

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**MICROHEMATURIA EN LA NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA**

**TESIS DOCTORAL**

**Raquel Esteras Rubio**

**Madrid, 2021**

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**MICROHEMATURIA EN LA NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL AGUDA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR PRESENTADA POR**

**Raquel Esteras Rubio**

**Bajo la dirección de los codirectores Juan Antonio Moreno Gutiérrez y Alberto Ortiz Ardúan**

**Madrid, 2021**

*A mis padres, por dármele todo*

Estas palabras van dedicadas a todas y cada una de las personas que han hecho este trabajo posible y me han brindado su ayuda en este largo camino. Mi más sincero agradecimiento para todos ellos.

En primer lugar, a mi Tutor y Codirector de tesis, el Dr. Juan Antonio Moreno Gutiérrez, por darme la oportunidad de desarrollar este proyecto, por depositar en mí su confianza, compartir conmigo su entusiasmo y pegarme algo de su extenso conocimiento. Es una de las más brillantes y admirables personas que he tenido la suerte de conocer en el mundo científico. Gracias por su constancia, su enorme capacidad de trabajo y por ayudarme en aquellos momentos en los que ni yo misma sabía ni por dónde empezar. Gracias por todas las veces que me preguntaste: ¿Cómo va la tesis? Quiero agradecerle enormemente su apoyo y su esfuerzo para que este trabajo saliera adelante.

En segundo lugar, a mi Codirector de tesis, el Dr. Alberto Ortiz Ardúan, por su accesibilidad, colaboración y disponibilidad incondicional para revisar el trabajo y discutir los resultados. Me siento profundamente agradecida de haber podido contar con él en este proyecto, porque es capaz de ofrecer siempre una visión distinta, invitándote a plantearte cuestiones en las que seguro no habías pensado antes.

En tercer lugar, a todas las personas que forman parte de la Unidad Renal del Hospital Universitario Queen Elizabeth de Glasgow, en especial, al Dr. Jonathan Fox, Dr Colin Geddes y Dr. Bruce Mackinnon que me integraron como una más del equipo y me hicieron sentir como en casa, a pesar del arduo acento escocés que tan difícil se me hacía en ocasiones. Quisiera mencionar en especial al Dr. Jonathan Fox, por su cercanía, amabilidad, y su colaboración. Quiero agradecerle el enorme interés que mostró desde el primer momento en que le conté el proyecto, poniendo a mi disposición todas las herramientas para hacerlo posible. Gracias a él y a su familia por todo el cariño recibido.

Sin duda, fue una experiencia única que disfruté muchísimo y me permitió llevar a cabo este trabajo.

Gracias a todas las personas que forman parte del Servicio de Nefrología del Hospital Infanta Elena de Valdemoro, en especial, a mis compañeras Alicia García y Valeria Sainz, que confiaron en mí desde el principio y me dieron la oportunidad de unirme a ellas para continuar creciendo como nefróloga, pero fundamentalmente como persona. Me siento inmensamente afortunada de poder contar con vosotras para todo.

También quisiera agradecer su apoyo a todos los miembros del equipo de Nefrología del Hospital Fundación Jiménez Díaz. En especial, a la Dra. Ana Ramos, Dra. Beatriz Fernández, Dra. Catalina Martín-Cleary, Dr. Jesús Hernández, Dra. Carolina Gracia, Dr. Emilio González Parra, Dra. Vanessa Pérez, Dr. Jorge Rojas, Dra. Raquel Alegre y Dra. Gabriela Rosello que me transmitieron la confianza y la ilusión para desempeñar este trabajo y por supuesto, la vocación por esta preciosa profesión. Gracias también a mis compañeras de residencia Soledad Pizarro y Esmeralda Castillo, por acompañarme en este camino y compartir tantas experiencias juntas.

Quisiera agradecer a mi familia su paciencia, su comprensión y el apoyo incondicional que me han brindado siempre. A mis padres, que son mi fuente de luz, mi guía, y que tanto me han ayudado en estos años. A mi padre por transmitirme desde pequeña su constancia, su sentido común, su exigencia, con una pizca de cariño y buen humor. A mi madre, por darme paz, serenidad y mucho amor en los momentos más tensos. A mi hermano Tomás y a Belén por el tiempo que no os he podido dedicar, gracias por la comprensión y el apoyo en todo lo que hago. Sin olvidarme de mi sobrina Abril, que, sin saberlo, se ha convertido en la persona favorita de la casa y con su sonrisa ha sido capaz de animarme a continuar creyendo en lo que estaba haciendo. A mi segunda madre, mi

abuela Carmen, por sentirse siempre tan orgullosa de mí y quererme tanto. A mi tía Leo, por sus ánimos y su cariño.

Gracias en especial a Richi, mi compañero de aventuras, la persona que ha vivido el día a día de este proyecto, por su enorme generosidad, paciencia, y optimismo. Por creer en mí más de lo que yo lo hago y darme el tiempo necesario para escribir este trabajo. Gracias por hacerme el camino más fácil y más divertido.

A mis amigos, por aguantarme en todas las situaciones y animarme. Gracias por hacerme reír hasta llorar y sacar la mejor parte de mí. En especial, a mi amiga Helena por compartir sus conocimientos en estadística y ayudarme en todo momento, a pesar de no tener tiempo a veces, ni para ella misma. A mis talismanes, Bea y Arturo, por no soltarme nunca de la mano y acompañarme durante todo este viaje. Por su cariño, su confianza, y por darme siempre lo mejor de ellos mismos.

A todos vosotros gracias, por acompañarme en este camino. Una parte de este trabajo es vuestro.

## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>10</b>
<b>ACRÓNIMOS .....</b>	<b>18</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. Nefritis tubulointersticial aguda: Definición, incidencia y prevalencia .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2. Etiología .....</b>	<b>24</b>
1.2.1. Fármacos .....	25
1.2.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) .....	25
1.2.1.2. Inhibidores de la bomba de protones (PPIs) .....	25
1.2.1.3. Aminosalicilatos (5-ASA) .....	26
1.2.1.4. Checkpoint inhibitors.....	29
<b>1.3. Presentación clínica de la NTIA.....</b>	<b>30</b>
<b>1.4. Características histológicas de la lesión renal en la NTIA .....</b>	<b>32</b>
<b>1.5. Fisiopatología del daño renal en NTIA .....</b>	<b>33</b>
<b>1.6. Diagnóstico diferencial de la NTIA .....</b>	<b>35</b>
<b>1.7. Tratamiento .....</b>	<b>38</b>
<b>1.9. Hematuria en la patología renal .....</b>	<b>42</b>
<b>1.10. Resumen y justificación del trabajo .....</b>	<b>45</b>
<b>2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>49</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>53</b>
<b>4.1. Población y período de estudio: .....</b>	<b>54</b>
<b>4.2. Variables del estudio:.....</b>	<b>56</b>
<b>4.3. Etapas del estudio: .....</b>	<b>57</b>
<b>4.4. Definiciones:.....</b>	<b>57</b>
<b>4.5. Análisis estadístico: .....</b>	<b>59</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>61</b>
<b>5.1. Comparación entre el grupo de pacientes con hematuria y sin hematuria .....</b>	<b>62</b>
<b>5.3. Influencia del tratamiento con esteroides .....</b>	<b>68</b>



<b>5.4. Influencia del grado de proteinuria.....</b>	<b>69</b>
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>71</b>
<b>7. CONCLUSIONES: .....</b>	<b>77</b>
<b>8. CONCLUSIONS: .....</b>	<b>79</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA: .....</b>	<b>81</b>
<b>10. ANEXO .....</b>	<b>90</b>

(Publicaciones científicas derivadas de la presente tesis doctoral y otras publicaciones).

**RESUMEN**

La Nefritis Tubulointersticial Aguda (NTIA) es una causa común de fracaso renal agudo (FRA). La hematuria puede producir FRA y favorecer el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) a largo plazo. A pesar del papel deletéreo de la hematuria sobre el riñón, no existen estudios que hayan analizado el significado de la hematuria en la NTIA.

#### OBJETIVOS:

1. Analizar el porcentaje de pacientes con NTIA que presentan hematuria.
2. Analizar las características clínicas, analíticas e histopatológicas de los pacientes con NTIA y hematuria.
3. Analizar la influencia de la presencia e intensidad de la hematuria sobre el pronóstico renal de los pacientes que desarrollan NTIA.

#### MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, en pacientes diagnosticados de NTIA mediante biopsia renal entre Enero 2010 y Diciembre 2018 en el Registro de Biopsias Renales de Glasgow, Escocia. Este Registro pertenece a un centro terciario que presta servicio a una población de 1,5 millones de habitantes.

Todas las biopsias renales fueron diagnosticadas por un especialista en Anatomía Patológica. En total, 174 pacientes con NTIA diagnosticada por biopsia renal fueron identificados, de los que se incluyeron finalmente 110 pacientes en el estudio, quedando excluidos los que carecían de datos urinarios en el momento del diagnóstico de NTIA y los que tenían un doble diagnóstico de NTIA y otra patología renal primaria. Los pacientes se dividieron a su vez en función de la presencia de hematuria. Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos de las historias clínicas informatizadas. La

hematuria se obtuvo de la tira reactiva urinaria y se clasificó de acuerdo a su intensidad (+ leve, ++ moderada, +++ severa).

Las variables analizadas fueron: sexo, edad, comorbilidades previas al cuadro, sintomatología presentada (fiebre, rash, eosinofilia, hipertensión arterial, etc.), función renal basal y durante el episodio de NTIA (al inicio, el pico de FRA, en el momento de la biopsia renal y al final del seguimiento), posibles etiologías asociadas, consecuencias derivadas del mismo (desarrollo de ERC, diálisis aguda o crónica, trasplante renal y recaída) así como los hallazgos histológicos. La función renal se definió mediante las cifras de creatinina sérica (Cr, mg/dl) y el filtrado glomerular estimado (FGe), calculado por la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Además, el grupo de pacientes con hematuria se dividió en dos grupos en función de la intensidad de la hematuria (+/++ vs +++) para analizar si existía diferente pronóstico en función de la severidad de la hematuria. Posteriormente, el grupo de pacientes con hematuria se clasificó en varios subgrupos según el nivel de proteinuria o tratamiento con esteroides y se analizaron sus diferencias.

Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta que éstos recuperaron la función renal basal, finalizaron el tratamiento con esteroides, fallecieron o perdieron el seguimiento.

## RESULTADOS:

El 60% de los pacientes con NTIA presentaban hematuria. Los pacientes con hematuria presentaban proteinuria más frecuentemente (89% vs 59%,  $p=0,001$ ), y alcanzaban cifras más altas con respecto a pacientes sin hematuria [903 (513-1492) vs 341 (177-734) mg/g,  $p<0,001$ , mediana (rango intercuartílico) ratio proteínas: creatinina en orina]. Asimismo, los pacientes con hematuria tendieron a necesitar diálisis aguda con más frecuencia (7 vs 1%,  $p=0,09$ ). Al final del seguimiento, los pacientes con NTIA y hematuria tenían cifras

de creatinina sérica más elevadas ( $3,19 \pm 2,91$  vs  $1,91 \pm 1,17$  mg/dl,  $p=0,007$ ), y una mayor tendencia a requerir terapia renal sustitutiva (12,1 vs 2,3 %,  $p=0,12$ ).

CONCLUSIONES:

- 1.- La hematuria es un hallazgo frecuente en pacientes con NTIA.
- 2.- La presencia de hematuria se asoció a mayores niveles de proteinuria patológica en pacientes con NTIA.
- 3.- La presencia de hematuria se asoció a peor pronóstico renal de la NTIA.

**SUMMARY**

Acute Tubulointerstitial Nephritis (ATIN) is a common cause of acute kidney failure (AKI). Hematuria can cause AKI and promote the development of chronic kidney disease (CKD) in the long term. Despite the deleterious role of hematuria on the kidney, there are no studies that have analyzed the significance of hematuria in ATIN.

#### MAIN OBJECTIVES:

1. To analyze the percentage of patients with hematuria in the context of ATIN.
2. To analyze the clinical, analytical and histopathological characteristics of patients with ATIN and hematuria.
3. To analyze the influence of the presence and intensity of hematuria on the renal prognosis of patients who develop ATIN.

#### MATERIALS AND METHODS:

A retrospective, observational study was performed in patients diagnosed with ATIN by kidney biopsy between January 2010 and December 2018 at the Renal Biopsy Registry of Glasgow, Scotland. This Registry belongs to a tertiary center that serves a population of 1.5 million inhabitants.

All kidney biopsies were diagnosed by a specialist in Pathology. In total, 174 patients with ATIN diagnosed by renal biopsy were identified, of which 110 patients were included in the study, excluding those who lacked urinary dipstick data at the time of diagnosis of ATIN and those who had a dual diagnosis of ATIN and other primary renal pathology. The patients were divided according to the presence of hematuria. The clinical and analytical data were collected from the computerized medical records. Hematuria was obtained from a urinary dipstick and was classified according to severity (+ mild, ++ moderate, +++ severe).

The variables analyzed were: sex, comorbidities prior to the condition, symptoms presented (fever, rash, eosinophilia, arterial hypertension, etc.), renal function at baseline and during the ATIN episode (at the beginning, at the peak, at the time of renal biopsy and at the end of follow-up), possible associated etiologies, consequences derived from it (development of CKD, acute or chronic dialysis, kidney transplantation and relapse) as well as histological findings. Renal function was defined by serum creatinine (Cr) values expressed in mg / dl and estimated glomerular filtration rate (eGFR), calculated by the CKD-EPI formula (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Furthermore, the group of patients with hematuria were divided into two groups based on the severity of the hematuria (+ / ++ vs +++) to see if these differences were aggravated by the severity of the hematuria. Subsequently, the group of patients with hematuria were divided into several subgroups according to the level of proteinuria or steroid treatment and their differences were analyzed.

Patients were followed until baseline renal function recovered, steroid treatment ended, death occurred, or follow-up was lost.

## RESULTS:

Hematuria was present in 66 % of ATIN patients. Patients with hematuria more frequently had proteinuria (89% vs 59%,  $p = 0,001$ ), which was higher [median (interquartile range) urinary protein: creatinine ratio 903 (513-1492) vs 341 (177-734) mg / g,  $p < 0,001$ ] than in patients without hematuria. Likewise, patients with hematuria tended to need acute dialysis more frequently (7 vs 1%,  $p = 0,09$ ). At the end of follow-up, patients with ATIN and hematuria had higher serum creatinine levels ( $3,19 \pm 2,91$  vs  $1,91 \pm 1,17$  mg / dl,  $p = 0,007$ ), and a tendency to require renal replacement therapy (12,1 vs 2,3%,  $p = 0,12$ ).



CONCLUSIONS:

- 1.- Hematuria is a frequent finding in patients with ATIN.
- 2.- The presence of hematuria was associated with higher levels of pathological proteinuria in patients with ATIN.
- 3.- The presence of hematuria was associated with a worse renal prognosis in patients with ATIN.

## **ACRÓNIMOS**

**AINEs:** Antiinflamatorios no esteroideos

**APC:** Célula presentadora de antígeno

**ATIN:** Nefritis tubulointersticial aguda

**5-ASA:** Aminosalicilatos

**AKI:** Fracaso renal agudo

**CMH:** Complejo mayor de histocompatibilidad

**CKD:** Enfermedad renal crónica

**PCR:** Proteína c-reactiva

**Cr:** Creatinina

**CTLA-4:** Anti-citotóxico T-lymphocyte-associated protein 4

**EI:** Enfermedad inflamatoria intestinal

**eGFR:** Filtrado glomerular estimado

**ERC:** enfermedad renal crónica

**ERT:** Enfermedad renal terminal

**FDA:** Food and Drug Administration

**FGe:** Filtrado glomerular estimado

**FGFb:** Factor de crecimiento fibroblástico

**GEFYS:** Glomeruloesclerosis focal y segmentaria

**HO:** Hemo-oxigenasa

**HO-1:** Isoforma inducible de hemo-oxigenasa

**MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos-1

**NTIA:** Nefritis tubulointersticial aguda

**PD-1:** Programmed death 1

**PPIs:** Inhibidores de la bomba de protones

**TINU:** Nefritis tubulointersticial y uveítis

**TGF- $\beta$** : Factor de crecimiento transformante  $\beta$

**TNF- $\alpha$** : Factor de necrosis tumoral  $\alpha$

**VEGF**: Factor de crecimiento endotelial vascular

## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. Nefritis tubulointersticial aguda: Definición, incidencia y prevalencia**

La Nefritis Tubulointersticial Aguda (NTIA) es una causa frecuente de fracaso renal agudo secundario a daño renal túbulo intersticial. Fue descrita por primera vez en 1898 por Councilman et al. [1] como una enfermedad inflamatoria aguda asociada a enfermedades infecciosas en niños, como la difteria o la fiebre escarlatina. Sin embargo, no fue hasta 1968 cuando se describió por primera vez la NTIA secundaria a fármacos. Baldwin et al. publicaron una serie de 7 pacientes que presentaron NTIA asociado a la toma de penicilina [2]. Con el tiempo, las enfermedades infecciosas han dejado de ser la causa más frecuente de esta entidad, siendo los fármacos los principales responsables de esta patología (hasta en el 60-70% de los casos) [3–5]. Desde entonces se han descrito numerosos casos de NTIA secundarios al uso de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Su incidencia real es difícil de establecer debido a que la mayoría de los estudios publicados son de carácter retrospectivo y están basados en registros de biopsias renales. La mayoría de las biopsias renales donde se han encontrado hallazgos histológicos de NTIA han sido realizadas por FRA como principal causa [6,7]. Las indicaciones de biopsia renal por FRA pueden variar de unos pacientes a otros, sobre todo por edad y/o comorbilidades asociadas, y esto puede producir una infraestimación de la NTIA. Además, existe un grupo importante de pacientes en los que la sospecha clínica de NTIA y su buena respuesta al tratamiento hacen que la biopsia renal no sea necesaria. Por otro lado, hay que tener en cuenta que existen formas leves de NTIA que pueden no ser detectadas por la ausencia o inespecificidad de los síntomas clínicos asociados o bien porque el FRA sea atribuido a otras causas de daño renal.

Según los estudios publicados, la prevalencia de NTIA en biopsias renales oscila entre un 0,5-2,6%. Sin embargo, cuando se analizan las biopsias renales realizadas en el contexto de FRA la prevalencia se incrementa hasta un 5-18% [6]. Esta incidencia aumentada parece atribuirse al uso generalizado de antibióticos y AINEs, representando la forma inducida por fármacos dos tercios de los casos en la mayoría de los países. Sin embargo, conviene resaltar que estas observaciones no son comunes a todos los países ya que las causas infecciosas siguen siendo las más frecuentes en los países en vías de desarrollo [6]. Además, existe una tendencia a una mayor prevalencia de esta patología en los últimos años, tal y como demuestra el estudio realizado por M. Goicoechea et al donde la prevalencia de NTIA aumentaba en los últimos 4 años del estudio (2006-2009), de 3,6% a 10,5%, y que ese aumento fue más llamativo en pacientes > 65 años (de 1,6% a 12,6%) [8]. Un incremento similar en la prevalencia de NTIA en la población mayor, particularmente asociado a fármacos, también ha sido descrito en otros estudios [9–11]. En el estudio de M. Goicoechea et al. este aumento no se corresponde con un incremento significativo del número de biopsias renales en este período sino con un aumento en la edad de los pacientes biopsiados, con tasas de filtrado glomerular más bajas, y un probable mayor consumo de fármacos (AINEs y antibióticos)[8]. Las diferencias entre grupos de edad han sido objeto de interés en otros estudios como el estudio de la Clínica Mayo [7] donde se analizaron las causas y características de NTIA en 45 pacientes de  $\geq$  65 años y 88 pacientes con edades entre los 18 y 64 años. La prevalencia de NTIA entre los pacientes con biopsia sobre riñón nativo fue del 1,8%. Los pacientes con  $\geq$  65 años presentaron más NTIA inducido por fármacos (87% vs 64%), siendo la penicilina y los inhibidores de la bomba de protones (PPIs) los más frecuentes. Llama la atención que este grupo de edad presentaron más NTIA inducido por PPIs (18% Vs 6%), pero significativamente menos NTIA secundario a enfermedades autoinmunes o sistémicas

(7% Vs 27%). En comparación con el grupo más joven, los pacientes con  $\geq 65$  años tenían mayor prevalencia de enfermedad renal crónica de base (69% Vs 28%), alcanzaron cifras de Cr pico mayores (4,7 mg/dl Vs 3,4 mg/dl) y precisaron diálisis con mayor frecuencia (33% Vs 16%). Desde el punto de vista histológico, estos pacientes además presentaron datos de daño renal crónico con mayor fibrosis intersticial y atrofia tubular. En este grupo, 8 pacientes eran diabéticos y 3 pacientes presentaban datos de nefropatía diabética en la biopsia. Sin embargo, ninguna de estas condiciones se correlacionó con la presencia de proteinuria o función renal basal alterada. Por ello, ante cualquier cuadro de FRA, hay que pensar en esta entidad, aunque para su diagnóstico el *gold standard* es la biopsia renal, donde la presencia de infiltrado intersticial inflamatorio y edema son datos sugestivos de NTIA.

