

MONOGRAFÍAS NAD

NEFROLOGÍA
AL DÍA 

EDITORES
Victor Lorenzo Sellares
Juan Manuel López Gómez
Angel LM de Francisco



ENFERMEDADES SISTÉMICAS Y RIÑÓN

ISBN 978-84-127624-6-4

Editado por Nefrología al Día (<https://www.nefrologiaaldia.org/es>)
Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología.
Edición 2024

Coeditor

Juan Manuel López Gómez

Servicio de Nefrología. Hospital Gregorio Marañón. Madrid

ÍNDICE

Enfermedades Sistémicas y Riñón: Vasculitis

Síndrome Hemolítico Urémico

Nefropatía Lúpica

Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica

Amiloidosis Renal

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

Enfermedades Sistémicas y Riñón

Eduardo Verde Moreno^a, Miguel Villa Valdés^a, Esther Torres Aguilera^a,

Nicolás Macías Carmona^a

^a Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

VASCULITIS SISTÉMICAS EN ADULTOS

INTRODUCCIÓN Y NOMENCLATURA

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la presencia de un infiltrado inflamatorio leucocitario en la pared de los vasos con daño en las estructuras murales. Cada entidad puede afectar a vasos de diferente tamaño, tipo y localización.

La clasificación más aceptada es la propuesta en la Conferencia Internacional de Consenso de Chapel Hill, revisada en 2012, que se basa principalmente en el tamaño de los vasos afectados (**Tabla 1**) [1]. Únicamente las vasculitis con afectación de pequeño vaso producen afectación renal glomerular que histológicamente se manifiesta bajo la forma de glomerulonefritis pauci-inmune necrotizante focal con proliferación extracapilar.

La afectación renal en las vasculitis de grandes y medianos vasos es infrecuente, habiéndose descrito lesiones de arterias renales con estenosis, oclusiones o degeneración aneurismática de las mismas. Ello puede determinar cuadros de hipertensión vascularrenal o fenómenos isquémico-trombóticos.

TIPOS DE VASCULITIS

Podemos diferenciar los siguientes tipos, atendiendo al tamaño del vaso afectado:

- Vasculitis de gran vaso
- Vasculitis de mediano vaso
- Vasculitis de pequeño vaso
- Vasculitis sin tamaño de vaso predominante

Asimismo, se han descrito otros tipos de vasculitis como las que producen afectación de un único órgano, independientemente del tamaño del vaso;

vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas, como el lupus o la artritis reumatoide; y vasculitis asociadas con una etiología probable (**Tabla 1**) [1].

VASCULITIS DE GRAN VASO

- **Arteritis de Takayasu:** Afecta la aorta y ramas principales. La enfermedad se inicia habitualmente antes de los 30 años.
- **Arteritis de células gigantes o arteritis de la temporal:** Afecta predominantemente la aorta y ramas principales, con preferencia por ramas de la carótida. El inicio de la enfermedad es más tardío, con un incremento de la incidencia a partir de la séptima década de la vida.

VASCULITIS DE MEDIANO VASO

Poliarteritis nodosa (PAN):

- Es una vasculitis necrotizante que compromete arterias de mediano y pequeño calibre, siendo típica la formación de microaneurismas en los vasos afectados. Es más frecuente en varones con un pico de incidencia en la sexta década de la vida [2].
- La mayor parte de los casos son idiopáticos, aunque se ha asociado a infecciones por VHB, VHC y algún tipo de desorden linfoproliferativo como la tricoleucemia [3].
- Dentro de las manifestaciones clínicas destacan síntomas generales (astenia, fiebre, pérdida de peso...) junto con afectación sistémica [4]:
 1. Cutánea: son frecuentes los nódulos cutáneos, la púrpura palpable, las úlceras y la livedo reticularis.
 2. Neurológica: la mononeuritis múltiple con afectación sensitivo-motora es uno de los ha-

Enfermedades Sistémicas y Riñón

TABLA 1. Clasificación de las vasculitis (Conferencia de Consenso de Chapel Hill de 2012)

Vasculitis de gran vaso
Arteritis de Takayasu Arteritis de células gigantes
Vasculitis de mediano vaso
Poliarteritis nodosa Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeño vaso
Vasculitis asociada a ANCA <ul style="list-style-type: none"> • Poliangeitis microscópica • Granulomatosis con poliangeitis (enfermedad de Wegener) • Granulomatosis eosinofílica con poliangeitis (Churg-Strauss)
Vasculitis mediada por complejos inmunes <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad por anticuerpos anti membrana basal glomerular (Goodpasture) • Vasculitis IgA (Púrpura de Schönlein-Henoch) • Vasculitis anti C1q • Vasculitis crioglobulinémica
Vasculitis sin tamaño de vaso predominante
Síndrome de Behçet Síndrome de Cogan
Vasculitis de un solo órgano
Vasculitis primaria del sistema nervioso central Aortitis aislada Arteritis cutánea Angiitis leucocitoclástica cutánea Otras
Vasculitis asociadas con enfermedades sistémicas
Vasculitis asociada a lupus Vasculitis asociada a Artritis Reumatoide Otras
Vasculitis asociadas con una etiología probable
Vasculitis crioglobulinémica asociada con VHC
Vasculitis asociada con VHB
Aortitis asociada con sífilis
Vasculitis asociada a fármacos
Vasculitis asociada a neoplasias
Otras

llazgos más característicos de la PAN, siendo menos frecuentes las lesiones del SNC.

