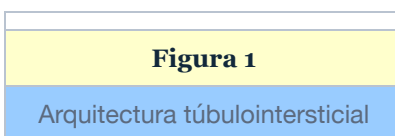


VIII ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES

DR. GERALD B. APPEL

Generalidades

La nefritis tubulointersticial (NTI) y otras enfermedades tubulointersticiales del riñón se refieren a un amplio grupo de padecimientos que afectan en forma predominante los túbulos y el intersticio (el espacio entre los túbulos), en lugar del glomérulo y los vasos sanguíneos del riñón [ver figura 1].¹⁻² Las enfermedades tubulointersticiales pueden ser agudas o crónicas, y pueden causar desde defectos tubulares sutiles hasta insuficiencia renal fulminante. Se ha calculado que hasta el 20 por ciento de los casos de insuficiencia renal crónica y el 10 a 25 por ciento de los casos de insuficiencia renal aguda son causados por una NTI primaria.¹ También pueden ocasionar cambios estructurales o funcionales reversibles o permanentes. La manera como el daño tubulointersticial estimula la producción de citocinas y otros factores que ocasionan fibrosis tubulointersticial crónica es un área de investigación extensa.^{3,4}



Los datos específicos de laboratorio en los pacientes con nefritis tubulointersticial reflejan la causa subyacente [ver tabla 1]. El sedimento urinario contiene eritrocitos, leucocitos y cilindros de leucocitos. La proteinuria, cuando existe, es causada por la pérdida de proteínas de bajo peso molecular (v.gr., β -microglobulina), más que de albúmina. Los defectos comunes en la NTI incluyen alteraciones tubulares aisladas (v. gr., acidosis tubular renal), glucosuria, aminoaciduria, pérdida o retención de potasio y pérdida de magnesio) y defectos en la concentración urinaria (que se manifiestan por nicturia y poliuria). La hipertensión suele ser menos grave que en las glomerulonefritis, y la pérdida de sal y la predisposición a la depleción de volumen son frecuentes. La acidosis metabólica, cuando existe, es resultado de una amoniagénesis defectuosa, y se asocia con brecha aniónica normal, más que con aumento en la brecha aniónica, como el que existe en la enfermedad glomerular grave. En la NTI no suelen existir datos típicos de enfermedad glomerular (albuminuria importante [> 2 g/día], cilindros eritrocitarios y cuerpos grasos o cruces de Malta en el sedimento urinario).

Tabla 1 Etiología de la nefritis tubulointersticial

- Nefritis intersticial aguda (NIA) inducida por medicamentos
- Nefritis intersticial crónica relacionada con medicamentos: analgésicos, litio, cisplatino, nitrosureas y ciclosporina
- Factores físicos: nefritis por reflujo, obstrucción y radiación
- Infecciones: pielonefritis e infecciones remotas
- Metabolitos y toxinas: metales pesados, urato, calcio, oxalato e hipocalcemia
- Condiciones vasculares: hipertensión, enfermedad de células falciformes, embolias de colesterol y trombosis de la vena renal
- Disproteinemias
- Enfermedad quística renal
- Otras causas: rechazo de trasplante, nefritis de los Balcanes, enfermedades sistémicas y NIA idiopática

Nefritis intersticial aguda inducida por fármacos

La nefritis intersticial (NIA) es una forma de daño tubulointersticial agudo que suele relacionarse con el uso de fármacos, y que se asocia con infiltrados inflamatorios intersticiales focales y edema.² Las lesiones glomerulares y vasculares no son frecuentes, pero existen algunas excepciones. Aunque la NIA no es tan frecuente como la azoemia prerrenal o la necrosis tubular aguda, no es una causa rara de disfunción renal aguda. Se encuentra en el 1 a 2 por ciento de todas las biopsias renales, y hasta en el 15 por ciento de las realizadas en pacientes con insuficiencia renal aguda.² Es importante reconocer a la NIA relacionada con medicamentos porque el daño renal severo o irreversible puede muchas veces prevenirse o corregirse. La NIA se ha asociado con el uso de más de 80 medicamentos, y el número de fármacos agresores aumenta al introducirse al mercado nuevos medicamentos.² Estos fármacos han sido clasificados en varias categorías farmacológicas y funcionales [ver tabla 2].

Tabla 2 Medicamentos asociados con nefritis intersticial aguda

Antibióticos β -lactámicos

- Meticilina*
- Penicilina G
- Ampicilina
- Flucloxacilina
- Oxacilina
- Nafcilina
- Carbenicilina
- Amoxicilina
- Mezlocilina
- Piperacilina
- Cefalotina
- Cefalexina
- Cefradina
- Cefotaxima
- Cefoxitina
- Cefaclor
- Cefazolina
- Cefotetan

Otros antibióticos

- Sulfonamidas*
- Trimetoprim-sulfametoxazol*
- Rifampicina*
- Sulfato de polimixina
- Etambutol
- Vancomicina
- Cloranfenicol
- Gentamicina?
- Isoniacida?
- Minociclina
- Acido aminosalicílico
- Ciprofloxacina
- Nitrofurantoína
- Norfloxacina
- Eritromicina
- Espiramicina
- Aciclovir
- Foscarnet

Diuréticos

- Tiacidas*
- Furosemide

Antiinflamatorios no esteroides

- Fenoprofen*
- Indometacina
- Naproxen
- Ibuprofen
- Acido mefenámico
- Tolmetin
- Diflunisal
- Piroxicam
- Diclofenaco
- Ketoprofen
- Suprofen
- Sulindac

Otros medicamentos

- Fenitoina*
- Cimetidina*
- Omeprazol
- Sulfipirazona*
- Alopurinol*
- Aspirina
- Carbamacepina
- Clofibrato
- Azatioprina
- Fenilpropanolamina
- Metildopa
- Fenobarbital
- Interferón alfa
- Floctafenina
- Haloperidol
- Warfarina
- Diacepam
- Valproato
- Clorprotixeno
- Captopril
- Propranolol
- Anfetaminas
- Doxepina
- Quinina
- Ranitidina
- Interleucina-2
- Propiltiouracilo

- Clortalidona
- Triamtireno
- Indapamida

* Agentes causales más frecuentes de NIA. ¿Quizá cause NIA.

ANTIBIOTICOS

Casi cualquier antibiótico β -lactámico (penicilinas y cefalosporinas) puede producir NIA, pero la meticilina es el agente agresor más frecuente dentro de este grupo.^{5,6} Ni los estudios de farmacocinética simple ni los de fijación tisular explican esta predilección. La NIA por antibióticos β -lactámicos puede afectar a hombres y a mujeres de cualquier edad.² Suele ocurrir después de varias semanas de tratamiento antibiótico a dosis altas y, en forma clásica, el paciente presenta una triada de reacción de hipersensibilidad: erupción cutánea, fiebre y eosinofilia.^{2,5,6} La fiebre secundaria asociada con NIA suele ocurrir después de la defervescencia de la enfermedad infecciosa original y durante el inicio de la enfermedad alérgica. La eosinofilia es variable, desde un pequeño porcentaje hasta más del 20 por ciento de la cuenta de leucocitos. Los hallazgos urinarios en los pacientes con NIA incluyen datos no específicos (como piuria estéril y proteinuria leve) y hematuria (que es el dato más específico y que puede ser macroscópica).^{2,5,6} Pueden encontrarse eosinófilos en el sedimento urinario por medio de una tinción de Wright o de Hansel.^{7,8} Aunque la eosinofilia no es específica de la NIA (puede observarse también en la pielonefritis crónica, la glomerulonefritis rápidamente progresiva y la cistitis), es muy sugestiva de NIA en el paciente con insuficiencia renal aguda.⁶⁻⁸ En ocasiones los pacientes presentan sólo defectos tubulares aislados (v.gr., síndrome de Fanconi, acidosis tubular renal o defectos de excreción de potasio), pero la mayoría de los enfermos sufren insuficiencia renal aguda progresiva, con aumento en las concentraciones de nitrógeno de urea en sangre (BUN) y de creatinina sérica.² Sólo dos terceras partes de los pacientes con NIA tienen oliguria. El gamagrama con galio puede mostrar captación bilateral intensa y difusa.⁹

Los datos histopatológicos de la NIA asociada con antibióticos β -lactámicos incluyen edema e infiltrados focales que contienen un número variable de eosinófilos, linfocitos y monocitos [*ver figuras 2 y 3*].² En algunas muestras de biopsia pueden observarse células inflamatorias que invaden el espacio entre las células que se encuentran sobre la membrana basal de los túbulos (la llamada tubulitis), en otras muestras pueden verse granulomas.^{2,10} La microscopía con inmunofluorescencia o electrónica no suele mostrar ningún cambio.²

Figura 2 Nefritis intersticial aguda	Figura 3 Infiltrado pleomórfico en nefritis
--	---

La patogenia de la NIA sigue siendo desconocida.^{1,2,11} Es claro que la enfermedad no tiene una relación directa con la dosis, y ocurre sólo en un pequeño número de los millones de personas que reciben fármacos β -lactámicos cada año. Puede recurrir o exacerbarse al administrar otro antibiótico β -lactámico. En algunos pacientes con insuficiencia renal aguda y NIA no relacionada con medicamentos existe evidencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal de los túbulos, y que dañan principalmente estas estructuras.^{1,2,11} Sin embargo, en muchos pacientes estos anticuerpos no existen, y la naturaleza de los infiltrados celulares apoyan un mecanismo de inmunidad mediado por células, o incluso mediado por eosinófilos.^{1,2,11} Los estudios sugieren que la respuesta tubulointersticial inmune consiste en varias fases, reconocimiento inmunológico, mecanismos reguladores y vías efectoras, cada una con diversos componentes.^{11,12}

La NIA relacionada con β -lactámicos se trata suspendiendo el fármaco y evitando otros antibióticos del mismo tipo.² La mayoría de los pacientes recuperan la función renal, e incluso mejoran hasta el nivel de función inicial. El tratamiento con diálisis y el de sostén son cruciales para los enfermos con insuficiencia renal grave porque la mayor parte de los pacientes que los reciben recuperarán la función renal. El uso de esteroides para tratar la falla renal asociada con NIA es motivo de controversia.^{2,6} No existen estudios aleatorios y controlados que demuestren que los pacientes tratados con esteroides tiene alguna ventaja sobre la sola suspensión del medicamento agresor.⁶

Otros tipos de antibióticos han causado patrones de insuficiencia renal aguda compatibles con NIA.² Las sulfonamidas, incluyendo la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol, pueden producir el patrón clásico de erupción cutánea, fiebre y eosinofilia. La rifampicina es el fármaco que con más frecuencia se asocia con NIA cuando se usa en forma intermitente (varias veces por semana) o por una segunda ocasión después de un periodo breve de suspensión. Los hallazgos clínicos incluyen insuficiencia renal aguda oligúrica con dolor lumbar, la triada de erupción cutánea, fiebre y eosinofilia, y una imagen compatible con NIA en la biopsia renal. Se desconoce la incidencia de NIA secundaria a los nuevos antibióticos quinolonas, pero se ha reportado NIA en varios pacientes que recibieron ciprofloxacina.¹³

Algunos diuréticos pueden provocar NIA, pero la azoemia prerrenal causada por depleción de volumen es una causa mucho más frecuente de insuficiencia renal inducida por diuréticos. Otros fármacos, incluyendo la sulfinpirazona, la cimetidina y el alopurinol,^{14,15} pueden también causar NIA. El alopurinol puede provocar vasculitis o glomerulonefritis en forma concomitante a la NIA.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) producen un cuadro clínico característico de NIA.^{2,16} Los pacientes con NIA inducida por AINE suelen ser ancianos, y han tomado el medicamento por muchas semanas o meses antes de que la reacción ocurra. Puede no existir erupción cutánea, fiebre o eosinofilia, incluso en casos en que existen infiltrados eosinofílicos en la biopsia renal. El hallazgo más característico es la asociación de la NIA con lesiones glomerulares de cambios mínimos y síndrome nefrótico. Aunque se han reportado casos aislados en pacientes que recibían ampicilina, rifampicina, interferón o ranitidina, los AINE son los únicos medicamentos que provocan, en forma típica, proteinuria glomerular intensa y síndrome nefrótico asociados con insuficiencia renal aguda.^{2,16} Al microscopio de luz los glomérulos parecen normales (con el microscopio electrónico se observa la fusión de los procesos podocíticos), y existen los cambios tubulointersticiales de la NIA.^{2,16} La patogenia de la lesión no se conoce. Estudios con anticuerpos monoclonales no han revelado diferencias consistentes entre la NIA causada por β -lactámicos y por AINE respecto al número y tipo de los linfocitos invasores.¹² Suele ocurrir remisión de la falla renal y del síndrome nefrótico después de la suspensión del AINE. Algunos pacientes con insuficiencia renal o síndrome nefrótico persistente han sido tratados con éxito con esteroides por tiempo breve.^{2,16}

Nefritis intersticial crónica inducida por fármacos

Algunos fármacos se han asociado con el desarrollo de insuficiencia renal y daño intersticial crónicos. La relación entre el uso de medicamentos y las lesiones renales en la nefritis intersticial crónica (NIC) ha sido más difícil de definir que en la NIA. La dificultad radica en la evolución lenta e insidiosa del proceso patológico en el padecimiento crónico, y en los regímenes medicamentosos complejos de muchos de los pacientes que desarrollan este tipo de lesión. Entre los medicamentos que causa NIC se incluyen los analgésicos como fenacetina, acetaminofén y aspirina, el litio, los agentes quimioterapéuticos cisplatino, semustina y carmustina, y la ciclosporina.

