases, infection-related AIN for 15%, idiopathic forms for 10%, and TINU for 4%, the remaining ones being associated with systemic disorders.^{5–7} However, the prevalence of drug-induced AIN could have even increased in the last years: according to our own experience (data not published), drugs were responsible for more than 90% of biopsy-proven AIN occurring during the period 2000–2008.

A large and expanding number of drugs has been implicated in causing AIN and it can be stated that any drug can theoretically induce an episode of AIN. However, the majority of cases have been caused by antimicrobial agents and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). Table 1 lists those drugs most commonly involved in AIN.

PATHOGENESIS

It is generally accepted that the initial event unleashing an AIN episode is the expression of endogenous nephritogenic antigens or exogenous antigens processed by tubular cells.

Correspondence: Manuel Praga, Department of Nephrology, Hospital Universitario 12 de Octubre, Hospital 12 de Octubre, Avda de Córdoba s/n, 28041 Madrid, Spain. E-mail: mpragat@senefro.org

Received 8 January 2010; revised 25 February 2010; accepted 2 March 2010; published online 24 March 2010

<http://www.senefro.org>

© 2009 Órgano Oficial de la Sociedad Española de Nefrología

editorial

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

E. González¹, M. Praga¹. Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales²¹Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Nefrología 2009;29(2):95-98.

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

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

HISTORIA NATURAL DE LA NIAF

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

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

Correspondencia: Ester González Monte
Servicio de Nefrología.
Hospital 12 de Octubre. Madrid.
montego_12@yahoo.es

² Miembros del Grupo Madrileño de Nefritis Intersticiales:

E. González¹, E. Gutiérrez Solís¹, C. Galeano², C. Hevia³, P. de Sequera⁴, C. Bernis⁵, E.G. Parra⁶, R. Delgado⁷, M. Sanz⁸, M. Ortiz⁹, M. Goicoechea¹⁰, C. Quereda¹¹, T. Olea³, H. Bouarich⁴, Y. Hernández², B. Segovia¹, E. Hernández¹, M. Praga¹

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

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

editorial

E. González y cols. Tratamiento de nefritis intersticial aguda

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

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

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

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

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

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

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

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

CONCEPTOS CLAVE

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

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

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

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

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

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

editorial

E. González y cols. Tratamiento de nefritis intersticial aguda

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Rossett J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001;60:804-17.
- Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998;66:97-115.
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000;35:433-47.
- Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:8-11.
- Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978;65:756-65.
- Buysen JGM, Houtholf HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:94-9.
- Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L, et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983;52:194-211.
- Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996;18:97-104.
- 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.
- Clarkson MR, Giblin I, O'Connell FP, et al. Acute interstitial nephritis clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2778-83.
- Porile JJ, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990;30:468-75.
- González E, Gutiérrez E, Galeano C, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2008;73:940-6.
- Appel GB. The treatment of acute interstitial nephritis. More data at last. *Kidney Int* 2008;73:905-7.
- Coca SG, Perazella MA. Early steroid treatment for drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:298-9.
- Espejo B, Herrero JC, Torres A, et al. Nefritis intersticial inmunoalérgica vs ateroembolismo de colesterol. Características diferenciales. *Nefrología* 2003;23:125-30.

see commentary on page 905

Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis

E González¹, E Gutiérrez¹, C Galeano², C Chevia³, P de Sequera⁴, C Bernis⁵, EG Parra⁶, R Delgado⁷, M Sanz⁸, M Ortiz⁹, M Goicoechea¹⁰, C Quereda², T Olea³, H Bouarich⁴, Y Hernández⁵, B Segovia¹ and M Praga¹, for Grupo Madrileño De Nefritis Intersticiales

¹Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ²Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ³Hospital La Paz, Madrid, Spain; ⁴Hospital Príncipe de Asturias, Madrid, Spain; ⁵Hospital de la Princesa, Madrid, Spain; ⁶Hospital del Aire, Madrid, Spain; ⁷Clínica Ruber, Madrid, Spain; ⁸Hospital de Getafe, Madrid, Spain; ⁹Hospital Severo Ochoa, Madrid, Spain and ¹⁰Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain

The role of steroid treatment in drug-induced acute interstitial nephritis (DI-AIN) is controversial. We performed a multicenter retrospective study to determine the influence of steroids in 61 patients with biopsy-proven DI-AIN, 52 of whom were treated with steroids. The responsible drugs were antibiotics (56%), non-steroidal anti-inflammatory drugs (37%) or other drugs. The final serum creatinine was significantly lower in treated patients while almost half of untreated patients remained on chronic dialysis. Among treated patients, over half showed a complete recovery of baseline renal function, whereas the rest remained in renal failure. There were no significant initial differences between these two subgroups in terms of duration or dosage of steroids. After withdrawal of the presumed causative drug, we found that when steroid treatment was delayed (by an average of 34 days) renal function did not return to baseline levels compared to those who received steroid treatment within the first 2 weeks after withdrawal of the offending agent. We found a significant correlation between the delay in steroid treatment and the final serum creatinine. Renal biopsies, including three patients who underwent a second biopsy, showed a progression of interstitial fibrosis related to the delay in steroid treatment. Our study shows that steroids should be started promptly after diagnosis of DI-AIN to avoid subsequent interstitial fibrosis and an incomplete recovery of renal function.