3. **Gastrointestinal:** la clínica digestiva es frecuente, desde episodios autolimitados de dolor abdominal hasta cuadros de hemorragia digestiva o perforación intestinal.
4. **Renal:** se evidencia afectación clínica en más de la mitad de los pacientes. La enfermedad vasculorrenal constituye la entidad más frecuente, con un espectro que abarca desde cuadros de hipertensión vasculorrenal hasta nefropatía isquémica. También se han descrito infartos renales o hematomas perirrenales por rotura de microaneurismas arteriales. La afectación glomerular es excepcional en este

tipo de vasculitis.

5. **Muscular:** la debilidad muscular y las mialgias son comunes en la PAN.
 - El diagnóstico de sospecha se basará en los datos clínicos mencionados. No existen test de laboratorios diagnósticos, siendo negativos los anticuerpos frente al citoplasma de neutrófilos (ANCA) [3][4]. Precisamente este dato junto con la ausencia de afectación glomerular y pulmonar son elementos que permiten diferenciar la PAN de las vasculitis de pequeño vaso. El diagnóstico debería ser confirmado mediante biopsia de un órgano afectado, siendo la arteriografía renal o mesentérica una alternativa al evidenciarse múltiples aneurismas

e irregulares estenosis en los vasos afectados. De hecho, ante la sospecha de PAN no debe llevarse a cabo una biopsia renal hasta no haberse demostrado la ausencia de aneurismas mediante técnicas de imagen, dado el elevado riesgo de sangrado en esta población.

- En lo referente al tratamiento, se debe tener en cuenta la severidad de la enfermedad, los órganos afectados y la existencia o no de enfermedades asociadas con la PAN, especialmente hepatitis virales, cuyo tratamiento es prioritario en esta población [5]. Todo ello dificulta la existencia de datos clínicos homogéneos en la literatura. Atendiendo a la severidad podemos diferenciar:

1. **Afectación leve:** prednisona a dosis iniciales de 1 mg/kg/día durante 4 semanas, seguido de pauta descendente según respuesta. En casos refractarios al tratamiento se puede añadir azatioprina (AZA), metotrexate o micofenolato mofetil (MMF).

2. **Afectación moderada-severa:** glucocorticoides (orales o intravenosos, dependiendo de la severidad y riesgo vital) asociados con ciclofosfamida (CFA) oral o intravenosa. En la fase de mantenimiento se sustituiría la CFA por AZA, metotrexate o MMF. Recientemente se han descrito tratamientos alternativos con terapias biológicas como rituximab (RTX), anti-TNF alfa o bloqueo de IL-6 con tozilizumab como opción terapéutica en pacientes con PAN refractaria [6].

- El control tensional resulta prioritario, siendo los bloqueantes del sistema renina-angiotensina los fármacos de elección, debiendo realizarse estrecho control de la función renal ante la posible existencia de estenosis a nivel de las arterias renales.

- **Enfermedad de Kawasaki:** Esta es una vasculitis, descrita predominantemente en niños, que implica arterias medianas y pequeñas. Se acompaña de afectación ganglionar y mucocutánea, pudiendo verse asimismo lesionadas las arterias coronarias. Se han descrito muy pocos casos en adultos, siendo la afectación renal excepcional [7].

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO

Estas vasculitis son las que más frecuentemente pueden ocasionar afectación renal y se discutirán de forma independiente en un apartado independiente. Dentro de estas se pueden diferenciar las siguientes entidades [1]:

- Vasculitis asociada a ANCA (VAA)
- Vasculitis de pequeño vaso mediada por complejos inmunes

VASCULITIS SIN TAMAÑO DE VASO PREDOMINANTE

Se engloban aquí un grupo de vasculitis donde no existe un único y predominante tamaño de vaso afectado. Dentro de estas se incluyen el síndrome de Behçet o el síndrome de Cogan, no siendo frecuente la lesión renal.

VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO

Se han descrito vasculitis con afectación de un solo órgano, independientemente del tamaño del vaso lesionado, destacando entre estas la denominada vasculitis primaria del sistema nervioso central.

VASCULITIS ASOCIADAS CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Pacientes con criterios de lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide y otras enfermedades reumáticas pueden presentar vasculitis, siendo lo más frecuente la afectación de arterias musculares pequeñas, arteriolas y vénulas.