ANALGESICOS

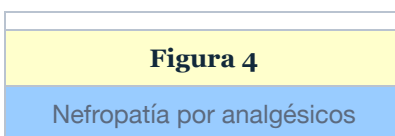
Los medicamentos analgésicos se utilizan en forma muy extensa en preparaciones que se venden sin prescripción médica, y la preocupación por su nefrotoxicidad potencial ha originado gran controversia.¹⁷ La patogenia de la insuficiencia renal crónica y del daño intersticial producidos por analgésicos está influida por factores sociales, culturales y personales, así como por el tipo y dosis del analgésico tomado y la duración del tratamiento.¹⁸⁻²⁰ La incidencia de nefropatía por analgésicos varía mucho entre los países, e incluso entre las diferentes regiones de un país.¹⁸⁻²¹ Por lo general, los países con mayor consumo per capita de fenacetina y otros analgésicos tienen mayor incidencia de nefropatía por analgésicos. Existen estudios que han demostrado que la nefropatía por analgésicos es la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT), ocurriendo en más del 15 por ciento de los pacientes en la antes Alemania occidental y en Bélgica. La prevalencia general de nefropatía por analgésicos en Europa es de alrededor del 6 por ciento. La prevalencia en Australia ha disminuido, pero sigue siendo mayor del 10 por ciento. En los Estados Unidos los reportes de prevalencia en la nefropatía por analgésicos varía de más del 10 por ciento en el sureste a menos del 2 por ciento en el resto del país.

Un estudio bien controlado que incluyó más de 600 mujeres suizas trabajadoras de edad media, demostró mayor incidencia de insuficiencia renal, y mayor mortalidad por enfermedades del aparato urinario y padecimientos cardiovasculares, en la población que consumía fenacetina.²² Un estudio retrospectivo con control de casos, que se realizó en Carolina del Norte, encontró también mayor frecuencia de enfermedades en los consumidores de analgésicos que en la población control.²³ El riesgo de enfermedad renal aumentó con el consumo diario de fenacetina y acetaminofén, pero no con el de aspirina. Este estudio confirma el riesgo de daño renal relacionado con la fenacetina (que ha sido eliminada de la mayoría de las preparaciones de analgésicos en los Estados Unidos), pero sugiere que el acetaminofén, principal metabolito de la fenacetina, es también nefrotóxico. Otro estudio reciente ha confirmado la asociación entre el consumo diario de acetaminofén y el riesgo de insuficiencia renal,¹⁸ aunque la evidencia de daño renal por combinaciones de analgésicos es mucho más convincente.^{17,19,24} El acetaminofén puede acumularse en la médula renal, en donde puede oxidarse a intermediarios reactivos que causan necrosis celular, en especial cuando se ha depletado el glutatión reducido. Al inhibir la síntesis de prostaglandinas y disminuir el flujo sanguíneo renal, algunos agentes analgésicos (v.gr., aspirina) pueden disminuir aún más el aporte de oxígeno a la médula, provocando menores concentraciones de glutatión reducido. Este mecanismo puede ser el culpable de la mayor toxicidad potencial de los analgésicos compuestos que contienen tanto fenacetina como aspirina u otros metabolitos.

La opinión de un grupo de expertos de la Fundación Nacional para el Riñón de los EUA concluyó que la aspirina sola en dosis habituales no altera la función renal en personas normales, que debe evitarse el consumo habitual de acetaminofén y que el uso habitual de analgésicos combinados se asocia con mayor prevalencia de lesión renal e insuficiencia renal crónica.¹²

El paciente típico con nefropatía crónica por analgésicos es una mujer de edad media (la enfermedad es cuatro a siete veces más frecuente en mujeres que en hombres) que tiene cefaleas crónicas o problemas articulares y que ha consumido cantidades de fenacetina, acetaminofén o aspirina en forma diaria durante muchos años.¹⁸⁻²¹ Se considera que la ingestión de 1 g diario de analgésicos por más de 2 años es la dosis y tiempo mínimos necesarios para que se produzca nefropatía clínica por analgésicos. Los síntomas sistémicos, como malestar general, pérdida de peso, alteraciones emocionales y psiquiátricas, anemia y úlcera péptica, pueden relacionarse en parte a la nefropatía por analgésicos y deberse en parte a las características de la población que usa estos medicamentos en exceso. El diagnóstico puede ser difícil porque la mayor parte de los pacientes no considera que las preparaciones que se expenden sin receta médica son medicamentos, y no informan de modo espontáneo sobre su uso. Los hallazgos renales se explican por la enfermedad intersticial crónica, e incluyen nicturia y poliuria, piuria estéril, infecciones de las vías urinarias, defectos de acidificación, predisposición a depleción de volumen, cólico renal, hematuria, e hipertensión. Puede existir insuficiencia renal en pacientes asintomáticos, que suelen progresar si continúa el consumo de analgésicos. Esta se asocia con fibrosis intersticial e infiltrados inflamatorios crónicos (de linfocitos) discretos en la biopsia renal. La imagen de necrosis papilar por urografía intravenosa (UI) [*ver figura 4*] o tomografía computada ayuda a establecer el diagnóstico. El

ultrasonido no es tan sensible como la UE o la TC para detectar la necrosis papilar renal.²⁵ Los pacientes con nefropatía por analgésicos tiene también mayor incidencia (hasta 8 porciento) de tumores uroepiteliales, y pueden sufrir aterosclerosis acelerada.



El tratamiento de los pacientes con nefropatía por analgésicos incluye el cese total del uso de analgésicos, la hidratación adecuada y el control de la hipertensión. Estas medidas mejoran o estabilizan la función renal en la mayoría de los pacientes. La vigilancia regular de la citología urinaria detectará tumores uroepiteliales, que pueden originarse después de suspendido el agente analgésico.

Varios AINE, incluyendo indometacina, fenilbutazona, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, ácido mefanámico y fenoprofen, se han asociado con el desarrollo de NIC y necrosis papilar renal.^{17,20,25} Un estudio prospectivo de 69 casos nuevos de nefropatía por analgésicos con necrosis papilar confirmada por UE, ultrasonido o TC encontró que el 42 porciento de los pacientes había consumido cantidades excesivas de AINE y un 13 porciento adicional había empleado AINE con otros agentes analgésicos.²⁵ A diferencia de los pacientes típicos con nefropatía por analgésicos (ver antes), a la mayoría de los pacientes se les prescribieron AINE por artritis, cefalea y lumbalgia, fueron más pacientes varones que mujeres y los pacientes no tuvieron síntomas emocionales o psiquiátricos. Además, los estudios epidemiológicos enfatizan que la ingesta acumulada de AINE se asocia con mayor riesgo de insuficiencia renal.^{19,24}

LITIO

Las sales de litio, que son muy utilizadas para tratar desórdenes afectivos y bipolares, se han relacionado con diversas anomalías renales, siendo la principal un síndrome de diabetes insípida nefrogénica y poliuria.²⁶ Aunque se ha atribuido al uso de litio disminución en la velocidad de filtración glomerular (VFG) y nefritis intersticial crónica, la relación no se ha establecido en forma definitiva.^{27,28} Algunos estudios han encontrado que un pequeño porcentaje de los pacientes que reciben litio sufren alteración en la concentración de creatinina en plasma, pero otros estudios no han confirmado este hecho. Una revisión de estudios que incluyeron casi 500 pacientes a los que se administró litio encontró que sólo el 15 a 17 porciento de ellos tenía disminución de la VFG.²⁶ En los pacientes con menor VFG, la reducción era leve, y la mayoría de los pacientes tuvo una VFG entre 60 y 75 ml/min. La disfunción renal de estos pacientes no pueden atribuirse sólo al uso de litio, porque algunos pacientes psiquiátricos que no recibieron litio también tenían menor VFG y cambios crónicos en la biopsia renal. Muchos de los primeros estudios fueron incapaces de demostrar una relación directa entre la duración del tratamiento con litio y la disminución en la VFG, aunque estudios más recientes, en los que la duración promedio del tratamiento con litio es mayor (6.5 a 10 años) han encontrado una relación positiva.²⁶ Los estudios

histológicos renales de los pacientes que reciben litio han encontrado dilatación tubular, formación de microquistes, atrofia tubular y fibrosis intersticial cortical y medular.²⁶⁻²⁸ Estos cambios se han observado tanto en pacientes con VFG normal como disminuida. La mayoría de los estudios han encontrado una relación positiva entre la duración de la administración de litio y el grado de daño tubulointersticial histológico. Sin embargo, sólo algunos estudios demostraron que estos cambios sean mayores que en los pacientes con alteraciones afectivas que fueron tratados con litio en comparación con los que no lo recibieron. Por lo tanto, no es claro si el litio es la causa de daño renal histológico en la mayoría de estos pacientes.

Es probable que el uso de litio durante varios años se asocie con cierta disminución de la VFG y daño intersticial.²⁶ La lesión suele ser leve a moderada. No se sabe si otros medicamentos psicotrópicos u otros factores asociados con los desórdenes afectivos contribuyan o no al daño renal.

AGENTES ANTINEOPLASICOS

El cisplatino, un agente antineoplásico que se usa mucho para tratar carcinomas y tumores de células germinales, puede causar insuficiencia renal aguda y, con menor frecuencia, insuficiencia renal crónica.^{29,30} Se han observado cambios de fibrosis intersticial e inflamación crónica en la biopsia renal de los pacientes que sufren daño renal crónico. Solo en raros casos se ha encontrado insuficiencia renal asociada a carboplatino.³¹ Los estudios muestran que el daño tubulointersticial causado por cisplatino provoca también pérdida renal de sal, con hipotensión ortostática secundaria, y pérdida de magnesio, que origina hipomagnesemia e hipocalcemia.³⁰

Los compuestos de nitrosourea semustina y carmustina pueden producir nefrotoxicidad relacionada con la dosis y NIC.³² Las biopsias renales de los enfermos con daño renal crónico secundario a estos medicamentos muestran atrofia tubular severa, glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial con infiltrados inflamatorios crónicos. En algunos pacientes el daño tubulointersticial crónico causa ERT.

CICLOSPORINA

La ciclosporina, un agente inmunosupresor potente que se usa en forma muy frecuente en los trasplantes, puede causar no sólo daño renal agudo y microangiopatía trombótica, sino también fibrosis tubulointersticial crónica.^{33,34} La fibrosis suele ocurrir después de 6 a 12 meses de tratamiento y se asocia con frecuencia con daño microvascular a las arteriolas renales. La ciclosporina puede provocar una forma crónica de daño tubulointersticial con un patrón en banda (la llamada fibrosis en bandas). Esta lesión se ha observado tanto en pacientes trasplantados como en enfermos sin daño renal previo y que reciben ciclosporina por algún padecimiento autoinmune. En estos últimos la posibilidad de toxicidad por ciclosporina aumenta con la mayor edad, una dosis diaria más alta y un mayor incremento en la concentración sérica de creatinina en relación con la basal cuando se inicia el fármaco.³⁴ La lesión suele asociarse con disminución en la VFG e insuficiencia renal.

Daño intersticial causado por factores físicos

NEFROPATIA OBSTRUCTIVA

La nefropatía obstructiva es causada por alteración en el flujo de la orina.^{35,36} Aunque la obstrucción urinaria puede causar insuficiencia renal aguda, también puede producir daño intersticial crónico, en especial cuando la obstrucción es parcial, o es intermitente y de larga duración, la nefropatía obstructiva es frecuente en la infancia, por anomalías congénitas, y en individuos mayores de 60 años, cuando la hipertrofia prostática y los cánceres ginecológicos y prostáticos se vuelven más comunes. Aunque la obstrucción por cálculos, coágulos y estenosis suele ocasionar insuficiencia renal aguda, también puede causar daño tubulointersticial crónico al riñón.

La fisiopatología de la nefropatía obstructiva incluye aumento en la presión intratubular, isquemia local y, con frecuencia, infección asociada, que se combinan para provocar daño tubulointersticial.^{35,36} La infiltración por células T y macrófagos, la respuesta autoinmune a la mucoproteína urinaria de Tamm-Horsfall (una proteína producida por las células de la rama ascendente del asa de Henle) y hormonas vasoactivas pueden también participar en el daño renal.³⁷ Los datos patológicos consisten en dilatación de los túbulos colectores y distales, junto con atrofia tubular crónica con escaso daño glomerular. Clínicamente los pacientes tienen síntomas relacionados con disminución en la VFG o defectos tubulares, con pérdida de la capacidad de concentración de la orina (poliuria y nicturia), hipercalemia asociada a acidosis tubular renal tipo 4 y con pérdida de sal que predispone a depleción de volumen.³⁸

El diagnóstico de nefropatía obstructiva se basa en la evidencia de disfunción renal y de bloqueo al flujo de la orina en ausencia de otras causas de daño renal. La ultrasonografía suele mostrar dilatación del sistema colector e hidronefrosis.

El tratamiento consiste en eliminar la obstrucción. Deben hacerse todos los esfuerzos para realizar un diagnóstico y tratamiento correctos y rápidos; los datos de modelos animales y de humanos han demostrado que la función renal puede recuperarse en gran parte, incluso después de obstrucción parcial prolongada de un sólo riñón.^{36,39}

NEFROPATIA POR REFLUJO

El regreso anormal de orina desde la vejiga hacia el aparato urinario superior (i.e., reflujo vesicoureteral) puede también causar daño tubulointersticial crónico, conocido como nefropatía por reflujo.³⁹⁻⁴¹ Varios factores anatómicos parecen participar en la incompetencia de la unión vesicoureteral. Entre ellos se incluyen el túnel ureteral intravesical submucoso más corto, las alteraciones en la cantidad o tipo de fibras musculares que rodean el uréter intravesical, las anomalías del trígono o el aumento crónico de la presión intravesical. En cada caso, la unión vesicoureteral incompetente permite que regrese orina hacia los uréteros y el sistema colector de los riñones. El reflujo puede ser uni o bilateral y su severidad es variable.³⁹⁻⁴¹ Cuando existe alguna infección, incluso la orina que regresa a baja presión hacia el riñón es

capaz de producir inflamación intersticial crónica y cicatrización. Sin embargo, no es claro si los episodios repetidos de reflujo estéril a presión alta pueden, por sí solos, dañar el riñón. Se ha propuesto que una respuesta autoinmune inflamatoria contra la proteína de Tamm-Horsfall puede ser un mecanismo de daño del reflujo estéril.

