

**Coordinador****J. Fort Ros**Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona**Experto****M. Morlans Molina**Servicio de Nefrología  
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

## NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

La prevalencia de nefritis intersticial aguda (NIA) en la población sana sometida a biopsia renal para estudio de hematuria o proteinuria es del 1%<sup>1</sup> aunque se han descrito prevalencias que oscilan entre 1-15% en estudios de biopsias renales de pacientes que presentaban enfermedad renal aparente<sup>2</sup>.

Aunque la NIA es con frecuencia inducida por fármacos, se ha descrito asociada a otras enfermedades como sarcoidosis, infección por *Legionella*, *Lep-tospira*, estreptococos e infecciones virales<sup>3</sup>.

Los cambios histológicos más relevantes son edema e infiltrado intersticial por linfocitos y monocitos; se observan eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos. La formación de granulomas, característica de la sarcoidosis, aparece en cualquier forma de NIA<sup>4</sup>.

## FORMA DE PRESENTACIÓN

Este trastorno se manifiesta con las siguientes características:

- Aumento brusco de la creatinina sérica.
- Fiebre en la mayoría de casos asociada a exantema cutáneo.
- Sedimento urinario con leucocituria, hematuria y cilindros leucocitarios.
- Eosinofilia y eosinofilinuria en > 75% de casos<sup>1</sup> –a excepción de la NIA inducida por antiinflamatorios no esteroides– (la fiebre, exantema y eosinofilia suelen estar ausentes).
- Proteinuria ausente o discreta (< 1 g/día). Sin embargo, en algunos pacientes con NIA atribuible a antiinflamatorios no esteroides, ampicilina o rifam-

picina se asocia proteinuria de rango nefrótico en el contexto de enfermedad por cambios mínimos<sup>5</sup>.

- Signos de lesión tubulointersticial, como síndrome de Fanconi y acidosis tubular renal.

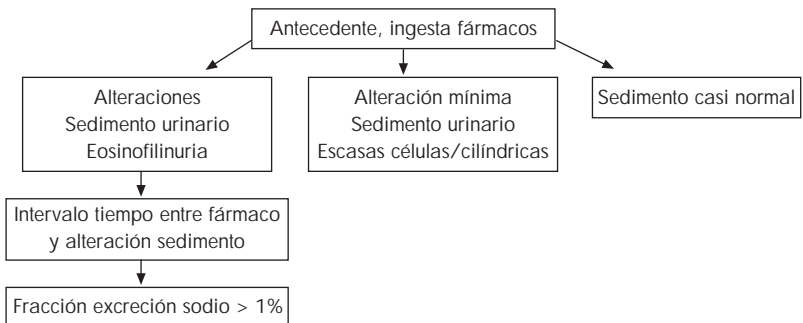
## ETIOLOGÍA

Aunque la lista de fármacos que se asocia a NIA es muy extensa, sólo merecen considerarse los más importantes:

- Meticilina (de poco uso en la actualidad, aunque anteriormente prevalencia 17%).
- Antiinflamatorios no esteroides (AINE).
- Penicilinas y cefalosporinas.
- Rifampicina.
- Sulfonamidas (furosemida, bumetanida, diuréticos tiacídicos, sulfametoxazol-trimetoprim).
- Cimetidina.
- Alopurinol.
- Ciprofloxacino y otras quinolonas.
- Sulfasalazina.

La instauración de NIA tras la administración del fármaco responsable oscila entre 3-5 días para una segunda exposición al fármaco y varias semanas tras una primera exposición<sup>4</sup>. Sin embargo, el período de latencia puede ser tan corto –un día– como en el caso de la rifampicina, o tan largo –18 meses– como en los AINE<sup>5</sup>.