VASCULITIS ASOCIADA CON UNA ETIOLOGÍA PROBABLE

Algunas vasculitis se relacionan con etiologías específicas, tales como fármacos, procesos infecciosos, hematológicos o neoplásicos.

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO

Este tipo de vasculitis son las que más frecuentemente producen afectación renal. Se deben diferenciar las vasculitis asociadas a ANCA (VAA) y las mediadas por complejos inmunes.

Antes de analizar detenidamente las vasculitis de pequeño vaso repasaremos brevemente el espectro clínico de los ANCA, elemento fundamental en este tipo de vasculitis.

ESPECTRO CLÍNICO DE LOS ANCA

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra antígenos del citoplasma de neutrófilos, encontrándose implicados directamente en la patogenia de un amplio grupo de vasculitis de pequeño vaso. Estos anticuerpos pueden detectarse en suero mediante 2 técnicas complementarias:

- **Inmunofluorescencia indirecta:** discrimina el patrón perinuclear (p-ANCA) del citoplasmático (c-ANCA).
- **ELISA:** detecta los anticuerpos dirigidos frente a mieloperoxidasa (MPO) de los dirigidos frente a la proteinasa 3 (PR3).

La mayoría de los p-ANCA son anti-MPO y la mayoría de los c-ANCA son anti-PR3. Se debe recordar que estos anticuerpos no son exclusivos de las vasculitis de pequeño vaso y pueden aparecer en otras entidades (lupus, artritis reumatoide, endocarditis, infección VIH, colangitis esclerosante primaria...). Recientemente, se han descrito VAA en el contexto de infecciones por SARS-CoV-2 o tras la administración de sus vacunas de mRNA [8]. Sin embargo, el grado de causalidad entre el virus o su inmunización y las vasculitis es desconocido [9].

A continuación, estudiaremos los 2 tipos de vasculitis de pequeño vaso: vasculitis asociada a ANCA y las mediadas por complejos inmunes.

VASCULITIS ASOCIADA A ANCA (VAA)

Generalidades:

Las VAA producen una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria sin evidencia de depósitos de inmunoglobulinas en el glomérulo (pauci-inmunes), siendo característica la positividad para ANCA en suero.

Aunque no existe un cuadro clínico típico, la presentación más frecuente incluye síntomas generales, artralgias, síntomas respiratorios y alteraciones urinarias con insuficiencia renal. Habitualmente estos síntomas se desarrollan lentamente en un periodo de semanas, aunque existen casos de instauración más rápida.

La afectación renal se manifiesta de forma variable, desde cuadros de hematuria asintomática hasta el desarrollo de un síndrome nefrítico con insuficiencia renal rápidamente progresiva oligoanúrica con hipertensión arterial, edemas, microhematuria

y un grado variable de proteinuria, habitualmente subnefrótica.

Dentro de las manifestaciones extrarrenales, los síntomas generales son los más frecuentes, incluyendo astenia, fiebre, anorexia y pérdida de peso. La sintomatología respiratoria puede englobar tanto la vía superior como la inferior. La afectación pulmonar es frecuente, desde cuadros de tos leve hasta severas hemorragias alveolares con compromiso vital, ocasionando un síndrome renopulmonar hasta en el 10 % de los pacientes [10].

Otras manifestaciones que deben tenerse en cuenta son lesiones cutáneas (púrpura, livedo reticulares o nódulos), articulares, neurológicas (mononeuritis múltiple, neuropatía sensorial, oftalmoplejia...), digestivas, cardíacas (pericarditis, miocarditis...) y realmente a nivel de cualquier órgano de la economía.

En la actualidad existe un test rápido de vasculitis que puede permitir un diagnóstico precoz en un plazo menor de 24 horas. Teniendo en cuenta que el valor predictivo positivo de los ANCA para el diagnóstico de vasculitis, en presencia de un cuadro clínico compatible, alcanza el 99 % [11], su positividad debe de indicar un tratamiento precoz. No obstante, existe un 10 % aproximadamente de pacientes con hallazgos clínicos e histológicos de VAA que presentan ANCA persistentemente negativos ("vasculitis ANCA negativo"), debiendo tratarse como las formas con positividad para estos.

La biopsia renal aporta el diagnóstico de certeza. Sin embargo, la realización de este procedimiento no debe retrasar el inicio del tratamiento si existe una alta sospecha basada en la clínica y la positividad de los ANCA, tal y como se mencionó anteriormente.

Se han descrito diferentes variantes histológicas de acuerdo con los hallazgos de la microscopía óptica que contribuye a la predicción del pronóstico renal [12]. La clasificación identifica 4 categorías de lesión glomerular:

- **Focal:** por lo menos del 50 % de los glomérulos son normales.
- **Crescéntica:** por lo menos 50 % de los glomérulos tienen semilunas celulares o fibróticas.
- **Esclerótica:** por lo menos 50 % de los glomérulos están globalmente esclerosados.
- **Mixta:** si no puede ser englobado en ninguna de las categorías anteriores.