El reflujo en los niños pequeños causa cicatrices irregulares en los polos del riñón, en donde las papilas permiten que las altas presiones del sistema urinario colector se transmitan en forma directa al parénquima renal.³⁹⁻⁴¹ Las áreas de cicatrización se asocian con fibrosis intersticial sobre los cálices deformados del sistema colector. Los glomérulos sólo muestran cambios leves, hasta que existe daño parenquimatoso considerable. En este momento los glomérulos presentan glomerulosclerosis focal segmentaria, por hiperfiltración y cambios hemodinámicos. Suele existir poca correlación entre la severidad de los síntomas del paciente, el grado del reflujo y el número de infecciones que el enfermo ha sufrido.

Los datos clínicos pueden incluir signos de infección de las vías urinarias, como dolor lumbar o en los flancos, fiebre y disuria. La hipertensión, cuando existe, suele asociarse con concentraciones altas de renina, que pueden provenir de las áreas segmentarias de parénquima cicatrizado. Los pacientes suelen tener defectos de concentración urinaria, lo que causa nicturia y poliuria. La proteinuria es leve, a menos que el enfermo haya desarrollado insuficiencia renal avanzada, con hiperfiltración glomerular y glomerulosclerosis focal segmentaria.³⁹⁻⁴¹

El diagnóstico de nefropatía por reflujo se basa en la evidencia de reflujo de la orina asociado con los datos parenquimatosos y clínicos característicos. El reflujo se demuestra con un cistouretrograma de vaciamiento, ya sea con medio de contraste o con gamagrama por radionúclidos. En vista de que las infecciones de las vías urinarias pueden asociarse con reflujo, es mejor esperar varias semanas después de tratar la infección urinaria antes de tratar de diagnosticar la nefropatía por reflujo.

El tratamiento del reflujo leve (i.e., sin dilatación importante del sistema colector) suele ser médico: se utiliza tratamiento antibiótico por tiempo prolongado para esterilizar la orina y prevenir la reinfección. Muchos individuos con reflujo leve pueden tener remisión espontánea con el tiempo. El reflujo más grave (i.e., con dilatación importante del sistema colector) requiere de tratamiento quirúrgico, aunque la mayoría de los estudios comparativos no han encontrado ventajas de la intervención quirúrgica sobre el tratamiento médico. Por lo general, los enfermos con proteinuria (> 1.5 g/día), con VFG muy disminuida y con gran cantidad de cicatrización renal, tienen poca respuesta a la cirugía y desarrollan insuficiencia renal progresiva.

NEFRITIS POR RADIACION

El daño renal inducido por radiación constituye una forma rara de daño tubulointersticial. Cuando los riñones se exponen a altas dosis de radiación en un periodo corto de tiempo (típicamente > 2,300 cGy en menos de cinco semanas) los enfermos desarrollan varias manifestaciones renales. La incidencia de esta

forma de daño renal ha disminuido mucho con la capacidad actual para administrar las dosis altas de radiación en áreas abdominales precisas y con la mejor protección para los riñones contra la exposición. Los casos actuales suelen ocurrir en pacientes que recibieron radiación abdominal difusa a altas dosis, con frecuencia en combinación con agentes quimioterapéuticos radiomiméticos.

El cuadro clínico causado por la lesión por radiación se ha dividido en distintos síndromes clínicos, incluyendo nefritis aguda por radiación, nefritis crónica por radiación, hipertensión benigna, proteinuria e hipertensión severa o maligna. Sin embargo, con frecuencia no existen diferencias clínicas o patológicas entre estas entidades.

La nefritis aguda ocurre 6 a 12 meses después de la exposición a la radiación y se caracteriza por hipertensión severa, retención de sal, edema, hematuria leve, proteinuria (por lo general < 2 g/día) e insuficiencia renal (i.e., disminución de la VFG). La anemia puede ser desproporcionada en relación con la disminución de la VFG. El daño crónico por radiación ocurre en los enfermos que han sobrevivido al daño agudo o en los que recibieron dosis más pequeñas de radiación (500 a 1,000 cGy) durante periodos más largos. Las manifestaciones clínicas pueden aparecer varios años después de la exposición a la radiación, con inicio insidioso de hipertensión, disfunción renal, defectos en la concentración urinaria y proteinuria leve a moderada (< 2 g/día).

Algunos pacientes presentan hipertensión leve o severa, o proteinuria aislada, después de la exposición a la radiación. En algunos casos se ha demostrado que la hipertensión es causada por secreción excesiva de renina por el riñón cicatrizado y radiado; esta condición responde a la nefrectomía unilateral.

Al examen histopatológico en la nefritis por radiación se observa daño a todos los componentes estructurales.⁴² Pueden existir varios grados de glomerulonefritis proliferativa, así como glomeruloesclerosis, degeneración y atrofia tubular, necrosis fibrinoide, proliferación de la íntima de las arterias pequeñas y arteriolas, edema intersticial y fibrosis. La patogenia de la nefritis por radiación sigue siendo desconocida. El único tratamiento accesible consiste en el control de la hipertensión. Es indispensable prevenir el daño administrando la radiación en forma adecuada, con protección a los riñones.

Nefritis tubulointersticial por infección

Los agentes infecciosos pueden causar daño tubulointersticial agudo y crónico por diferentes mecanismos.^{43,44} Algunos organismos invaden en forma directa el riñón normal, causando pielonefritis bacteriana aguda. Otros invaden el riñón cuando existe obstrucción o reflujo, contribuyendo así al daño tubulointersticial en forma de pielonefritis crónica. Algunas infecciones sistémicas pueden causar una reacción intersticial aguda, sin invasión directa del parénquima renal. El diagnóstico y tratamiento de las infecciones urinarias se analiza en otro capítulo, pero es importante comprender la relación entre estas infecciones y el daño estructural renal.

PIELONEFRITIS BACTERIANA AGUDA

La pielonefritis bacteriana aguda se caracteriza por fiebre, calosfríos, diaforesis y dolor lumbar, abdominal o en el flanco. Puede asociarse con disuria, urgencia y otros síntomas relacionados con infecciones de las vías urinarias bajas. Con frecuencia existe piuria y cilindros leucocitarios en el sedimento urinario. Los cambios histopatológicos consisten en áreas de edema en parches e infiltrados agudos de células inflamatorias (polimorfonucleares, linfocitos y otros tipos celulares) que obliteran la arquitectura tubulointersticial normal.⁴⁴ Existe atrofia tubular y necrosis en estas áreas, mientras que las regiones tubulointersticiales alejadas de la infección pueden parecer normales. La mayoría de los casos de pielonefritis bacteriana aguda que ocurren en riñones previamente normales se resuelven después del tratamiento sin dejar daño residual. Es poco frecuente que se produzcan cambios de pielonefritis crónica por casos repetidos o no curados de infección aguda en riñones que no tengan obstrucción ni reflujo.⁴⁵

PIELONEFRITIS CRONICA

La pielonefritis crónica, un término utilizado antes en forma errónea para describir a los riñones con daño tubulointersticial de muy diversas causas, debe referirse al daño crónico causado por la infección del sistema pielocalicial y del parénquima renal.⁴⁴ Este padecimiento suele presentarse en forma insidiosa con datos de infección crónica o insuficiencia renal. Por lo tanto, algunos pacientes presentan disuria, fiebre y dolor lumbar o en el flanco mal definido, mientras que otros sufren hipertensión, pérdida de sal, defectos en la concentración urinaria e hipercalcemia. El sedimento urinario suele contener leucocitos, cilindros leucocitarios y cilíndricos céreos, lo que indica la cronicidad del proceso tubulointersticial. La pielonefritis crónica suele ser resultado de infecciones bacterianas crónicas o repetidas que complican el reflujo vesicoureteral, pero también puede ser consecuencia de infecciones en casos de obstrucción o anomalías de la estructura renal. Los riñones son de menor tamaño, y tienen cicatrices corticales asimétricas que corresponden a la deformidad del sistema calicial subyacente. Los datos histopatológicos incluyen atrofia tubular y fibrosis intersticial, con infiltrados de células inflamatorias crónicas, como linfocitos y mononucleares.

PIELONEFRITIS XANTOGRANULOMATOSA

La pielonefritis xantogranulomatosa se refiere a una forma poco usual de infección renal bacteriana crónica y localizada. Se caracteriza por inflamación y formación de granulomas con macrófagos cargados de lípidos y se encuentra en forma típica en riñones con obstrucción y que contienen cálculos. Los síntomas pueden incluir los de la pielonefritis bacteriana aguda (ver antes), así como hipertensión y, en muchos pacientes, la presencia de una masa palpable. El riñón, que puede ser no funcional, contiene un área localizada de absceso que puede ser confundida con un tumor en la urografía intravenosa. La TC y la resonancia magnética pueden ayudar a diagnosticar la naturaleza de esta respuesta inflamatoria poco usual a la infección. La mayoría de los pacientes tienen urocultivos positivos, con frecuencia con más de un organismo. La patogenia de la pielonefritis xantogranulomatosa se desconoce. El tratamiento consiste en antibióticos y resección quirúrgica del área abscedada.

INFLAMACION INTERSTICIAL SECUNDARIA A INFECCION SISTEMICA

Las infecciones distantes al riñón pueden asociarse con una reacción inflamatoria intersticial aguda.² De hecho, los primeros casos bien descritos de nefritis intersticial aguda no fueron secundarios a reacciones adversas por fármacos, sino que se encontraron en autopsias de pacientes que murieron por fiebre escarlatina y difteria. Esta reacción renal adversa se asocia con infecciones bacterianas, virales y parasitarias, incluyendo infecciones estreptocócicas, difteria, leptospirosis, leishmaniasis, toxoplasmosis, mononucleosis infecciosa, infecciones por virus Epstein-Barr, sarampión, brucelosis, sífilis, neumonía por micoplasma, infección por VIH, enfermedad de Kawasaki y enfermedad de los Legionarios.² Algunos agentes infecciosos, como los responsables de la leptospirosis, infecciones micobacterianas, infección por citomegalovirus, la fiebre manchada de las Montañas Rocosas y la infección por virus Hantaan, pueden afectar el riñón en forma directa y causar inflamación intersticial durante el curso de la infección sistémica.⁴³ En estos casos el infiltrado inflamatorio agudo se compone de linfocitos, células plasmáticas, monocitos y polimorfonucleares, pero los eosinófilos son raros.⁴⁶ La disfunción aguda se manifiesta por disminución súbita en la VFG o por defectos tubulares aislados. Las manifestaciones suelen desaparecer por completo si la infección sistémica se trata con éxito.

Nefritis tubulointersticial metabólica y tóxica

Diversas alteraciones metabólicas, incluyendo los padecimientos que afectan el metabolismo del oxalato, calcio, ácido úrico y potasio, pueden producir anomalías renales tubulointersticiales.⁴⁶ La exposición a ciertos metales pesados, como el plomo o cadmio, puede también causar daño renal crónico.⁴⁷

HIPEROXALURIA

El ácido oxálico es un producto dicarboxílico final del metabolismo que es eliminado del organismo por excreción renal. La excreción urinaria normal del ácido oxálico varía entre 15 y 50 mg diarios. El oxalato es muy insoluble cuando se combina con calcio, y la extracción urinaria de cantidades mayores que las normales de oxalato sobrepasan la capacidad de solubilidad del oxalato de calcio. La precipitación de oxalato de calcio puede causar nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda o daño tubulointersticial crónico.⁴⁸ Las características histopatológicas del daño tubulointersticial crónico por depósito de oxalato consisten en la presencia de cristales de oxalato de calcio (que son birrefringentes bajo luz polarizada) en la luz tubular y el intersticio, rodeados de inflamación (que puede incluir células gigantes) y fibrosis intersticial.⁴⁸

La excreción excesiva de oxalatos puede ser causada por tres padecimientos genéticos: la hiperoxaluria primaria 1, 2 y 3 (HP1, HP2 e HP3).^{2,3,49} La HP1 y la HP2 son causadas por defectos enzimáticos autosómico recesivos en la vía metabólica del ácido glicoxílico. En ambos, la excreción de oxalato suele variar entre 100 mg a más de 250 mg al día. La HP1, que es la más frecuente, es ocasionada por un defecto genético en el cromosoma 2 que causa deficiencia de la enzima alanino-glioxalato

aminotransferasa, con excreción excesiva de glicolato, glioxalato y oxalato. El oxalato de calcio se precipita en el riñón, así como en el sistema cardiaco, articulaciones, vasos sanguíneos periféricos y otros órganos. Los pacientes pueden tener hematuria, cólico renal por cálculos de oxalato, infecciones urinarias, piuria, hipertensión, y acidosis tubular renal. La mayoría de los pacientes desarrollan ERT para los 20 años de edad. La HP2 es causada por la deficiencia de la D-glicerato deshidrogenasa y la glioxalato reductasa, lo que causa excreción excesiva de oxalato y L-glicerato. También ocasiona nefrolitiasis e insuficiencia renal. La HP3 provoca mayor reabsorción intestinal de oxalato en ausencia de patología intestinal, con formación subsecuente de cálculos de oxalato de calcio.