Kidney International (2008) **73**, 940–946; doi:10.1038/sj.ki.5002776; published online 9 January 2008

KEYWORDS: acute renal failure; interstitial fibrosis; eosinophilia; drug nephrotoxicity

Correspondence: M Praga, Servicio de Nefrología, Hospital 12 de Octubre, Avda de Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain. E-mail: mpragat@senefro.org

Received 20 June 2007; revised 17 September 2007; accepted 30 October 2007; published online 9 January 2008

Drug-induced acute interstitial nephritis (DI-AIN) represents a significant cause of acute renal failure (ARF) in hospital practice.^{1,2} As reported in some studies, about 15% of the renal biopsies performed in patients with ARF demonstrated a DI-AIN as the cause of the renal insufficiency.³ Antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are the most frequently implicated agents, but the list of drugs that can induce a DI-AIN is continuously increasing.¹ A general agreement exists about the discontinuation of the offending drug as the first therapeutic step in patients with DI-AIN. However, although renal function improves in a majority of patients after this measure, serum creatinine (Scr) does not return to its baseline value in a significant proportion of cases.^{1,4}

Controversy persists about the role of steroids in the treatment of DI-AIN. Whereas some studies have reported a more rapid and complete recovery of baseline renal function in those patients treated with steroids,^{5–7} others have failed to confirm these results.^{8–10} Available information about the treatment of DI-AIN is based only on numerous case reports and observational series including a short number of cases. The absence of large retrospective series or prospective controlled studies is the main cause of the inconsistency of data regarding the most appropriate treatment for DI-AIN.

In this retrospective multicenter study, we analyzed the influence of steroid treatment and other factors that could influence the long-term outcome of DI-AIN. We gathered 61 patients with biopsy-proven DI-AIN, the largest series studied so far. All the patients had a known baseline Scr and all of them were followed during a period of time sufficient to adequately establish their long-term outcome. We found that steroid treatment induced a significant beneficial effect on the normalization of renal function. Furthermore, we found that a delay in the onset of steroid treatment after discontinuation of the responsible drug was the most significant factor to determine an incomplete recovery of baseline Scr.

RESULTS

A total of 61 biopsy-proven DI-AIN were analyzed. Demographic and clinical characteristics are expressed in Table 1. All the patients had a baseline Scr (1.1 ± 0.39 ; range 0.4–2.3 mg per 100 ml) obtained 7.5 ± 4.6 (range 0.5–16) months before the onset of DI-AIN. Baseline estimated glomerular filtration rate (eGFR) was 71 ± 25 (range 35–151 ml per min per 1.73 m^2). Twenty-two patients (36%) had a baseline eGFR lower than 60 ml per min per 1.73 m^2 . The drug responsible for the DI-AIN episode was identified as an antibiotic in 34 patients (56%) (cephalosporins in 15 patients, quinolones in 12, and penicillins in 7), NSAIDs in 23 (37%), and other drugs (allopurinol, omeprazole, ranitidine, and pimozide) in the remaining four patients.

As expressed in Table 1, most of the patients presented some of the classic clinical characteristics of DI-AIN (fever, maculopapular rash, eosinophilia) with declining renal function, although only eight patients (13%) showed these three characteristics together. No significant differences in the incidence of rash and fever were observed between DI-AIN related to antibiotics, NSAIDs, and other drugs. Eosinophilia was significantly less common among patients with DI-AIN secondary to NSAIDs (18 vs 44% in DI-AIN not related to NSAIDs, $P < 0.05$). Most of the patients (40/61, 65%) showed proteinuria, ranging from 0.4 to 6 g/24 h, and abnormalities

in the urinary sediment (microhematuria in 67% and leukocyturia in 82%). Baseline proteinuria was significantly higher in DI-AIN related to NSAIDs ($1.4 \pm 1.4 \text{ g/24 h}$) in comparison with DI-AIN secondary to other drugs ($0.7 \pm 0.8 \text{ g/24 h}^{-1}$; $P = 0.05$). Highest Scr oscillated between 1.5 and 13.3 mg per 100 ml with a mean of 5.7 ± 3.3 mg per 100 ml. Fourteen (23%) patients needed several sessions of hemodialysis due to the severity of their ARF.