## DIAGNÓSTICO



Un análisis de orina relativamente normal no descarta la NIA. El intervalo de tiempo entre la ingesta de un fármaco y los hallazgos en el sedimento urinario permiten distinguir la NIA de otras causas de insuficiencia renal, como: necrosis tubular aguda: c. granulosos/c. epiteliales; glomerulonefritis: hematuria/c. hemáticos/leucocituria, o fallo prerrenal: no anormalidad.

Aunque el cuadro clínico sea muy indicativo de NIA, el diagnóstico sólo puede confirmarse por biopsia renal. Sin embargo, en ausencia de insuficiencia renal importante se adoptará una conducta expectante, tras la retirada del fármaco. No se precisarán más exploraciones ni tratamiento si la función renal mejora en pocos días.

El diagnóstico **confirmativo** de NIA requiere la práctica de biopsia renal en caso de: incertidumbre diagnóstica, insuficiencia renal importante o ausencia de recuperación espontánea tras retirada del fármaco responsable.

En pacientes poco candidatos a biopsia renal, está indicado iniciar un tratamiento con esteroides (1 mg/kg/día).

En los pacientes con NIA, la función renal empieza a mejorar dentro de los siete días; se observa un rápido retorno a los niveles de creatinina basal<sup>6</sup>. El papel de la gammagrafía con galio en el diagnóstico de NIA no está bien definido dada la elevada frecuencia de falsos negativos<sup>7</sup>.

## MANEJO DEL PACIENTE

### RECOMENDACIONES

- Cese del fármaco supuestamente responsable.
- No es necesario tratar a los pacientes con discretas elevaciones de la creatinina o que inician la mejoría de la función renal en 3-5 días.
- En pacientes con insuficiencia renal más grave o persistente, se aconseja biopsia renal para confirmación del diagnóstico antes de iniciar tratamiento.
- Si existe un marcado infiltrado intersticial con células mononucleares, neutrófilos y eosinófilos, se administrará prednisona p.o. 1 mg/kg/día o prednisona p.o. 2 mg/kg/días alternos.
- En caso de insuficiencia renal grave se administrará un bolo de metilprednisolona 1 g/día, durante 3 días.

- En pacientes no candidatos a biopsia renal y con cuadro clínico muy indicativo de NIA, está indicado el tratamiento empírico con corticoides durante 2-3 semanas.
- Si no hay mejoría de la función renal tras 4-6 semanas de tratamiento esteroide, debe considerarse la administración de ciclofosfamida 2 mg/kg por día; aunque existen *pocas evidencias de eficacia de la ciclofosfamida en el tratamiento de la NIA*<sup>8</sup>.
- La duración total del tratamiento con esteroides es de 2-3 meses con progresiva reducción paralela a la normalización de los valores de la creatinina sérica.
- Se realizará plasmaféresis, además de administrar prednisona y ciclofosfamida, en la nefritis intersticial inducida por depósitos de anticuerpos circulantes contra las membranas basales tubulares (poca evidencia de efectividad).

## PRONÓSTICO

La mayoría de pacientes con NIA mejoran tras la retirada del fármaco responsable o tras tratamiento con prednisona.

La mejoría de la función renal se produce entre 6-8 semanas, aunque en algunos pacientes la recuperación puede ser incompleta.

Los tres signos mayores de irreversibilidad<sup>9</sup> son: *infiltrado intersticial difuso, retraso en la respuesta a la prednisona y persistencia de la insuficiencia renal durante más de tres semanas.*

## NEFRITIS INTERSTICIAL CRÓNICA

La nefritis intersticial crónica (NIC) describe a un grupo de enfermedades que afectan los túbulos renales y el intersticio con relativa conservación de las estructuras glomerulares y vasculares.

La prevalencia de la NIC en nuestro medio es de alrededor del 16%<sup>10</sup>.