El metabolismo de sustancias exógenas a oxalato o la absorción excesiva de éste del intestino puede también causar daño inducido por oxalato.⁴⁸ La ingestión de etilenglicol y la anestesia con metoxifluorano, aunque suelen asociarse con insuficiencia renal aguda, también pueden causar daño tubulointersticial residual en los pacientes que se recuperan del daño agudo. Los enfermos que ingieren grandes cantidades de ácido ascórbico pueden metabolizarlo a glioxalato y oxalato, lo que causa tanto cálculos como daño renal. Los pacientes con esteatorrea por diversos padecimientos intestinales, incluyendo la enfermedad celiaca, la enfermedad de Crohn, la resección del intestino delgado y la cirugía de derivación por obesidad, pueden hiperabsorber oxalato del colon. La patogenia de la mayor absorción de oxalato incluye la fijación anormal del calcio de la luz intestinal a las grasas, lo que libera mayor cantidad de oxalato que está disponible para ser absorbido. Además, el efecto solubilizante de las sales bilaterales en el colon permite una mayor absorción de oxalato. El resultado puede ser nefrolitiasis, insuficiencia renal aguda, o daño tubulointersticial crónico.⁴⁸

El tratamiento del daño renal crónico por depósito de oxalato consiste, cuando es posible, en la corrección de la causa primaria (v.gr., suspendiendo la ingestión excesiva de ácido ascórbico o evitando la esteatorrea en los padecimientos gastrointestinales). Otras medidas incluyen la ingesta de una dieta baja en oxalato, el aumento en la ingesta de líquidos para aumentar el volumen urinario, el aumento en el calcio oral para fijar el oxalato del intestino y la administración de suplementos de piridoxina. En los casos en que la hiperoxaluria primaria progresa a ERT, el trasplante de hígado (realizado para corregir el defecto metabólico), junto con trasplante renal, ha sido útil para evitar el depósito de oxalato en el nuevo riñón.^{48,49}

HIPERURICEMIA E HIPERURICOSURIA

La hiperuricemia y la hiperuricosuria pueden causar la formación de cálculos de ácido úrico e insuficiencia renal aguda oligúrica por depósito de urato. Estas condiciones ocurren después de la liberación masiva de ácido úrico, como en los padecimientos mieloproliferativos y el síndrome de lisis tumoral. Es menos claro si los pacientes con gota de larga evolución o hiperuricemia asintomática crónica tienen mayor incidencia de daño tubulointersticial crónico por la excreción de urato. Siempre se había pensado que los pacientes con gota o hiperuricemia asintomática que sufren disfunción renal tienen nefropatía gotosa, caracterizada por depósito de cristales de urato en el intersticio, atrofia tubular, infiltrados inflamatorios crónicos y fibrosis. Sin embargo, estudios recientes sugieren que gran parte de

la disfunción renal que se observa en los enfermos con gota o hiperuricemia crónica puede explicarse por la presencia simultánea de hipertensión, isquemia, diabetes y otras causas de daño renal. Algunos pacientes tienen concentraciones excesivas de plomo cuando se les estudia por medio de una carga de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Se ha sugerido que estos enfermos en realidad tienen nefropatía crónica por plomo (ver adelante), más que nefropatía gotosa.⁴⁷ Aún más, muchas enfermedades tubulointersticiales se asocian con menor excreción de urato y, por tanto, mayor incidencia de hiperuricemia y gota. Si la hiperuricemia y la gota crónicas producen daño renal crónico, son sólo dos de los muchos factores que pueden influir en este tipo de pacientes. Por lo tanto, el tratamiento debe enfocarse a todos los aspectos de este padecimiento multifactorial, y no sólo a disminuir la concentración de ácido úrico.

HIPERCALCEMIA E HIPERCALCIURIA

La hipercalcemia e hipercalciuria pueden también producir diversos efectos renales adversos. La hipercalcemia puede contribuir a la hipertensión al causar vasoconstricción, y puede también ocasionar nefrolitiasis y defectos en la concentración urinaria resistentes a vasopresina. El depósito de sales de calcio en los túbulos y las regiones intersticiales pueden asociarse con inflamación intersticial crónica, atrofia tubular y fibrosis. En algunos pacientes se desarrollan nefrocalcinosis y disminución de la VFG. Otros enfermos presentan poliuria y nicturia por el defecto de concentración, pérdida de sal y pérdida urinaria de magnesio o potasio, y acidosis tubular renal.

HIPOCALEMIA CRONICA

Las concentraciones persistentemente bajas de potasio sérico, como las observadas en pacientes que abusan de lactantes o diuréticos, se han asociado con cambios estructurales y fisiológicos del riñón.⁴⁶ En modelos animales la hipocalemia crónica puede causar daño tubulointersticial. En los humanos la hipocalemia crónica se asocia con vacuolización prominente de las células de los túbulos proximales, causada por dilatación de los espacios intercelulares, pliegues basales, o dilatación de las cisternas del retículo endoplásmico. La hipocalemia crónica se asocia con deterioro de la concentración urinaria, menor capacidad para conservar sal cuando la dieta es hiposódica e hipertensión por menor capacidad para excretar una carga de sal. No se conoce de qué manera la hipocalemia crónica no complicada causa daño tubulointersticial crónico. Se han observado cambios intersticiales inflamatorios y fibrosis en las biopsias de riñón de los pacientes con hipocalemia crónica, y pueden formarse quistes en la médula renal.

EXPOSICION A PLOMO O CADMIO

Dos metales pesados, el plomo y el cadmio, producen en forma evidente daño tubulointersticial.⁴⁷ Otros metales y elementos que causan daño tubular e insuficiencia renal aguda (v.gr., mercurio, arsénico), pueden asociarse con daño tubulointersticial residual después de que el paciente se recupera del episodio agudo.

La exposición a plomo puede ocurrir por la ingestión de pinturas que contienen este metal, el almacenamiento de bebidas alcohólicas en garrafas hechas con plomo, la producción de whisky ilegal en destiladores que contienen plomo, la manufactura o destrucción de baterías de plomo o la ingestión de aerosoles que contienen plomo en el área laboral.⁴⁷ El plomo se acumula en los túbulos proximales del riñón y puede causar daño celular y defectos tubulares, como síndrome de Fanconi, aminoaciduria y glucosuria renal. La toxicidad aguda por plomo se asocia con dolor abdominal, anemia y encefalopatía, pero no es claro si estos cambios, que son causados por las concentraciones altas de plomo en suero, pueden causar daño renal crónico. La exposición crónica a plomo puede ocasionar insuficiencia renal, hipertensión y gota saturnina por la menor excreción renal de ácido úrico.^{47,50,51} Dos estudios epidemiológicos confirman una relación inversa entre los niveles de plomo en sangre y la función renal.^{50,51} Los cambios histopatológicos de la nefropatía por plomo recuerdan a los de la NIC. El diagnóstico no puede hacerse con base en las concentraciones séricas, pero sí demostrando una excreción urinaria excesiva de plomo quelado después de la administración intravenosa o intramuscular de EDTA.⁴⁷

El cadmio, utilizado en la metalurgia, puede provocar daño tubulointersticial crónico después de una exposición prolongada. Algunos pacientes tienen defectos tubulares como el síndrome de Fanconi, glucosuria, aminoaciduria y proteinuria tubular con excreción de β -microglobulina. Otros enfermos tienen disminución de la VFG. El diagnóstico se basa en la evidencia de concentraciones excesivas de cadmio en la orina.

Enfermedad intersticial asociada con daño vascular

HIPERTENSION

La nefroesclerosis hipertensiva se asocia, en un principio, con cambios predominantes en las arteriolas aferentes e interlobulares renales. La isquemia subsecuente puede causar atrofia tubular y daño intersticial caracterizado por cambios inflamatorios crónicos en parches y fibrosis de la corteza renal.^{52,53} La médula renal suele conservarse, lo que distingue este proceso de la pielonefritis crónica. Es frecuente que la hipertensión maligna o acelerada se asocie con este tipo de cambios intersticiales.⁵³ La hipertensión es la principal alteración clínica, y las pruebas de laboratorio suelen demostrar azoemia y proteinuria, que pocas veces alcanza los rangos nefróticos.

ANEMIA DE CELULAS FALCIFORMES

Los pacientes con anemia de células falciformes y otras hemoglobinopatías pueden tener diversas manifestaciones renales fisiológicas, morfológicas y clínicas.^{54,55} Casi el ocho por ciento de los afroamericanos porta el rasgo falciforme, y el 0.2 por ciento tiene anemia de células falciformes. Otros afroamericanos de raza negra tienen enfermedad falciforme y hemoglobina C, u otras hemoglobinopatías asociadas con deformaciones de los eritrocitos. Los niños y los adolescentes con enfermedad de células

falciformes pueden tener algunas alteraciones renales clínicas, pero el conjunto de anomalías tubulointersticiales es más frecuente en los adultos. Los eritrocitos falciformes impiden la circulación sanguínea en la microcirculación renal, al igual que en otros órganos, causando isquemia e infartos locales.^{54,55} La isquemia es más prominente en el ambiente hipertónico, acidótico y relativamente hipoxémico de los vasos rectos de la médula renal. Los infartos medulares renales causan áreas de necrosis tubular, fibrosis intersticial y, al final, necrosis papilar. Los pacientes con enfermedad de células falciformes presentan menor capacidad para concentrar la orina, lo que causa poliuria y nicturia.^{54,55} La pérdida de líquido y volumen predispone a disminución aguda de la VFG cuando otras enfermedades ocasionan desequilibrio entre la ingesta de líquidos y las pérdidas urinarias. Es frecuente la hematuria micro y macroscópica, secundaria a microinfartos de la médula renal; en los adultos se observa con frecuencia acidosis tubular distal, o tipo 4, con acidosis metabólica hiperclorémica y alteración de la excreción de potasio.^{54,55} Ocurre necrosis papilar en la mayoría de los adultos con esta enfermedad, pero ésta causa uropatía obstructiva (por desprendimiento papilar) o disminución importante de la VFG en muy pocas ocasiones. Es raro que los pacientes con enfermedad de células falciformes lleguen a tener enfermedad renal terminal, pero sí presentan lesiones glomerulares asociadas o infartos de los vasos renales de gran calibre.

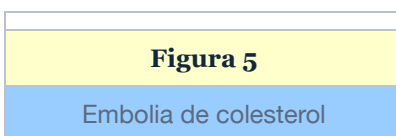
El tratamiento de la nefropatía secundaria a enfermedad de células falciformes consiste en la corrección de la depleción de volumen y del desequilibrio electrolítico.^{54,55} Los episodios de hematuria macroscópica deben estudiarse para descartar patología asociada de las vías urinarias, pero la mayoría de los pacientes solo requieren de tratamiento sintomático con hidratación y transfusiones que corrijan la pérdida de sangre y aumenten el número de eritrocitos no falciformes. La nefrectomía debe evitarse porque la hematuria suele ser autolimitada y porque los pacientes pueden desarrollar hematuria macroscópica proveniente del otro riñón.

EMBOLIA DE COLESTEROL

Las embolias de colesterol pueden causar tanto insuficiencia renal aguda como crónica, asociada con daño a la región tubulointersticial del riñón.⁵⁶⁻⁵⁸ Pueden ocurrir embolias ateromatosas renales que contienen cristales de colesterol en pacientes ancianos con placas ateroscleróticas importantes en la aorta y los vasos principales. También se presentan embolias de colesterol en enfermos sometidos a procedimientos angiográficos o cirugías vasculares. La incidencia de embolias renales de colesterol, según estudios de autopsia, es proporcional al grado de aterosclerosis aórtica del individuo.

Los síntomas y signos de la embolia incluyen fiebre, mialgias, lívido reticularis en las extremidades inferiores, petequias cutáneas, isquemia digital y amaurosis fugaz u otras deficiencias neurológicas temporales.⁵⁶⁻⁵⁸ Los pacientes pueden tener leucocitosis, eosinofilia o eosinofilia transitorias, hipocomplementemia, trombocitopenia y aumento en la velocidad de sedimentación globular. Cuando los émbolos de colesterol se asocian con un procedimiento quirúrgico o angiográfico, los pacientes desarrollan, en forma típica, hipertensión e insuficiencia renal progresiva, con aumento del BUN y de la creatinina sérica, varias semanas después del procedimiento.

Las embolias de colesterol pueden producir una gran variedad de alteraciones renales funcionales que van desde la insuficiencia renal estable y leve, hasta la falla renal terminal.⁵⁶⁻⁵⁸ Las características histopatológicas consisten en oclusión de la luz de las arterias pequeñas y de las arteriolas por detritos ateromatosos. Los cristales de colesterol se disuelven durante los procesos de fijación tisular, dejando espacios bicóncavos con contornos de aguja en el centro de los vasos ocluidos [*ver figura 5*]. La embolia desencadena una intensa reacción, que causa obliteración de la luz e inflamación perivascular extensa. Puede existir fibrosis intersticial por la combinación de la isquemia y del daño inflamatorio residual. El diagnóstico de embolia renal de colesterol es sugerido por los datos clínicos y la afección (demostrada por oftalmoscopia) de los vasos retinianos. Las embolias de colesterol se confirman por histología al encontrar los espacios bicóncavos en los pequeños vasos de muestras de biopsia de músculo, piel, riñón u otros órganos. No existe un tratamiento eficaz para las embolias renales de colesterol; el tratamiento incluye el control de la hipertensión, la suspensión de la anticoagulación, que puede empeorar la disfunción renal, y el manejo de sostén.⁵⁶⁻⁵⁸ En algunos pacientes que reciben tratamiento de apoyo puede ocurrir disminución gradual de los síntomas e incluso de la insuficiencia renal grave.⁵⁸



TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

Las manifestaciones de la trombosis de la vena renal pueden variar desde la ausencia de síntomas en un paciente con síndrome nefrótico, hasta la insuficiencia renal aguda oligúrica en un niño depletado de volumen.⁵⁹ La mayoría de los enfermos con trombosis de la vena renal tienen nefrosis subyacente, tumores renales que invaden las venas renales, o anomalías de la coagulación que predisponen a hipercoagulabilidad (v.gr., síndrome anticardiolipina o deficiencia de proteína C o S). Las manifestaciones clínicas y los efectos fisiopatológicos dependen de la rapidez y magnitud de la oclusión de la vena renal. Las trombosis que evolucionan en forma lenta permiten el desarrollo de una circulación colateral adecuada, e independientemente de la posibilidad de embolia pulmonar, ocurren pocas manifestaciones renales. Las oclusiones que progresan con rapidez o que son casi totales pueden causar disminución en la VFG, aumento de la proteinuria en el paciente nefrótico y retención de líquidos. Los cambios histopatológicos de la trombosis aguda de la vena renal incluyen edema intersticial con infiltrado celular escaso; por el contrario, la trombosis crónica se asocia con atrofia tubular y fibrosis intersticial.