Comparison between patients treated (Group 1) and untreated (Group 2) with steroids

Fifty-two patients were treated with steroids 23 ± 17 (range 2–68) days after the withdrawal of the offending drug (Group 1). Although steroid doses and duration of the treatment were not uniform due to the multicenter character of the study, the most common scheme of treatment consisted of intravenous pulses of methylprednisolone (250–500 mg daily for 3–4 consecutive days) followed by oral prednisone (1 mg/kg/day) tapering off over 8–12 weeks. The remaining nine patients did not receive steroids (Group 2). As expressed in Table 2, there were no differences in baseline characteristics (age, gender, baseline Scr and eGFR, type of offending drug, duration of treatment, highest Scr and proteinuria, or the interval between the withdrawal of the responsible drug and the performance of renal biopsy) between Group 1 and Group 2 patients. The final outcome of Group 1 patients (steroid treatment) was significantly better than that of Group 2 (no steroid treatment); as shown in Table 2, final Scr was significantly lower in Group 1 patients and a significantly higher proportion of Group 2 patients remained on chronic dialysis after the DI-AIN episode (44.4 vs 3.8%). No side effects attributable to steroid treatment were observed.

Comparison between steroid-treated patients who showed a complete (Group 1a) or an incomplete (Group 1b) recovery of baseline renal function

Twenty-eight out of 52 patients in Group 1 showed a complete recovery of baseline renal function after steroid treatment (Group 1a), whereas in the remaining 24 patients (Group 1b) renal function did not reach the baseline values. As expressed in Table 3, there were no significant differences

Table 1 | Clinical characteristics of the patients

Characteristic	Value
Age (years)	57.7 ± 17.4 (range 18–81)
Gender (M/F)	39/22
Baseline Scr (mg per 100 ml)	1.1 ± 0.39 (range 0.4–2.3)
Baseline eGFR (ml per min per 1.73 m^2)	71 ± 25 (range 35–151)
Highest Scr (mg per 100 ml)	5.7 ± 3.3 (range 1.5–13.3)
Oliguria	14 (23%)
Skin rash	14 (23%)
Fever	26 (42%)
Eosinophilia (> 500 eosinophils/ mm^3)	21 (34%)
Proteinuria (g/24 h)	0.9 ± 1.1 (range 0–6)
Microhematuria	41 (67%)
Leukocyturia	50 (82%)

eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; M, male; Scr, serum creatinine.

Table 2 | Characteristics of Group 1 (steroid treatment) and Group 2 (no steroid treatment)

	Group 1 (n=52)	Group 2 (n=9)	P-value
Age (years)	57.6 ± 17.5	58.1 ± 18	NS
Gender (M/F) (%)	61.5/38.5	77.8/22.2	NS
Baseline Scr (mg per 100 ml)	1.14 ± 0.4	1.13 ± 0.37	NS
Baseline eGFR (ml per min per 1.73 m^2)	71 ± 26	70 ± 25	NS
Offending drug (antibiotics/NSAIDs/others) (%)	53.8/34.6/11.5	66.7/33.3/0	NS
Duration of the treatment (days)	$13.4 \pm$ (r 3–60)	$12.6 \pm$ (range 4–30)	NS
Highest Scr (mg per 100 ml)	5.9 ± 3.4	4.9 ± 2.1	NS
Proteinuria (g/24 h)	1 ± 1.2 (range 0–6)	0.6 ± 0.6 (range 0–1.7)	NS
Complete recovery of renal function	28 (54%)	3 (33%)	NS
Chronic dialysis	2 (3.8%)	4 (44.4%)	< 0.001
Final Scr (mg per 100 ml)	2.1 ± 2.1 (range 0.7–12.7)	3.7 ± 2.9 (range 0.7–8.9)	< 0.05
Follow-up (months)	19 ± 19 (range 6–60)	18 ± 18 (range 6–56)	NS

eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; M, male; NS, not significant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; Scr, serum creatinine.

original article

Table 3 | Characteristics of steroid-treated patients with a complete (Group 1a) or incomplete (Group 1b) recovery of baseline renal function