Desde un punto de vista histológico se caracteriza por atrofia de las células tubulares con aplanamiento de las células epiteliales y dilatación tubular, fibrosis intersticial y áreas con infiltrados a células mononucleares entre el intersticio y el túbulo. El infiltrado está compuesto por linfocitos y ocasionalmente neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos. La microscopia óptica no detecta anomalías en los glomérulos incluso cuando la función renal está muy deteriorada. A medida que la lesión intersticial crónica evoluciona, las lesiones glomerulares se hacen más evidentes con fibrosis periglomerular, esclerosis segmentaria y esclerosis.

## CLÍNICA

A menos que en un análisis sistemático se detecte un sedimento patológico o elevación en las cifras de creatinina, la nefritis intersticial crónica (NIC) es *silente* a no ser que se manifieste por síntomas sistémicos relacionados con la enfermedad primaria o sintomatología inespecífica de insuficiencia renal.

## PRUEBAS DE LABORATORIO

- Proteinuria de rango no nefrótico.
- Hematuria microscópica.
- Piuria.
- Glucosuria.
- Urocultivo positivo (28% pacientes)<sup>11</sup>.
- Defectos en la acidificación y concentración urinaria.
- Patrón de disfunción tubular (acidosis tubular renal distal y proximal).
- Niveles bajos de ácido úrico (secundario a defecto tubular en su reabsorción).
- Anemia de instauración relativamente precoz (secundaria a la destrucción de células del intersticio productoras de eritropoyetina).
- Hipertensión arterial en 50% (independiente del grado de filtrado glomerular).

## ETIOLOGÍA

El cuadro clínico y patológico se asocia a un buen número de enfermedades de diversa etiología:

- Enfermedades hereditarias: enfermedad poliquística, enfermedad quística medular.
- Alteraciones metabólicas: hipercalcemia, nefrocalcinosis, hiperoxaluria, hipopotasemia, hiperuricemia, cistinosis.
- Fármacos y tóxicos: analgésicos, cadmio, plomo, litio, ciclosporina, cisplatino, hierbas chinas.
- Inmunológicas: rechazo injerto renal, lupus eritematoso sistémico, granulomatosis de Wegener, vasculitis, síndrome de Sjögren, sarcoidosis.
- Alteraciones hematológicas: mieloma múltiple, enfermedad de las cadenas ligeras, hemoglobinuria paroxística nocturna, linfoma.
- Infecciones: infección directa, malacoplaquia, pielonefritis xantogranulomatosa.
- Enfermedades renales obstructivas: tumores, cálculos, obstrucción urinaria, reflujo vesicoureteral.
- Miscelánea: nefropatía endémica, nefritis por irradiación, hipertensión, isquemia.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Pettersson E, von Bonsdorff M, Tornroth T, Lindholm H. Nephritis among young Finish men. *Clin Nephrol* 1984; 22:217.
2. Wilson DB. Value of renal biopsy in acute intrinsic renal failure. *Br Med J* 1978; 2:247.
3. Cameron JS, Allergic interstitial nephritis. Clinical features and pathogenesis. *Q J Med* 1988; 66:97.
4. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989; 35: 1257.
5. Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984; 4:1.
6. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM. Acute interstitial nephritis due to methicilin. *Am J Med* 1978; 65:756.
7. Linton AI, Richmond JM, Clark WF. Gallium 67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. *Clin Nephrol* 1985; 84.
8. Kida H, Abe T, Tomosugi N. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin Nephrol* 1984; 22:55.
9. Eknoyan G, McDonald MA, Appel D, Truong LD. Chronic tubulo-interstitial nephritis. Correlation between structural and functional findings. *Kidney Int* 1990; 38:736.
10. Brunner FP, Broyer M, Brynner H. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe XV, 1984. *Proc Eur DialysisTransplant Assoc* 1985; 22:3.
11. Cogan MG. Tubulo-interstitial nephropathies: a pathophysiological approach. *West J Med* 1980; 132:134.