Dentro de las VAA se han descrito 3 entidades que presentan diferencias clínicas e histológicas [1]:

- Poliangeítis microscópica
- Granulomatosis con poliangeítis (Wegener)
- Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)

Asimismo, debe considerarse la vasculitis limitada al riñón que, como su nombre indica, únicamente presenta afectación renal indistinguible de la producida por la poliangeítis microscópica o la granulomatosis con poliangeítis.

Poliangeítis microscópica (PAM)

Es una vasculitis necrotizante que afecta primariamente a capilares, vénulas o arteriolas. También pueden afectarse arterias de pequeño y mediano tamaño. Es más frecuentes en personas ancianas, aunque se han descrito en todas las edades, estando igualmente afectados ambos sexos. La afectación renal es muy frecuente (80 – 90 %). Los ANCA suelen ser p-ANCA (anti-MPO), encontrándose presentes en más del 90 % de los casos.

Granulomatosis con poliangeítis (enfermedad de Wegener) (GPA)

Es una vasculitis que típicamente produce inflamación granulomatosa del tracto respiratorio superior e inferior, así como una afectación glomerular necrotizante pauci-inmune. Las manifestaciones clínicas son semejantes a las de la PAM, siendo más frecuente la sintomatología de oído, nariz y garganta en los pacientes con GPA que en la PAM (90 % vs 35 %). Sinusitis, otitis media, rinorrea o pérdida de audición son algunos de los síntomas descritos en estos pacientes. Cuadros más severos como la destrucción del cartílago o del hueso, produciendo deformidades como la “nariz en silla de montar”, son más típicas de los pacientes con GPA. A nivel pulmonar se puede evidenciar tos, disnea o hemoptisis. Los hallazgos radiológicos son variables, siendo característicos los infiltrados cavitados bilaterales.

Los ANCA suelen ser c-ANCA (anti-PR3), encontrándose presentes en más del 80 % de los casos.

Granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (Churg-Strauss)

Es una vasculitis necrotizante eosinofílica granulomatosa, asociada frecuentemente con rinitis alérgica, asma y eosinofilia en sangre periférica.

La afectación más frecuente es pulmonar, pudiendo aparecer tanto la rinitis alérgica como el asma años antes del diagnóstico de la vasculitis. Constituye la VAA con menor incidencia de afectación renal (20-40 %). A diferencia de la PAM y de la GPA aparece en edades más tempranas, entre la 4ª y la 5ª década de la vida.

Los ANCA se encuentran presentes en un 30-50 % de los casos, habitualmente son estos los pacientes con afectación glomerular y son típicamente anti-MPO [13].

TRATAMIENTO DE LAS VAA

El tratamiento debe instaurarse con la mayor precocidad posible para reducir la mortalidad y evitar lesiones irreversibles. El tratamiento se divide en una fase de inducción (3 – 6 meses) dirigida a inducir la remisión y una fase de mantenimiento, dirigida a consolidar la remisión y evitar las recaídas.

Antes de revisar los diferentes tratamientos indicados en las VAA, debemos considerar una serie de definiciones, recomendadas por la EULAR y la ERA-EDTA, para valorar la respuesta al tratamiento [14]:

- **Enfermedad activa:** existencia de signos o síntomas atribuibles a la enfermedad activa en cualquier órgano. Para valorar la actividad de la enfermedad existen diferentes métodos como el Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) que ha sido aplicado a pacientes tanto con PAM como GPA.
- **Remisión de la enfermedad:** ausencia de manifestaciones de vasculitis, incluyendo la actividad de la glomerulonefritis.
- **Recaída o brote:** actividad incrementada de la enfermedad después de un período de remisión completa o parcial. Cuando pone en peligro la vida del paciente se define como recaída o brote grave.
- **Enfermedad refractaria o resistente:** persistencia o aparición de manifestaciones sistémicas de vasculitis, mientras se está recibiendo tratamiento inmunosupresor equivalente a la terapia inmunosupresora inicial. Se trata de una enfermedad progresiva que no responde a la terapia inmunosupresora convencional.

Consideraciones generales del tratamiento de las VAA

Se recomienda realizar profilaxis contra infecciones oportunistas con trimetoprim-sulfametoxazol (160 mg/800 mg tres veces por semana) en todos los pacientes que están recibiendo terapia inmunosupresora. Este fármaco ha demostrado reducir la tasa de infecciones, no quedando claramente establecido su papel en la reducción de la tasa de recaídas [15]. Asimismo, se deberán seguir los protocolos de cada centro para prevención de infecciones.

Debe señalarse que los títulos de ANCA no deben condicionar el tratamiento [16].