	Group 1a (n=28)	Group 1b (n=24)	P-value
Age (years)	55 ± 18 (range 18–78)	60 ± 16 (range 18–81)	NS
Gender (M/F) (%)	61/39	62/38	NS
Baseline Scr (mg per 100 ml)	1.07 ± 0.31 (range 0.6–1.9)	1.20 ± 0.4 (range 0.6–2.3)	NS
Baseline eGFR (ml per min per 1.73 m ²)	77 ± 29 (range 36–151)	65 ± 21 (range 35–106)	NS
Offending drug (antibiotics/NSAIDs/other) (%)	57/29/14	50/50/0	NS
Duration of the treatment (days)	11 ± 7 (range 3–35)	16 ± 16 (range 5–60)	NS
Highest Scr (mg per 100 ml)	5.3 ± 3.5 (range 1.5–13.3)	6.4 ± 3.3 (range 2.9–12.7)	NS
Proteinuria (g/24 h)	1.1 ± 1.4 (range 0–6)	0.9 ± 0.8 (range 0–3.4)	NS
Final Scr (mg per 100 ml)	1.1 ± 0.26 (range 0.7–1.8)	3.23 ± 2.7 (range 1.5–12.7)	<0.0001
Chronic dialysis	0	2 (8.3%)	NS
Interval between drug withdrawal and onset of corticosteroid treatment (days)	13 ± 10 (range 2–53)	34 ± 17 (range 3–68)	<0.0001
Patients with an interval between drug withdrawal and onset of corticosteroid treatment <7 days	10 (35.7%)	2 (8.3%)	<0.05
Patients with an interval between drug withdrawal and onset of corticosteroid treatment <15 days	19 (67.9%)	2 (8.3%)	<0.05
Duration of steroid treatment (days)	75 ± 37 (range 20–180)	78 ± 42 (range 16–165)	NS
Follow-up (months)	16 ± 17 (range 6–60)	24 ± 20 (range 6–63)	NS

eGFR, estimated glomerular filtration rate; F, female; M, male; NS, not significant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; Scr, serum creatinine.

in the baseline characteristics of Group 1a and Group 1b patients, although baseline renal function tended to be worse and mean age older in Group 1b in comparison with Group 1a. Duration of the treatment with the offending drug was longer in Group 1b, but this difference did not reach statistical significance. Duration of steroid treatment was similar in both groups, but the onset of steroid treatment after drug withdrawal was significantly delayed in Group 1b (34 ± 17 vs 13 ± 10 days in Group 1a, $P < 0.0001$) as shown in Table 3. The proportion of patients who received steroids within the first 7 days and 15 days after the withdrawal of the responsible drug was significantly higher in Group 1a than in Group 1b are as follows: 35.7 vs 8.3%, $P < 0.05$ and 67.9 vs 8.3%, $P < 0.0001$, respectively (see Table 3). By multiple logistic regression analysis, an interval longer than 7 days between drug withdrawal and onset of steroid treatment (odds ratio (OR) 6.6; 95% confidence interval (CI) 1.3–33.6, $P = 0.02$) and the severity of interstitial fibrosis (OR 14.5; 95% CI 3.4–61, $P = 0.0001$) were the only clinical factors that significantly increased the risk of an incomplete recovery of renal function, whereas other clinical and analytical variables such as age, gender, baseline Scr and eGFR, and highest Scr or baseline had no significant influences.

As shown in Figure 1, significant correlation between the delay in the onset of steroid treatment after drug withdrawal and the final Scr was observed ($r = 0.45$, $P < 0.005$). Recovery of renal function, expressed by a >50% Scr decrease with respect to the highest Scr, was significantly faster in Group 1a as shown in Figure 2.

Histologic findings

A renal biopsy was obtained in all patients, although the interval between drug withdrawal and its performance oscillated widely. In all cases, a diffuse infiltration of inflammatory cells composed of lymphocytes, eosinophils, monocytes, and plasma cells into the interstitial compartment was

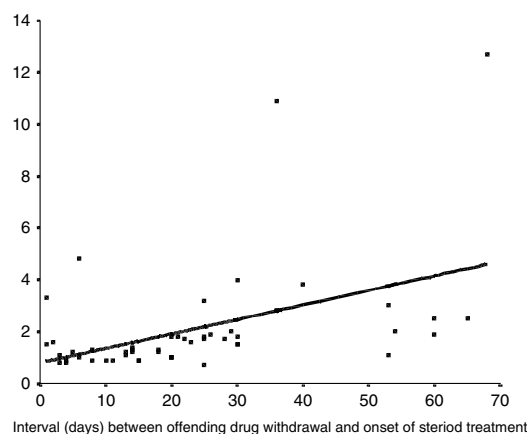


Figure 1 | Correlation between the delay in steroid treatment and final Scr.

observed. Occasional focus of tubulitis was observed. No correlation between the type of offending drug and the histologic findings was observed. Peripheral eosinophilia did not correlate with the number of eosinophils infiltrating renal interstitium. Renal biopsies were always performed shortly before the onset of steroid treatment in those patients who were treated. The main histologic findings are shown in Table 4. The severity of diffuse cellular infiltrates, as well as their composition, was similar in all the patients. However, differences were found in the degree of interstitial and glomerular sclerosis. Main histologic findings are shown in Table 4. Although there was a tendency to a more severe interstitial fibrosis and glomerular sclerosis among Group 2 patients, this difference did not reach statistical significance.