## **1.2. Etiología**

Entre las principales causas de NTIA se encuentran diversos tipos de fármacos (AINEs, antibióticos, etc.), infecciones (E. Coli, Estreptococo, Estafilococo, etc.), enfermedades sistémicas (lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, Sjogren), procesos neoplásicos (mieloma, linfoma no Hodgkin, leucemia) y formas idiopáticas como la nefropatía secundaria a anticuerpos anti-membrana basal tubular o el síndrome de nefropatía intersticial con uveítis (TINU) que representan hasta un 5-10% de los casos. Sin embargo, la causa principal de ATIN es la secundaria a fármacos (más frecuentemente a AINEs y antibióticos) que es responsable de más del 75% de los casos de NTIA en la mayoría de los países del mundo [6]. Las formas asociadas con enfermedades sistémicas representan un 10-15% de los casos, seguidos de las formas idiopáticas (10% de los casos), las formas infecciosas (10%) y TINU (4%) [12].



### **1.2.1. Fármacos**

Como hemos mencionado anteriormente, los fármacos son la principal causa de NTIA [7,13]. El intervalo de tiempo entre el inicio del fármaco y el FRA oscila entre 1 semana y 9 meses, siendo entre 10-11 semanas el período de tiempo más frecuente [6]. La NTIA se manifiesta con hematuria, proteinuria en rango no nefrótico y leucocituria, sin embargo, la tríada típica de rash, fiebre y eosinofilia se observa en < 10% [6,14]. La polimedicación en la población anciana incrementa el riesgo de desarrollar NTIA y, además, supone un desafío a la hora de identificar el fármaco responsable [15].

#### **1.2.1.1. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)**

Uno de los grupos farmacológicos que más frecuentemente se relaciona con el desarrollo de NTIA son los AINEs. Sin embargo, llama la atención que no sean el grupo que contribuya en mayor medida al desarrollo de NTIA en el estudio de la clínica Mayo [7]. En el grupo de edad de > 65 años los fármacos más relacionados fueron las penicilinas (21%) y el omeprazol (18%), seguido de las fluoroquinolonas (13%). Sin embargo, en los pacientes más jóvenes (< 65 años), después de la NTIA inducida por fármacos, donde la penicilina (20%), las fluoroquinolonas (14%) y el ibuprofeno (8%) fueron las más frecuentes, las enfermedades sistémicas (principalmente sarcoidosis) fueron la segunda causa más frecuente de NTIA en pacientes < 65 años.

#### **1.2.1.2. Inhibidores de la bomba de protones (PPIs)**

Los PPIs son un grupo farmacológico que en ocasiones se prescribe sin claras indicaciones y parece que la población de edad avanzada puede tener mayor susceptibilidad al desarrollo de daño renal. Aunque el omeprazol es el PPI más utilizado y que con mayor frecuencia produce daño renal, parece que la nefrotoxicidad por PPIs es

un efecto de clase [7,14]. La primera publicación de NTIA asociado a PPIs fue en 1992. Desde entonces numerosos estudios apoyan el importante papel de los PPIs como potenciales causantes de NTIA [6,16,17]. En un estudio neozelandés, se observó como el uso de PPIs aumentaba el riesgo de desarrollar NTIA en un 5% respecto a los pacientes que no lo tomaban, siendo el riesgo mucho mayor en población mayor (> 60 años) (aproximadamente 0,2/1000 persona/año) que en población joven (15-49 años) (0,02/1000 persona/año) [17].

Cuando se comparan los pacientes con NTIA inducido por antibióticos con los inducidos por PPIs se observa que en los primeros es más frecuente el rash y la proteinuria. Además, aunque ambos grupos presentan las mismas cifras de Cr basal, aquellos con NTIA inducido por antibióticos presentan FRA más severo con cifras de Cr sérica más altas en el momento de la biopsia y mayores cifras de Cr pico con mayor necesidad de diálisis [7]. Sin embargo, los pacientes con NTIA-PPIs presentan más fibrosis intersticial y atrofia tubular debido a una exposición más larga al fármaco cuando se compara con el grupo de NTIA-antibióticos, secundario a la baja sospecha de NTIA previa a la biopsia renal con el consiguiente retraso en la suspensión del fármaco y el inicio de la terapia esteroidea. En este grupo, además, es menos probable lograr la recuperación ya sea parcial o completa.

### **1.2.1.3. Aminosalicilatos (5-ASA)**

Otra causa descrita de NTIA son los 5-ASA (sulfasalazina, mesalazina y olsalazina), fármacos utilizados con frecuencia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). El potencial riesgo de nefrotoxicidad de los 5-ASA parece ser similar. El riesgo asociado a las diferentes preparaciones orales es tan pequeño que no parece influir en su elección [18]. Sin embargo, es cierto que el efecto del tipo o dosis

del fármaco ha sido insuficientemente evaluado. Se han publicado en la literatura un total de 46 pacientes con daño renal asociado a EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) en tratamiento con 5-ASA [18]. No obstante, dada la inespecificidad de su sintomatología, los casos reportados pueden ser menores de lo publicado. La incidencia de daño renal en estos pacientes se estima en más de 1 caso por cada 100 pacientes, sin embargo, la incidencia de NTIA es de 1 de cada 200-500 pacientes, siendo algo excepcional (0,26% por paciente-año) [6]. No obstante, la morbilidad que genera es más alta dado que algunos de estos pacientes progresan a enfermedad renal terminal (ERT) [6,18]. Revisando las diferentes causas de afectación renal en pacientes con EII, se ha descrito la nefropatía IgA como la causa más frecuente (24%) seguida de la NTIA (19%) [6,19]. Más de la mitad de los pacientes con nefritis intersticial estuvieron expuestos a 5-ASA. En cuanto a la presencia de proteinuria en estos pacientes, existe gran controversia entre los estudios publicados [18]. Por un lado, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con EII presentan albuminuria asociada más con la propia actividad de la enfermedad que con el tratamiento con 5-ASA. Además, se ha visto que no existe una relación positiva entre la dosis acumulativa de 5-ASA y la severidad de la proteinuria tubular. Sin embargo, algunos autores concluyen que existe un incremento de la prevalencia de proteinuria tubular atribuida a altas dosis de 5-ASA [18]. En cambio, otros estudios minoritarios han observado que la microalbuminuria no está presente en este tipo de pacientes en el momento del diagnóstico ni en el seguimiento durante el tratamiento con 5-ASA. Estas diferencias observadas entre diferentes estudios parecen ser debidas a diferencias en relación con la actividad de la EII, ya que se ha visto que la microalbuminuria desciende cuando la enfermedad se encuentra en estado quiescente, inclusive en pacientes en tratamiento con 5-ASA [18]. Algunos de los pacientes que desarrollan NTIA asocian síntomas de hipersensibilidad tales como rash, fiebre,

eosinofilia, en el primer año de haber comenzado el tratamiento, sin embargo, otros pacientes presentan daño renal de tipo crónico y progresivo con una relación cronológica poco clara con estos fármacos [6]. La nefrotoxicidad asociada con 5-ASA se presenta con mayor frecuencia como una forma de nefritis intersticial progresiva, indolente, severa y crónica. La mayoría de los síntomas son inespecíficos y eso puede provocar un retraso en su diagnóstico. El mecanismo de inducción se desconoce, pero parece poco probable una reacción de hipersensibilidad tipo I dada la baja proporción de pacientes que presentan síntomas de hipersensibilidad tales como fiebre, eosinofilia o rash cutáneo. Una respuesta celular retrasada parece ser la causa más probable. La nefrotoxicidad de estos fármacos se ha descrito con mayor frecuencia en los primeros doce meses tras su exposición, pero también puede presentarse a lo largo de los años [18]. La ausencia de una clara relación entre la dosis de 5-ASA y el riesgo de nefrotoxicidad sugiere que esta complicación es de origen idiosincrático más que un efecto dosis-dependiente [18]. Como en todos los casos de NTIA asociado a fármacos se recomienda que, en caso de deterioro de la función renal, el 5-ASA sea retirado y si no hay mejoría en las cifras de Cr se realice biopsia renal. La retirada del fármaco conlleva a la recuperación de la función renal en el 40-85% de los casos cuando el diagnóstico se realiza en los primeros 10 meses de haber iniciado el tratamiento. Cuando el diagnóstico se retrasa más allá de los 18 meses del inicio del tratamiento, sólo un tercio de los pacientes muestran mejoría parcial de la función renal [18]. El tiempo de recuperación de función renal oscila desde varias semanas a un año. Sin embargo, en algunos casos se ha observado deterioro de la función renal de forma permanente, calculando que el 10% de los pacientes con nefrotoxicidad por 5-ASA desarrollarán ERT. En aquellos pacientes con escasa mejoría tras la retirada del fármaco, se recomienda iniciar corticoides [18]. Por todo ello, en pacientes en tratamiento con 5

ASA se deben realizar controles analíticos de función renal, sin embargo, no está claro su esquema de monitorización [18].

#### **1.2.1.4. Checkpoint inhibitors**

Entre los fármacos que han revolucionado el campo de la oncología en los últimos años permitiendo mejorar el pronóstico de diversos tumores se encuentran los *checkpoint inhibitors*. Sin embargo, como ocurre con la mayoría de los fármacos, no están exentos de reacciones adversas, entre ellas, el potencial desarrollo de NTIA en algunos casos [20–22]. La heterogeneidad en el curso del daño renal, así como una respuesta retrasada sugieren un mecanismo distinto de la NTIA típica inducida por fármacos. Es posible que este daño renal se deba a un fenómeno de reprogramación del sistema inmunitario, que conlleva a la pérdida de tolerancia contra antígenos endógenos en el riñón. Esto podría justificar el tiempo de latencia tan prolongado entre la exposición al fármaco y el desarrollo de NTIA. Ipilimumab, un anticuerpo monoclonal frente a CTLA4, se asocia con NTIA y podocitopatías tales como nefritis lúpica, glomerulonefritis por cambios mínimos y microangiopatía trombótica. También se ha descrito la hiponatremia secundaria a hipofisitis. El tiempo de desarrollo de NTIA es de 2-3 meses en la mayoría de los casos. En cambio, la NTIA inducida por anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab) se puede producir entre los 3-10 meses siguientes a su exposición. En general, existe buena respuesta a los esteroides, aunque cuando ambas terapias se utilizan conjuntamente el daño renal es mayor y pueden responder parcialmente.

#### **1.2.2. Enfermedad inflamatoria intestinal y NTIA**

Se ha descrito la NTIA como una posible manifestación extrarrenal de la EII, dada la existencia de varios casos de NTIA en pacientes con EII sin tratamiento con

aminosalicilatos [23,24]. En el caso de la enfermedad de Crohn, la afectación renal es rara y suele presentarse como cálculos de oxalato cálcico, amiloidosis, glomerulonefritis, disfunción tubular proximal, proteinuria tubular y NTIA [23].

### **1.2.3. Otras causas de NTIA**

Se han descrito casos de NTIA con otros desórdenes autoinmunes tales como la cirrosis biliar primaria, el síndrome de Sjogren, la pancreatitis autoinmune y el lupus eritematoso sistémico, sin embargo, estos casos son raros [23].

### **1.3. Presentación clínica de la NTIA**

En la mayoría de los casos, los síntomas asociados con NTIA son poco específicos (mal estado general, náuseas, dolor abdominal, etc.). Las principales manifestaciones clínicas asociadas son FRA, hematuria microscópica, proteinuria no nefrótica y leucocituria, siendo la principal causa de biopsia renal el FRA [4,8]. Otras manifestaciones descritas son oliguria, artralgias, rash, fiebre y dolor lumbar [4]. La más frecuente es el FRA no oligúrico con un lento incremento en las cifras de Cr sérica, aunque se han descrito formas rápidamente progresivas [25].

El estudio realizado por M. Goicoechea et al. [8] demostró que sólo el 25,6% de los pacientes presentaron proteinuria > 1,5 gr/día, y el 2,1% de los pacientes proteinuria en rango nefrótico. La hipertensión arterial en el momento del diagnóstico fue más frecuente en pacientes mayores (39,3% Vs 62%) aunque esa diferencia no resultó significativa. En relación a los hallazgos en el sedimento urinario (hematuria macroscópica y microscópica, leucocituria, cilindruria, sedimento sin alteraciones) tampoco se observaron diferencias entre grupos según la edad [8].

La NTIA asociada a antimicrobianos suele acompañarse de algún signo de hipersensibilidad sistémico (fiebre, rash cutáneo o esinofilia) [2] mientras que en la NTIA inducida por fármacos (como AINEs o PPIs) la única manifestación puede ser exclusivamente el daño renal agudo sin ningún otro síntoma asociado [6,26].

En relación a las formas secundarias a fármacos, el tiempo de duración media entre el comienzo del fármaco y la aparición de manifestaciones renales es de 10 días, aunque dicho período varía mucho pudiendo presentarse desde horas después a su exposición hasta los meses siguientes. En dos grandes series de casos de pacientes con NTIA secundario a fármacos se ha observado que el FRA es la principal manifestación clínica, presentándose en todos los casos [4,27]. Otros hallazgos clínicos relevantes son la fiebre (36%), el rash cutáneo (22%) y la eosinofilia (35%). La eosinofilia es significativamente menos común en la NTIA asociada a AINEs que en la NTIA asociada a otros fármacos. La hematuria macroscópica se observa en un 5% de los casos frente a un 67% con microhematuria. En relación a la proteinuria, se observa proteinuria no nefrótica en el 93% de los casos, proteinuria nefrótica en el 2,5%, y síndrome nefrótico en el 2,8%.

En cuanto a los hallazgos en el sedimento urinario, en otra serie de casos con 21 pacientes con NTIA diagnosticada mediante biopsia renal, se observan leucocitos en 12 pacientes (57,1%), hematíes en 10 pacientes (47,6%), células tubulares renales en 3 pacientes (14,2%) y cilindros en 20 pacientes (95,2%) [28]. En la mayoría de los estudios sobre NTIA, estos hallazgos son los más comúnmente descritos en esta entidad [8,12]. En cambio, cilindros hemáticos son poco frecuentes y su presencia hasta ahora excluía el diagnóstico de NTIA. Sin embargo, es curioso como en esta serie de casos se encuentra un alto porcentaje de pacientes con hallazgo de cilindros hemáticos en el sedimento urinario (28,5% de los pacientes) [28]. Este resultado es llamativo, ya que hasta ahora sólo se habían descrito cilindros hemáticos en casos aislados. Kohler et al. [29]

encontraron cilindros hemáticos en 4 de 12 pacientes (33,3%) con biopsia renal compatible con NTIA, sin embargo, no aportaron más información en su estudio. Estos hallazgos sugieren que la alta frecuencia de cilindros hemáticos podría ser debida al análisis minucioso del sedimento urinario en el laboratorio del estudio, en comparación con otros laboratorios donde el análisis no fue tan exhaustivo. Gracias a esta serie, se sugirió que la presencia de cilindros hemáticos en el sedimento no excluye el diagnóstico de NTIA. Sin embargo, existe cierta duda en cuanto a su formación. Una posible explicación podría ser la disrupción de la pared de los vasos del intersticio debido a la inflamación con extravasación secundaria de glóbulos rojos y su llegada a la luz de los túbulos renales a través de “gaps” en la membrana basal tubular.

#### **1.4. Características histológicas de la lesión renal en la NTIA**

El diagnóstico definitivo de NTIA requiere una biopsia renal, aunque el patrón histopatológico es indistinguible de unos fármacos a otros. En la NTIA secundaria a fármacos, el daño renal puede estar mediado por una reacción de hipersensibilidad idiosincrática de tipo B, no mediada por IgE, que ocasiona edema e inflamación intersticial y de las células del epitelio tubular (tubulitis). El infiltrado inflamatorio intersticial se compone de células mononucleares, con predominio de linfocitos T CD4+, monocitos, macrófagos, células plasmáticas, eosinófilos y ocasionalmente neutrófilos. Dicha inflamación se extiende hacia la membrana basal tubular afectando a las células tubulares epiteliales produciendo tubulitis. La tubulitis, se asocia con cambios degenerativos del epitelio (ectasia luminal, nucléolos prominentes, pérdida del ribete en cepillo, etc.). La composición del dicho infiltrado puede orientarnos hacia la etiología del cuadro. Cuando el infiltrado se compone mayoritariamente de neutrófilos habría que



pensar en una posible pielonefritis, sin embargo, cuando predominan los eosinófilos los fármacos son la primera causa [30]. Las formas granulomatosas son una condición rara que se ha relacionado con la exposición a algunos fármacos como la vancomicina, ciprofloxacino, penicilina o cefalosporinas, aunque puede ser causada por enfermedades granulomatosas sistémicas como la sarcoidosis o la tuberculosis [15,31].

Los glomérulos y vasos sanguíneos se encuentran preservados, aunque pueden presentar cambios secundarios a otras enfermedades asociadas tales como la diabetes o la hipertensión arterial [32].

La formación de inmunocomplejos es rara, aunque puede observarse en casos asociados a la meticilina. Estos inmunocomplejos están compuestos por inmunoglobulina G y complemento C3 que se depositan sobre la membrana basal tubular [33]. Los estudios de inmunofluorescencia son negativos en la mayoría de los pacientes. En ocasiones, pueden encontrarse granulomas compuestos por histiocitos y células gigantes multinucleadas asociados a fármacos anticonvulsivos, AINEs, alopurinol, etc.

### **1.5. Fisiopatología del daño renal en NTIA**

Existen dos posibles mecanismos implicados en la NTIA: una respuesta citotóxica directa frente a un agente dañino (nefrotoxina), que depende de la dosis y duración de exposición y, por otro lado, una respuesta indirecta a través de la inducción de reacciones inflamatorio-inmunológicas. Los inmunocomplejos pueden formarse contra componentes de la membrana basal tubular, sin embargo, en otros casos estos inmunocomplejos son más específicos de estructuras del túbulo-intersticio e incluyen anticuerpos frente a antígenos de la superficie celular que son procesados y presentados por las células epiteliales tubulares o las células dendríticas del intersticio [23].

En el caso de la NTIA asociada a fármacos, la capacidad inmunogénica de los fármacos es diferente y, por tanto, existen diferentes mecanismos: haptización, cuando el fármaco en sí mismo no es capaz de desencadenar una respuesta inmunológica, pero al unirse a proteínas se convierte en inmunogénico, estimulando a los linfocitos T y B. Este proceso puede llevarse a cabo en la circulación o bien en el riñón tras el proceso de filtración glomerular, uniéndose a proteínas tubulointersticiales [34,35]. En otros casos la droga actúa como un prohapteno y requiere de un proceso de metabolismo previo para convertirse en una proteína reactiva que se une a proteínas específicas. Las células del túbulo renal proximal pueden metabolizar proteínas exógenas y presentarlas a través del complejo mayor de histocompatibilidad a las células presentadoras de antígeno, desencadenando una respuesta inmunológica. También, los fármacos pueden formar neoantígenos que causan daño renal directo o pueden tener reactividad cruzada frente a proteínas endógenas del tubulointersticio. Menos frecuente es la formación de inmunocomplejos como en el caso de la metilina [32].