Enfermedad tubulointersticial causada por disproteinemias y otros tumores

El mieloma múltiple y otras disproteinemias, que se caracterizan por la producción excesiva de inmunoglobulinas monoclonales o sus fragmentos, pueden ocasionar daño tanto glomerular como

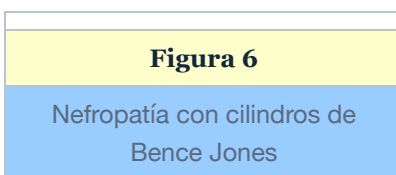
tubulointerstial en el riñón.^{32,60} Mientras que las glomerulopatías se asocian principalmente con precipitación glomerular de las paraproteínas, el daño tubulointerstial puede ser causado por un mecanismo semejante o por diversos factores metabólicos o complicaciones, como la hipercalcemia y la hiperuricemia.^{32,60}

MIELOMA MULTIPLE

Aunque los datos clínicos del mieloma múltiple suelen ser principalmente extrarrenales, la insuficiencia renal y la falla renal aguda contribuyen en forma frecuente a la morbi-mortalidad.^{60,61} La mayoría de los enfermos tienen proteinuria aislada como primera manifestación renal de la disproteinemia. Los datos clínicos que sugieren que un paciente con enfermedad renal inexplicable tiene mieloma múltiple incluyen (1) proteinuria discreta al medir con cinta reactiva pero proteinuria importante en la medición cuantitativa de 24 horas (la cinta reactiva detecta principalmente albúmina, no proteínas de Bence Jones), (2) una brecha aniónica baja (causada por las cargas catiónicas de algunas inmunoglobulinas monoclonales), (3) hipercalcemia en presencia de insuficiencia renal y concentración alta de fosfato en suero, y (4) anemia no proporcional al grado de insuficiencia renal.^{32,60} El diagnóstico de mieloma múltiple se establece al detectar la presencia de proteína M anormal en el suero u orina, o por el hallazgo de que la hiperplasia de la línea germinal plasmática en la médula ósea tiene origen monoclonal. La insuficiencia renal es una manifestación frecuente de mieloma, y existe en más del 50 por ciento de los pacientes con esta enfermedad.⁶⁰⁻⁶³ Los enfermos con insuficiencia renal tienen una menor supervivencia que los que poseen función renal normal. La insuficiencia renal puede ser indolente, crónica y progresiva, o rápidamente progresiva.^{60,63} El grado de insuficiencia suele correlacionar en forma estrecha con la excreción de proteínas de cadenas ligeras. Se encuentra una concentración plasmática de creatinina mayor de 2 mg/dl en alrededor de 30 por ciento de los pacientes durante la primera consulta, y en el 50 por ciento durante la evolución posterior. Un porcentaje pequeño de pacientes presenta insuficiencia renal aguda.⁶⁰

La producción excesiva y la filtración de las cadenas monoclonales ligeras (proteína de Bence Jones) puede causar daño directo a las células tubulares, así como obstrucción tubular por cilindros.⁶⁴⁻⁶⁷ Cuando se inyectan a modelos animales, sólo algunas proteínas de Bence Jones humanas se unen con las glucoproteínas de Tamm-Horsfall (que son secretadas con condiciones normales por los túbulos) para formar cilindros que obstruyen los túbulos distales.⁶⁶ En el riñón del mieloma el órgano es dañado por un gran número de cilindros refráctiles y de apariencia fracturada, en especial en la luz de los túbulos distales.^{32,65,67} Estos cilindros pueden causar daño a las células tubulares, con infiltrados inflamatorios peritubulares compuestos de neutrófilos y monoclonales. Alrededor de algunos túbulos existen células gigantes [*ver figura 6*]. Los cilindros pueden encontrarse libres en el intersticio, rodeados sólo por tejido fibroso y algunas pocas células inflamatorias crónicas.^{32,65,67} Las disproteinemias también pueden asociarse con la precipitación tubulointerstial de cristales de urato, causada por sobreproducción de éste o por lisis de las células plasmáticas. El área tubulointerstial puede también dañarse por el depósito de cristales de calcio secundario a hipercalcemia por lisis de lesiones óseas y por factores humorales que movilizan calcio.³² Las infecciones de las vías urinarias superiores e inferiores son

frecuentes en los pacientes con mieloma múltiple (por supresión de la inmunidad humoral normal), y pueden causar daño tubulointersticial agudo y crónico. En pocas ocasiones las células plasmáticas anormales infiltran el área intersticial del riñón, causando insuficiencia renal.^{32,60} Por último, muchos agentes terapéuticos causan toxicidad renal (v.gr., aminoglucósidos y otros antibióticos y medios de contraste), en especial cuando se usan en pacientes con mieloma que están deshidratados y con depleción de volumen. El tratamiento para el daño renal inducido por el mieloma consiste en hidratación adecuada, corrección de la hipercalcemia y otras anomalías metabólicas, y métodos para disminuir la producción y excreción renal de paraproteínas anormales (i.e., quimioterapia o plasmaféresis cuando existe insuficiencia renal aguda).



AMILOIDOSIS

La amiloidosis, que es causada por el depósito extracelular de proteínas en forma de una lámina plegada β , ocasiona, en forma típica, glomerulopatía con albúmina importante. Sin embargo, puede ocurrir depósito tubular e intersticial, causando daño tubulointersticial y defectos tubulares aislados.^{32,60} Se ha notificado acidosis tubular renal proximal y distal, y diabetes insípida nefrógena resistente a vasopresina, en pacientes con amiloidosis. En la amiloidosis asociada con precipitación de proteína de amiloide sérico A (SAA), en especial en los adictos crónicos a heroína, suele existir una prominente reacción inflamatoria tubulointersticial. Pueden existir infiltrados inflamatorios intersticiales y fibrosis en la enfermedad por depósito de cadenas ligeras, en la que cadenas ligeras que no tienen la configuración ni las propiedades tintoriales del amiloide se depositan en el riñón y en otros órganos y tejidos.⁶⁰

En la macroglobulinemia de Waldenström se deposita IgM en el glomérulo, pero la enfermedad también se asocia con la presencia de acúmulos de linfocitos atípicos en las regiones intersticiales de la corteza y médula renal.

Otros tumores pueden causar daño tubulointersticial a través de alteraciones metabólicas secundarias a hiperuricemia e hiperuricosuria, hipocalemia, e hipercalcemia e hipercalcemia.³² Las alteraciones metabólicas pueden ser causadas por la elaboración de sustancias hormonales, productos tumorales o por la quimioterapia. La invasión directa del tumor, demostrada por autopsia, es frecuente en las leucemias, y menos en los linfomas. Sólo algunos pocos pacientes con leucemia o linfoma tienen riñones aumentados de tamaño o insuficiencia renal.

Enfermedad quística del riñón

Hasta hace poco tiempo existía gran confusión sobre el patrón de herencia, espectro clínico e incluso terminología de la enfermedad quística renal. Al aumentar el conocimiento sobre los aspectos genéticos de este grupo de padecimientos se ha aclarado el espectro clínico y la terminología. Las formas frecuentes de afección quística renal incluyen los quistes simples, la enfermedad renal poliquística autosómico dominante (ERPAD), la enfermedad renal poliquística autosómico recesiva, la enfermedad quística adquirida, la enfermedad quística de nefronoptosis medular, y el riñón esponjoso medular. Cada una de estas enfermedades tiene características clínicas e histopatológicas específicas.

QUISTES RENALES SIMPLES

Los quistes renales simples, también conocidos como quistes solitarios o únicos, son cavidades llenas de líquido cubiertas por epitelio. Estas lesiones se encuentran en alrededor del 25 a 30 por ciento de los pacientes mayores de 50 años por ultrasonido o TC, y en el 50 por ciento de ellos en la autopsia. Casi todos los quistes de este tipo son asintomáticos. En raras ocasiones se asocian con hematuria, dolor, hipertensión o infección.

ENFERMEDAD RENAL POLIQUISTICA

La ERPAD es un padecimiento sistémico hereditario que afecta principalmente el riñón, pero puede incluir otros órganos y sistemas.⁶⁸⁻⁷⁰ Casi el 90 por ciento de los pacientes con ERPAD tiene un gen anormal en el brazo corto del cromosoma 16 (el locus ADPKD1).⁶⁸⁻⁷¹ Este gen codifica la policisteína, una proteína de la membrana plasmática que se expresa en la mayoría de los epitelios quísticos de los pacientes con ADPKD1. El resto de los pacientes tienen la alteración denominada no-ADPKD1 y distinta evolución clínica. En algunos pacientes se ha encontrado un locus para esta alteración en el cromosoma 4. Hasta el 75 por ciento de todos los pacientes con ERPAD tienen historia familiar positiva. La ERPAD es muy prevalente entre blancos en los Estados Unidos, ocurriendo en 1 de cada 1,000 a uno de cada 400 individuos; se transmite al 50 por ciento de los herederos de las personas afectadas.⁶⁸⁻⁷⁰

En la ERPAD los quistes se originan de protuberancias del túbulo renal y del espacio de Bowman.^{72,73} Están cubiertos por epitelio y contienen líquido que proviene del filtrado glomerular, modificado por la acción del epitelio tubular que cubre el quiste. La formación de los quistes comienza in utero, y los quistes aumentan de tamaño y número al crecer el paciente. La mayoría de los enfermos solicitan atención médica durante la edad media.⁶⁸⁻⁷⁰ Al crecer los quistes, comprimen el tejido normal adyacente y causan cicatrización intersticial. Aunque no se conoce el mecanismo exacto que es responsable de este daño intersticial, existe disminución de la velocidad de filtración glomerular. Los síntomas incluyen dolor lumbar o en el flanco, masas abdominales, hematuria macroscópica, infecciones de las vías urinarias y litiasis. Los pacientes tienen, en forma típica, menos anemia que lo esperado para el grado de insuficiencia renal. La hipertensión, que se relaciona con mayor activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, existe en el 60 a 75 por ciento de los adultos con ERPAD y es una manifestación temprana de la enfermedad.^{68-70,73}

Aunque la TC puede ser un método más sensible para el diagnóstico de la ERPAD, el ultrasonido suele ser el procedimiento diagnóstico de elección porque es sensible y económico, además de que no expone al paciente a radiación.⁶⁸⁻⁷⁰ La presencia de por lo menos tres quistes en cada riñón de un paciente con historia familiar de ERPAD confirma el diagnóstico, y la presencia de cualquier quiste en el ultrasonido de un niño con historia familiar de ERPAD es muy sugestiva. La ausencia de quistes en el ultrasonido a los 30 años de edad excluye el diagnóstico en prácticamente el 100 porciento de los pacientes.

Los riñones aumentan de tamaño conforme el paciente y los quistes crecen,⁶⁸⁻⁷⁰ pudiendo alcanzar proporciones enormes, lo que causa distensión abdominal [*ver figuras 7 y 8*]. La mitad de las personas afectadas por la alteración ADPKD1 tienen insuficiencia renal. El promedio de edad a que se presenta la falla renal terminal en los enfermos con ADPKD1 es de 55 a 60 años, comparado con 70 años en los pacientes no-ADPKD1. Otros factores que influyen en una enfermedad renal progresiva más rápida son el diagnóstico a menor edad, la raza negra, el sexo masculino, el mayor volumen renal y la presencia de hipertensión, quistes hepáticos (en la mujer) y hematuria macroscópica. Puede haber también quistes en el hígado, páncreas y bazo [*ver figura 9*].^{73,74} Otros datos sistémicos que ocurren en pacientes con enfermedad renal poliquística son los aneurismas saculares del círculo de Willis [*ver figuras 10 y 11*], que se presentan en 2 a 10 porciento de los enfermos; el prolapso de la válvula mitral, que se demuestra por ecocardiografía hasta en el 25 porciento de los casos; y hernia hiatal, diverticulosis y diverticulitis colónica.^{73,75}

Figura 7 Quistes renales: tomografía computada	Figura 8 Enfermedad renal poliquística	Figura 9 Quistes en hígado en enfermedad renal poliquística
Figura 10 Hemorragia subaracnoidea masiva	Figura 11 Aneurisma roto: acercamiento	

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad. Las infecciones ascendentes pueden tratarse con antibióticos convencionales, pero los quistes infectados deben tratarse con antibióticos liposolubles, como el trimetoprim-sulfametoxazol, el cloranfenicol y la ciprofloxacina.^{68-70,73} El control de las infecciones y la hipertensión puede retrasar la progresión de la insuficiencia renal. Aunque los primeros estudios sugirieron un beneficio de la dieta con restricción de proteínas, esto no se ha confirmado en estudios extensos.⁷⁶ La punción de los quistes o la descompresión quirúrgica puede ayudar a aliviar los

síntomas por presión, aunque no alteran la evolución del padecimiento.⁷⁷ El consejo genético es útil ahora que puede detectarse la alteración cromosómica responsable en casi todos los pacientes con ERPAD.