A longer interval between drug withdrawal and the performance of renal biopsy as well as a greater severity of interstitial fibrosis were found in Group 1b (who did not

completely recover baseline renal function in spite of steroid treatment) in comparison with Group 1a (Table 4).

A second renal biopsy was performed in three patients (two patients of Group 1b and one patient of Group 2) 33 ± 7 (range 26–40) days after the performance of the first biopsy. In the three cases, the interstitial cellular infiltrates observed in the first biopsy showed a considerable size reduction in the second biopsy. By contrast, large areas of interstitial fibrosis, not observed in the first specimens, were prominent in the second ones. Histologic changes between first and second biopsy are illustrated in Figure 3.

Patients with DI-AIN due to NSAIDs

In 23 patients the drug responsible for the DI-AIN episode was identified as an NSAID. We applied to these patients the same definitions and statistical analysis performed in the whole group of patients. Twenty patients were treated with steroids; nine of them showed a complete recovery of baseline renal function (NSAIDs-Group 1a), whereas in the remaining 11 patients renal function did not reach the baseline values (NSAIDs-Group 1b). Characteristics of both subgroups are shown in Table 5. There were no significant differences in the baseline characteristics of both subgroups. As in the whole group of patients, the main difference was the interval between NSAID withdrawal and onset of steroid treatment, which was significantly delayed in Group 1b patients (31.4 ± 15 vs 18.4 ± 16 days (P<0.05)). The proportion of patients who received steroids within the first 15 days after withdrawal

of the NSAIDs was significantly higher in NSAID-Group 1a than in NSAID-Group 1b: 44 vs 9.1% (P<0.05).

In the three NSAID-induced DI-AIN patients who did not receive steroids, baseline Scr was 1 ± 0.3 (range 0.7–1.3) mg per 100 ml. Their final Scr was 1.9 ± 1.1 (range 0.7–2.6) mg per 100 ml.

DISCUSSION

The role of steroids in the treatment of DI-AIN remains controversial. Despite the importance of this entity as a

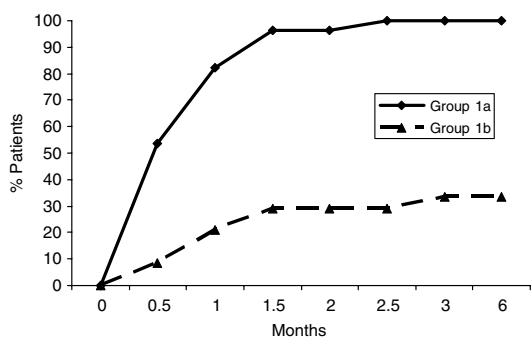


Figure 2 | Rate of renal function recovery, expressed by a >50% decrease of highest Scr, in Group 1a (final complete recovery of renal function) and Group 1b (incomplete recovery).

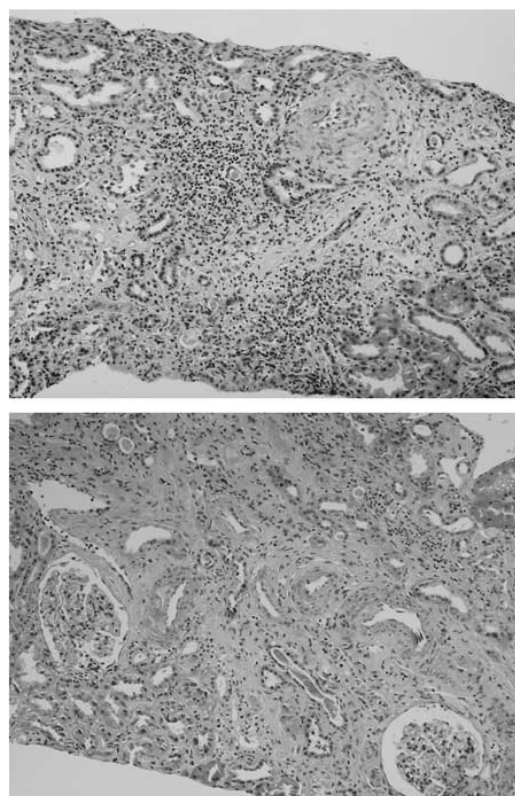


Figure 3 | Evolution of interstitial infiltrates. Dense interstitial cellular infiltrates in the first renal biopsy of a patient of Group 1b (top). In a second renal biopsy, obtained 33 days later, cellular infiltrates have been largely replaced by fibrotic areas in the interstitium (bottom).