Entre las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, macrófagos, etc.) cabe destacar que las células tubulares renales pueden actuar presentando proteínas exógenas a través de la expresión del CMH tipo II a los linfocitos T del intersticio [36,37]. Además, las células dendríticas tienen la capacidad de migrar hacia nódulos linfáticos y activar linfocitos T *naive* que migran a su vez, de nuevo al riñón y desencadenan la respuesta inmunológica. Esta activación normalmente no tiene lugar ya que los linfocitos T supresores se encargan de disminuir la expresión de CMH. El desbalance entre ambas acciones de activación/desactivación es lo que determina la respuesta inmunológica final, que a su vez depende del tipo de linfocito T activado y de las citoquinas liberadas. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden clasificar en 4 tipos, aunque la reacción de tipo

IVb con la activación de linfocitos Th2 *helper* y liberación de interleucina 5 es la más frecuente [38].

La principal consecuencia a largo plazo de la NTIA es el desarrollo de fibrosis intersticial. El proceso consiste en la proliferación fibroblástica y su conversión de miofibroblastos, los cuales son capaces de producir grandes cantidades de colágeno y matriz extracelular [39]. Esto ocurre por activación de los fibroblastos residentes en el intersticio o bien por los precursores circulantes procedentes de la médula ósea. También se ha descrito que las células renales tubulares pueden sufrir un proceso de transición endotelio-mesenquimal y adquirir un fenotipo fibroblástico [40].

### **1.6. Diagnóstico diferencial de la NTIA**

Existen muchas causas de NTIA por lo que el diagnóstico diferencial es clave a la hora de prescribir el tratamiento correcto. En el trabajo de Praga et al. se muestran las diferencias clínicas e histológicas entre las diferentes entidades que pueden ayudarnos en el diagnóstico diferencial [6].

**Tabla 1 Diagnóstico diferencial**

	Edad/sexo	Hallazgos analíticos	Manifestaciones de hipersensibilidad	Manifestaciones extrarrenales	Hallazgos histopatológicos	Tratamiento	Pronóstico
Fármacos	Cualquiera, mayor incidencia en mayores	FRA (100%), proteinuria no nefrótica (90%), leucocituria y cilindros leucocitarios (80%), hematuria (70%)	Relativamente comunes en la forma asociada a antibióticos. Raras con AINEs, PPIs y aminosalicilatos	Artralgias, malestar, elevación de transaminasas	Infiltrados inflamatorios compuestos por linfocitos, macrófagos, eosinófilos, y células plasmáticas. Granulomas intersticiales ocasionalmente	Rápida retirada del fármaco responsable. Tratamiento temprano con esteroides	Variable, principalmente relacionado con el retraso en el diagnóstico y tratamiento
Infecciones	Cualquiera	Similar a la forma inducida por fármacos	Ausentes	Fiebre elevada, cuadro clínico compatible con la infección	Infiltrados inflamatorios de neutrófilos. Granulomas en <i>M. tuberculosis</i> , hongos y parásitos.	Tratamiento de la infección responsable	Favorable cuando la infección se resuelve
Sarcoidosis	Más común en adultos jóvenes	Similar a la forma inducida por fármacos	Ausentes	Infiltrados pulmonares, linfadenopatías, hipercalcemia	Granulomas intersticiales	Costicosteroides	Favorable, pero las recaídas son comunes
Síndrome TINU	Mujeres jóvenes	Similar a la forma inducida por fármacos	Ausentes	Uveítis que precede, coincide o sigue al FRA	Granulomas intersticiales	Costicosteroides	Favorable, pero las recaídas pueden ocurrir
IgG4	Cualquiera	Similar a la forma inducida por fármacos	Ausentes	Pancreatitis, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, enfermedad pulmonar intersticial	Infiltrados intersticiales celulares ricos en células plasmáticas IgG4+	Costicosteroides	Favorable, pero las recaídas son comunes
Síndrome de Dress	Cualquiera	Similar a la forma inducida por fármacos	Muy comunes y severas. Erupción cutánea que puede progresar a dermatitis exfoliativa	Hepatitis, neumonitis, miocarditis	Similar a la forma inducida por fármacos	Rápida retirada del fármaco responsable, tratamiento de soporte y corticosteroides	Mortalidad 5-10%. Recaídas frecuentes

Praga M, et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant. Oxford University Press*; 2015. p. 1472-9.

En el caso de NTIA asociada a infecciones es característica la infiltración intersticial por neutrófilos y se resuelve tras el tratamiento antibiótico específico. El cuadro clínico es el típico de las infecciones y no suele acompañarse de manifestaciones de hipersensibilidad. En el caso de la sarcoidosis, es característico la presencia de granulomas no caseificantes en la biopsia renal. La NTIA puede ser la primera manifestación de la sarcoidosis además de los infiltrados pulmonares, las adenopatías hiliares, la hipercalcemia y la elevación de los niveles séricos de la enzima convertidora de angiotensina. Presentan buena respuesta al tratamiento esteroideo, aunque puede haber recaídas [41,42]. El síndrome de NTIA con uveítis (TINU) se caracteriza por uveítis anterior bilateral. La uveítis puede preceder u ocurrir de forma concomitante con la NTIA. El tratamiento se basa en la administración de corticoides, habiéndose descrito también recaídas [43]. Otra entidad de baja frecuencia que puede confundirse con la NTIA es la enfermedad por IgG4, una enfermedad sistémica caracterizada por la presencia de infiltrados celulares compuestos por células plasmáticas positivas para IgG4 en diferentes órganos, produciendo pancreatitis, sialoadenitis, fibrosis retroperitoneal, linfadenopatía, enfermedad pulmonar intersticial y colangitis esclerosante. En sangre, pueden hallarse niveles elevados de IgG, IgG4, IgE e hipocomplementemia. Suele presentar buena respuesta al tratamiento esteroideo, salvo los casos donde existe extensa fibrosis. Cuando existe una recaída, micofenolato de mofetilo, azatioprina, metotrexate y rituximab se han utilizado con éxito [44–46]. El síndrome de Dress es una reacción de hipersensibilidad asociada a fármacos que puede provocar dermatitis exfoliativa, fiebre, eosinofilia, linfocitosis atípica y afectación orgánica (hepatitis, neumonitis, miocarditis, etc.). La afectación renal ocurre en un 10-30% de los casos [47]. Los fármacos más frecuentemente relacionados son el alopurinol y los antiepilépticos. Se presenta después de un tiempo de latencia prolongado (3-8 semanas) entre la exposición al fármaco y la aparición de

manifestaciones clínicas. Es una entidad que puede ser grave y potencialmente mortal (mortalidad del 5-10%) cuyo tratamiento consiste en la retirada rápida del fármaco sospechoso, medidas de soporte y esteroides.

### **1.7. Tratamiento**

En cuanto al tratamiento, se ha demostrado que en el caso de NTIA asociada a fármacos, la rápida identificación y retirada del fármaco responsable constituye el pilar fundamental del tratamiento. Esta suspensión consigue en la mayoría de los casos la recuperación completa del FRA, sin embargo, en algunos casos no ocurre así y el paciente persiste con cierto grado de insuficiencia renal. Alrededor del 45% de los pacientes no recuperan su función renal basal y mantienen cierto grado de ERC como secuela, y entre el 7-10% precisan tratamiento sustitutivo renal crónico tras el episodio agudo [7,48].

El uso de esteroides en el tratamiento de la NTIA es todavía controvertido dada la falta de ensayos clínicos prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen el tratamiento con esteroides en esta entidad. Algunas revisiones recomiendan el uso de esteroides en la NTIA asociado a fármacos sólo en aquellos casos en los que la función renal no se recupere después de 7-15 días tras la retirada del fármaco [49].

Algunos estudios evaluaron el papel de los esteroides en la función renal, demostrando sus beneficios en la recuperación de la función renal [7,27,39,48]. González et al. [27] realizaron un estudio multicéntrico retrospectivo en 61 pacientes con biopsia renal compatible con NTIA secundaria a fármacos. El 85% de los pacientes recibieron corticoides, siendo la necesidad de diálisis a largo plazo menor en este grupo frente al grupo que no recibió esteroides (2,8% Vs 44%) así como menores niveles de Cr final (2,1 +/- 2,1 Vs 3,7 +/- 2,9 mg/dl). Además, en el grupo tratado con esteroides, el 53% lograron una remisión completa frente al 47% que consiguió una remisión parcial. Entre estos dos grupos no hubo diferencias

significativas en cuanto a las características basales ni la dosis o duración de los esteroides. Sin embargo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el intervalo entre la retirada del fármaco responsable y el inicio del tratamiento esteroideo (13 +/- 10 Vs 34 +/- 17 días) así como una relación significativa entre el retraso del tratamiento con esteroides y las cifras de Cr final. El análisis multivariante demostró que un intervalo mayor de 7 días entre la retirada del fármaco y el inicio de los esteroides favorecía que la recuperación de la función renal fuera incompleta. No se describieron efectos adversos atribuibles a los esteroides, probablemente debido a la corta duración del tratamiento (8-12 semanas). Algunos estudios han sugerido que la NTIA inducida por AINEs podría tener un peor pronóstico y una peor respuesta al tratamiento esteroideo. Por ello, en este estudio se analizó separadamente el grupo con NTIA inducida por AINEs, observando resultados similares a los previamente descritos. El retraso en el inicio del tratamiento esteroideo fue de nuevo el factor más importante asociado a una recuperación incompleta de la función renal. Por ello, se recomienda el inicio temprano del tratamiento esteroideo. Cabe destacar que el trabajo presentado por Fernández-Juárez et al. observaron que el uso de altas dosis de esteroides durante 3 semanas o una duración superior a 8 semanas no se asociaron con una mayor recuperación de la función renal [48]. Por otro lado, existen algunos estudios retrospectivos que no confirmaron el beneficio de los esteroides [4,13]. Clarkson et al. [4] realizaron un estudio retrospectivo con 60 pacientes con hallazgos histológicos de NTIA en la biopsia renal. Más del 90% presentaban NTIA inducida por fármacos, siendo los AINEs los más frecuentes (44%). El 60% recibieron esteroides frente al 40% con tratamiento conservador. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos después de un año de seguimiento en cuanto a las cifras finales de Cr, aunque una proporción significativa de pacientes desarrollaron enfermedad renal crónica. Hay que tener en cuenta que en este estudio el tiempo entre el inicio de los síntomas de NTIA y la realización de una biopsia renal se retrasó 3 semanas y los esteroides se iniciaron posteriormente a la biopsia renal.

Asimismo, los pacientes que no recibieron esteroides presentaban unas cifras de Cr sérica más elevadas respecto al grupo de tratamiento conservador, aunque esta diferencia no fue significativa.

### **1.8. Pronóstico de la NTIA**

La NTIA se considera una entidad de buen pronóstico, con una recuperación completa o parcial del cuadro en la mayoría de los casos. Según el estudio presentado por la Clínica Mayo [7], alrededor de un 86% de los pacientes presentaron una recuperación completa o parcial dentro de los 6 meses siguientes al inicio del tratamiento, definiendo la *recuperación completa* como una mejoría de las cifras de Cr sérica dentro del 25% de su valor basal o  $< 1,4$  mg/dl si se desconoce el valor basal y *recuperación parcial* cuando hay un descenso de la Cr sérica  $\geq 50\%$  del valor pico. Esta recuperación se relacionó con el inicio temprano de esteroides y la nula recuperación con progresión de su ERC. En los pacientes  $\geq 65$  años, ni los hallazgos histológicos (esclerosis glomerular, atrofia tubular, fibrosis intersticial), ni la duración del tratamiento esteroideo, se correlacionaron con la recuperación de la función renal. Aquellos pacientes con nula recuperación del cuadro a los seis meses presentaban con mayor frecuencia NTIA secundario a PPIs cuando se comparaban con aquellos que habían obtenido una recuperación completa/parcial (29% Vs 7%). La mediana de retraso desde que se estableció el FRA y se discontinuaba la toma del fármaco y el inicio del tratamiento esteroideo fue de 11 y 7 días para los grupos  $\geq 65$  años y  $< 65$  años, respectivamente. Este retraso se correlacionó con una peor recuperación a los 6 meses, así como con la necesidad de terapia renal sustitutiva. En relación con el desarrollo de ERC/ERT tras cualquier episodio de FRA, en este estudio se vio que el 40% de los pacientes que no respondieron al tratamiento a los 6 meses desarrollaron ERT



comparado con el grupo de recuperación completa/parcial (en 3 de los 45 pacientes  $\geq 65$  años se asoció tratamiento con micofenolato ante la ausencia de respuesta a tratamiento esteroideo, obteniendo recuperación completa en dos de ellos y recuperación parcial en el otro). En otros trabajos se ha descrito que alrededor del 45% de los pacientes con NTIA no recuperan su función renal basal y mantienen cierto grado de ERC como secuela, y entre el 7-10% precisan tratamiento sustitutivo renal crónico tras el episodio agudo [7,48]. En el trabajo presentado por Clarkson et al. [4] sólo dos de los pacientes que estaban en diálisis en el momento de la biopsia renal (n=35, 58%), permanecieron en diálisis a los 12 meses de seguimiento. En ambos casos, había fibrosis tubulointersticial moderada-severa en la biopsia renal. Sin embargo, cabe destacar que, tras una media de seguimiento de 5 años, ningún paciente dependiente de diálisis a los 12 meses desarrolló enfermedad renal terminal. Por otro lado, en el trabajo de Fernández-Juárez et al, donde se incluyeron 182 pacientes, se observó que el 41% de los pacientes logró una recuperación completa, el 46% una recuperación parcial y el 13% no recuperaron su función renal basal, permaneciendo a su vez, el 41% de estos pacientes en diálisis. Los pacientes sin recuperación presentaron cifras de Cr al inicio del cuadro significativamente mayores ( $7,4 \pm 3,4$  Vs  $5,6 \pm 4,3$  mg/dl) y, además, precisaron hemodiálisis aguda (37% Vs 19%). El tiempo medio entre el diagnóstico de NTIA y la realización de una biopsia renal fue de 11 días. Además, presentaban una tendencia no significativa a un mayor retraso en la realización de la biopsia renal (9 Vs 18 días). Se describió una relación inversa entre la fibrosis intersticial, la atrofia tubular y la recuperación de la función renal [48].

### **1.9. Hematuria en la patología renal**

La hematuria es una manifestación frecuente de varias enfermedades renales, incluida la NTIA. Estudios recientes han impulsado el interés por la hematuria en la Nefrología clínica.

La hematuria glomerular se asocia con daño tubular y desarrollo de FRA en la nefropatía por IgA[50]. Inicialmente, se pensó que la aparición de hematuria era inocua, y el FRA, si estaba presente, se consideró una característica aislada e infrecuente causada por factores funcionales. Sin embargo, recientemente hemos observado que hasta el 25% de estos pacientes con FRA asociado a hematuria no recuperan la función renal basal [50,51]. La hemoglobina libre puede causar lesión celular tubular, inflamación y estrés oxidativo [52,53]. Cuando se estudian las diferentes vías fisiopatológicas se observa que el principal mecanismo de daño renal es la toxicidad tubular directa de la hemoglobina, el grupo hemo, el hierro y otras moléculas liberadas por los glóbulos rojos [50]. El grupo hemo de la hemoglobina puede disminuir la disponibilidad de óxido nítrico en el riñón y ocasionar fenómenos de vasoconstricción e isquemia. La eliminación de los restos de glóbulos rojos en las luces tubulares es lenta y podría justificar la recuperación tardía observada en algunos pacientes. Una vez en la luz tubular, la hemoglobina puede ser captada por las células tubulares proximales mediante el complejo cubilina-megalina o degradada liberando hierro libre y grupo hemo. La hemoglobina intracelular se disocia en grupo hemo y globina. El grupo hemo en presencia de la hemo-oxigenasa (HO) se transforma en biliverdina, una reacción que produce, además, hierro y monóxido de carbono. La biliverdina se transforma en bilirrubina y el hierro se almacena en ferritina. Por tanto, la HO y la ferritina disminuyen la exposición celular al grupo hemo. Por ello, aquellos tejidos que no se ven involucrados en el aclaramiento del grupo hemo, aumentan la expresión de la isoforma inducible de hemo-oxigenasa (HO-1), constituyendo un

mecanismo protector frente a estímulos perjudiciales como son la isquemia, el estrés oxidativo, la inflamación o la hipoxia. El papel protector de la HO-1 no sólo consiste en la degradación del grupo hemo sino también en la inhibición de citoquinas, aumento de la síntesis de ferritina, biliverdina, bilirrubina, monóxido de carbono, etc. La acumulación de grupo hemo en la célula tubular genera especies reactivas de oxígeno, activación de las vías de las caspasas y apoptosis, aumento de las citoquinas proinflamatorias y moléculas de adhesión, causando vasoconstricción y obstrucción tubular [50]. Por otro lado, la hemoglobina intratubular no degradada, produce daño oxidativo severo a través de la peroxidación lipídica que causa vasoconstricción renal. Además, es capaz de producir obstrucción intratubular cuando precipita junto con proteínas de Tamm-Horsfall. Ello conlleva al aumento de la presión intratubular y disminución del filtrado glomerular. Además, el grupo hemo puede inducir indirectamente daño renal crónico por fibrosis e inflamación. La exposición del grupo hemo incrementa la expresión de TNF- $\alpha$  y MCP-1 (proteína 1 quimiotáctica de monocitos) que perpetúan el daño renal y contribuyen a la respuesta crónica inflamatoria [50].

Se han publicado varios artículos que relacionan la hematuria con el desarrollo de enfermedad renal crónica. En el trabajo presentado por Vivante et al. se describió una asociación epidemiológica entre la presencia de hematuria aislada en adultos jóvenes (de los 16 a los 25 años) y la incidencia a largo plazo de ERT [54]. El 0,7% de la población estudiada con microhematuria desarrolló ERT a lo largo de los 22 años de seguimiento, con una incidencia de 34.0 casos por 100000 personas/año. En la nefropatía IgA, la hematuria incrementaba el riesgo de desarrollo de ERT después de 10 años de seguimiento, prediciendo así el pronóstico renal en pacientes con IgA [55]. El trabajo publicado por Goto et al. relaciona el sexo masculino, la edad menor de 30 años, la historia familiar de ERC y glomerulonefritis, hipertensión, proteinuria, microhematuria,

hipoalbuminemia, filtrado glomerular bajo y hallazgos histológicos de enfermedad avanzada mediante biopsia renal con el riesgo de desarrollar ERT. Han diseñado un sistema de puntuación con estas variables que clasifica a los pacientes en función del riesgo de desarrollar ERT: pacientes con una estimación del 0–4.9, 5.0–19.9, 20.0–49.9 and 50.0–100% tienen una incidencia del 1.7, 8.3, 36.7 and 85.5%, respectivamente. La desaparición tanto de la hematuria como de la proteinuria se han propuesto recientemente como marcadores clínicos de remisión en la nefropatía IgA [56,57]. La proporción de pacientes con ERT o con una disminución del 50% de la función renal, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con hematuria persistente respecto al grupo con hematuria negativa (30.4% y 37.0% vs. 10.6% y 15.2%) [56]. En el 46% de los pacientes con hematuria negativizada, la tasa de pérdida de función renal varía del  $6,45 \pm 14,66$  al  $0,18 \pm 2,56$  ml/min por  $1.73$  m<sup>2</sup> por año. Por tanto, la remisión de la hematuria y la proteinuria, o al menos su reducción, podrían tener un papel importante en la función renal a largo plazo.