## NEFROPATÍA POR ANALGÉSICOS

En 1953, Spühler y Zollinger observaron 12 casos de nefritis intersticial crónica (NIC) en consumidores de asociaciones de analgésicos que contenían fenacetina. En 1975, el Comité Internacional para la Nomenclatura y Nosología de las Enfermedades Renales estableció los criterios diagnósticos de la nefropatía por analgésicos (NA): historia de ingesta excesiva de asociaciones de analgésicos, insuficiencia renal, necrosis papilar (NP) o NIC y ausencia de otras causas que expliquen los hallazgos renales.

### EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de NA como causa de IRT en España (0,4%) es de las más bajas de Europa. La correlación inversa entre la prevalencia de NA y la de causa desconocida sugiere que está infradiagnosticada en los países con una baja prevalencia<sup>1</sup>. En el estudio llevado a cabo en el área de Barcelona, el 10,5% de los casos con IRT son debidos al uso crónico de analgésicos<sup>2</sup>.

### ETIOLOGÍA

Tanto los estudios experimentales como los epidemiológicos han implicado a la fenacetina, al paracetamol y al ácido acetilsalicílico como causa de NA<sup>2,4</sup>. El riesgo relativo asociado al uso de cualquiera de estos analgésicos se estima entre el 2,4-2,8%, mientras que es del 19,0% para las asociaciones que contienen fenacetina. Sólo se observa aumento del riesgo con el uso crónico de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en los varones mayores de 65 años con enfermedades cardiovasculares<sup>5</sup>.

### ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones de la NA evolucionan en tres estadios<sup>6</sup>:

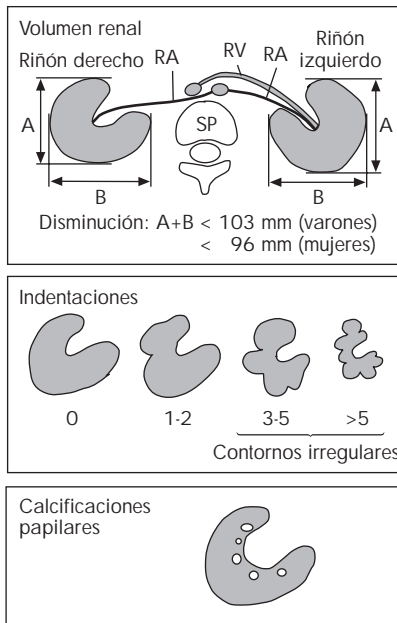
1. Esclerosis capilar por aumento del grosor de la membrana basal que ocluye la luz.
2. NP que se inicia en la parte central y profunda de la médula con la necrosis de los capilares peritubulares y de la rama ascendente del asa de Henle para extenderse al resto de estructuras. Es una necrosis arreactiva sin granulocitos.

3. NIC a partir de la NP con atrofia cortical, bandas de fibrosis e infiltrado intersticial de linfocitos e histiocitos. La causa es la obstrucción del flujo urinario intrarrenal por la NP.

CLÍNICA

Los consumidores habituales de analgésicos tienden a negar su uso o a minimizarlo, por lo que es un dato difícil de obtener<sup>7</sup>. Entre los antecedentes, sólo las molestias gástricas (57%), las infecciones urinarias (48%) y el uso diario de sedantes (19%) son significativamente más frecuentes<sup>8</sup>. Y entre los datos de laboratorio: la proteinuria inferior a 3 g/24 h (92%), la bacteriuria (48%) y la piuria estéril (24,5%)<sup>1</sup>.

FIGURA 19.1.



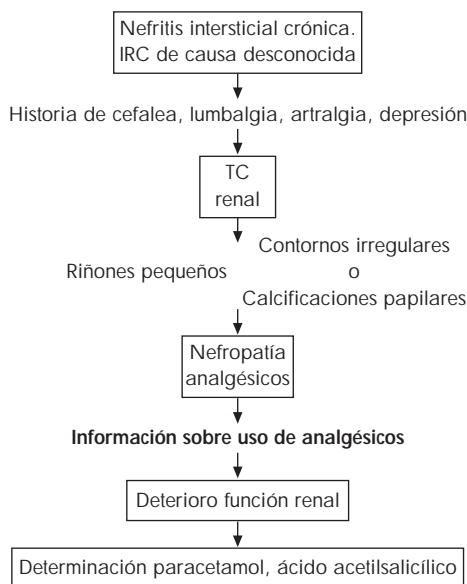
Descripción de las imágenes renales obtenidas por TC y utilizadas como criterios diagnósticos de la nefropatía por analgésicos.