A continuación, revisaremos las 2 fases de tratamiento de las VAA.

Tratamiento de inducción

Se realizará doble terapia inmunosupresora con glucocorticoides asociados con ciclofosfamida (CFA) o con rituximab (RTX) [14][16]. Durante años se ha considerado la CFA como tratamiento de primera línea, siendo el RTX su alternativa, sin embargo, recientes estudios han mostrado una eficacia comparable con un perfil diferente pero no superior de efectos adversos [17].

Glucocorticoides: Los corticoides se administrarán inicialmente en bolos intravenosos (250-1000 mg/día de metil-prednisolona durante 3 días) seguidos de prednisona oral (1 mg/kg/día, hasta un máximo de 80 mg/día), recomendándose una disminución progresiva con dosis reducidas de corticoides, siempre ajustadas a la respuesta clínica [16].

Ciclofosfamida: La CFA se utiliza en el tratamiento de las vasculitis desde hace décadas, con elevada tasa de remisiones, aunque significativos efectos adversos (cistitis hemorrágica, infertilidad, riesgo de infecciones...). La CFA se puede administrar tanto por vía oral como en pulsos intravenosos, los cuales han demostrado similar eficacia, menor dosis acumulada y menos efectos secundarios [18].

Las dosis de CFA oral recomendadas son 1,5-2 mg/kg/día, ajustada a la función renal y series hematológicas, y para la CFA intravenosa se recomiendan bolos mensuales de 0,5-1 gramo/m² de superficie corporal.

Debe mencionarse que la resistencia al tratamiento con CFA es infrecuente lo que obliga a replan-

tearse el diagnóstico.

Rituximab: Fundamentalmente son 2 los estudios randomizados (RAVE y RITUXVAS) que han demostrado que la terapia con RTX, asociada con glucocorticoides, es tan eficaz como el tratamiento con CFA [19][20]. RTX se administra por vía intravenosa, a dosis de 375 mg/m² x 4 semanas o dos dosis de 1000 mg separadas 15 días.

Papel de la plasmaféresis: Existe acuerdo en la asociación de plasmaféresis al tratamiento en los pacientes con presencia concomitante de anticuerpos anti-MBG, recomendándose igualmente en los pacientes con hemorragia alveolar, existiendo más dudas sobre su papel en los casos de rápido deterioro de la función renal, reservándose a los pacientes con datos de inflamación activa en la biopsia sin esclerosis [14][16][21].

Se recomienda la realización de 6 – 10 sesiones de plasmaféresis en las primeras 2 semanas tras el diagnóstico, con un volumen de reemplazamiento plasmático mínimo de 60 mL/Kg con plasma fresco congelado en casos de hemorragia alveolar y soluciones de albúmina en el resto de las situaciones clínicas.

Finalmente, en pacientes que, tras 3 meses de tratamiento de inducción, permanecen dependientes de terapia de depuración extrarrenal y no tengan manifestaciones extrarrenales, se recomienda suspender el tratamiento. En estos casos se debe valorar la realización de biopsia o rebiopsia renal previa a la suspensión de la inmunosupresión.

Terapias alternativas:

Se han utilizado tratamientos con glucocorticoides en combinación con CFA y RTX, siendo sus resultados controvertidos. Otra alternativa ha sido la utilización de avacopan (inhibidor del receptor de C5a) como adyuvante de la terapia de inducción para disminuir la dosis de esteroides, siendo escasa la experiencia hasta la actualidad [22].

Tratamiento de mantenimiento

Una vez conseguida la remisión completa se iniciará el tratamiento de mantenimiento dirigido a evitar recaídas, debiendo mantenerse un tiempo entre 12 – 24 meses. La dosis de glucocorticoides se disminuirá de forma progresiva, para disminuir su toxicidad. Los fármacos más utilizados en esta fase

son: RTX, AZA, RTX, metotrexate y micofenolato mofetil [16][17].

Clásicamente se ha considerado la AZA (1,5-2 mg/kg/día) como el tratamiento oral de mantenimiento de primera línea [23]. Más recientemente, RTX ha pasado a ocupar este lugar en base a los datos procedentes del estudio MAINRITSAN, tanto a corto como a largo plazo [24]. En este estudio, se administraron dos dosis de 500 mg de RTX separadas 2 semanas al inicio del tratamiento de mantenimiento y posteriormente los meses 6, 12 y 18. Sin embargo, una gran variedad de regímenes terapéuticos con RTX se han descrito no estando clara cuál es la mejor opción.

Metotrexate, ajustado a función renal, sería otra opción terapéutica, siendo su principal limitación que no debería ser utilizado en pacientes con FG menor de 60 ml/min, lo que condiciona considerablemente su uso [23].

Finalmente, MMF (1 gramo/12 horas por vía oral, con ajuste de niveles séricos) podría ser otra alternativa en pacientes con contraindicación o intolerancia a los tratamientos anteriormente mencionados [25].