### **1.10. Resumen y justificación del trabajo**

Las siguientes conclusiones pueden determinarse de la revisión realizada previamente de la experiencia nacional e internacional sobre la NTIA:

1. La NTIA es una causa frecuente de FRA. Desde su primera descripción en 1898 por Councilman esta entidad ha experimentado numerosos cambios. La NTIA constituye en la actualidad el 0,5-2,6% de todas las biopsias renales y el 5-18% de las biopsias renales realizadas por FRA aunque su incidencia real es difícil de establecer ya que la mayoría de los estudios provienen de estudios retrospectivos basados en registros de biopsias renales y que existen formas leves de NTIA que no son diagnosticadas o que, por su buena evolución clínica, no precisan una biopsia renal para su diagnóstico. Lo que sí parece observarse, es un incremento en la incidencia en los últimos años, sobre todo, en la población mayor.

2. La NTIA, además, ha presentado modificaciones clínicas importantes en los últimos años. Su forma de presentación clásica con la tríada de fiebre, rash cutáneo y eosinofilia, se manifiesta en menos del 10% de los pacientes y ha sido sustituida en la mayoría de los casos por formas oligosintomáticas que requieren una elevada sospecha para su diagnóstico. El consumo cada vez más elevado de fármacos como los AINEs o los PPIs, sobre todo en pacientes añosos polimedicados, hace que existan cada vez más casos de deterioro agudo de función renal de causa desconocida, que posteriormente se atribuyen a NTIA dada la mejoría tras la retirada del fármaco.

3. La etiopatogenia de esta entidad es ampliamente conocida, sobre todo en los casos de NTIA secundarias a fármacos, donde existe un mecanismo de hipersensibilidad subyacente. A nivel histológico, se caracteriza por la presencia de un infiltrado inflamatorio intersticial cuya composición pueden orientar a la etiología del cuadro. La

presencia de eosinófilos se asocia con una causa farmacológica, así como los neutrófilos con una posible infección asociada.

4. En cuanto al tratamiento con esteroides, al inicio existía gran controversia sobre su uso dado que los datos publicados provenían de casos clínicos, series y estudios retrospectivos. Algunos de ellos recomendaban su uso basados en una recuperación completa de la función renal y, sin embargo, otros no encontraban claros beneficios. Sin embargo, cada vez son más los ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que demuestran la superioridad del tratamiento con esteroides frente al tratamiento conservador en el desarrollo de ERC y que describen sus potenciales beneficios en términos de recuperación de la función renal basal, con una recuperación más rápida y completa gracias a su utilización. No obstante, una parte clave del tratamiento consiste en la rápida sospecha del cuadro y la retirada del fármaco sospechoso lo antes posible.

5. Hasta la fecha, la NTIA se ha considerado una entidad de buen pronóstico dado que la mayoría de los pacientes recuperan su función renal basal. Sin embargo, existe un porcentaje significativo de pacientes que evolucionan hacia ERC, siendo la fibrosis intersticial el principal factor asociado con un peor pronóstico a nivel renal. No obstante, otras variables como la hematuria y sus consecuencias a nivel renal en esta entidad no han sido descritos previamente en la literatura. ¿La hematuria podría acentuar el daño renal en la NTIA? ¿Podría ser un indicador de peor pronóstico renal? ¿Qué papel real tiene la hematuria en la NTIA?

6. La hematuria, considerada al principio como una manifestación inocua y benigna de diversas enfermedades glomerulares, ha sido ampliamente estudiada y relacionada con el desarrollo de FRA en otras patologías como la nefropatía mesangial IgA. El mecanismo fisiopatológico de la hematuria y en concreto, del grupo hemo, en las células tubulares

renales es ampliamente conocido. Además, existen diferentes estudios que describen que un alto porcentaje de pacientes con FRA asociado a hematuria no recuperan su función renal basal y acaban desarrollando ERT, basándose en la toxicidad renal del grupo hemo y los fenómenos de oxidación y fibrosis intersticial. Sin embargo, no se ha estudiado hasta la fecha el papel que podría desempeñar la hematuria en otras patologías renales como la NTIA.

Todas estas consideraciones han determinado los objetivos fundamentales de nuestro estudio:

1) Identificar si los pacientes con NTIA y hematuria presentan alguna característica diferencial en cuanto a variables referentes a su situación basal como la edad, sexo, comorbilidades, etc.). Asimismo, analizar las diferencias en cuanto a la función renal en el momento del FRA, la etiología del cuadro y el pronóstico renal de acuerdo a la presencia o no de hematuria en el sedimento.

2) Se desconoce el papel que puede desempeñar la hematuria en la NTIA por lo que otro aspecto importante que analiza este estudio es si puede haber diferencias según el grado de hematuria. ¿Cuánta más hematuria mayor es el daño renal? ¿Más probabilidad de desarrollar ERC? ¿Mayor es el índice de recaídas? ¿Mayor necesidad de terapia renal sustitutiva? Y dado que la proteinuria es otro factor ampliamente estudiado como marcador de daño renal, analizamos esas mismas variables acorde a los diferentes grados de proteinuria.

Este proyecto surgió del enorme interés conjunto de nuestro centro y del servicio de Nefrología y Trasplante Renal del Hospital Universitario Queen Elizabeth en Glasgow en profundizar en el estudio de la hematuria en otras patologías donde su papel es

completamente desconocido como ocurre en la NTIA. La rotación en dicho centro me dio la oportunidad de acceder a una extensa base de datos con un gran número de pacientes con esta patología. Esperamos que este trabajo estimule en el futuro la investigación en este sentido y ayude a comprender los mecanismos fisiopatológicos responsables así como a conocer otras variables que podrían ayudar a identificar de forma precoz a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar una patología mucho más severa, donde la intervención inmediata podría mejorar su pronóstico renal a largo plazo.



## **2. HIPÓTESIS**

La hematuria podría contribuir a la patogenia del fracaso renal agudo y su transición a enfermedad renal crónica en la NTIA. La caracterización de la hematuria y su significado pronóstico en la NTIA podría contribuir a desarrollar nuevos métodos para estratificar el riesgo y diseñar nuevas aproximaciones terapéuticas. Como primer paso, sería necesario establecer la prevalencia y significado clínico de la hematuria en una cohorte grande de NTIA confirmada por biopsia renal.

### **3. OBJETIVOS**

Los objetivos concretos del proyecto son:

1. Analizar el porcentaje de pacientes con NTIA que presentan hematuria.
2. Analizar las características clínicas, analíticas e histopatológicas de los pacientes con NTIA y hematuria.
3. Analizar la influencia de la presencia e intensidad de la hematuria sobre el pronóstico renal de los pacientes que desarrollan NTIA.

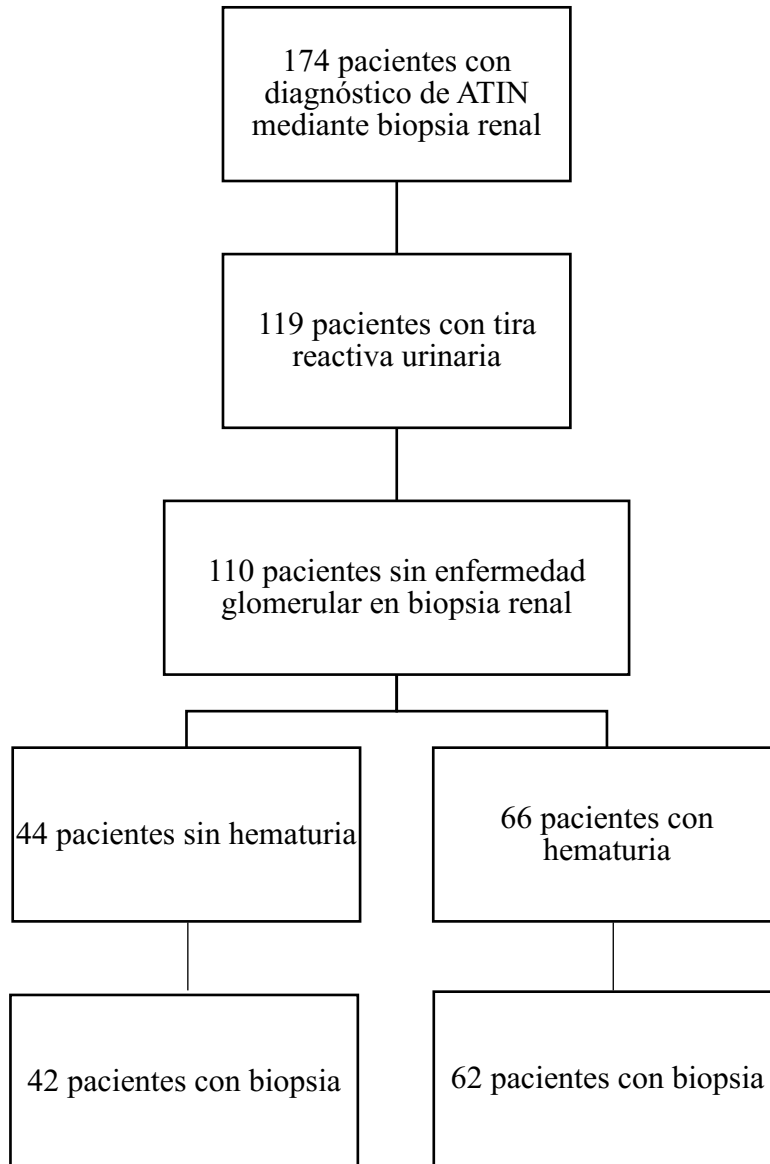
## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.1. Población y período de estudio:**

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en el que se incluyeron los casos de NTIA diagnosticados mediante biopsia renal entre Enero de 2010 y Diciembre 2018. La información fue obtenida del Registro de Biopsias Renales de Glasgow, Escocia. Antes de participar en el estudio, todos los participantes firmaron el consentimiento informado para su inclusión en el mismo. El Registro fue llevado a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité ético institucional.

En total, 174 pacientes con NTIA diagnosticada por biopsia renal fueron incluidos. Para realizar el diagnóstico, todas las biopsias renales fueron analizadas por un especialista en Anatomía Patológica. Aquellos pacientes en los que no se disponía de datos de la tira reactiva urinaria en el momento del diagnóstico de NTIA fueron excluidos, dejando 119 pacientes con datos disponibles. Asimismo, aquellos casos en los que en la biopsia renal coexistían datos de NTIA con otra patología renal primaria también fueron excluidos, por lo que finalmente 110 pacientes fueron incluidos en el estudio (**Figura 1**). Mediante cálculo del tamaño muestral se estimó que una N de 110 pacientes con una relación 1:1,5 entre grupos, tendría una potencia de 87.7% para detectar una diferencia de 1,5 mg/dL en la creatinina sérica entre los dos grupos con un error alfa de 0.05 (prueba bilateral).

**Figura 1 Esquema de los pacientes.**



#### **4.2. Variables del estudio:**

Los datos clínicos y analíticos fueron recogidos de las historias clínicas informatizadas. Las variables analizadas fueron: sexo, comorbilidades previas al cuadro, sintomatología presentada (fiebre, rash, eosinofilia, hipertensión arterial, etc.), función renal basal y durante el episodio de NTIA (al inicio, el pico de FRA, en el momento de la biopsia renal y al final del seguimiento), posibles etiologías asociadas, así como consecuencias derivadas del mismo (desarrollo de ERC, diálisis aguda o crónica, trasplante renal y recaída). La función renal se definió mediante las cifras de Cr expresadas en mg/dl y el filtrado glomerular, calculado por la fórmula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Se realizó el seguimiento hasta que los pacientes recuperaban su función renal basal, finalizaban el tratamiento con esteroides, fallecían por causas derivadas de la NTIA u otras causas externas o perdían seguimiento debido a la falta de datos en su historia clínica. Además, se analizaron los hallazgos histológicos observados en las biopsias renales de las 104 muestras que estaban disponibles para su estudio.

No todos los pacientes incluidos en el estudio requirieron ingreso hospitalario. Algunos de ellos se manejaron de forma ambulatoria. La identificación del fármaco responsable requería la suspensión inmediata del mismo. En caso de encontrarse múltiples fármacos potencialmente causantes de NTIA, se recogían todos ellos, aunque dependiendo de la relación temporal con el FRA se podía identificar el fármaco más probablemente relacionado. En el caso de NTIA por antibióticos se introducía otra terapia antibiótica si estaba indicado. En algunos casos, la causa no fue identificada.



### **4.3. Etapas del estudio:**

Las etapas del estudio fueron:

1) Analizar las potenciales diferencias entre los pacientes con hematuria y sin hematuria, de acuerdo a su edad, sexo, comorbilidades, función renal, etiología y consecuencias a largo plazo (desarrollo de enfermedad renal crónica, necesidad de terapia renal sustitutiva bien diálisis aguda o crónica, trasplante renal, recaída).

2) Analizar estas mismas diferencias en función de otras variables como el grado de hematuria presentado por los pacientes (+/++ vs. +++), la proteinuria (en base a tertiles y a la cuantificación) y el tratamiento con esteroides (si recibiendo o no tratamiento esteroideo presentaban un deterioro más severo de su función renal o desarrollaban peores consecuencias a largo plazo con recaídas más frecuentes o mayor necesidad de terapia renal sustitutiva).

3) Analizar las diferencias en cuanto a los hallazgos histológicos entre los pacientes con hematuria y sin hematuria.

### **4.4. Definiciones:**

Las definiciones de FRA, ERC y ERT se obtuvieron de las guías KDIGO (Kidney disease: improving global outcomes). El FRA se definió como un incremento en las cifras de Cr  $\geq 0,3$  mg/dl ( $\geq 26.5$   $\mu\text{mol/l}$ ) en las primeras 48 horas; un aumento de las cifras de Cr  $\geq 1,5$  veces su valor basal (lo que se ha visto que ocurre en los primeros 7 días); o un volumen urinario  $< 0,5$  ml/Kg/h en 6 horas [58]. La ERC fue definida como las alteraciones funcionales o estructurales renales que persisten  $> 3$  meses, (FGe  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, ratio albumina/creatinina urinario  $> 30$  mg/gr, anormalidades en el

sedimento urinario, alteraciones electrolíticas que reflejen disfunción tubular, alteraciones histológicas o morfológicas detectadas mediante pruebas de imagen). La ERT se definió como  $FGe < 15 \text{ ml/min/1.73m}^2$  [59].

Se consideró la presencia de proteinuria como un cociente proteínas:creatinina urinario  $\geq 150 \text{ mg/g}$  o  $\geq 250 \text{ mg}$  de proteínas en el recuento urinario de 24 horas y la albuminuria como un cociente albúmina:creatinina urinario  $\geq 30 \text{ mg/g}$  [59]. La eosinofilia fue definida como la presencia de  $\geq 0.5 \times 10^3$  eosinófilos por  $\mu\text{l}$  de sangre.

Los desenlaces analizados en ambos grupos fueron:

- Cifras de Cr sérica al final del seguimiento expresadas en mg/dl, siendo los pacientes seguidos hasta que éstos recuperaron la función renal basal, finalizaron el tratamiento con esteroides, fallecían o perdían el seguimiento.
- Porcentaje de pacientes que precisaron terapia renal sustitutiva, que incluye hemodiálisis, diálisis peritoneal y trasplante renal.
- Porcentaje de pacientes que recuperaron función renal basal, definida como las cifras de Cr al final del seguimiento  $\pm 0,3 \text{ mg/dl}$  respecto a las cifras de Cr basal.
- Tiempo en recuperación de función renal basal, expresado en días.
- Porcentaje de pacientes que sufrieron recaída.

El diagnóstico de NTIA se realizó mediante el análisis histológico de las biopsias renales, siendo los hallazgos típicos de NTIA la presencia de infiltrados inflamatorios intersticiales (linfocitos, monocitos, eosinófilos, células plasmáticas y neutrófilos), así como el grado de daño tubular y edema. La mediana (rango intercuartílico, IQR) del tiempo entre el inicio del cuadro y la realización de la biopsia renal fue de 57 días (18-144).

La hematuria se obtuvo de la tira reactiva urinaria y se clasificó de acuerdo a la severidad (+ leve, ++ moderada, +++ severa).

Inicialmente, los pacientes fueron divididos en dos grupos, en función de la presencia/ausencia de hematuria y se analizaron sus características clínicas e histológicas. En un análisis posterior clasificamos a los pacientes en función del grado de hematuria (+/++ vs +++). En otro subanálisis analizamos de forma conjunta el grado de proteinuria y hematuria para estudiar si las diferencias encontradas entre los grupos de pacientes con hematuria y sin hematuria, podrían estar también relacionadas con la proteinuria. Para ello, los pacientes con hematuria se dividieron a su vez en varios grupos y se compararon entre sí: 1) pacientes sin proteinuria ( $< 250$  mg de proteínas en 24 horas o cociente proteínas:creatinina urinario  $< 150$  mg/g) y pacientes con proteinuria ( $> 250$  mg de proteínas en 24 horas o cociente proteínas:creatinina  $> 150$  mg/g), 2) pacientes con el tercil más alto de proteinuria y pacientes con el tercil más bajo, 3) pacientes con proteinuria por encima de la mediana (IQR) y pacientes con proteinuria por debajo de la mediana, siendo la mediana de 902,70 (513-1492) mg/g de Cr. Finalmente, analizamos a los pacientes en función de si habían recibido o no tratamiento con esteroides y se analizaron sus diferencias.

#### **4.5. Análisis estadístico:**

Las variables cuantitativas que seguían una distribución normal fueron presentadas como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon utilizando la prueba de la t de Student para muestras independientes. Las variables que no seguían una distribución normal (como la proteinuria) fueron expresadas mediante la mediana (IQR)

y se compararon con la prueba de Mann-Whitney. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon con la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba de Fisher, cuando correspondía. Aquellas variables con  $p < 0,05$  fueron consideradas estadísticamente significativas. El análisis estadístico se efectuó utilizando el programa SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Comparación entre el grupo de pacientes con hematuria y sin hematuria**

Como puede observarse en la **Tabla 2**, 66 pacientes de los 110 que fueron finalmente incluidos en el estudio (60%) presentaban hematuria en el momento del diagnóstico de FRA. La distribución por sexos fue similar en ambos grupos, con un 52,3% de varones en el grupo de pacientes sin hematuria frente al 54,5% en el grupo con hematuria. Los pacientes sin hematuria eran más mayores, aunque esta diferencia no fue significativa ( $60,2 \pm 14,1$  vs  $55,2 \pm 18,5$  años,  $p = 0,14$ ). En cuanto a las comorbilidades (cardiovascular, respiratoria, de autoinmunidad u oncológica), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (**Tabla 2**). Por otro lado, se observó que los pacientes con hematuria presentaban cifras de Cr basal más elevadas ( $1,21 \pm 0,69$  Vs  $1,10 \pm 0,25$  mg/dl,  $p=0,36$ ) así como mayor proteinuria basal cuantificada como cociente proteínas:creatinina urinaria (UPCR) [457 (177-887) Vs 292 (123-734) mg/g,  $p=0,51$ ]. Estas diferencias no fueron significativas, aunque hay que tener en cuenta que el número de pacientes con estos datos disponibles en su historia clínica fue bajo (18 pacientes tenían datos de Cr basal y tan sólo 10 pacientes tenían datos de proteinuria basal).