Table 4 | Histologic findings

	Group 1	Group 2	P-value	Group 1a	Group 1b	P-value
Interval between drug withdrawal and renal biopsy (days)	22 ± 17 (range 1–65)	26 ± 24 (range 7–75)	NS	13 ± 10 (range 1–53)	33 ± 17 (range 1–65)	<0.0001
<i>Interstitial fibrosis</i>						
Mild	32 (61.5%)	4 (44%)	NS	25 (89.3%)	7 (29.2%)	<0.0001
Moderate	14 (27%)	2 (22.2%)		3 (10.7%)	11 (45.8%)	
Severe	6 (11.5%)	3 (33%)		0	6 (25%)	

original article

Table 5 | Patients with DI-AIN due to NSAIDs treated with steroids

	NSAIDs-Group 1a (n=9)	NSAIDs-Group 1b (n=11)	P-value
Age (years)	51 ± 24 (range 18–78)	61.2 ± 16 (range 24–81)	NS
Gender (M/F) (%)	66.7/33.3	45.5/54.4	NS
Baseline Scr (mg per 100 ml)	1 ± 0.39 (range 0.6–1.9)	1.1 ± 0.46 (range 0.6–2.3)	NS
Baseline eGFR (ml per min per 1.73m ²)	83 ± 37 (range 36–151)	70 ± 25 (range 35–106)	NS
Duration of NSAIDs treatment (days)	12.4 ± 10.9 (range 3–35)	25.4 ± 20.4 (range 7–60)	NS
Highest Scr (mg per 100 ml)	3.8 ± 1.7 (1.5–7.7)	5.2 ± 2.7 (range 3.1–12)	NS
Proteinuria (g/24 h)	1.8 ± 2.2 (range 0.33–6)	1.3 ± 1 (range 0.1–3.4)	NS
Final Scr (mg per 100 ml)	1.1 ± 0.3 (range 0.7–1.6)	2.4 ± 1 (range 1.6–4.8)	< 0.0001
Chronic dialysis	0	1 (9.1 %)	NS
Interval between NSAIDs withdrawal and onset of corticosteroid treatment (days)	18.4 ± 16 (range 2–53)	31.4 ± 15 (range 6–60)	< 0.05
Patients with an interval between NSAIDs withdrawal and onset of corticosteroid treatment < 7 days	3 (33 %)	1 (9.1 %)	NS
Patients with an interval between NSAIDs withdrawal and onset of corticosteroid treatment < 15days	5 (44 %)	1 (9.1 %)	< 0.05
Duration of steroid treatment (days)	91.5 ± 49.9 (range 20–180)	75.4 ± 42 (range 30–180)	NS
Follow up (months)	30 ± 24.5 (range 6–60)	21.3 ± 17 (6–60)	NS

DI-AIN, drug-induced acute interstitial nephritis; NS, not significant; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; NSAIDs-Group 1a, complete recovery of baseline renal function. NSAIDs-Group 1b, incomplete recovery.

frequent cause of ARF,^{1–3} no prospective studies have investigated the possible beneficial effect of steroids on DI-AIN. Some studies have suggested a positive influence, by showing a quicker and complete recovery of renal function in those patients who received steroids.^{5–7} However, other studies have failed to confirm these results.^{8–10} Thus, in the largest series so far published, Clarkson *et al.*¹⁰ reported 60 patients with acute interstitial nephritis. More than 90% of the patients had a DI-AIN and NSAIDs were the most common etiology, accounting for 44% of cases. In this study, no differences were found regarding final Scr among those patients who received steroids and those who received only conservative management. It should be considered, however, that steroid treatment was considerably delayed, and that, although not statistically significant, baseline Scr tended to be higher among patients who were not treated with steroids.

On the basis of the available evidence, several reviews recommend the use of steroids in DI-AIN only in those patients in whom renal function does not recover after an observational period of 7–15 days after the removal of the offending drug.¹ Nevertheless, many studies show that a significant proportion of patients suffering DI-AIN do not completely achieve their baseline renal function, persisting with different degrees of chronic renal insufficiency after the acute damage.^{1,4}

Our study provides the largest series of biopsy-proven DI-AIN gathered so far: 61 patients. Although the data were retrospectively collected, advantages of the study were the knowledge of the baseline renal function in all the included patients and a follow-up sufficiently long to ascertain the final outcome of every patient. We observed that the few patients (9 out of 61, Group 2) who did not receive steroids showed a final Scr significantly higher, and the proportion of patients entering into chronic dialysis was significantly higher than those who were treated with steroids (Table 2).