## DIAGNÓSTICO

El hallazgo guía para diagnosticar el trastorno, la NP, no siempre está presente o no es posible visualizarla con la urografía intravenosa (UIV) cuando hay insuficiencia renal crónica (IRC). El estudio ANNE ha validado unos criterios diagnósticos utilizando la tomografía convencional, la ecografía abdominal o la tomografía computarizada (TC) renal sin contraste<sup>8-9</sup>. Este último procedimiento es el método más preciso. Se define el tamaño renal como reducido cuando la suma del eje anteroposterior y el transversal en las venas renales mide menos de 103 mm en los varones y de 96 mm en las mujeres (fig. 19.1). Se considera el borde irregular cuando hay 3 o más hendiduras. La observación de riñones pequeños con el borde irregular o con calcificaciones papilares tiene una sensibilidad y una especificidad del 90% en el diagnóstico de NA en la IRT y del 87 y el 100% en pacientes con NA e IRC ligera-moderada (creatinina = 1,5-4 mg/dl).

FIGURA 19.2.



**Esquema del manejo de la nefropatía por analgésicos.** IRC: insuficiencia renal crónica; TC: tomografía computarizada.

## TRATAMIENTO (fig. 19.2)

La NA es una de las pocas causas de IRT potencialmente reversibles<sup>10</sup>. El riesgo absoluto es de 1,6 casos de IRT/1.000 consumidores de analgésicos/año. Los esfuerzos deben centrarse en el diagnóstico precoz. Ante todo paciente con NIC o IRC de causa desconocida se investigarán las causas más frecuentes de consumo de analgésicos (cefalea, artralgias, lumbalgia, depresión) y se practicará una TC renal sin contraste. Si se confirma el diagnóstico deben evitarse el uso continuo de analgésicos, sobre todo de sus asociaciones. La monitorización del filtrado glomerular y las determinaciones periódicas de paracetamol y ácido acetilsalicílico en suero u orina facilitan la identificación de los pacientes no cumplidores<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Elseviers MM, Bosteels V, Cambier P et al. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the Belgian Study. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7:479-486.
2. Morlans M, Laporte JR, Vidal X, Cabeza D, Stolley PD. End-stage renal disease and non-narcotic analgesics: a case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30:717-723.
3. Dubach UC, Rosner B, Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin: renal morbidity and mortality (1968-1979). *N Engl J Med* 1983; 308:357-362.
4. Pommer W, Bronder E, Greiser E et al. Regular analgesic intake and the risk of end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 1989; 9:403-412.
5. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med* 1991; 115:165-172.
6. Mihatsch MJ, Zollinger HU. The pathology of analgesic nephropathy. En: Stewart JH, ed. *Analgesic and NSAID-induced Kidney Disease*. Oxford: Oxford University Press 1993; 67-85.
7. Schwarz A, Faber U, Borner K, Keller, F, Offermann G, Molzahn M. Reliability of drug history in analgesic users. *Lancet* 1984; 2:1163-1164.
8. Elseviers MM, Waller I, Nenov D et al. Evaluation of diagnostic criteria for analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the ANNE study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10:808-814.
9. Elseviers MM, De Schepper A, Corthous R et al. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure. *Kidney Int* 1995; 48:1316-1323
10. Hauser AC, Derfler K, Balcke P. Progression of renal insufficiency in analgesic nephropathy: impact of continuous drug abuse. *J Clin Epidemiol* 1991; 44:53-56.