**Tabla 2 Características basales de los pacientes.**

Variables	No hematuria (n=44)	Hematuria (n=66)	p
Género, varón (%)	23 (52,3)	36 (54,5)	0,68
Edad al diagnóstico (años)	60,2±14,1	55,2±18,5)	0,14
Enfermedad cardiovascular, n (%)	23 (52,3)	37 (56,1)	0,37
Hipertensión, n (%)	14 (31,8)	27 (40,9)	0,19
Diabetes mellitus, n (%)	11 (25)	17 (25,7)	0,77
Dislipidemia, n (%)	0	3 (4,5)	0,14
ERC, n (%)	30 (68,2)	41 (62,1)	0,30
Gota, n (%)	0	4 (6,1)	0,08
ACVA, n (%)	1 (2,3)	3 (4,5)	0,49
Infarto agudo de miocardio, n (%)	1 (2,3)	5 (7,6)	0,20
Fibrilación auricular, n (%)	3 (6,8)	2 (3)	0,39
Enfermedad respiratoria, n (%)	4 (9,1)	5 (7,6)	0,85
Asma, n (%)	3 (6,8)	2 (3)	0,39
EPOC, n (%)	1 (2,3)	1 (1,5)	0,81
Enfermedad autoinmune, n (%)	17 (38,6)	16 (24,2)	0,14
Hipotiroidismo, n (%)	1 (2,3)	4 (6,1)	0,31
Artritis reumatoide, n (%)	2 (4,5)	1 (1,5)	0,37
Síndrome de Sjogren, n (%)	4 (9,1)	3 (4,5)	0,36
Enfermedad de Crohn, n (%)	1 (2,3)	1 (1,5)	0,81
Polimialgia reumática, n (%)	2 (4,5)	2 (3)	0,73
Cirrosis biliar primaria, n (%)	1 (2,3)	1 (1,5)	0,81
Sarcoidosis, n (%)	2 (4,5)	1 (1,5)	0,37
Enfermedad celíaca, n (%)	3 (6,8)	1 (1,5)	0,16
Psoriasis, n (%)	2 (4,5)	2 (3)	0,73
Enfermedad hematológica, n (%)	2 (4,5)	4 (6,1)	0,67
GMUS, n (%)	2 (4,5)	1 (1,5)	0,37
Enfermedad infecciosa, n (%)	0 (0)	2 (3)	0,23
Tuberculosis, n (%)	0 (0)	2 (3)	0,23
Enfermedad oncológica, n (%)	2 (4,5)	10 (15,1)	0,06
Próstata, n (%)	0 (0)	3 (4,5)	0,14
Mama, n (%)	2 (4,5)	2 (3)	0,68
Enfermedad ocular, n (%)	1 (2,3)	4 (6,1)	0,34
Cr sérica (mg/dl)	1,10 ± 0,25	1,21 ± 0,69	0,36
GFe CKD-EPI (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	65,06 ± 16,40	66,84 ± 24,77	0,70
UPCR (mg/g)	292 (123-734)	457 (177-887)	0,51

ACVA: enfermedad cerebrovascular aguda. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. GMUS: gammapatía monoclonal de significado incierto. UPCR: ratio proteínas: creatinina en orina.

Cuando se compararon las cifras de Cr sérica entre ambos grupos en diferentes momentos del cuadro (al inicio, durante el pico, en el momento de la biopsia renal y al final del seguimiento) se observó que el grupo de pacientes con hematuria presentaba cifras de Cr mayores durante el pico de NTIA respecto al grupo sin hematuria ( $5,55 \pm 4,25$  Vs  $4,28 \pm 3,03$ ,  $p=0,08$ ). La misma tendencia se observó cuando analizamos los

valores de Cr al final del seguimiento ( $3,19 \pm 2,91$  vs  $1,91 \pm 1,17$  mg/dl,  $p=0,007$ ) (**Tabla 3**). Además, otro aspecto a destacar es que un mayor porcentaje de pacientes con hematuria presentaban proteinuria respecto al grupo sin hematuria (89,4% vs 59,1%,  $p=0,001$ ) y que esta proteinuria fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con hematuria en el momento de la biopsia renal [ $902,70$  (513-1492) vs  $341,00$  (177-734) mg/g,  $p=0,001$ ].

**Tabla 3 Fracaso renal agudo secundario a NTIA de acuerdo a la presencia de hematuria.**

Variables	No hematuria (n=44)	Hematuria (n=66)	p
Cr sérica inicial (mg/dl)	$3,29 \pm 2,60$	$3,91 \pm 3,85$	0,36
Cr sérica pico (mg/dl)	$4,28 \pm 3,03$	$5,55 \pm 4,25$	0,08
Cr sérica biopsia (mg/dl)	$3,17 \pm 2,47$	$3,82 \pm 2,66$	0,20
UPCR biopsia (mg/g)	$341,00$ (177-734)	$902,70$ (513-1492)	<b>0,001</b>
Cr sérica final (mg/dl)	$1,91 \pm 1,17$	$3,19 \pm 2,91$	<b>0,007</b>
<b>Otras características</b>			
Eosinofilia n (%)	12 (27,3)	20 (30,3)	0,77
Número eosinófilos ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	$0,34 \pm 0,26$	$0,34 \pm 0,21$	0,98
PCR ( $\mu\text{g/l}$ )	$40,0 \pm 82,1$	$51,8 \pm 63,9$	0,41
Asintomático, n (%)	2 (4,5)	2 (3,03)	0,98
Proteinuria, n (%)	26 (59,1)	59 (89,4)	<b>0,001</b>
Síndrome nefrótico n, (%)	0	2 (2,8)	0,25
Hipertensión, n (%)	23 (52,3)	35 (53,0)	0,60
FRA, n (%)	43 (97,7)	62 (93,9)	0,57
Diálisis aguda, n (%)	1 (2,3)	7 (10,6)	<b>0,09</b>

Casi la totalidad de los pacientes en ambos grupos presentaban deterioro agudo de la función renal (97,7% en el grupo sin hematuria frente a 93,9% en el grupo con hematuria). No obstante, en el resto de los pacientes el deterioro fue subagudo y por ello, no fueron incluidos dentro del grupo de FRA.

No hubo diferencias en otros parámetros sanguíneos analizados tales como los niveles de PCR o eosinofilia, ni en cuanto a la sintomatología descrita (fiebre, rash



cutáneo, hipertensión arterial o síndrome nefrótico) en función de la presencia/ausencia de hematuria. Sin embargo, en el grupo con hematuria se observó una tendencia a presentar mayor necesidad de terapia renal sustitutiva, tanto hemodiálisis aguda (7 vs 1%,  $p=0,09$ ) como hemodiálisis crónica y trasplante renal (12.1 vs 2.3%;  $p=0.12$ ) (**Tabla 4**).

**Tabla 4 Desenlaces de acuerdo a la presencia de hematuria.**

Variables	No hematuria (n=44)	Hematuria (n=66)	p
Terapia renal sustitutiva, n (%)	1 (2,3)	8 (12,1)	0,12
Recuperación función renal basal, n (%)	17 (38,6)	23 (34,8)	0,80
Tiempo de recuperación (días)	60 (30-362)	60 (27-120)	0,32
Recaída, n (%)	3 (6,8)	4 (6,1)	0,52

En relación a las causas de NTIA, no se observaron diferencias entre ambos grupos de pacientes. En la mayoría de los casos existía una única causa identificable, sin embargo, en un porcentaje de casos importante la NTIA fue atribuida a más de una etiología (**Tabla 5**). Los fármacos fueron la principal causa de NTIA (61,4% en el grupo sin hematuria frente al 48,5% en el grupo con hematuria), siendo los PPIs los más frecuentes (40,9% en el grupo sin hematuria respecto al 25,7% en el grupo con hematuria). Además, se observó que fue más frecuente la NTIA secundaria a AINEs en el grupo de pacientes con hematuria (13,6 vs 4,5 %,  $p=0,08$ ). La segunda causa más importante de NTIA fueron las enfermedades sistémicas (enfermedad de Crohn, síndrome de Sjogren, la sarcoidosis o la forma granulomatosa las más frecuentes, con un 15,9% en el grupo sin hematuria frente a un 13,6% en el grupo con hematuria). La causa de NTIA no fue identificada en un 10,6% de los pacientes con hematuria y un 6,8% en aquellos sin hematuria (**Tabla 5**).

**Tabla 5 Causas de NTIA de acuerdo a la presencia de hematuria.**

Variables	No hematuria (n=44)	Hematuria (n=66)	p
1 causa, n (%)	26 (59,1)	28 (42,4)	0,15
2 o más causas, n (%)	6 (13,6)	9 (13,6)	0,84
Fármacos, n (%)	27 (61,4)	32 (48,5)	0,34
Antibióticos, n (%)	5 (11,4)	6 (9,1)	0,82
AINEs, n (%)	2 (4,5)	9 (13,6)	<b>0,08</b>
PPIs, n (%)	18 (40,9)	17 (25,7)	0,16
ASA, n (%)	2 (4,5)	1 (1,5)	0,57
Otros, n (%)	4 (9,1)	4 (6,1)	0,71
Infección, n (%)	1 (2,3)	0	0,42
Enfermedad sistémica, n (%)	7 (15,9)	9 (13,6)	0,90
Crohn, n (%)	0	1 (1,5)	1,00
Sjogren, n (%)	2 (4,5)	2 (3,0)	1,00
Sarcoidosis, n (%)	1 (2,3)	3 (4,5)	0,64
Granulomatosa, n (%)	2 (4,5)	1 (1,5)	0,57
Otra, n (%)	2 (4,5)	2 (3,0)	1,00
Desconocida, n (%)	3 (6,8)	7 (10,6)	0,51
TINU, n (%)	0	1 (1,5)	1,00

En cuanto a los hallazgos histológicos descritos en las biopsias renales, la presencia de infiltrados inflamatorios intersticiales fue el hallazgo más común, ocupando más del 50% del tejido renal en ambos grupos (**Tabla 6**). También fueron descritas lesiones de fibrosis intersticial, atrofia tubular y tubulitis. Las células más frecuentemente encontradas en las biopsias renales fueron eosinófilos, células linfoplasmocíticas y macrófagos. Sin embargo, la única diferencia significativa encontrada entre ambos grupos fue la presencia de cilindros de células rojas que, como es lógico pensar, fue más frecuente en el grupo de pacientes con hematuria (1,6 vs 3 %,  $p=0,006$ ) (**Tabla 6**).

**Tabla 6 Hallazgos histológicos.**

Variables	No hematuria (n=44)	Hematuria (n=66)	p
Infiltrado intersticial eosinófilos, n (%)	29 (65,9)	44 (66,7)	0,82
> 50% del parénquima, n (%)	17 (38,6)	31 (47)	0,30
Neutrófilos, n (%)	6 (13,6)	13 (19,7)	0,36
Células linfoplasmocitoides, n (%)	21 (47,7)	35 (53)	0,18
Macrófagos, n (%)	26 (59,1)	40 (60,6)	0,09
Granulomas no caseificantes, n (%)	8 (18,2)	17 (25,7)	0,56
Fibrosis intersticial, n (%)	20 (45,4)	38 (57,6)	0,56
> 50% del parénquima, n (%)	2 (4,5)	4 (6,1)	1,00
Atrofia tubular, n (%)	28 (63,6)	41 (62,1)	0,98
>50%, n (%)	3 (6,8)	8 (12,1)	0,50
Tubulitis, n (%)	24 (54,5)	34 (51,5)	0,10
Cilindros hialinos, n (%)	14 (32,7)	25 (37,5)	<b>0,07</b>
Cilindros granulares, n (%)	10 (22,7)	10 (15,1)	0,73
Cilindros de células rojas, n (%)	1 (2,3)	7 (10,6)	<b>0,006</b>
Esclerosis glomerular, n (%)	22 (50)	32 (48,5)	0,48
>50% del parénquima, n (%)	3 (6,8)	2 (3)	0,39
Fibrosis periglomerular, n (%)	12 (27,3)	16 (24,2)	1,00
Arteriosclerosis, n (%)	25 (56,8)	41 (62,1)	1,00

## **5.2. Influencia del grado de hematuria**

Cuando se compararon los pacientes según el grado de hematuria se observó que aquellos pacientes con mayor grado de hematuria (cuantificada mediante tira reactiva como +++) presentaban mayor proteinuria [1352,65 (665-2292) vs. 849,60 (562-1155) mg/g, p=0,02] respecto al grupo de menor grado de hematuria (+/+++). Los pacientes con mayor hematuria tenían mayores niveles de proteína C reactiva (PCR) [77,51 ± 91,07 vs. 41,25 ± 48,91 µg/l, p=0,05] y menor número de eosinófilos en sangre (0,26 ± 0,16 vs 0,39 ± 0,23 p= 0,04) (**Tabla 7**). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a las cifras de Cr en los diferentes momentos que los que se analizó este parámetro (al inicio, pico, durante la biopsia y al final).

**Tabla 7. Fracaso renal agudo secundario a NTIA según el grado de hematuria.**

VARIABLES	Hematuria +++ (n=18)	Hematuria +/- (n=41)	p
Cr sérica inicial (mg/dl)	3,53 ± 4,45	4,20 ± 3,89	0,57
Cr sérica pico (mg/dl)	5,99 ± 4,64	5,50 ± 4,37	0,69
Cr sérica biopsia (mg/dl)	3,89 ± 2,21	3,91 ± 2,97	0,98
UPCR biopsia (mg/g)	1352,65 (665-2292)	849,60 (592-1155)	<b>0,02</b>
Cr sérica final (mg/dl)	3,14 ± 3,11	3,25 ± 2,98	0,90
<u>Otras características</u>	3 (16,6)	15 (36,6)	0,21
Eosinofilia n (%)	0,26 ± 0,16	0,39 ± 0,23	<b>0,04</b>
Número eosinófilos (x10 <sup>3</sup> /μl)	77,51 ± 91,07	41,25 ± 48,91	<b>0,05</b>
PCR (μg/l)	1 (5,5)	1 (2,4)	0,53
Asintomático, n (%)	17 (94,4)	37 (90,2)	1,00
Proteinuria, n (%)	1 (5,5)	1 (2,4)	0,53
Síndrome nefrótico n, (%)	11 (61,1)	19 (46,3)	0,36
Hipertensión, n (%)	18 (100)	37 (90,2)	0,48
FRA, n (%)	2 (11,1)	5 (12,2)	1,00

### 5.3. Influencia del tratamiento con esteroides

La mayoría de los pacientes recibió tratamiento con esteroides (n=90/110, 81,8%) después de la biopsia renal. No se encontraron diferencias en cuanto a la prevalencia de hematuria entre los pacientes tratados o no con esteroides (55/90, 61,1 % vs 11/20, 55 %, p 0,62) ni tampoco en el curso de la enfermedad (**Tabla 8**), sin embargo, el porcentaje de pacientes que recuperaron su función renal basal fue superior en el grupo tratado con esteroides (41,1 vs 15%, p=0,12) (**Tabla 9**).

**Tabla 8. Fracaso renal agudo secundario a NTIA de acuerdo al tratamiento con esteroides.**

Variables	No esteroides (n=20)	Esteroides (n=90)	p
Cr sérica inicial (mg/dl)	3,29 ± 2,10	3,74 ± 3,64	0,59
Cr sérica pico (mg/dl)	5,02 ± 2,54	5,05 ± 4,09	0,97
Cr sérica biopsia (mg/dl)	2,93 ± 1,56	3,70 ± 2,76	0,23
UPCR biopsia (mg/g)	816,80 (398-1354)	708,00 (321-1121)	0,61
Cr sérica final (mg/dl)	2,99 ± 2,46	2,61 ± 2,45	0,52
<b>Otras características</b>			
Eosinofilia n (%)	4 (20)	28 (31,1)	0,27
Número eosinófilos (x10 <sup>3</sup> /μl)	0,29 ± 0,14	0,35 ± 0,25	0,13
PCR (μg/l)	38,76 ± 76,06	48,98 ± 70,84	0,57
Asintomático, n (%)	0	4 (4,4)	0,33
Proteinuria, n (%)	14 (70)	71 (78,9)	0,47
Síndrome nefrótico n, (%)	1 (5)	1 (1,1)	0,34
Hipertensión, n (%)	12 (60)	46 (51,1)	0,63
FRA, n (%)	20 (100)	85 (94,4)	0,55
Cr sérica inicial (mg/dl)	2 (10)	6 (6,7)	0,62

**Tabla 9. Desenlaces de acuerdo al uso de esteroides.**

Variables	No esteroides (n=20)	Esteroides (n=90)	p
Terapia renal sustitutiva, n (%)	2 (10)	8 (8,9)	0,85
Recuperación función renal basal, n (%)	3 (15)	37 (41,1)	<b>0,12</b>
Tiempo de recuperación (días)	352,50 (82-915)	60 (30-142)	0,25
Recaídas, n (%)	0 (0)	7 (7,8)	0,21

#### **5.4. Influencia del grado de proteinuria**

Los pacientes también fueron analizados según el grado de proteinuria. Aquellos pacientes pertenecientes al tercil más alto presentaron mayor necesidad de terapia renal sustitutiva (2,7 vs 0 %, p=0,03) y mayor porcentaje de recaídas (4 vs 0 %, p=0,03) (**Tabla 10**). Sin embargo, no se encontraron diferencias en cuanto al resto de parámetros

analizados como las cifras de Cr al final de cuadro y el porcentaje de pacientes que recuperaron su función renal basal previa al cuadro (**Tabla 10**).

**Tabla 10. Desenlaces según el grado de proteinuria.**

**A. Desenlaces según el grado de proteinuria (tercil más alto vs. el más bajo)**

Variables	Tercil más alto (n=22)	Tercil más bajo (n=22)	p
Cr sérica final (mg/dl)	3,55 ± 3,22	2,84 ± 2,42	0,42
Terapia renal sustitutiva, n (%)	5 (22,7)	0	<b>0,03</b>
Recuperación función renal basal, n (%)	7 (31,8)	7 (31,8)	1,00
Tiempo en recuperación, días	83 (45-90)	30 (17-240)	0,48
Recaída, n (%)	0 (0,0)	3 (18,2)	0,07

**B. Desenlaces según el grado de proteinuria (proteinuria sí/no (> 150 mg/g de Cr urinaria o > 250 mg en 24 horas))**

Variables	No proteinuria (n=7)	Proteinuria (n=59)	p
Cr sérica final (mg/dl)	4,13 ± 3,73	3,07 ± 2,81	0,27
Terapia renal sustitutiva, n (%)	1 (14,3)	7 (11,9)	0,93
Recuperación función renal basal, n (%)	2 (28,6)	21 (38,2)	0,62
Tiempo en recuperación, días	161	45 (23-105)	0,19
Recaída, n (%)	1 (14,3)	4 (5,1)	0,50

**C. Desenlaces según el grado de proteinuria (proteinuria por encima y por debajo de la mediana)**

Variables	Por encima de la mediana (n=33)	Por debajo de la mediana (n=32)	p
Cr sérica final (mg/dl)	3,21 ± 2,95	3,20 ± 2,95	0,67
Terapia renal sustitutiva, n (%)	6 (18,2)	2 (6,3)	0,19
Recuperación función renal basal, n (%)	13 (41,9)	10 (33,3)	0,49
Tiempo en recuperación, días	67,50 (34-90)	40 (17-210)	0,58
Recaída, n (%)	4 (12,1)	0	<b>0,03</b>

## **6. DISCUSIÓN**

Nuestros resultados sugieren que la hematuria es un hallazgo común en pacientes con NTIA, apareciendo en el 60% de los casos en nuestro estudio. Un aspecto importante para destacar fue la asociación que encontramos entre la hematuria hallada mediante biopsia renal y la proteinuria durante el episodio de FRA, así como peor pronóstico en cuanto a la función renal.