La duración del tratamiento de mantenimiento debe individualizarse en función de las condiciones clínicas de cada paciente. En aquellos que hayan sido incluidos en programa de diálisis, sin manifestaciones extrarrenales, no se recomienda tratamiento de mantenimiento.

TRATAMIENTO DE LAS RECAÍDAS

En general, ante una recaída grave el manejo terapéutico debe de ser igual al manejo terapéutico de inducción inicial. En el estudio RAVE, RTX ha demostrado ser superior a CFA induciendo la remisión en pacientes con recaídas [20].

Si la recaída se produce durante la fase de mantenimiento se recomienda cambiar el fármaco que el paciente estaba recibiendo en ese momento.

TRATAMIENTO DE LOS CASOS REFRACTARIOS

En estos casos se recomienda modificar el tratamiento inicial. En pacientes en los que no se alcanza la remisión, se puede considerar la plasmaféresis y asociar terapia con inmunoglobulina intravenosa [16].

VASCULITIS DE PEQUEÑO VASO MEDIADA POR COMPLEJOS INMUNES

Estas vasculitis presentan depósitos de inmunoglobulinas y/o complemento en las paredes de los vasos, principalmente de pequeño tamaño. Podemos diferenciar las siguientes entidades [1]:

- Enfermedad por anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG)
- Vasculitis IgA (Púrpura de Schönlein – Henoch)
- Vasculitis anti C1q
- Vasculitis crioglobulinémica

ENFERMEDAD POR ANTICUERPOS ANTI-MBG (ENFERMEDAD DE GOODPASTURE)

Generalidades:

Es una vasculitis de pequeño vaso determinada por anticuerpos circulantes dirigidos contra un antígeno intrínseco de la MBG, principalmente la cadena alfa-3 del colágeno tipo IV y menos frecuentemente contra las cadenas alfa-4 y alfa-5 [26]. La afectación renal determina una glomerulonefritis rápidamente progresiva con necrosis y proliferación extracapilar [27]. Se utilizan frecuentemente de forma indistinta los términos síndrome y enfermedad de Goodpasture. Sin embargo, de forma general se habla de síndrome de Goodpasture a la asociación de glomerulonefritis y hemorragia alveolar, independientemente de la patogenia, reservándose el término enfermedad de Goodpasture cuando ello se debe a anticuerpos anti-MBG.

La mayoría de los casos son idiopáticos, aunque se ha relacionado con algunos factores como el tabaco, infecciones respiratorias o inhalación de coque o hidrocarburos [27].

Clínica y diagnóstico:

La presentación clínica es semejante a otros tipos de glomerulonefritis rápidamente progresiva, encontrándose hemorragia pulmonar en 40 – 60 % de los pacientes, debido a la expresión de cadenas alfa-3 de colágeno tipo IV en los alveolos [26]. Los síntomas generales, propios de otras vasculitis, no son frecuentes en la enfermedad por anticuerpos anti-MBG, salvo en aquellos pacientes que presentan asimismo ANCA positivos. En personas jóvenes se

suele presentar como enfermedad de Goodpasture, mientras que en pacientes mayores es más frecuente la afectación glomerular aislada [28].

El diagnóstico de enfermedad de Goodpasture se realiza ante este cuadro clínico con la presencia de anticuerpos anti-MBG, confirmándose mediante biopsia renal que demostrará una glomerulonefritis proliferativa extracapilar con un depósito lineal característico de IgG a lo largo de la MBG y ocasionalmente en la membrana de túbulos distales [27]. Este patrón de inmunofluorescencia es también observado en la nefropatía diabética y en la glomerulonefritis fibrilar.

Tratamiento:

El tratamiento debe instaurarse de forma precoz, ante la sospecha clínica en presencia de anticuerpos anti-MBG y sin esperar la confirmación histológica, especialmente en cuadros con hemorragia alveolar [27,28]. El tratamiento de elección es la plasmaféresis, para eliminar los anticuerpos circulantes y mediadores inflamatorios, que se realizará con plasma fresco congelado en casos de hemorragia alveolar [29].

Junto con la plasmaféresis se iniciará inmunosupresión con corticosteroides (bolos de metil-prednisolona seguidos de prednisona oral a dosis de 1 mg/kg/día) y CFA oral (2 mg/kg/día, ajustada a función renal) para minimizar la formación de nuevos anticuerpos.

Existen escasos datos referentes al tratamiento de casos de enfermedad de Goodpasture refractaria, utilizándose en algunos casos MMF o RTX, sin que la evidencia existente hasta el momento permita hacer recomendaciones sobre estos fármacos [29].

La duración del tratamiento vendrá determinada por la clínica y negativización de los anticuerpos anti-MBG que se monitorizarán periódicamente.