La enfermedad renal poliquística autosómico recesiva, antes denominada enfermedad poliquística infantil, es un padecimiento raro con incidencia de uno en 40,000 a uno en 10,000 personas.⁷⁸ Se caracteriza por afección quística grave en la infancia o niñez temprana, puede asociarse con quistes hepáticos, fibrosis e hipertensión portal, y causa insuficiencia renal severa progresiva. Con frecuencia ocurre la muerte a edad temprana.

ENFERMEDAD QUISTICA ADQUIRIDA

La enfermedad quística adquirida se diagnostica cuando los pacientes con insuficiencia o falla renal tienen más de cinco quistes por riñón en ausencia de antecedentes familiares.⁷⁹ En la enfermedad quística adquirida, a diferencia de la ERPAD, los riñones no están aumentados de tamaño, sino que son pequeños y con cicatrices, además no existen manifestaciones sistémicas asociadas. Este tipo de quistes se desarrollan en alrededor del 20 a 25 por ciento de los pacientes en diálisis, y hasta en el 50 por ciento de los que han sido sometidos a este procedimiento por más de 5 años.⁷⁹ Los quistes son mucho más frecuentes en varones que en mujeres. Se originan de los túbulos renales, en especial de los proximales, y varían en tamaño, de microscópicos hasta de varios centímetros de diámetro. Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad quística adquirida no tiene síntomas relacionados con los quistes, algunos sufren hematuria, dolor, fiebre con infección y eritrocitosis. Pueden desarrollarse tumores renales dentro de los quistes.^{79,80} La incidencia de adenomas entre los pacientes en diálisis es de 5 a 10 por ciento, y de adenocarcinomas es de 1.5 por ciento. La incidencia de tumores malignos aumenta mientras mayor sea la duración de la diálisis.

Se han descrito múltiples quistes en pacientes con hipocalcemia e hiperaldosteronismo. Estos quistes pueden desaparecer después de la extirpación exitosa de un adenoma suprarrenal y por lo general no tienen mayor importancia.

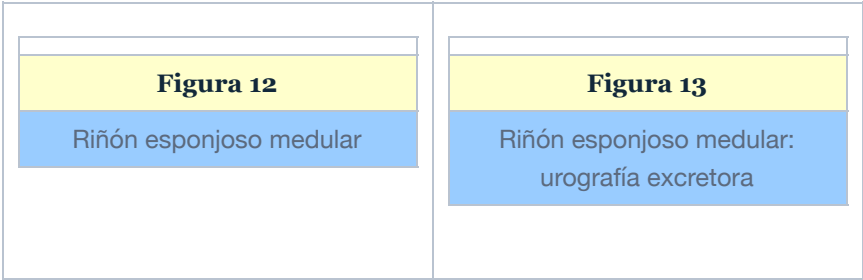
ENFERMEDAD QUISTICA DE NEFRONOPTISIS-MEDULAR

La enfermedad quística de nefronoptisis medular incluye un grupo de padecimientos quísticos caracterizados por afección quística de la médula renal y progresión insidiosa a falla renal terminal. La nefronoptisis ocurre, en forma típica, en las primeras dos décadas de la vida. Se hereda como un rasgo autosómico recesivo y, en algunos pacientes se asocia con degeneración pigmentaria de la retina (i.e., síndrome de displasia retinaria-renal). La enfermedad quística medular se presenta en la tercera o cuarta década de la vida, y se hereda como un rasgo autosómico dominante. Los riñones de los dos grupos de pacientes están contraídos, con adelgazamiento de la corteza y con formación de quistes en la médula que están rodeados por cicatrización y fibrosis intersticial. Los pacientes suelen presentar poliuria, polidipsia y nicturia, que son consecuencia de una menor capacidad de concentración de la orina. Estos

pacientes pierden grandes cantidades de sodio en la orina, lo que ocasiona depleción de volumen en circunstancias de ingesta limitada de líquido. Ambos padecimientos progresan en forma invariable hasta la insuficiencia renal; la anemia de los pacientes es proporcional al grado de falla renal.

RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

En el riñón esponjoso medular se forman pequeñas protuberancias quísticas en los túbulos colectores de la papila renal. En algunos casos las familias tienen un patrón de herencia dominante, pero otros casos son esporádicos. Las protuberancias tienen de 1 a 7 mm de longitud, y suelen ser asintomáticas, detectándose en los túbulos colectores al realizar una urografía excretora. Dan a la papila una apariencia llamada de brocha de pintor. En ocasiones pueden observarse calcificaciones dentro de los conductos en las radiografías simples de abdomen [ver figuras 12 y 13]. El riñón esponjoso medular puede asociarse con hematuria micro o macroscópica, hipercalciuria, nefrocalcinosis y litiasis de calcio y, en forma menos frecuente, con defectos tubulares aislados (i.e., acidosis tubular distal) y defectos de excreción y conservación de potasio. La enfermedad no causa disminución importante en la velocidad de filtración glomerular, ni ocasiona insuficiencia renal.



Otras enfermedades asociadas con nefritis tubulointersticial

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA IDIOPATICA

Los pacientes con NIA demostrada por biopsia y que no están tomando medicamentos ni tienen infecciones renales o sistémicas se clasifican como con NIA idiopática.² En algunos enfermos la presencia de anticuerpos circulantes contra la membrana basal tubular, o la demostración de inmunofluorescencia lineal a lo largo de la membrana basal del túbulo renal, demuestra la naturaleza inmunológica del daño. Otros pacientes tienen depósitos inmunes granulares, o no tienen depósitos inmunes, lo que no orienta hacia la patogenia. Los enfermos suelen tener insuficiencia renal aguda o falla renal, con menos frecuencia se presentan defectos tubulares aislados. En ocasiones la insuficiencia renal aguda responde en forma dramática a tratamientos breves con esteroides u otros fármacos inmunosupresores.

Un pequeño grupo de pacientes, sobre todo mujeres jóvenes, han presentado nefritis intersticial aguda eosinofílica, asociada con una combinación variable de anemia, azoemia, uveitis, eosinofilia periférica y granulomas de la médula ósea o de los ganglios linfáticos.² Estos pacientes pueden tener defectos

tubulares o insuficiencia renal aguda, y suelen mejorar con el tratamiento esteroideo.

LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO Y OTRAS ENFERMEDADES POR COMPLEJOS INMUNES

Aunque el lupus eritematoso se asocia más con lesiones glomerulares, las biopsias renales muestran también con frecuencia nefritis tubulointersticial o depósito de complejos inmunes a lo largo de la membrana basal tubular.⁸¹ En la nefritis lúpica grave, el 60 a 70 por ciento de los enfermos tienen afección intersticial. Es raro que ocurra nefritis tubulointersticial sin cambios glomerulares asociados. Por lo general, el grado de inflamación intersticial correlaciona con el de disfunción renal, la presencia de hipertensión, y la gravedad del daño glomerular. Esta inflamación predice también un mayor descenso en la función renal, que es independiente de la histología glomerular. En comparación, el depósito de complejos inmunes a lo largo de las membranas basales tubulares se relaciona con la actividad serológica (títulos altos de anticuerpos anti-ADN y baja concentración de complemento), pero no con otros datos clínicos. Es probable que el depósito de complejos inmunes sea sólo uno de los muchos mecanismos que causan el daño tubulointersticial. En raras ocasiones los pacientes con lupus tienen defectos tubulares aislados de acidificación o de excreción de potasio. En pacientes con crioglobulinemia mixta o síndrome de Sjögren pueden encontrarse infiltrados intersticiales agudos y crónicos en el riñón con o sin características clínicas de disfunción renal, y trastornos tubulares como el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal distal, la diabetes insípida nefrogénica y la hipocalemia.

SARCOIDOSIS

La NIC es frecuente en la sarcoidosis.⁸² La afección renal incluye en forma típica granulomas intersticiales difusos no caseosos que desplazan e interrumpen el parénquima renal, nefrocalcinosis secundaria a hipercalcemia e hipercalcemia, e infiltrados inflamatorios intersticiales agudos con linfocitos y células gigantes. La inflamación intersticial suele ser asintomática y hasta el 20 por ciento de los enfermos sin enfermedad renal clínica tienen granulomas intersticiales en la autopsia. Los pacientes suelen tener proteinuria leve, defectos tubulares, piuria estéril y defectos de concentración y acidificación. Con menos frecuencia existe insuficiencia renal aguda asociada con inflamación intersticial severa y formación de granulomas, que pueden responder en forma dramática al tratamiento con esteroides.

NEFROPATIA DE LOS BALCANES

La nefropatía de los Balcanes es una forma de nefritis intersticial progresiva crónica de etiología desconocida que se observa entre los habitantes de las áreas rurales que rodean los ríos tributarios del Danubio.⁸³ Para contraer la enfermedad los pacientes deben vivir por lo menos 10 a 15 años en el área endémica, lo que sugiere que el agente causal es una toxina ambiental crónica. Los enfermos presentan diversos síntomas hacia el final de la vida, incluyendo cefalea, debilidad y dolor abdominal. Suele existir proteinuria tubular, glucosuria, acidosis tubular renal y azoemia progresiva. La histopatología renal se caracteriza por atrofia de la corteza, degeneración tubular grave y fibrosis intersticial. En más de la

tercera parte de los pacientes se desarrollan cánceres uroepiteliales de la pelvis renal y los ureteros.

RECHAZO AGUDO DE TRASPLANTE RENAL

El rechazo celular agudo del aloinjerto renal se caracteriza por la presencia de infiltrados intersticiales y perivasculares de linfocitos, con invasión de linfocitos en los espacios entre las células que cubren los túbulos (tubulitis linfocítica) y arteritis de la íntima.⁸⁴ El rechazo celular agudo se asocia con disminución en la VFG, y es una forma potencialmente tratable de rechazo de trasplante. Si el episodio de rechazo no cede con esteroides u otros inmunosupresores, puede causar grados diversos de fibrosis intersticial crónica y cicatrización.

Bibliografía

1. Meyers CM, Neilson EG: Immunopathogenesis of tubulointerstitial disease. Massry & Glassock's Textbook of Nephrology, 3rd ed., Vol 2. Massry SG, Glassock RJ, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p 671
2. Appel GB: Acute interstitial nephritis. Immunologic Renal Diseases. Neilson EG, Couser WG, Eds. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p 1221
3. Kuncio GS, Neilson EG, Haverty T: Mechanisms of tubulointerstitial fibrosis. Kidney Int 39:550, 1991 [PMID 2062038]
4. Border WA, Noble NA: TGF-beta in kidney fibrosis. Kidney Int 51:1388, 1997 [PMID 9150449]
5. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, et al: Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. N Engl J Med 279:1245, 1988
6. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, et al: Acute interstitial nephritis due to methicillin. Am J Med 65:756, 1978 [PMID 707534]
7. Corwin HL, Korbet SM, Schwartz MM: Clinical correlates of eosinophiluria. Arch Intern Med 145:1097, 1985 [PMID 4004436]
8. Nolan CR 3rd, Anger MS, Kelleher SP: Eosinophiluria: a new method of detection and definition of the clinical spectrum. N Engl J Med 315:1516, 1986

9. Linton AL, Richmond JM, Clark WF, et al: Gallium-67 scintigraphy in the diagnosis of acute renal disease. Clin Nephrol 24:84, 1985
10. Laberke HG, Bohle A: Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. Clin Nephrol 14:263, 1980
11. Neilson EG: Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. Kidney Int 35:1257, 1989
12. D'Agati VD, Theise ND, Pirani CL, et al: Interstitial nephritis related to nonsteroidal anti-inflammatory agents and beta-lactam antibiotics: a comparative study of the interstitial infiltrates using monoclonal antibodies. Mod Pathol 2:390, 1989 [PMID 2788274]
13. Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT: Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. Am J Nephrol 12:271, 1992 [PMID 1481877]
14. Makino H, Haramato T, Sasaki T, et al: Massive eosinophil infiltration in a patient with the nephrotic syndrome and drug induced interstitial nephritis. Am J Kidney Dis 26:67, 1995
15. Rosen H, el-Hemmaray AS, Greenberg S, et al: Acute interstitial nephritis associated with ticlopidine. Am J Kidney Dis 25:934, 1995 [PMID 7771492]
16. Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS: The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Am J Kidney Dis 28(suppl):S56, 1996 [PMID 8669431]
17. Henrich W, Agoda LE, Barrett B, et al: Analgesics and the kidney. National Kidney Foundation Position Paper. Am J Kidney Dis 27:162, 1996
18. Buckalew VM: Habitual use of acetaminophen as a risk factor for chronic renal failure: a comparison with phenacetin. Am J Kidney Dis 28(suppl):S7, 1996
19. Barrett BJ: Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes: an appraisal of the epidemiologic evidence. Am J Kidney Dis 28(suppl):S14, 1996
20. Duggin GG: Combination analgesic-induced kidney disease: the Australian experience. Am J Kidney Dis 28(suppl):S39, 1996
21. Elseviers MM, DeBroe ME: A long-term prospective controlled study of analgesic abuse in Belgium. Kidney Int 48:1912, 1995 [PMID 8587252]
22. Dubach UC, Rosner B, Sturmer T: An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs: effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity. N Engl J Med 324:155, 1991