La ERC es un problema de salud pública cuya prevalencia va en aumento en los últimos años. La ERC provoca unos costes muy elevados para los sistemas sanitarios y presenta un incremento del riesgo de desarrollar ERT, enfermedad cardiovascular y muerte. Es por ello por lo que, a pesar de la existencia de factores de riesgo clásicamente relacionados con un aumento de la tasa de progresión de la ERC (como la edad, sexo, proteinuria, hipertensión, diabetes, etc.), ha sido necesario estudiar otros marcadores que nos ayuden a identificar a los pacientes con riesgo de progresar más rápidamente hacia una situación de ERT. La hematuria puede causar daño celular tubular, contribuyendo al desarrollo de FRA y ERC [50,54,55]. La hematuria es un hallazgo común en varias enfermedades glomerulares como la nefropatía IgA, el síndrome de Alport y la enfermedad de membrana basal adelgazada, sin embargo, su papel ha sido poco estudiado en otras patologías, incluida la NTIA. Después de décadas considerando la hematuria como un hallazgo benigno de las enfermedades glomerulares, numerosos estudios han descrito sus implicaciones negativas en la progresión de la ERC. Estudios epidemiológicos han asociado la presencia de hematuria con un aumento del riesgo de desarrollar ERT. La microhematuria aislada persistente fue asociada significativamente con el riesgo de desarrollar ERT en una población de 1 millón de adultos jóvenes israelíes después de más de 20 años de seguimiento [54]. En el trabajo presentado por Goto et al. se asoció la hematuria con riesgo de desarrollar ERT durante los 10 años de seguimiento. Así, la inclusión de la hematuria en el algoritmo incrementaba el riesgo de desarrollo de



ERT en la nefropatía IgA [66]. La hematuria leve (1-29 hematíes/campo) fue el mejor predictor de deterioro de función renal en pacientes con FGe > 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, sin proteinuria severa (< 100 mg/dl) con una OR de 2,3 (95% CI, 1.2-4.3) para el deterioro renal a los 10 años de seguimiento [55]. Otros estudios han demostrado la asociación de microhematuria con una rápida progresión de ERC [60]. Los resultados obtenidos del “Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study” y “Evaluating Prevention of Progression in Chronic Kidney Disease (EPICCC) trial” sugieren un incremento del riesgo de ERT después de dos años de seguimiento en pacientes con hematuria [61]. Además, la desaparición de la hematuria y la proteinuria se han descrito como marcadores clínicos de remisión en la nefropatía IgA [56,57].

En el momento actual, el estudio que presentamos es el primero que analiza la asociación de la hematuria con la severidad de la NTIA, así como su influencia sobre las manifestaciones clínicas de estos pacientes. En nuestro estudio, la hematuria es un hallazgo frecuente en los pacientes con NTIA, presentándose hasta en un 60% de los casos, aspecto que coincide con resultados previamente publicados en otros estudios como el presentado por Praga et al (67% de los casos) [12], pero mayor que otros como el de Fogazzi et al (48% de los casos) [28] y Goicoechea et al. (33% de los casos) [8].

Al igual que sucede en nuestro estudio, trabajos previos indican que la hematuria es un hallazgo frecuente en la NTIA. Sin embargo, ningún estudio había analizado previamente el papel de la hematuria en esta patología. Hemos observado que la presencia de hematuria se asocia con la presencia y magnitud de la proteinuria, así como con cifras más elevadas de creatinina sérica al final del seguimiento. Además, se observó una estrecha relación entre hematuria y proteinuria, observando que aquellos pacientes que presentaron mayor grado de hematuria fueron los que presentaron también mayores

niveles de proteinuria. De acuerdo con estos hallazgos, se observó también una mayor necesidad de terapia renal sustitutiva al final del seguimiento en los pacientes con hematuria, aunque el número de eventos fue bajo ( $n=9$ ) y la diferencia no fue estadísticamente significativa. Estos resultados podrían estar debidos a un aumento de fibrosis en aquellos pacientes con NTIA, los cuales podrían presentar un incremento del riesgo de desarrollo de ERC [48]. De hecho, una recuperación incompleta de la función renal se ha asociado con fibrosis en pacientes con NTIA [27].

Los hallazgos histológicos detallados de las biopsias renales estaban disponibles en la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. Un hallazgo clave fue la mayor frecuencia de cilindros hemáticos en pacientes con hematuria. Estos cilindros aparecen normalmente en la hematuria de origen glomerular, por lo que este hallazgo junto con la mayor incidencia de proteinuria en estos pacientes evidencia la posible relación entre NTIA y daño glomerular, así como un peor pronóstico renal a largo plazo en este tipo de pacientes. Mientras algunas causas de NTIA, tales como el síndrome nefrótico inducido por AINEs han sido clásicamente asociadas con daño glomerular [50], en nuestro estudio no se ha encontrado ninguna relación específica entre las diferentes causas de NTIA y la presencia de hematuria. Una posible explicación para la asociación de hematuria con proteinuria, así como con sus consecuencias a largo plazo en cuanto a la función renal podría ser la presencia de una glomerulopatía subyacente. Sin embargo, en nuestro estudio dichos casos fueron identificados en la biopsia renal y excluidos del estudio antes del análisis. Tanto la proteinuria como la hematuria pueden causar daño renal [50,62]. Sin embargo, sería interesante analizar cómo contribuye cada factor de manera individual así como su potencial interacción sobre la progresión de la patología.

Las características clínicas que presentaron los pacientes incluidos en nuestro estudio coinciden con las descritas en estudios previos. Algo parecido se observó en relación a la severidad del FRA, ya que los valores de Cr sérica máxima fueron de 5,55 mg/dl y la proteinuria se encontraba por debajo del rango nefrótico, coincidiendo con los resultados de otros trabajos [8,12,28]. La causa principal de NTIA fue la asociada a fármacos, de acuerdo con estudios previos realizados en países desarrollados [6]. Los PPIs son los fármacos más frecuentes, seguidos de los AINEs. La rápida identificación del fármaco potencialmente responsable de la NTIA y su retirada es la mejor opción terapéutica en la actualidad. Sin embargo, esto puede resultar complicado en aquellos pacientes en tratamiento con múltiples fármacos, lo que justificaría el retraso en su retirada y el elevado porcentaje de pacientes que no logran recuperar sus cifras de función renal basal en algunos estudios publicados (alrededor del 30-70% de los casos).

Debido al papel del sistema inmunitario en la NTIA, los esteroides son utilizados en el tratamiento, aunque su uso continúa siendo controvertido debido a la falta de ensayos clínicos prospectivos, randomizados y controlados. El tratamiento esteroideo ha sido asociado con una mejor función renal y menor necesidad de diálisis [7,39], aunque existen discrepancias [4]. Algunas revisiones recomiendan prescribir esteroides en los casos de NTIA inducido por fármacos que no mejoren a los 7-15 días tras la retirada de la terapia causante del daño [49]. Sin embargo, un estudio reciente sugiere que un intervalo superior a 7 días entre la retirada del fármaco sospechoso y el inicio del tratamiento con esteroides incrementa el riesgo de recuperación incompleta de la función renal [48]. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes recibieron esteroides. Sin embargo, se observa un desfase temporal de varias semanas entre la instauración del daño renal por NTIA, definido como el tiempo entre el fracaso renal agudo y la realización de la biopsia renal, y los esteroides, que fueron iniciados generalmente después de obtener

los resultados de las biopsias renales. Este hecho podría explicar por qué no encontramos asociación entre el uso de esteroides y las consecuencias a largo plazo.

Existen algunas limitaciones en nuestro estudio que deben tenerse en cuenta. No hay información disponible acerca de si los pacientes incluidos en el estudio estaban o no en tratamiento con anticoagulantes orales [50,69,70] Sin embargo, cuando analizamos la presencia de patologías previas que se pueden asociar frecuentemente con anticoagulantes orales (cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular agudo fibrilación auricular), no observamos diferencias significativas entre los grupos de hematuria y no hematuria.

## **7. CONCLUSIONES:**

Del presente estudio se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- 1.- La hematuria es un hallazgo frecuente en pacientes con NTIA.
- 2.- La presencia de hematuria se asoció a mayores niveles de proteinuria patológica en pacientes con NTIA.
- 3.- La presencia de hematuria se asoció a peor pronóstico renal de la NTIA.

## **8. CONCLUSIONS:**

From the present study the following conclusions are drawn:

- 1.- Hematuria is a frequent finding in patients with ATIN.
- 2.- The presence of hematuria was associated with higher levels of pathological proteinuria in patients with ATIN.
- 3.- The presence of hematuria was associated with a worse renal prognosis in patients with ATIN.



## **9. BIBLIOGRAFÍA:**

1. Councilman WT. Acute interstitial nephritis. *J Exp Med*. The Rockefeller University Press; 1898;3:393–420.
2. Baldwin DS, Levine BB, McCluskey RT, Gallo GR. Renal failure and interstitial nephritis due to penicillin and methicillin. *N Engl J Med*. *N Engl J Med*; 1968;279:1245–52.
3. Schwarz A, Krause P, Kunzendorf U, Keller F, Distler A. The outcome of acute interstitial nephritis: risk factors for the transition from acute to chronic interstitial nephritis. undefined. 2000;
4. Clarkson MR, Giblin L, O’Connell FP, O’Kelly P, Walshe JJ, Conlon P, et al. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol Dial Transplant*. *Nephrol Dial Transplant*; 2004;19:2778–83.
5. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9.
6. Praga M, Sevillano A, Aunon P, Gonzalez E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant*. Oxford University Press; 2015. p. 1472–9.
7. Muriithi AK, Leung N, Valeri AM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2015;87:458–64.
8. Goicoechea M, Rivera F, López-Gómez JM, Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28:112–5.
9. Davison AM, Jones CH. Acute interstitial nephritis in the elderly: A report from the UK MRC Glomerulonephritis Register and a review of the literature. *Nephrol Dial*

Transplant. Oxford University Press; 1998. p. 12–6.

10. M H, BH S, EJ W, SM M. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis*. W.B. Saunders; 2000;35:433–47.

11. Lamy PP. Renal Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: Heightened Risk to the Elderly? *J Am Geriatr Soc*. *J Am Geriatr Soc*; 1986;34:361–7.

12. Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2012. p. 956–61.

13. Valluri A, Hetherington L, Mcquarrie E, Fleming S, Kipgen D, Geddes CC, et al. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM*. 2015;108:527–32.

14. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: Critical review. *Clin. Nephrol*. Dusti-Verlag Dr. Karl Feistle; 2007. p. 65–72.

15. Caravaca-Fontán F, Fernández-Juárez G, Praga M. Acute kidney injury in interstitial nephritis. *Curr. Opin. Crit. Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019. p. 558–64.

16. Leonard CE, Freeman CP, Newcomb CW, Reese PP, Herlim M, Bilker WB, et al. Proton pump inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute interstitial nephritis and acute kidney injury. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*; 2012;21:1155–72.

17. Blank ML, Parkin L, Paul C, Herbison P. A nationwide nested case-control study indicates an increased risk of acute interstitial nephritis with proton pump inhibitor use. *Kidney Int*. Nature Publishing Group; 2014;86:837–44.

18. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. 5-Aminosalicylates and renal function in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Inflamm. Bowel Dis*. *Inflamm Bowel Dis*; 2007. p. 629–38.

19. Ambruzs JM, Walker PD, Larsen CP. The histopathologic spectrum of kidney biopsies in patients with inflammatory bowel disease. *Clin J Am Soc Nephrol. Clin J Am Soc Nephrol*; 2014;9:265–70.
20. Uchida A, Watanabe M, Nawata A, Ikari Y, Sasaki M, Shigemoto K, et al. Tubulointerstitial nephritis as adverse effect of programmed cell death 1 inhibitor, nivolumab, showed distinct histological findings. *CEN Case Reports. Springer Science and Business Media LLC*; 2017;6:169–74.
21. Wanchoo R, Karam S, Uppal NN, Barta VS, Deray G, Devoe C, et al. Adverse Renal Effects of Immune Checkpoint Inhibitors: A Narrative Review. *Am. J. Nephrol. S. Karger AG*; 2017. p. 160–9.
22. Cortazar FB, Marrone KA, Troxell ML, Ralto KM, Hoenig MP, Brahmer JR, et al. Clinicopathological features of acute kidney injury associated with immune checkpoint inhibitors. *Kidney Int. Elsevier B.V.*; 2016;90:638–47.
23. Waters AM, Zachos M, Herzenberg AM, Harvey E, Rosenblum ND. Tubulointerstitial nephritis as an extraintestinal manifestation of Crohn's disease. *Nat Clin Pract Nephrol. Nat Clin Pract Nephrol*; 2008;4:693–7.
24. Izzedine H, Simon J, Piette AM, Lucsko M, Baumelou A, Charitanski D, et al. Primary chronic interstitial nephritis in crohn's disease. *Gastroenterology. Gastroenterology*; 2002;123:1436–40.
25. Perazella MA, Markowitz GS. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Nat. Rev. Nephrol. Nat Rev Nephrol*; 2010 []. p. 461–70.
26. Baker RJ, Pusey CD. The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant. Nephrol Dial Transplant*; 2004. p. 8–11.
27. González E, Gutiérrez E, Galeano C, Chevia C, de Sequera P, Bernis C, et al. Early

steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* Nature Publishing Group; 2008;73:940–6.

28. Fogazzi GB, Ferrari B, Garigali G, Simonini P, Consonni D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2012;60:330–2.

29. Kohler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia - A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* *Kidney Int*; 1991 ;40:115–20.

30. John R, Herzenberg AM. Renal toxicity of therapeutic drugs. *J. Clin. Pathol.* *J Clin Pathol*; 2009. p. 505–15.

31. Shah S, Carter-Monroe N, Atta MG. Granulomatous interstitial nephritis. *Clin Kidney J.* Oxford University Press; 2015 ;8:516–23.

32. Krishnan N, Perazella M. Drug-induced acute interstitial nephritis: pathology, pathogenesis, and treatment. undefined. 2015.

33. Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB. Antitubular Basement-Membrane Antibodies in Methicillin-Associated Interstitial Nephritis. *N Engl J Med . N Engl J Med*; 1974;291:381–4.

34. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int.* *Kidney Int*; 1989;35.

35. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr. Nephrol.* Springer; 2020. p. 547–54.

36. Bishop GA, Waugh JA, Hall BM. Expression of hla antigens on renal tubular cells in culture: II. Effect of increased hla antigen expression on tubular cell stimulation of lymphocyte activation and on their vulnerability to cell-mediated lysis. *Transplantation.* *Transplantation*; 1988;46:303–10.

37. Jevnikar AM, Wuthrich RP, Takei F, Xu HW, Brennan DC, Glimcher LH, et al.

Differing regulation and function of ICAM-1 and class II antigens on renal tubular cells. *Kidney Int.* Blackwell Publishing Inc.; 1990;38:417–25.

38. Spanou Z, Keller M, Britschgi M, Yawalkar N, Fehr T, Neuweiler J, et al. Involvement of drug-specific t cells in acute drug-induced interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* *J Am Soc Nephrol*; 2006;17:2919–27.

39. Predecki M, Tanna A, Salama AD, Tam FWK, Cairns T, Taube D, et al. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin Kidney J.* 2017;10:233–9.

40. Liu Y. Epithelial to Mesenchymal Transition in Renal Fibrogenesis: Pathologic Significance, Molecular Mechanism, and Therapeutic Intervention. *J. Am. Soc. Nephrol.* *J Am Soc Nephrol*; 2004. p. 1–12.

41. Mañvas M, Lescure FX, Boffa JJ, Delastour V, Belenfant X, Chapelon C, et al. Renal sarcoidosis: Clinical, laboratory, and histologic presentation and outcome in 47 patients. *Medicine (Baltimore).* *Medicine (Baltimore)*; 2009;88:98–106.

42. Berliner AR, Haas M, Choi MJ. Sarcoidosis: The Nephrologist's Perspective. *Am J Kidney Dis.* *Am J Kidney Dis*; 2006;48:856–70.

43. Mackensen F, Smith JR, Rosenbaum JT. Enhanced Recognition, Treatment, and Prognosis of Tubulointerstitial Nephritis and Uveitis Syndrome. *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2007;114.

44. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, Colvin RB, Smyrk TC, Takahashi N, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* *J Am Soc Nephrol*; 2011;22:1343–52.

45. Saeki T, Kawano M. IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* Nature Publishing Group; 2014. p. 251–7.

46. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. Mechanisms of disease: IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society; 2012. p. 539–51.
47. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* *J Am Acad Dermatol*; 2013;68:459–65.
48. Fernandez-Juarez G, Perez JV, Caravaca-Fontán F, Quintana L, Shabaka A, Rodriguez E, et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* American Society of Nephrology; 2018;13:1851–8.
49. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* Blackwell Publishing Inc.; 2001. p. 804–17.
50. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praga M, et al. Aki associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiologic consequences. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* *Clin J Am Soc Nephrol*; 2012. p. 175–84.
51. Gutiérrez E, González E, Hernández E, Morales E, Martínez MÁ, Usera G, et al. Factors that determine an incomplete recovery of renal function in macrohematuria-induced acute renal failure of IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* *Clin J Am Soc Nephrol*; 2007;2:51–7.
52. Cleary CM, Moreno JA, Fernández B, Ortiz A, Parra EG, Gracia C, et al. Glomerular haematuria, renal interstitial haemorrhage and acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant.* *Nephrol Dial Transplant*; 2010;25:4103–6.
53. Gutiérrez E, Egido J, Rubio-Navarro A, Buendía I, Blanco Colio LM, Toldos O, et al. Oxidative stress, macrophage infiltration and CD163 expression are determinants of long-term renal outcome in macrohematuria-induced acute kidney injury of igA

nephropathy. *Nephron - Clin Pract. Nephron Clin Pract*; 2012;121.

54. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2011;306:729–36.

55. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant. Nephrol Dial Transplant*; 2009 [;24:3068–74.

56. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Cavero T, Mérida E, Rodríguez P, et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol. American Society of Nephrology*; 2017;28:3089–99.

57. Hirano K, Kawamura T, Tsuboi N, Okonogi H, Miyazaki Y, Ikeda M, et al. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol. Clin Exp Nephrol*; 2013;17:555–62.

58. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron - Clin. Pract. Nephron Clin Pract*; 2012.

59. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med. American College of Physicians*; 2013;158:825–30.

60. Yuste C, Rubio-Navarro A, Barraca D, Aragoncillo I, Vega A, Abad S, et al. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS One. Public Library of Science*; 2015;10.

61. Schulman G, Berl T, Beck GJ, Remuzzi G, Ritz E, Shimizu M, et al. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the eppic trials and the effect of AST-120. *Clin Exp Nephrol. Springer Tokyo*; 2018;22:299–308.



62. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, et al. Haematuria: The forgotten CKD factor?. *Nephrol. Dial. Transplant. Oxford Academic*; 2012. p. 28–34.
63. Buysen JG, Houthoff HJ, Krediet RT, Arisz L. Acute interstitial nephritis: a clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol Dial Transplant. 1990*;5:94–9.
64. Drug Associated Acute Interstitial Nephritis: Clinical and Pathological Features and the Response to High Dose Steroid Therapy - PubMed. [cited 2020 Jun 9].
65. Galpin JE, Shinaberger JH, Stanley TM, Blumenkrantz MJ, Bayer AS, Friedman GS, et al. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am J Med. 1978*;65:756–65.
66. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, Rai PK, Singhal M, Gupta A, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail. Marcel Dekker Inc.*; 1996;18:97–104.
67. Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis: correlations between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol. 1980*;14:263–73.
68. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis - Search Results - PubMed [Internet]. [cited 2020 Jun 9].
69. Escolí R, Santos P, Andrade S, Carvalho F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Reports Nephrol. Hindawi Limited*; 2015;2015:1–4.
70. Brodsky S V., Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res Clin Pract. The Korean Society of Nephrology*; 2017;36:387–92.

## **10. ANEXO**

### **PUBLICACIONES DERIVADAS DIRECTAMENTE DE LA TESIS**

Hematuria Is Associated with More Severe Acute Tubulointerstitial Nephritis.

Esteras R, Fox JG, Geddes CC, Mackinnon B, Ortiz A, Moreno JA.

J Clin Med. 2020 Jul 7;9(7):2135. doi: 10.3390/jcm9072135.

### **OTRAS PUBLICACIONES**

Podocyte and tubular involvement in AngioJet-induced kidney injury

Esteras R, Cannata-Ortiz P, del Palacio-Tamarit P, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Egido J, Gimeno J, Ortiz A, Gracia-Iguacel C, Moreno JA. Clinical Kidney Journal, sfz104, <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz104>

Reactions to Synthetic Membranes Dialyzers: Is there an Increase in Incidence?

Martin-Navarro J, Esteras R, Castillo E, Carriazo S, Fernández-Prado R, Gracia-Iguacel C, Mas Fontao S, Ortiz A, González-Parra E.

Kidney Blood Press Res. 2019;44(5):907-914. doi: 10.1159/000501035.