Furthermore, when analyzing the outcome of steroid-treated patients, we found that some of them had completely recovered their baseline renal function (Group 1a), whereas the remaining (Group 1b) persisted with different degrees of chronic renal insufficiency, despite an initial improvement of renal function after the withdrawal of the causative drug. The most salient difference between both subgroups was the interval between drug withdrawal and the onset of steroid treatment: 13 ± 10 days in the former and 34 ± 17 days in the latter (Table 3). In addition, we found a significant correlation between the delay in the onset of steroids and the final Scr (Figure 1), and that an interval longer than 7 days between drug withdrawal and onset of steroid treatment was the only clinical factor that significantly increased the risk of an incomplete recovery of renal function by multiple logistic regression analysis.

Therefore, our study strongly suggests that steroid treatment is indicated in DI-AIN and that it should be started immediately or soon after the diagnosis to avoid the risk of incomplete renal function recovery. No significant side effects attributable to steroids were observed, probably due to the short duration of the treatment (8–12 weeks).

We think that this latter point has not been sufficiently emphasized in the previous literature, because most of the patients with DI-AIN started to improve after the withdrawal of the offending drug. However, as several previous studies have pointed out and our study confirms, this initial improvement is frequently exhausted and many patients will exhibit chronic renal insufficiency as a consequence of a DI-AIN episode. Recent studies have stressed the importance of an even mildly reduced renal function, both in terms of a future progression into end-stage renal failure and of an increased risk of cardiovascular events.¹¹

The rationale for an early institution of steroids in DI-AIN is illustrated by the histologic findings of our study (Table 4).

Steroid treatment was initiated after the performance of a renal biopsy in all Group 1 patients. However, the interval between drug withdrawal and the performance of renal biopsy was significantly longer in Group 1b patients (with incomplete recovery of renal function) than in Group 1a patients. Although the typical histologic findings of DI-AIN (diffuse infiltration of lymphocytes, monocytes, plasma cells, and eosinophils into the interstitial compartment) were observed in every case, the severity of interstitial fibrosis was significantly worse in Group 1b patients. These findings suggest that interstitial infiltrates characteristic of DI-AIN are rapidly replaced by irreversible interstitial fibrosis and that early steroid treatment could avoid this fibrotic process by decreasing the severity of interstitial cellular infiltrates, perhaps in a way similar to that of interstitial infiltrates of acute rejection treated with steroids. Even more illustrative are the three cases in whom a second renal biopsy was performed 33 ± 7 (range 26–40) days after the first biopsy. A considerable size reduction of the interstitial cellular infiltrates, which had been largely replaced by interstitial areas of fibrosis, was observed (Figure 3). We think that the histologic evolution of these patients is very interesting because very few iterative biopsies have been published in DI-AIN and it demonstrates that interstitial cellularity is rapidly replaced (in the absence of steroid treatment) by extensive fibrosis in a few weeks.

Some studies have suggested that DI-AIN caused by NSAIDs could have a worse prognosis and a poorer response to steroid treatment.^{12,13} We analyzed separately the outcome of our patients with DI-AIN due to NSAIDs (Table 5). The results were similar to those of the whole group, showing that the delay in the onset of steroids was again the most important determinant of an incomplete recovery of baseline renal function. In those patients with DI-AIN due to NSAIDs who achieved the baseline renal function after steroid treatment, steroids were started 18.4 ± 16 days after NSAIDs withdrawal, an interval significantly shorter than in the group that did not recover completely their baseline function (31.4 ± 15 days).

In conclusion, our data strongly suggest a beneficial influence of steroids on the outcome of DI-AIN. Furthermore, according to our results, steroids should be started immediately after the diagnosis of DI-AIN is established to avoid the progressive replacement of interstitial cellular infiltrates by interstitial fibrosis.

MATERIALS AND METHODS

We performed a retrospective analysis of patients with biopsy-proven DI-AIN studied in 10 hospitals of the Comunidad de Madrid in the period 1975–2006. The clinical suspicion of DI-AIN was based on the presence of an acute renal function deterioration chronologically related to a determined drug and accompanied by some signs and symptoms characteristics of DI-AIN: fever, maculopapular rash, eosinophilia, proteinuria, and urinary sediment abnormalities (sterile leukocyturia, hematuria). The diagnosis of DI-AIN was confirmed by a renal biopsy in all the patients included in the study. Histologic diagnosis of DI-AIN was established in the presence of a

diffuse infiltration of inflammatory cells into the interstitial compartment with sparing of glomeruli and accompanied by different degrees of interstitial edema and fibrosis. The infiltrating cell population was composed of lymphocytes, monocytes, plasma cells, and eosinophils. Patients with clinical or analytical data that suggested systemic diseases were excluded. Three patients with granulomatous DI-AIN were excluded because of the suspicion of sarcoidosis in two and Sjögren syndrome in one.