23. Sandler DP, Smith JC, Weinberg CR, et al: Analgesic use and chronic renal disease. *N Engl J Med* 320:1238, 1989 [PMID 2651928]
24. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 331:1675, 1994
25. Segasothy M, Samad SA, Zulficar A, et al: Chronic renal disease and papillary necrosis associated with the long-term use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as the sole or predominant analgesic. *Am J Kidney Dis* 24:17, 1994 [PMID 8023820]
26. Botton R, Gaviria M, Battle DC: Prevalence, pathogenesis and treatment of renal dysfunction associated with chronic lithium therapy. *Am J Kidney Dis* 10:329, 1987 [PMID 3314489]
27. Walker RG: Lithium nephrotoxicity. *Kidney Int* 42(suppl):S93, 1993
28. Lokkegaard H, Anderson NF, Henriksen E, et al: Renal function in 153 manic-depressive patients treated with lithium for more than five years. *Acta Psychiatr Scand* 71:347, 1985
29. Sheikh-Hamad D, Timmins K, Jalali Z: Cisplatin-induced renal toxicity: possible reversal by *N*-acetylcysteine treatment. *J Am Soc Nephrol* 8:1640, 1997 [PMID 9335396]
30. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, et al: Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 108:21, 1988 [PMID 3337511]
31. McDonald BR, Kirmani S, Vasquez M, et al: Acute renal failure associated with the use of intraperitoneal carboplatin: a report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 90:386, 1991 [PMID 2003521]
32. Pirani CL, Silva FG, Appel GB: Tubulo-interstitial diseases in multiple myeloma and other non-renal neoplasms. *Tubulo-interstitial Nephropathies: Contemporary Issues in Nephrology*, Vol 10. Brenner BM, Stein JH, Eds. Churchill Livingstone, New York, 1983, p 287
33. Bennett WM, DeMattos A, Meyer MM, et al: Chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Kidney Int* 50:1089, 1996 [PMID 8887265]
34. Feutren G, Mihatsch MJ: Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases: International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med* 326:1654, 1992 [PMID 1588978]
35. Klahr S: Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 11:156, 1991

36. Klahr S: Obstructive nephropathy. Massry & Glasscock's Textbook of Nephrology, 3rd ed., Vol 2. Massry SG, Glasscock RJ, Eds. Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p 1014
37. Klahr S, Pukerson ML: The pathophysiology of obstructive nephropathy: the role of vasoactive compounds in the hemodynamic and structural abnormalities of the obstructed kidney. Am J Kidney Dis 23:219, 1994 [PMID 8311078]
38. Battle DC, Arruda JA, Kurtzman NA: Hyperkalemic distal renal tubular acidosis associated with obstructive uropathy. N Engl J Med 304:373, 1981 [PMID 7453754]
39. Linshaw M: Asymptomatic bacteriuria and vesicoureteral reflux in children. Kidney Int 50:312, 1996
40. Pope JC IV, Brock JW III: Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. The Principles and Practice of Nephrology. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 306
41. Walker RD: Renal functional changes associated with vesicoureteral reflux. Urol Clin North Am 17:307, 1990
42. Crosson JT, Keane WF, Anderson WR: Radiation nephropathy. Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations, 2nd ed., Vol 1. Tisher CC, Brenner BM, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 937
43. Virus-Related Renal Diseases: Satellite Symposium to the XIth International Congress of Nephrology (entire supplement). Ko KW, Park HC, Eds. Kidney Int 40(suppl 35), 1991
44. Svanborg C, de Man P, Sandberg T: Renal involvement in urinary tract infection. Kidney Int 39:541, 1991 [PMID 2062037]
45. Stamm W: Bacterial urinary tract infections. The Principles and Practice of Nephrology. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 480
46. Weiner ID, Wingo CS: Hypokalemia: consequences, causes, and correction. J Am Soc Nephrol 8:1179, 1997
47. Wedeen RP: Environmental renal disease: lead, cadmium, and Balkan endemic nephropathy. Kidney Int 40(suppl):4, 1991
48. Chesney RW: Hyperoxaluria and other chronic tubulointerstitial diseases. Primer on Kidney Diseases. Greenberg A, Ed. Academic Press, San Diego, 1994, p 168
49. Farrell J, Shoemaker JD, Otti T, et al: Primary hyperoxaluria in an adult with renal failure, livedo reticularis, retinopathy, and peripheral neuropathy. Am J Kidney Dis 29:947, 1997

50. Staessen JA, Lauwerys RR, Buchet JP, et al: Impairment of renal function with increasing blood lead concentrations in the general population. *N Engl J Med* 327:151, 1992 [PMID 1608406]
51. Kim R, Rotnitsky A, Sparrow D, et al. A longitudinal study of low-level lead exposure and impairment of renal function. *JAMA* 275:1177, 1996
52. Harvey JM, Howie AJ, Lee SJ, et al: Renal biopsy findings in hypertensive patients with proteinuria. *Lancet* 340:1435, 1992 [PMID 1360561]
53. Freedman BI, Iskander SS, Appel RG: The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 25:202, 1995
54. Allon M: Renal abnormalities in sickle cell disease. *Arch Intern Med* 150:501, 1990
55. Diederich D: The kidney and sickle cell disease. *The Principles and Practice of Nephrology*. Jacobson HR, Striker GE, Klahr S, Eds. Mosby-Year Book, New York, 1995, p 246
56. Greenberg A, Bastacky SI, Iqbal A, et al: Focal segmental glomerulosclerosis with nephrotic syndrome in cholesterol embolization: clinicopathologic correlations. *Am J Kidney Dis* 29:334, 1997
57. Haqqie SS, Urizar RE, Singh J: Nephrotic range proteinuria in renal atheroembolic disease. *Am J Kidney Dis* 28:493, 1996 [PMID 8840937]
58. Mannesse CK, Blankestijn PJ, Man in 't Veld AJ, et al: Renal failure and cholesterol crystal embolization: a report of 4 surviving cases and a review of the literature. *Clin Nephrol* 36:240, 1991 [PMID 1752074]
59. Pollak VE, Weiss MA: Renal vein thrombosis. *Renal Pathology: With Clinical and Functional Correlations*, 2nd ed., Vol 2. Tisher CC, Brenner BM, Eds. JB Lippincott Co, Philadelphia, 1994, p 1185
60. Appel GB: Renal disease in the dysproteinemias. *Primer on Kidney Diseases*. Greenberg A, Ed. Academic Press, San Diego, 1994, p 117
61. Bataille R, Harousseau JL: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 336:1657, 1997 [PMID 9171069]
62. Johnson WJ, Kyle RA, Pineda AA, et al: Treatment of renal failure associated with multiple myeloma, plasmapheresis, hemodialysis, chemotherapy. *Arch Intern Med* 150:863, 1990
63. Pozzi C, Pasquali S, Donini U, et al: Prognostic factors and effectiveness of treatment in acute renal failure due to multiple myeloma: a review of 50 cases. Report of the Italian Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 28:1, 1987

64. Gabow PA: Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 329:332, 1993
65. Fick GM, Gabow PA: Natural history of autosomal dominant polycystic kidney disease. *Annu Rev Med* 45:23, 1994 [PMID 8198379]
66. Grantham JJ: The etiology, pathogenesis, and treatment of autosomal dominant polycystic kidney disease: recent advances. *Am J Kidney Dis* 28:788, 1996
67. Geng L, Segal Y, Peissel B, et al: Identification and localization of polycystin, the *PKD1* gene product. *J Clin Invest* 98:2674, 1996 [PMID 8981910]
68. Zeier M, Fehrenbach P, Geberth S, et al: Renal histology in polycystic kidney disease with incipient and advanced renal failure. *Kidney Int* 42:1259, 1992 [PMID 1453612]
69. Sanders PW, Booker BB: Pathobiology of cast nephropathy from human Bence Jones proteins. *J Clin Invest* 89:630, 1992 [PMID 1737851]
70. Pasquali S, Zucchelli P, Casanova S, et al: Renal histological lesions and clinical syndromes in multiple myeloma: Renal Immunopathology Group. *Clin Nephrol* 27:222, 1987 [PMID 3109793]
71. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA: Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med* 324:1845, 1991 [PMID 1904132]
72. Pirani CL, Silva F, D'Agati V, et al: Renal lesions in plasma cell dyscrasias: ultrastructural observations. *Am J Kidney Dis* 10:208, 1987 [PMID 3115092]
73. Watson ML: Complications of polycystic kidney disease. *Kidney Int* 51:353, 1997
74. Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, et al: Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 11:1033, 1990 [PMID 2365280]
75. Chapman AB, Rubenstein D, Hughes R, et al: Intracranial aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 327:916, 1992 [PMID 1513348]
76. Dietary protein restriction, blood pressure control, and the progression of polycystic kidney disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *J Am Soc Nephrol* 5:2037, 1995
77. Elzinga LW, Barry JM, Bennett WM: Surgical management of painful polycystic kidneys. *Am J Kidney Dis* 22:532, 1993 [PMID 8213792]

78. Shaikewitz ST, Chapman A: Autosomal recessive polycystic kidney disease: issues regarding the variability of clinical presentation. *J Am Soc Nephrol* 3:1858, 1993 [PMID 8338916]
79. Fick GM, Gabow PA: Hereditary and acquired cystic disease of the kidney. *Kidney Int* 46:951, 1994
80. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, et al: Renal neoplasm in acquired kidney disease. *Am J Kidney Dis* 26:1, 1995 [PMID 7611240]
81. D'Agati VD, Appel GB, Estes D, et al: Monoclonal antibody identification of infiltrating mononuclear leukocytes in lupus nephritis. *Kidney Int* 30:573, 1986 [PMID 3537453]
82. Casella FJ, Allon M: The kidney in sarcoidosis. *J Am Soc Nephrol* 3:1555, 1993 [PMID 8507810]
83. Balkan Endemic Nephropathy (entire supplement). Hall PW, Batuman V, Eds. *Kidney Int* 40(suppl 34), 1991
84. Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al: International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection: the Banff working classification of kidney transplant pathology. *Kidney Int* 44:411, 1993 [PMID 8377384]

Figuras

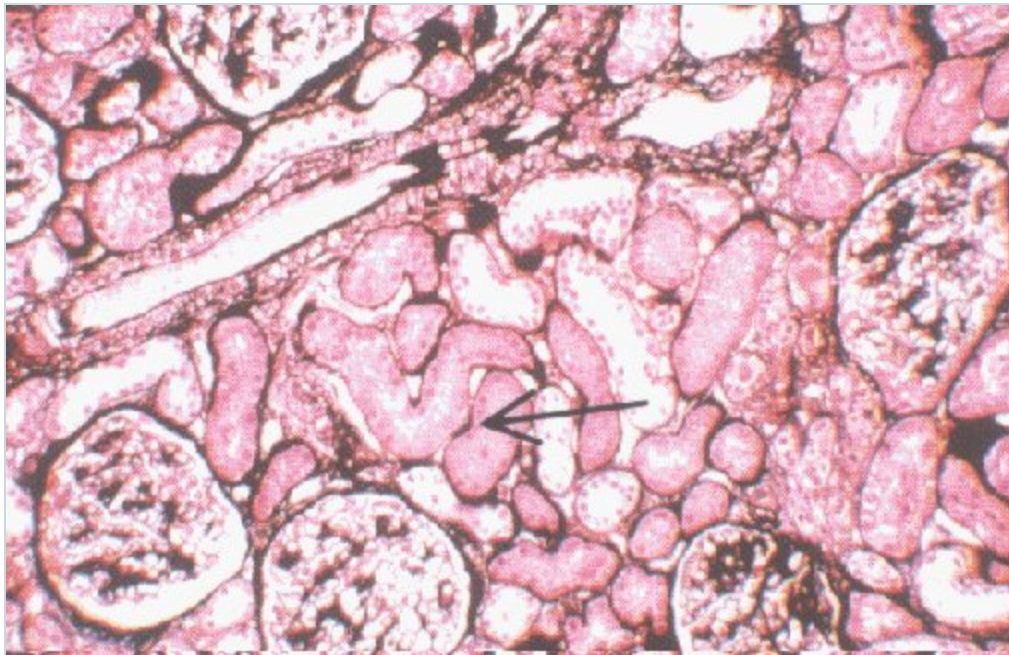


Figura 1 Arquitectura túbulointersticial En esta microfotografía puede observarse la arquitectura túbulointersticial normal. Los túbulos, que se delinean en negro por la tinción de plata, están en contacto unos con otros (flecha). El intersticio es el espacio entre estos túbulos, los vasos y los glomerulos.

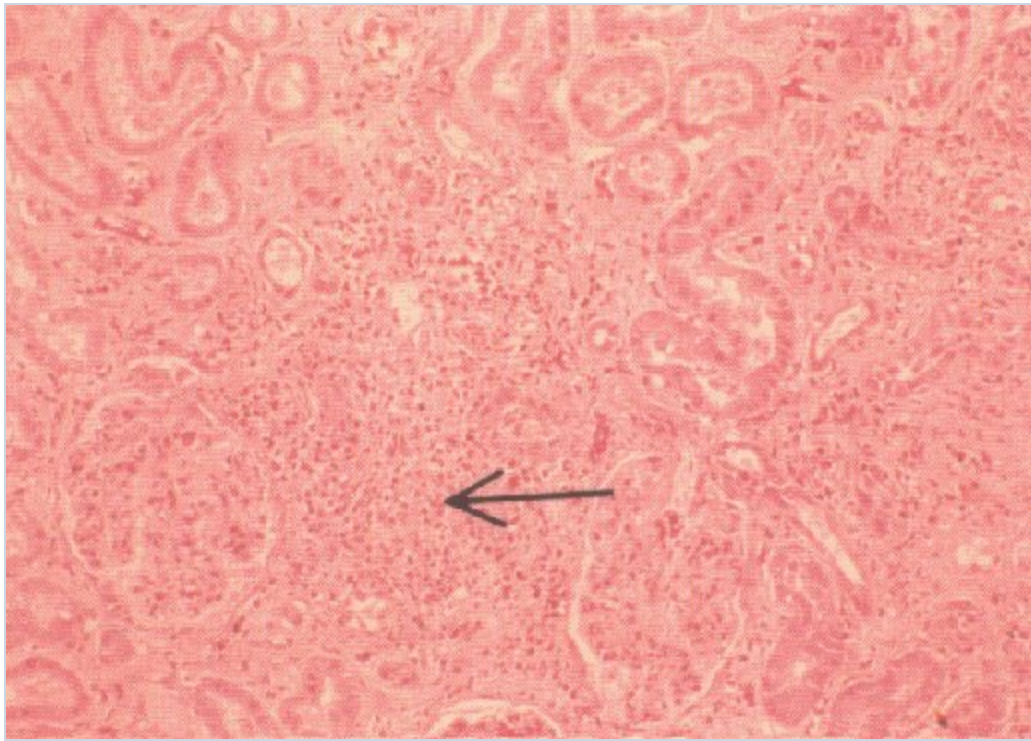


Figura 2 Nefritis intersticial aguda En esta microfotografía de luz a seco débil puede observarse la nefritis intersticial aguda (NIA) causada por un antibiótico β -lactámico. El infiltrado en parches (flecha) oscurece parte, pero no toda, la arquitectura tubular.