Incidence of Hypersensitivity Reactions During Hemodialysis.

Esteras R, Martín-Navarro J, Ledesma G, Fernández-Prado R, Carreño G, Cintra M, Cidraque I, Sanz I, Tarragón B, Alexandru S, Milla M, Astudillo E, Sánchez E, Mas S, Tejeiro RD, Ortiz A, Sánchez R, González-Parra E.

Kidney Blood Press Res. 2018;43(5):1472-1478. doi: 10.1159/000493662.

Impact of Altered Intestinal Microbiota on Chronic Kidney Disease Progression.

Castillo-Rodriguez E, Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Fernandez-Fernandez B, Kanbay M, Tejedor A, Lazaro A, Ruiz-Ortega M, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, Ortiz A, Sanchez-Niño MD.

Toxins (Basel). 2018 Jul 19;10(7):300. doi: 10.3390/toxins10070300.

Nutrients Turned into Toxins: Microbiota Modulation of Nutrient Properties in Chronic Kidney Disease.

Fernandez-Prado R, Esteras R, Perez-Gomez MV, Gracia-Iguacel C, Gonzalez-Parra E, Sanz AB, Ortiz A, Sanchez-Niño MD.

Nutrients. 2017 May 12;9(5):489. doi: 10.3390/nu9050489.



Combination use of medicines from two classes of renin-angiotensin system blocking agents: risk of hyperkalemia, hypotension, and impaired renal function.

Esteras R, Perez-Gomez MV, Rodriguez-Osorio L, Ortiz A, Fernandez-Fernandez B.

Ther Adv Drug Saf. 2015 Aug;6(4):166-76. doi: 10.1177/2042098615589905.

Article

# Hematuria Is Associated with More Severe Acute Tubulointerstitial Nephritis

Raquel Esteras<sup>1</sup>, Jonathan G. Fox<sup>2</sup>, Colin C. Geddes<sup>2</sup>, Bruce Mackinnon<sup>3</sup>, Alberto Ortiz<sup>1,\*,†</sup>   
 and Juan Antonio Moreno<sup>4,5,6,\*,†</sup> 

<sup>1</sup> Renal Laboratory, Health Research Institute-Fundación Jimenez Diaz (IIS-FJD), Autónoma University of Madrid (UAM), 28040 Madrid, Spain; raquel.esteras@quironsalud.es

<sup>2</sup> Glasgow Renal and Transplant Unit, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow G51 4TF, UK; foxjg@aol.com (J.G.F.); colin.geddes@ggc.scot.nhs.uk (C.C.G.)

<sup>3</sup> Department of Nephrology and Transplantation, John Hunter Hospital, Newcastle, NSW 2310, Australia; Bruce.Mackinnon2@ggc.scot.nhs.uk

<sup>4</sup> Department of Cell Biology, Physiology and Immunology, University of Cordoba, 14041 Cordoba, Spain

<sup>5</sup> Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, 14004 Cordoba, Spain

<sup>6</sup> Centre of Biomedical Research in network of Cardiovascular disease (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain

\* Correspondence: aortiz@fjd.es (A.O.); juan.moreno@uco.es (J.A.M.); Tel.: +34-957-218-039 (J.A.M.)

† These authors contributed equally to this work.

Received: 13 June 2020; Accepted: 2 July 2020; Published: 7 July 2020



**Abstract:** Acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) is a common cause of acute kidney injury. Although haematuria is a risk factor for the development of renal disease, no previous study has analyzed the significance of haematuria in ATIN. Retrospective, observational analysis of 110 patients with biopsy-proven ATIN was conducted. Results: Haematuria was present in 66 (60%) ATIN patients. A higher percentage of ATIN patients with haematuria had proteinuria than patients without haematuria (89.4% vs. 59.1%,  $p = 0.001$ ) with significantly higher levels of proteinuria (median (interquartile range) protein:creatinine ratio 902.70 (513–1492) vs. 341.00 (177–734) mg/g,  $p < 0.001$ ). Moreover, those patients with more haematuria intensity had a higher urinary protein:creatinine ratio (1352.65 (665–2292) vs. 849.60 (562–1155) mg/g,  $p = 0.02$ ). Those patients with higher proteinuria were more likely to need renal replacement therapy (22.7 vs. 0%,  $p = 0.03$ ) and to suffer relapse (4 vs. 0%,  $p = 0.03$ ). At the end of follow up, haematuric ATIN patients had higher serum creatinine levels ( $3.19 \pm 2.91$  vs.  $1.91 \pm 1.17$  mg/dL,  $p = 0.007$ ), and a trend towards a higher need for acute dialysis (7 vs. 1%,  $p = 0.09$ ) and renal replacement therapy (12.1 vs. 2.3%,  $p = 0.12$ ). Haematuria is common in ATIN and it is associated with worse renal function outcomes.

**Keywords:** acute kidney injury; acute tubulointerstitial nephritis; haematuria; kidney biopsy; outcomes; proteinuria; chronic kidney disease

## 1. Introduction

Acute tubulointerstitial nephritis (ATIN) is a common cause of acute kidney injury (AKI) [1], representing 15–25% of cases [2,3] where the indication for renal biopsy was AKI. However, it is less common than other causes of AKI such as hypoperfusion or sepsis [4].

Although the precise incidence of ATIN is not known, recent studies suggest that it is increasing, especially in elderly patients [5]. The clinical presentation may include fever (36%), skin rash (22%) and eosinophilia (35%) [5,6], but the simultaneous presence of these signs is observed in less than 10–15% of cases [7]. Other frequent clinical manifestations are non-nephrotic proteinuria, leucocyturia and haematuria [5,6].

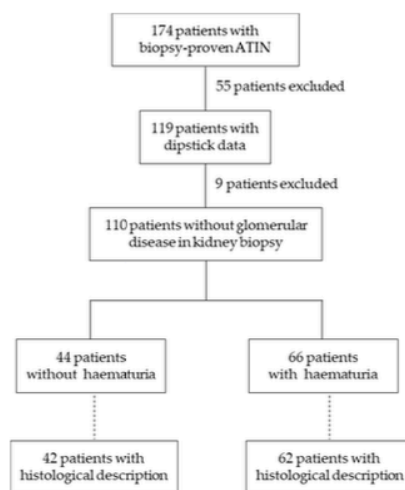
Haematuria may be a manifestation of many renal diseases as well as ATIN. In the past, the occurrence of haematuria was thought to be innocuous for the kidney but recent reports have propelled haematuria to the forefront of clinical nephrology. Thus, the presence of isolated haematuria in young individuals is associated with an increased risk of end-stage renal disease (ESRD) [8]. Moreover, haematuria has been found to predict renal outcome in IgA nephropathy, being associated with an increased risk of ESRD after 10 years of follow-up [9]. Disappearance of both haematuria and proteinuria has recently been proposed to define clinical remission in IgA nephropathy [10,11]. Along the same lines, we recently observed that up to 25% of IgA nephropathy patients with haematuria-associated AKI do not recover baseline renal function, suggesting long term negative effects [12]. The deleterious effects of haematuria include direct tubular damage by intratubular obstruction by red blood cell casts, toxic effects of haemoglobin (Hb) and haem on kidney epithelial cells, and erythrophagocytosis by renal tubular cells [13]. In tubular cells, Hb induces oxidative stress, cell death, and pro-inflammatory and pro-fibrotic responses [13].

Few studies have analysed the presence of haematuria in ATIN and, therefore, the precise incidence of haematuria is not well known. Some smaller reports (21–60 patients) have shown haematuria to be present in 68–95% of ATIN patients [1,14–16], while a larger study ( $n = 130$ ) found haematuria in 30% of patients [16]. However, no previous reports have analysed the association of haematuria with renal outcomes in ATIN. Thus, the aim of the present study was to assess the prevalence of haematuria in a large cohort of ATIN patients and to report, for the first time, whether haematuria is associated with kidney outcomes.

## 2. Experimental Section

### 2.1. Patients

We performed a retrospective, observational study of biopsy-proven ATIN cases between January 2010 and December 2018 using data available in the Glasgow Renal Biopsy Registry. All subjects gave their informed consent for inclusion before they participated in the study. The Registry was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and with institutional ethics committee approval, which covered this study. It is the registry of the Glasgow Renal and Transplant Unit, a large tertiary adult nephrology centre which serves a population of 1.5 million in the west of Scotland. A total of 174 patients had biopsy-proven ATIN. Specimens were examined by a specialist renal pathologist to confirm the diagnosis of ATIN; cases with another primary renal diagnosis and co-existing interstitial nephritis were excluded. Patients without dipstick data at ATIN diagnosis were also excluded from the analysis (Figure 1), leaving 119 patients with haematuria information. An additional 9 patients were excluded because of the coexistence of a pathological diagnosis of ATIN with a second pathological diagnosis of a known cause of haematuria such as glomerulonephritis or vasculitis. This left 110 patients for the main analysis of potential differences between patients with and without haematuria with respect to age, sex, comorbidities, renal function, aetiology and outcomes (development of CKD, acute/chronic dialysis, kidney transplant, relapse). An analysis of histological findings in kidney biopsies was also performed on the 104 samples in which these were available (Figure 1).



**Figure 1.** Patient disposal. ATIN, acute tubulointerstitial nephritis.

A review of case notes and the electronic laboratory data archive was undertaken to determine patient demographics and presenting clinical features (including fever, rash and eosinophilia—defined as a count above the laboratory reference range during AKI), as well as physician-defined aetiological factors. Identification of a drug-related aetiology required the prescription of a known causative drug in the absence of systemic diseases associated with ATIN or untreated infections. In cases of multiple potential causative drugs, the likely agent was identified on the basis of temporal relationship to the AKI.

Available renal function data from before ATIN diagnosis (baseline), at ATIN presentation (considering the first evidence of AKI as the onset), at the peak of AKI (renal function nadir), at the time of renal biopsy and at the end of follow-up were analysed. Patients were followed until complete kidney function recovery, end of the treatment with corticosteroids, death or loss of tracking due to lack of data in the record system. Recovery of renal function was defined as an end of follow-up serum creatinine within  $\pm 0.3$  mg/dL of baseline serum creatinine. Proteinuria was defined as  $\geq 150$  mg/g of urinary creatinine or  $\geq 250$  mg in 24 h and albuminuria as  $\geq 30$  mg/g of urinary creatinine. Eosinophilia was defined as the presence of  $\geq 0.5 \times 10^3$  eosinophils per  $\mu\text{L}$  of blood.

The diagnosis of ATIN was based on the kidney biopsy histology i.e., the presence of interstitial inflammatory infiltrates composed of lymphocytes, monocytes, eosinophils, plasma cells and neutrophils in some cases, accompanied by different degrees of acute tubular damage and oedema. Haematuria data were obtained from dipstick urinalysis and classified according to severity (+ mild, ++ moderate, +++ severe). The median (interquartile range, IQR) time from onset serum creatinine and performance of a renal biopsy was 57 (18–144) days.

## 2.2. Statistical Analysis

Quantitative variables with a normal distribution are presented as mean  $\pm$  standard deviation (SD) and were compared using the Student *t* test. Data that did not follow a normal distribution are displayed as median (interquartile range, IQR) and compared with the Mann–Whitney test. Qualitative variables are shown as percentages and compared with the Chi-square or the Fisher’s test when appropriate. Variables with a  $p < 0.05$  were considered statistically significant. Statistical analysis was performed using SPSS 19.0 statistical software (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA).

## 3. Results

Among the 174 ATIN patients initially identified, 119 (68.4%) had urinary dipstick data; of these, 110 patients had a pathological diagnosis of AKI alone and were included in the analysis. As reported



in Table 1, 66 patients (60%) had haematuria at diagnosis of AKI whereas 44 did not. No significant differences in age, sex, comorbidities or baseline renal function were observed between haematuric and non-haematuric patients.

**Table 1.** Baseline patient characteristics.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
Gender, male (%)	23 (52.3)	36 (54.5)	0.68
Age at diagnosis (years)	60.2 ± 14.1	55.2 ± 18.5	0.14
Cardiovascular disease n (%)	23 (52.3)	37 (56.1)	0.37
Hypertension, n (%)	14 (31.8)	27 (40.9)	0.19
Diabetes mellitus, n (%)	11 (25)	17 (25.7)	0.77
Dyslipidaemia, n (%)	0	3 (4.5)	0.14
CKD, n (%)	30 (68.2)	41 (62.1)	0.30
Gout, n (%)	0	4 (6.1)	0.08
Stroke, n (%)	1 (2.3)	3 (4.5)	0.49
Ischemic heart disease, n (%)	1 (2.3)	5 (7.6)	0.20
Atrial fibrillation, n (%)	3 (6.8)	2 (3)	0.39
Respiratory disease, n (%)	4 (9.1)	5 (7.6)	0.85
Asthma, n (%)	3 (6.8)	2 (3)	0.39
COPD, n (%)	1 (2.3)	1 (1.5)	0.81
Autoimmune disease, n (%)	17 (38.6)	16 (24.2)	0.14
Hypothyroidism, n (%)	1 (2.3)	4 (6.1)	0.31
Rheumatoid arthritis, n (%)	2 (4.5)	1 (1.5)	0.37
Sjogren syndrome, n (%)	4 (9.1)	3 (4.5)	0.36
Crohn's disease, n (%)	1 (2.3)	1 (1.5)	0.81
Polymyalgia rheumatica, n (%)	2 (4.5)	2 (3)	0.73
Primary biliary cirrhosis, n (%)	1 (2.3)	1 (1.5)	0.81
Sarcoidosis, n (%)	2 (4.5)	1 (1.5)	0.37
Coeliac disease, n (%)	3 (6.8)	1 (1.5)	0.16
Psoriasis, n (%)	2 (4.5)	2 (3)	0.73
Haematological disease, n (%)	2 (4.5)	4 (6.1)	0.67
MGUS, n (%)	2 (4.5)	1 (1.5)	0.37
Infectious disease, n (%)	0 (0)	2 (3)	0.23
Tuberculosis, n (%)	0 (0)	2 (3)	0.23
Oncological disease, n (%)	2 (4.5)	10 (15.1)	0.06
Prostate, n (%)	0 (0)	3 (4.5)	0.14
Breast, n (%)	2 (4.5)	2 (3)	0.68
Eye disease, n (%)	1 (2.3)	4 (6.1)	0.34
Serum Cr (mg/dL)	1.10 ± 0.25	1.21 ± 0.69	0.36
eGFR CKD-EPI (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	65.06 ± 16.40	66.84 ± 24.77	0.70
UPCR (mg/g)	292 (123–734)	457 (177–887)	0.51

CKD: chronic kidney disease; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; eGFR CKD-EPI: estimated glomerular filtration rate using the equation CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration); MGUS: monoclonal gammopathy of uncertain significance; UPCR: urinary protein:creatinine ratio.

There were no statistically significant differences between haematuric and non-haematuric patients in onset, time of biopsy or peak serum creatinine (Table 2). However, at time of biopsy, patients with haematuria had a higher urinary protein:creatinine ratio (UPCR) (902.70 (513.3–1492) vs. 341.00 (177–734) mg/g,  $p < 0.001$ ) (Table 2). At this time-point, a higher percentage of ATIN patients with haematuria had proteinuria than patients without haematuria (89.4 vs. 59.1%,  $p = 0.001$ ) (Table 2). There were no differences in other blood parameters, including eosinophilia or CRP, or in clinical manifestations (fever, skin rash, hypertension or development of nephrotic syndrome). At the end of follow-up, ATIN patients with haematuria had higher serum creatinine levels (3.19 ± 2.91 vs. 1.91 ± 1.17 mg/dL,  $p = 0.007$ ). There was a non-significant trend towards a higher need for acute

dialysis (7 vs. 1%,  $p = 0.09$ ) and chronic renal replacement therapy at the end of follow-up in haematuric rather than in non-haematuric ATIN patients (12.1 vs. 2.3%;  $p = 0.12$ ) (Table 3).

**Table 2.** Acute kidney injury secondary to ATIN according to the presence of haematuria.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
Onset serum Cr (mg/dL)	3.29 ± 2.60	3.91 ± 3.85	0.36
Peak serum Cr (mg/dL)	4.28 ± 3.03	5.55 ± 4.25	0.08
Biopsy serum Cr (mg/dL)	3.17 ± 2.47	3.82 ± 2.66	0.20
Biopsy UPCR (mg/g)	341.00 (177–734)	902.70 (513–1492)	0.001
End of follow-up serum Cr (mg/dL)	1.91 ± 1.17	3.19 ± 2.91	0.007
Other characteristics			
Eosinophilia n (%)	12 (27.3)	20 (30.3)	0.77
Eosinophil number (×10 <sup>3</sup> /μL)	0.34 ± 0.26	0.34 ± 0.21	0.98
CRP (μg/L)	40.0 ± 82.1	51.8 ± 63.9	0.41
Asymptomatic, n (%)	2 (4.5)	2 (3.03)	0.98
Proteinuria, n (%)	26 (59.1)	59 (89.4)	0.001
Nephrotic syndrome n, (%)	0	2 (2.8)	0.25
Hypertension, n (%)	23 (52.3)	35 (53.0)	0.60
AKI, n (%)	43 (97.7)	62 (93.9)	0.57
Acute dialysis, n (%)	1 (2.3)	7 (10.6)	0.09

UPCR: urinary protein:creatinine ratio; CRP: C reactive protein, AKI: acute kidney injury, ATIN: acute tubulointerstitial nephritis.

**Table 3.** Outcomes according to the presence of haematuria.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
Renal replacement therapy, n (%)	1 (2.3)	8 (12.1)	0.12
Recovered kidney function n (%)	17 (38.6)	23 (34.8)	0.80
Time to recovery of renal function, days	60 (30–362)	60 (27–120)	0.32
Relapse, n (%)	3 (6.8)	4 (6.1)	0.52

There were no differences in other blood parameters, including eosinophilia or CRP, or in clinical manifestations (fever, skin rash, hypertension or development of nephrotic syndrome) (Table 2), or cause of ATIN (Table 4) between haematuric and non-haematuric ATIN patients. However, it is observed that ATIN caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is more frequent in patients with haematuria (13.6 vs. 4.5%.  $p = 0.08$ ). Regarding histological features, interstitial inflammatory cell infiltration was the most common finding, frequently occupying more than 50% of the tissue section in both groups. Eosinophils, lymphoplasmacytic cells and macrophages were the most common cells observed in renal biopsies. The only significant difference between groups was the more frequent presence of red blood cell casts (10.6 vs. 2.3%,  $p = 0.006$ ) in patients with haematuria (Table 5), which was in line with urinary findings.

**Table 4.** Causes of ATIN according to presence of haematuria.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
1 cause, n (%)	26 (59.1)	28 (42.4)	0.15
2 or more causes, n (%)	6 (13.6)	9 (13.6)	0.84
Drugs, n (%)	27 (61.4)	32 (48.5)	0.34
Antibiotic, n (%)	5 (11.4)	6 (9.1)	0.82
NSAID, n (%)	2 (4.5)	9 (13.6)	0.08
PPI, n (%)	18 (40.9)	17 (25.7)	0.16
ASA, n (%)	2 (4.5)	1 (1.5)	0.57
Other drugs, n (%)	4 (9.1)	4 (6.1)	0.71
Infection, n (%)	1 (2.3)	0	0.42
Systemic disease, n (%)	7 (15.9)	9 (13.6)	0.90

Table 4. Cont.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
Crohn's, n (%)	0	1 (1.5)	1.00
Sjogren, n (%)	2 (4.5)	2 (3.0)	1.00
Sarcoidosis, n (%)	1 (2.3)	3 (4.5)	0.64
Granulomatous, n (%)	2 (4.5)	1 (1.5)	0.57
Other, n (%)	2 (4.5)	2 (3.0)	1.00
Unknown, n (%)	3 (6.8)	7 (10.6)	0.51
TINU, n (%)	0	1 (1.5)	1.00

NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI: proton pump inhibitor; ASA: aminosalicic acid (aspirin); TINU: tubulointerstitial nephritis and uveitis.