Pronóstico:

El pronóstico sin tratamiento es muy malo, con rápida progresión de la patología renal y elevada mortalidad [30][31]. La respuesta al tratamiento depende del grado de insuficiencia renal al diagnóstico, siendo fundamental el inicio precoz del mismo. Las recidivas son infrecuentes, siendo más comunes en pacientes con ANCA positivos y fumadores.

VASCULITIS IgA (PÚRPURA DE SCHÖNLEIN – HENOCHE)

Generalidades:

Se caracteriza por el depósito de complejos inmunes que contienen IgA. Es la vasculitis sistémica más frecuente en la población infantil (3 – 15 años), aunque también afecta a adultos, en los que tiene peor pronóstico, con predominio en el sexo masculino [32]. Los cuadros de vasculitis IgA raramente ocurren durante los meses de verano y es que la mitad de estos episodios están precedidos de infecciones respiratorias del tracto superior, más frecuentes durante el resto del año [33].

Clínica y diagnóstico:

La tetrada característica incluye las siguientes manifestaciones clínicas [33][34]:

- Púrpura palpable no trombocitopénica de predominio en extremidades inferiores que se corresponde con una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA en la inmunofluorescencia.
- Artralgias o artritis transitoria o migratoria y no deformante.
- Manifestaciones digestivas (dolor abdominal cólico, diarrea y sangrado gastrointestinal).
- Afectación renal (20 – 55 %): la hematuria microscópica es la manifestación más frecuente, pudiendo acompañarse de proteinuria en grado variable. Puede desarrollarse insuficiencia renal progresiva en 10 – 15 % de los casos, especialmente en adultos. El patrón histológico más frecuente es el de una glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos de IgA, superponible al de la nefropatía mesangial IgA.

Tratamiento:

La mayor parte de los episodios se resuelven de forma espontánea con evolución benigna. En lo referente a la afectación renal las recomendaciones son las mismas que para el manejo de la nefropatía IgA [35]. En los casos más severos (proteinuria > 1 gramo/día, síndrome nefrótico, insuficiencia renal o proliferación extracapilar en la biopsia renal) se recomienda tratamiento con esteroides. En los pacientes que respondan al tratamiento se reducirán de forma progresiva. En aquellos en los que no se obtenga respuesta se valorará tratamiento inmuno-

supresor con CFA o MMF, siendo muy limitada la experiencia con cada terapia [36]. Por último, hay que mencionar que existen escasos estudios con RTX en adultos diagnosticados de vasculitis IgA, siendo los resultados satisfactorios hasta el momento [37].

VASCULITIS ANTI-C1q

Es una infrecuente vasculitis asociada con urticaria e hipocomplementemia. Se pueden observar manifestaciones articulares, pulmonares, oculares y renales [38].

La afectación renal se caracteriza por hematuria y un grado variable de proteinuria e insuficiencia renal, habiéndose descrito muy diferentes patrones histológicos (glomerulonefritis proliferativa, vasculitis necrotizante, proliferación extracapilar, glomerulonefritis membranoproliferativa e incluso nefritis tubulointersticial).

La presencia de anticuerpos anti-C1q es uno de los hallazgos más característicos.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA O CRIOGLOBULINEMIA

Generalidades:

Se caracteriza por el depósito de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas y componentes del sistema del complemento que precipitan en frío. El síndrome inflamatorio clínico determinado por estas se conoce como crioglobulinemia. Habitualmente se producen manifestaciones cutáneas, articulares, neurológicas y renales.

Clásicamente se diferencian 3 tipos, de acuerdo con su tipo inmunológico (clasificación de Brouet) [39]:

- Tipo I (5-25 %): crioglobulinas monoclonales IgM o IgG
- Tipo II (40-60 %): crioglobulinas mixtas con componente monoclonal (generalmente IgM) y un componente policlonal (generalmente IgG)
- Tipo III (40-50 %): crioglobulinas policlonales

La crioglobulinemia tipo I es la que con mayor frecuencia se encuentra en desórdenes linfoproliferativos, tales como la macroglobulinemia de Waldstrom y el mieloma múltiple. Los tipos mixtos (II y III) se encuentran en pacien-

tes con infecciones persistentes, especialmente por el virus de la hepatitis C (VHC) y menos frecuentemente por el VHB, Epstein-Barr o virus de inmunodeficiencia humano (VIH), así como enfermedades autoinmunes.

Clínica:

Los pacientes con crioglobulinemia tipo I se encuentran frecuentemente asintomáticos. Pueden presentar sintomatología relacionada con fenómenos de hiperviscosidad dando lugar a cuadros isquémicos y/o trombóticos.

Por su parte, las crioglobulinemias mixtas presentan habitualmente manifestaciones clínicas más floridas a las que se puede añadir las producidas por la enfermedad de base.