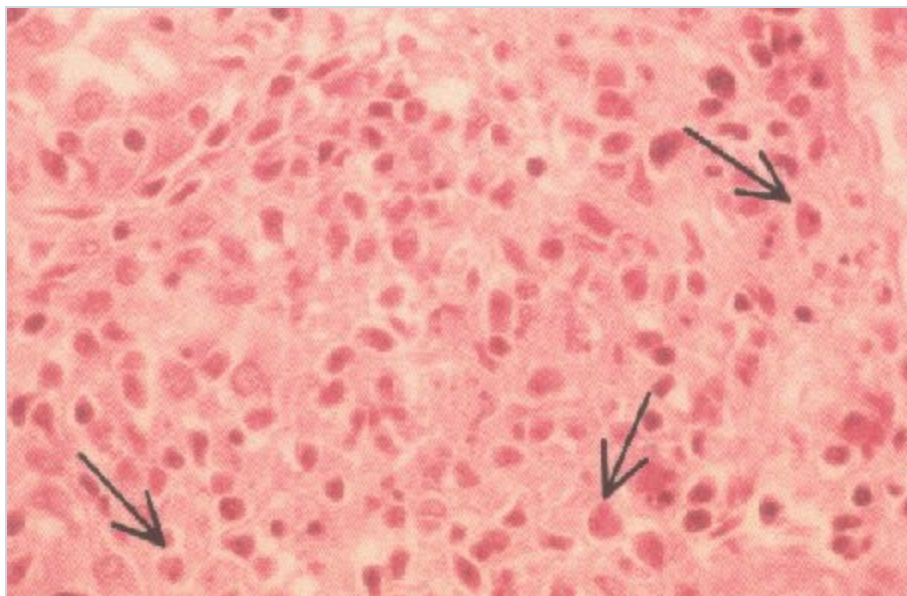


Figura 3 Infiltrado pleomórfico en nefritis En esta microfotografía de luz a seco fuerte puede observarse el infiltrado pleomórfico, incluyendo eosinófilos binucleados (flecha), que es característico de la NIA inducida por fármacos.

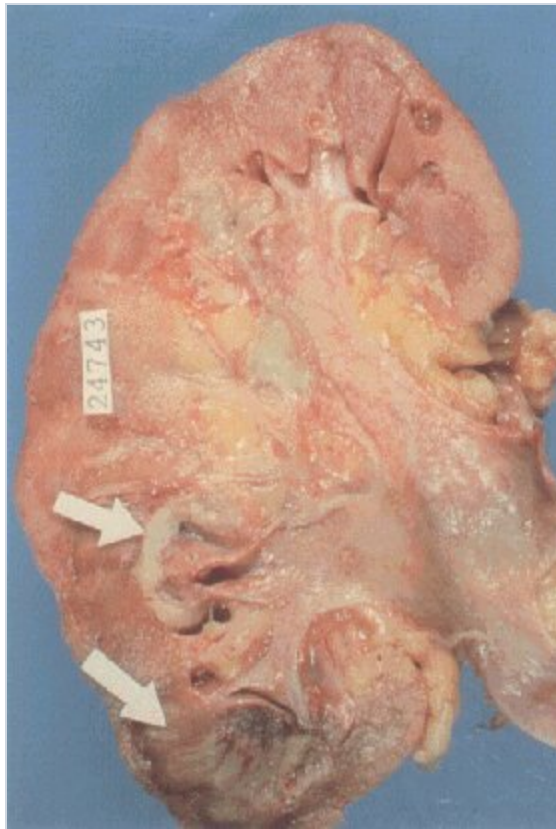


Figura 4 Nefropatía por analgésicos En este corte de riñón se observan áreas de necrosis papilar (flechas) que se desarrollaron en forma secundaria a una nefropatía por analgésicos y nefritis túbulointersticial crónica.

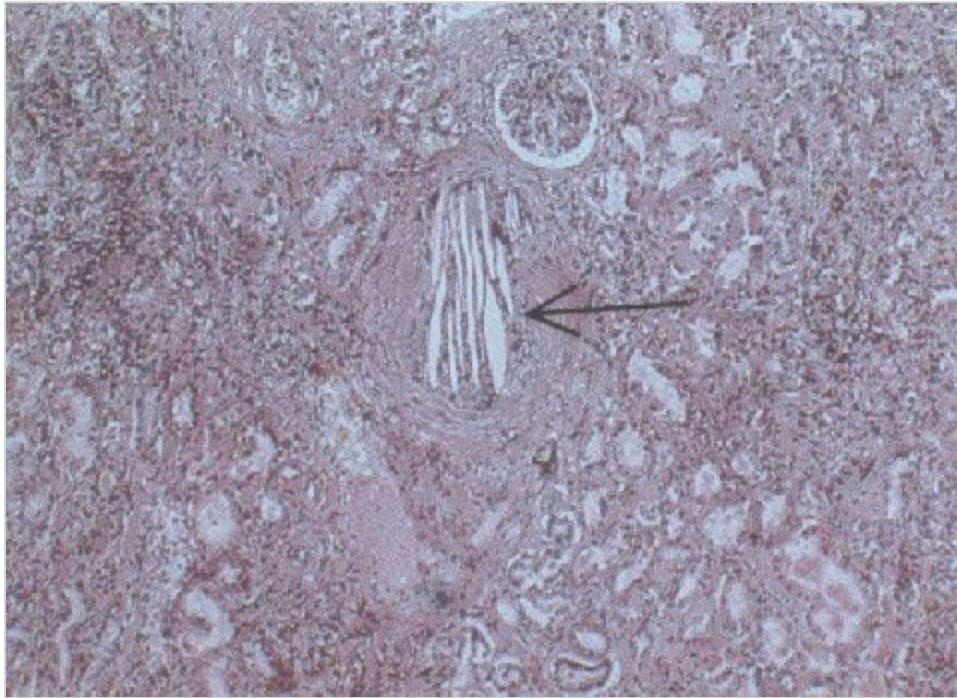


Figura 5 Embolia de colesterol Se observa una embolia de colesterol (flecha) que ocluye un vaso de tamaño medio; también puede apreciarse la intensa reacción intersticial inflamatoria en el área intersticial circundante.

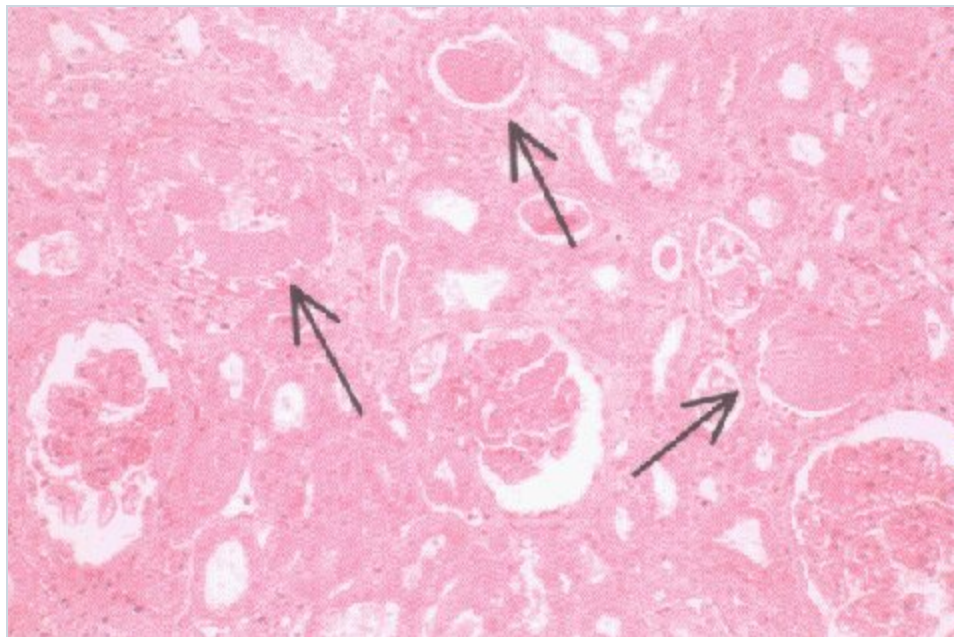


Figura 6 Nefropatía con cilindros de Bence Jones La nefropatía con cilindros de Bence Jones en el mieloma múltiple se asocia con cilindros con aspecto vidrioso que ocluyen la luz tubular (flechas). Células gigantes multinucleadas rodean algunos cilindros.



Figura 7 Quistes renales: tomografía computada Tomografía computada de abdomen que muestra múltiples quistes renales bilaterales en un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante.



Figura 8 Enfermedad renal poliquística En este corte macroscópico de los riñones de un paciente con enfermedad poliquística autosómico dominante pueden observarse quistes múltiples de todos tamaños.



Figura 9 Quistes en hígado en enfermedad renal poliquística Se aprecian quistes en el hígado de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante.

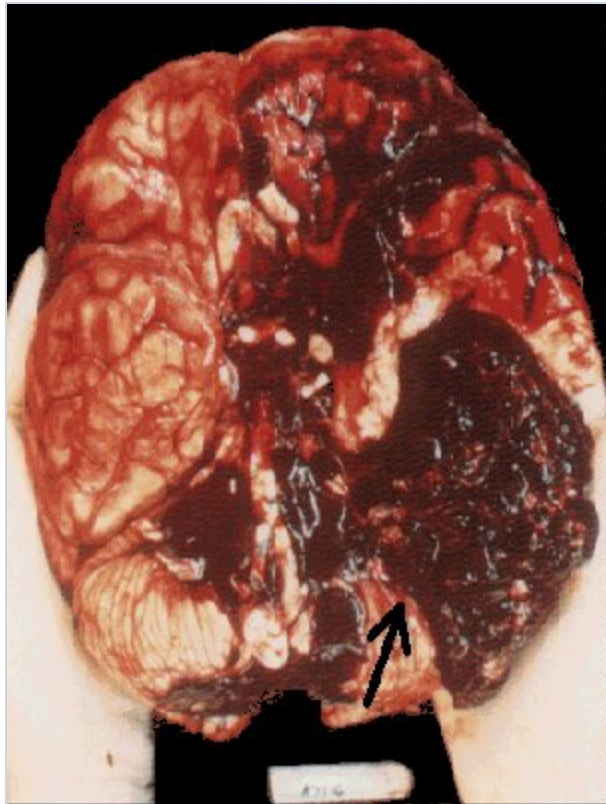


Figura 10 Hemorragia subaracnoidea masiva En esta muestra de autopsia de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómico dominante se observa una hemorragia subaracnoidea masiva (flecha) causada por la ruptura de un aneurisma sacular del polígono de Willis.



Figura 11 Aneurisma roto: acercamiento Un acercamiento al círculo de Willis mostrado en la figura 10 revela el aneurisma roto (flecha).

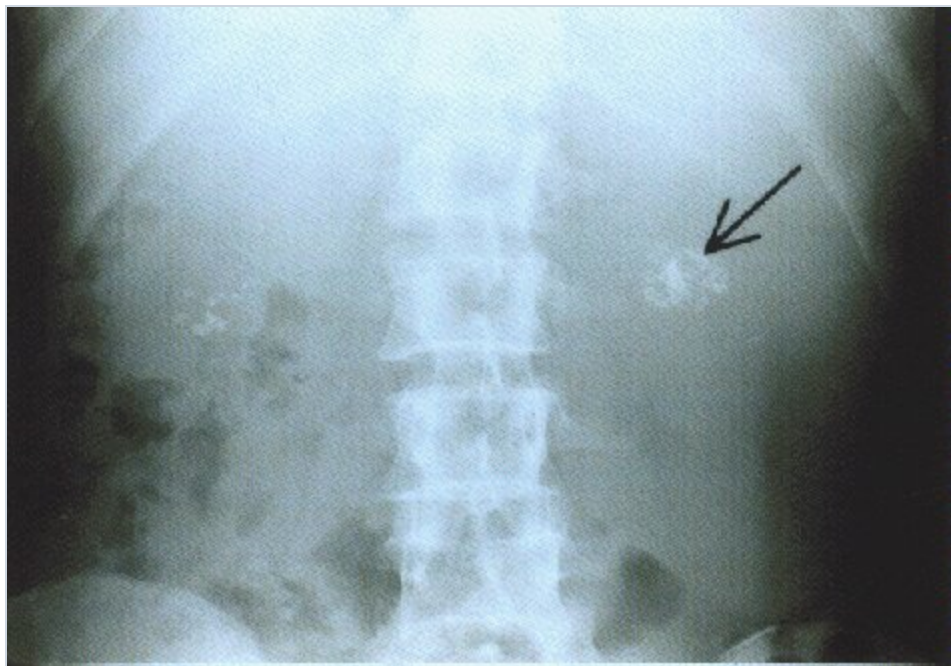


Figura 12 Riñón esponjoso medular Esta radiografía simple de abdomen muestra calcificaciones (flecha) en los conductos colectores dilatados en un riñón esponjoso medular.



Figura 13 Riñón esponjoso medular: urografía excretora Urografía intravenosa en un paciente con riñón esponjoso medular que revela las dilataciones llamadas en brocha de pintor de los conductos colectores de Bellini (flecha).