Table 5. Histological findings.

Variables	No Haematuria (n = 44)	Haematuria (n = 66)	p-Value
Interstitial eosinophils, n (%)	29 (65.9)	44 (66.7)	0.82
>50% of the tissue, n (%)	17 (38.6)	31 (47)	0.30
Neutrophils, n (%)	6 (13.6)	13 (19.7)	0.36
Lymphoplasmacytoid cells, n (%)	21 (47.7)	35 (53)	0.18
Macrophages, n (%)	26 (59.1)	40 (60.6)	0.09
Non-caseating granulomas, n (%)	8 (18.2)	17 (25.7)	0.56
Interstitial fibrosis, n (%)	20 (45.4)	38 (57.6)	0.56
>50% of the tissue, n (%)	2 (4.5)	4 (6.1)	1.00
Tubular atrophy, n (%)	28 (63.6)	41 (62.1)	0.98
>50%, n (%)	3 (6.8)	8 (12.1)	0.50
Tubulitis, n (%)	24 (54.5)	34 (51.5)	0.10
Hyaline casts, n (%)	14 (32.7)	25 (37.5)	0.07
Granular casts, n (%)	10 (22.7)	10 (15.1)	0.73
Red blood cell casts, n (%)	1 (2.3)	7 (10.6)	0.006
Glomerular sclerosis, n (%)	22 (50)	32 (48.5)	0.48
>50% of the tissue, n (%)	3 (6.8)	2 (3)	0.39
Periglomerular fibrosis, n (%)	12 (27.3)	16 (24.2)	1.00
Arteriosclerosis, n (%)	25 (56.8)	41 (62.1)	1.00

Stratification of patients according to severity of haematuria reported that those patients with more haematuria intensity had a higher urinary protein:creatinine ratio (UPCR) (1352.65 (665–2292) vs. 849.60 (562–1155) mg/g,  $p = 0.02$ ). Additionally, these patients also had higher C reactive protein (CRP) (77.51 ± 91.07 vs. 41.25 ± 48.91 µg/L,  $p = 0.05$ ) and a lower number of eosinophils in their blood (0.26 ± 0.16 vs. 0.39 ± 0.23  $p = 0.04$ ) (Table 6).

Table 6. Acute kidney injury secondary to ATIN according to haematuria severity.

Variables	Haematuria +++ (n = 18)	Haematuria +/++ (n = 41)	p-Value
Onset serum Cr (mg/dL)	3.53 ± 4.45	4.20 ± 3.89	0.57
Peak serum Cr (mg/dL)	5.99 ± 4.64	5.50 ± 4.37	0.69
Biopsy serum Cr (mg/dL)	3.89 ± 2.21	3.91 ± 2.97	0.98
Biopsy UPCR (mg/g)	1352.65 (665–2292)	849.60 (592–1155)	0.02
End of follow-up serum Cr (mg/dL)	3.14 ± 3.11	3.25 ± 2.98	0.90
Characteristics			
Eosinophilia, n (%)	3 (16.6)	15 (36.6)	0.21
Number (×10 <sup>3</sup> /µL)	0.26 ± 0.16	0.39 ± 0.23	0.04
CRP (µg/L)	77.51 ± 91.07	41.25 ± 48.91	0.05
Asymptomatic, n (%)	1 (5.5)	1 (2.4)	0.53
Proteinuria, n (%)	17 (94.4)	37 (90.2)	1.00
Nephrotic syndrome, n (%)	1 (5.5)	1 (2.4)	0.53
Hypertension, n (%)	11 (61.1)	19 (46.3)	0.36
AKI, n (%)	18 (100)	37 (90.2)	0.48
Acute dialysis, n (%)	2 (11.1)	5 (12.2)	1.00

UPCR: urinary protein:creatinine ratio; CRP: C reactive protein. +, mild, ++, moderate, +++, severe.



Most patients ( $n = 90/110$ , 81.8%) were treated with steroids, usually after renal biopsy. There were no differences in haematuria prevalence between patients treated or not treated with steroids (55/90, 61.1% vs. 11/20, 55%,  $p = 0.62$ ). Moreover, there were no significant differences in initial serum creatinine or disease course between patients treated or not treated with steroids, although the percentage of patients who recovered their previous renal function was higher in the steroid group (41.1 vs. 15%,  $p = 0.12$ ) (Supplementary Tables S1 and S2).

According to proteinuria levels, those patients with higher proteinuria showed a significantly higher need of chronic renal replacement therapy (22.7 vs. 0%,  $p = 0.03$ ) and relapse (4 vs. 0%,  $p = 0.03$ ) (Supplementary Table S3).

#### 4. Discussion

Although haematuria is a common finding in patients with ATIN, our results suggest that clinicians pay little attention to haematuria in this condition as haematuria data were recorded in 60% of ATIN patients. Importantly, we found haematuria in biopsy-proven ATIN to be associated with proteinuria during the AKI episode and worse renal function outcomes.

Haematuria may cause tubular cell injury contributing to AKI and CKD [8,9,12]. Epidemiological studies have associated the presence of haematuria with an increased risk of developing ESRD. In Israeli youths, the presence of isolated microhaematuria was associated with an increased risk of ESRD after 22 years of follow-up [8]. Other studies have shown an association of microhaematuria with faster CKD progression [17]. Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study and the Evaluating Prevention of Progression in Chronic Kidney Disease (EPICCC) trial, suggest an increased risk or ESRD after two years of follow-up in patients with baseline haematuria [18]. We now present the first study analysing the association of haematuria with disease severity and outcomes in a large population of biopsy-proven ATIN patients. In our study, haematuria was a frequent finding in ATIN (60% of cases), in line with prior findings in smaller studies by Praga et al. (67% of cases) [7] and Fogazzi et al. (48% of cases) [1], but higher than in a larger study (33% of cases) [5]. Together, these and the present study indicate that haematuria is a relatively frequent finding in ATIN. However, no previous study has analysed the significance of haematuria in ATIN. We observed that the presence of haematuria was associated with the presence and magnitude of proteinuria as well as with higher serum creatinine at last follow-up. Moreover, we observed a close relationship between the haematuria and proteinuria, it seems that those patients with more haematuria intensity were those with higher proteinuria levels. In line with these findings, there was a numerically higher need for renal replacement therapy at the end of follow-up among haematuric patients, although the overall number of events was low ( $n = 9$ ) and the difference was not statistically significant ( $p = 0.12$ ). In this regard, a key and serious consequence of ATIN is fibrosis, with a consequent increased risk of developing CKD [19]. Incomplete recovery of renal function has been associated with fibrosis in ATIN patients [15].

Data on the severity of haematuria were available for a subset of patients. These data did not show an association between severity of haematuria and other features of disease severity or renal function outcomes. The limited number of patients with this information makes it difficult to interpret the renal function results.

Detailed histological information was available for a majority of patients. A key finding was the higher frequency of red blood cell casts in patients with haematuria. Red blood cell casts are usually considered to represent glomerular haematuria. Together with the higher proteinuria in patients with haematuria, this may be interpreted as evidence of glomerular involvement in certain cases of ATIN and the association of glomerular involvement with more severe outcomes. While certain causes of ATIN such as nephrotic syndrome induced by NSAIDs have been classically associated with glomerular involvement [20], no association of haematuria with specific causes of ATIN were observed in our study. An alternative explanation for the association of haematuria with proteinuria and ATIN outcomes would be an underlying glomerulopathy. However, cases identified as such by kidney biopsy were carefully excluded before analysis. Finally, both proteinuria and haematuria may cause kidney

injury, so mechanistic studies would be required to dissect the specific contribution of each factor or the potential interaction between them to worse outcomes [12,21]. However, several sensitivity analyses failed to find any association between higher levels of proteinuria and worse kidney outcomes. Thus, it appears that haematuria itself, independently of proteinuria action, was associated with a worse renal outcome.

The clinical characteristics of the present series of patients is in line with prior reports. Thus, the severity of AKI was similar to previous studies, with a serum creatinine peak around 5.55 mg/dL [5,15], and proteinuria was below the nephrotic range [5,7]. Moreover, the main cause of ATIN was drug toxicity, in agreement with previous studies in developed countries [22].

Since the main cause of ATIN is drug-induced, rapidly stopping the drug thought to be responsible may be the best therapeutic option. However, this is complicated in patients on multiple medications, explaining why the decision may be delayed, and why 30–70% of patients do not recover their baseline renal function [23–29]. Due to the key role of the immune system in human ATIN, steroids are often used as treatment but this remains controversial due to the lack of prospective, randomised and controlled clinical trials. Some reviews recommend prescribing steroids in drug-associated ATIN only when renal function does not recover by 7–15 days after drug withdrawal [23]. However, a recent study suggested that an interval greater than 7 days between drug withdrawal and steroid initiation, and the severity of interstitial fibrosis are key factors associated with an increased risk of incomplete recovery of renal function [19]. Steroid treatment has been associated with a better renal function outcome and less need for dialysis [16,30], but these findings have not been universal [6]. In our study, most patients received steroids. However, there was a time lag of several weeks between ATIN onset, as defined by the time at onset serum creatinine assessment and renal biopsy, and steroids were generally initiated after renal biopsy results. No association of steroids with outcomes was observed.

Some limitations of our study should be acknowledged. There was no information on the use of oral anticoagulants. These have been associated with haematuria-induced kidney injury [12,31,32]. However, there were no differences in the prevalence of diseases usually associated with anticoagulant prescription (e.g., ischemic heart disease, stroke or atrial fibrillation) between patients with or without haematuria. Furthermore, data concerning clotting factors and other haemostatic markers, either haemorrhagic or thrombotic, were not available.

Information on the presence or severity of haematuria was absent in a significant percentage of patients, illustrating the attitude of nephrologists towards haematuria in ATIN and further supporting the need to make public the present data in order to encourage further research on the issue. Additionally, baseline haematuria data were not available for most patients. Thus, we cannot definitely exclude that haematuria in some patients may have been associated with a pre-existent condition. However, this does not detract from the observed association of haematuria with outcomes.

## 5. Conclusions

Our results show that haematuria is a frequent finding in patients with ATIN and is associated with parameters of disease severity and worse outcomes. However, it is necessary to validate this observation in further studies involving patients from different backgrounds and ethnicities. Moreover, experimental studies are needed to determine if haematuria is a consequence of the severity of ATIN or a pathogenic factor which aggravates kidney damage and, therefore, might be susceptible to therapeutic intervention.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/7/2135/s1>, Table S1: Acute kidney injury secondary to ATIN according to treatment with steroids, Table S2: Outcomes according to the use of steroids, Table S3: Renal outcomes according to proteinuria.

**Author Contributions:** B.M., R.E., J.G.F. and C.C.G. collaborated in the acquisition of data. R.E., J.G.F., C.C.G., B.M., A.O. and J.A.M. performed the analysis and interpretation of the results. R.E., A.O. and J.A.M. contributed to the writing of the manuscript. J.G.F., C.C.G. and B.M. provided critical reviews. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript. A.O. and J.A.M. contributed to the design of the manuscript.



**Funding:** Supported by FIS/FEDER PI17/00130 and PI19/00815, Spanish Ministry of Science and Innovation (RYC-2017-22369 and DTS18/00032), Sociedad Española de Nefrología, Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo (FRIAT), ISCIII-RETIC REDinREN RD016/0009 Fondos FEDER, Comunidad de Madrid B2017/BMD-3686 CIFRA2-CM, ERA-PerMed-JTC2018 (KIDNEY ATTACK AC18/00064 and PERSTIGAN AC18/00071). No other relevant affiliations or financial involvement exist with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

**Acknowledgments:** We would like to thank Helena Martínez Lozano for her support in statistical analysis.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

## References

1. Fogazzi, G.B.; Ferrari, B.; Garigali, G.; Simonini, P.; Consonni, D. Urinary sediment findings in acute interstitial nephritis. *Am. J. Kidney Dis.* **2012**, *60*, 330–332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Farrington, K.; Levison, D.A.; Greenwood, R.N.; Cattell, W.R.; Baker, L.R. Renal biopsy in patients with unexplained renal impairment and normal kidney size. *QJM Int. J. Med.* **1989**, *70*, 221–233.
3. Haas, M.; Spargo, B.H.; Wit, E.J.; Meehan, S.M. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: A renal biopsy study of 259 cases. *Am. J. Kidney Dis.* **2000**, *35*, 433–447. [[CrossRef](#)]
4. Goswami, S.; Raju, B.M.; Purohit, A.; Pahwa, N. Clinical spectrum of community-acquired acute kidney injury: A prospective study from central India. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* **2020**, *31*, 224–234. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Goicoechea, M.; Rivera, F.; López-Gómez, J.M. Spanish Registry of Glomerulonephritis. Increased prevalence of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2013**, *28*, 112–115. [[CrossRef](#)]
6. Clarkson, M.R.; Giblin, L.; O'Connell, F.P.; O'Kelly, P.; Walshe, J.J.; Colon, P.; O'Meara, Y.; Dormon, A.; Campbell, E.; Donohoe, J. Acute interstitial nephritis: Clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2004**, *19*, 2778–2783. [[CrossRef](#)]
7. Praga, M.; González, E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* **2010**, *77*, 956–961. [[CrossRef](#)]
8. Vivante, A.; Afek, A.; Frenkel-Nir, Y.; Tzur, D.; Farfel, A.; Golan, E.; Chaiter, Y.; Shohat, T.; Skorecki, K.; Calderon-Margalit, R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA* **2011**, *306*, 729–736. [[CrossRef](#)]
9. Goto, M.; Wakai, K.; Kawamura, T.; Ando, M.; Endoh, M.; Tomino, Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: A nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2009**, *24*, 3068–3074. [[CrossRef](#)]
10. Sevilano, A.M.; Gutiérrez, E.; Yuste, C.; Caverro, T.; Mérida, E.; Rodríguez, P.; García, A.; Morales, E.; Fernández, C.; Martínez, M.A.; et al. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* **2017**, *28*, 3089–3099. [[CrossRef](#)]
11. Hirano, K.; Kawamura, T.; Tsuboi, N.; Okonogi, H.; Miyazaki, Y.; Ikeda, M.; Matsushima, M.; Hanaoka, K.; Ogura, M.; Utsunomiya, Y.; et al. The predictive value of attenuated proteinuria at 1 year after steroid therapy for renal survival in patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* **2013**, *17*, 555–562. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Moreno, J.A.; Martín-Cleary, C.; Gutiérrez, E.; Toldos, O.; Blanco-Colio, L.M.; Praga, M.; Ortiz, A.; Egido, J. Aki associated with macroscopic glomerular hematuria: Clinical and pathophysiologic consequences. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2012**, *7*, 175–184. [[CrossRef](#)]
13. Moreno, J.A.; Sevilano, A.; Gutiérrez, E.; Guerrero-Hue, M.; Vázquez-Carballo, C.; Yuste, C.; Herencia, C.; García-Caballero, C.; Praga, M.; Egido, J. Glomerular Hematuria: Cause or Consequence of Renal Inflammation? *Int. J. Mol. Sci.* **2019**, *20*, 2205. [[CrossRef](#)]
14. Valluri, A.; Hetherington, L.; Mcquarrie, E.; Fleming, S.; Kipgen, D.; Geddes, C.C.; Mackinnon, B.; Bell, S. Acute tubulointerstitial nephritis in Scotland. *QJM Int. J. Med.* **2015**, *108*, 527–532. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. González, E.; Gutiérrez, E.; Galeano, C.; Chevia, C.; de Sequera, P.; Bernis, C.; Parra, E.G.; Delgado, R.; Sanz, M.; Ortiz, M.; et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int. Nat. Publ. Group* **2008**, *73*, 940–946. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

16. Muriithi, A.K.; Leung, N.; Valeri, A.M.; Cornell, L.D.; Sethi, S.; Fidler, M.E.; Nasr, S.H. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int. Nat. Publ. Group* **2015**, *87*, 458–464. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Yuste, C.; Rubio-Navarro, A.; Barraca, D.; Aragoncillo, I.; Vega, A.; Abad, S.; Santos, A.; Macias, N.; Mahillo, I.; Gutiérrez, E.; et al. Haematuria increases progression of advanced proteinuric kidney disease. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0128575. [[CrossRef](#)]
18. Schulman, G.; Berl, T.; Beck, G.J.; Remuzzi, G.; Ritz, E.; Shimizu, M.; Kikuchi, M.; Shobu, Y. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the eppic trials and the effect of AST-120. *Clin. Exp. Nephrol. Springer Tokyo* **2018**, *22*, 299–308. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Fernandez-Juarez, G.; Perez, J.V.; Caravaca-Fontán, F.; Quintana, L.; Shabaka, A.; Rodriguez, E.; Gadola, L.; de Lorenzo, A.; Angeles Cobo, M.; Olié, A.; et al. Duration of treatment with corticosteroids and recovery of kidney function in acute interstitial nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2018**, *13*, 1851–1858. [[CrossRef](#)]
20. Kleinknecht, D. Interstitial nephritis, the nephrotic syndrome, and chronic renal failure secondary to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin. Nephrol.* **1995**, *15*, 228–235.
21. Moreno, J.A.; Martín-Cleary, C.; Gutiérrez, E.; Rubio-Navarro, A.; Ortiz, A.; Praga, M.; Egido, J. Haematuria: The forgotten CKD factor? *Nephrol. Dial. Transplant.* **2012**, *27*, 28–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Praga, M.; Sevillano, A.; Auñón, P.; González, E. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* **2015**, *30*, 1472–1479. [[CrossRef](#)]
23. Rossert, J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* **2001**, *60*, 804–817. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Buysen, J.G.; Houthoff, H.J.; Krediet, R.T.; Arisz, L. Acute interstitial nephritis: A clinical and morphological study in 27 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* **1990**, *5*, 94–99. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Pusey, C.D.; Saltissi, D.; Bloodworth, L.; Rainford, D.J.; Christie, J.L. Drug associated acute interstitial nephritis: Clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. *QJM Int. J. Med.* **1983**, *52*, 194–211.
26. Galpin, J.E.; Shinaberger, J.H.; Stanley, T.M.; Blumenkrantz, M.J.; Bayer, A.S.; Friedman, G.S.; Montgomerie, J.Z.; Guze, L.B.; Coburn, J.W.; Glasscock, R.J. Acute interstitial nephritis due to methicillin. *Am. J. Med.* **1978**, *65*, 756–765. [[CrossRef](#)]
27. Bhaumik, S.K.; Kher, V.; Arora, P.; Rai, P.K.; Singhal, M.; Gupta, A.; Pandey, R.; Sharma, R.K. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren. Fail.* **1996**, *18*, 97–104. [[CrossRef](#)]
28. Laberke, H.G.; Bohle, A. Acute interstitial nephritis: Correlations between clinical and morphological findings. *Clin. Nephrol.* **1980**, *14*, 263–273.
29. Kida, H.; Abe, T.; Tomosugi, N.; Yokoyama, H.; Hattori, N. Prediction of the long-term outcome in acute interstitial nephritis. *Clin. Nephrol.* **1984**, *22*, 55–60.
30. Prendecki, M.; Tanna, A.; Salama, A.D.; Tam, F.W.K.; Cairns, T.; Taube, D.; Cook, H.T.; Ashby, D.; Duncan, N.D.; Pusey, C.D. Long-term outcome in biopsy-proven acute interstitial nephritis treated with steroids. *Clin. Kidney J.* **2017**, *10*, 233–239. [[CrossRef](#)]
31. Escoli, R.; Santos, P.; Andrade, S.; Carvalho, F. Dabigatran-Related Nephropathy in a Patient with Undiagnosed IgA Nephropathy. *Case Rep. Nephrol.* **2015**, *2015*, 298261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Brodsky, S.V.; Mhaskar, N.S.; Thiruveedi, S.; Dhingra, R.; Reuben, S.C.; Calomeni, E.; Ivanov, I.; Satoskar, A.; Hemminger, J.; Nadasdy, Y.; et al. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Res. Clin. Pract. Korean Soc. Nephrol.* **2017**, *36*, 387–392. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).