The presence of urinary tract obstruction or other urinary tract abnormalities was excluded by appropriate radiological examinations. In all the patients, the presence of urinary tract infection, including renal tuberculosis, was ruled out by urine cultures.

Medical records of the patients were reviewed for this study. All the patients had been admitted to the hospital during DI-AIN and were discharged when renal function started to improve or stabilize. Once identified, the responsible drug was withdrawn in all patients. In those patients with antibiotic-related DI-AIN, alternative antibiotic therapy was introduced, if indicated, after the removal of the offending drug. A majority of patients, but not all, were treated with corticosteroids. The interval between the withdrawal of the responsible drug and the onset of steroid treatment in those patients who were treated was variable. Steroids were started after the performance of renal biopsy in all the patients.

After discharge, all patients were followed at regular intervals (usually every 2 weeks in the first visits and thereafter every 6 months once Scr remained stable). The following data at admission were obtained from medical records and analyzed for this study: age, gender, blood pressure, abnormal findings on physical examination, and complete baseline treatment. Analytical study included a complete blood count, routine serum biochemistry profile, urine sediment examination, urine cultures, and 24-h proteinuria. Evolution of these analytical parameters during admission and thereafter during follow-up was also recorded. Estimated GFR was calculated by the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)-4 formula.

All included patients had at least one Scr determination before the episode of DI-AIN. The last determination of Scr, obtained 7.5 ± 4.6 (range 0.5–16) months before the onset of DI-AIN, was considered as baseline Scr.

The type of drug responsible for DI-AIN, duration of the treatment, and day of drug withdrawal were carefully recorded. In those patients who received steroids, dosage and duration were also recorded. The highest Scr value registered was recorded, as well as the need for acute dialysis. The intervals between offending drug withdrawal and onset of steroid treatment and between drug withdrawal and performance of renal biopsy were calculated in every patient. Final Scr was defined as the value obtained 6 months after withdrawal of the offending drug. An incomplete recovery of baseline renal function was defined by an Scr value higher than at least 25% of the baseline value.

Patients were divided into two groups according to steroid treatment: Group 1, patients who received steroids and Group 2, patients who were not treated with steroids. In addition, Group 1 patients were subdivided in two groups, according to whether the recovery of baseline renal function had taken place or not (Group 1a, complete recovery of renal function and Group 1b, incomplete recovery of renal function).

Renal biopsy specimens were revised for this study. The severity of interstitial inflammation, interstitial fibrosis was graduated between 0 and + + + (absent, mild, moderate, and severe). The percentage of glomeruli showing global sclerosis was recorded.

Statistical analysis

Results are expressed as means \pm s.d. For statistical analysis, paired and unpaired tests and non-parametric Mann-Whitney test were used when appropriate. Qualitative variables were analyzed by Fisher's and χ^2 -test. Multiple logistic regression analysis was performed to determine the influence of different parameters on the absence of a complete recovery of baseline renal function. Survival analysis were performed with Kaplan-Meier curves and differences estimated by log-rank test. Correlations between quantitative variables were performed with Pearson's correlation coefficient. Statistics were calculated using SPSS for Windows, version 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

DISCLOSURE

The authors state no conflict of interest.

REFERENCES

1. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; **60**: 804-817.
2. Cameron JS. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1998; **66**: 97-115.
3. Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**: 433-447.
4. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 8-11.
5. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med* 1978; **65**: 756-765.
6. Buysen JGM, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; **5**: 94-99.
7. Pusey CD, Saltissi D, Bloodworth L et al. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *Q J Med* 1983; **52**: 194-211.
8. Bhaumik SK, Kher V, Arora P et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996; **18**: 97-104.
9. Koselj M, Kveder R, Bren AF, Rott T. Acute renal failure in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1993; **15**: 69-72.
10. Clarkson MR, Giblin L, O'Connell FP et al. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; **19**: 2778-2783.
11. Go AS, Chertow GM, Fan D et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1296-1305.
12. Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents: a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. *J Clin Pharmacol* 1990; **30**: 468-475.
13. Schwarz A, Krause PH, Kunzendorf U et al. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2000; **54**: 170-190.