La clásica “triada de Meltzer” de púrpura, artralgias y debilidad es evidenciada únicamente en 25-30 % de los pacientes. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son [40]:

- Síntomas generales: fundamentalmente astenia y debilidad.
- Lesiones cutáneas: están presentes en casi todos los pacientes y frecuentemente son las manifestaciones más precoces. El estudio histológico revela una vasculitis leucocitoclástica. Las lesiones más características son la púrpura palpable, lesiones isquémicas, úlceras y fenómeno de Raynaud.
- Musculoesqueléticas: las artralgias y mialgias son frecuentes, no siendo común la artritis.
- La neuropatía periférica se ha descrito hasta en el 80 % de pacientes con crioglobulinemias mixtas, siendo más infrecuente en el tipo I.
- La afectación renal se ha descrito en un 20 – 60 % de los pacientes. La presentación clínica es variable, siendo la hematuria microscópica con proteinuria variable las manifestaciones más frecuentes. Debe señalarse que un elevado porcentaje de pacientes presenta también HTA. El patrón histológico más frecuente se corresponde con una glomerulonefritis membranoproliferativa con los siguientes datos específicos de crioglobulinemia [41]:
 1. Trombos intraluminales compuestos por crioglobulinas en la microscopía óptica.
 2. Depósitos difusos de IgM en asas capilares evidenciados en la inmunofluorescencia.
 3. Depósitos subendoteliales con un patrón de “huella dactilar” en la microscopía electróni-

ca.

- Respiratorias: habitualmente la afectación pulmonar es subclínica, pero se han descrito casos severos incluso con hemorragia alveolar.
- Otras manifestaciones más infrecuentes pero severas son la vasculitis del SNC, hemorragia gastrointestinal o la afectación cardiaca.

Los hallazgos de laboratorio más característicos son, además de la presencia de crioglobulinas, positividad del factor reumatoide e hipocomplementemia, típicamente con niveles bajos de C4.

Tratamiento:

Tenemos que diferenciar el tratamiento de la enfermedad de base del propio tratamiento de la crioglobulinemia, debiendo el primero preceder al segundo. Así, por ejemplo, los pacientes con VHC deben recibir tratamiento con antivirales de acción directa de acuerdo con las indicaciones y esquemas terapéuticos establecidos por cada centro.

Tratamiento de la crioglobulinemia

Indicaciones:

- Glomerulonefritis con insuficiencia renal progresiva y/o síndrome nefrótico resistente a tratamiento estándar.
- Lesiones isquémicas digitales
- Afectación visceral severa (gastrointestinal, neurológica, pulmonar, cardiaca...)

Inmunosupresores:

En la actualidad se considera que RTX es el fármaco de elección por su perfil de seguridad, especialmente en los pacientes con crioglobulinemia mixta asociada a VHC, aunque debe tenerse presente que ningún estudio ha demostrado superioridad sobre CFA [42][43]. Debe tenerse especial precaución o evitarse en pacientes con infección activa o pasada por VHB.

Respecto a los esteroides su uso es controvertido, al existir un riesgo incrementado de replicación viral, especialmente por VHB. En situaciones de compromiso vital se recomienda iniciar bolos de metil-prednisolona junto con el tratamiento inmunosupresor. Se debe realizar una rápida reducción de la dosis.

La CFA por vía oral (2 mg/kg/día, ajustada a función renal) debe reservarse para situaciones de

“riesgo vital” en las que no se pueda o deba utilizar RTX, o cuando no exista respuesta a este tratamiento. La CFA se asocia a un riesgo incrementado de replicación viral [42]. Por último, se ha utilizado MMF o AZA como alternativa a la CFA, siendo escasa la experiencia clínica [44].

Plasmaféresis:

Presenta las siguientes indicaciones, siempre junto con tratamiento inmunosupresor [42]:

- Síndrome de hiperviscosidad
- Afectación visceral severa:
 - Hemorragia alveolar
 - Sistema nervioso central
 - Gastrointestinal
 - Glomerulonefritis rápidamente progresiva
- Vasculitis cutánea severa refractaria

Se puede utilizar albúmina para el recambio plasmático, recomendándose calentar antes del tratamiento para evitar la precipitación de crioglobulinas. El número de sesiones se debe individualizar atendiendo a la evolución clínica.

Por último, se debe mencionar que la monitorización de la respuesta al tratamiento debe ser clínica. La monitorización del crioglobulinas (criocrito) no ha demostrado clara utilidad.

Pronóstico:

Dependerá de la enfermedad de base, de los órganos afectados y de la severidad de las manifestaciones clínicas, asociándose a mal pronóstico la existencia de hemorragia pulmonar, vasculitis intestinal y afectación del SNC [45].

En la (Tabla 2) se resume la dosificación de los tratamientos recomendados en las vasculitis con afectación renal.

ESCLEROSIS SISTÉMICA

GENERALIDADES

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune producida por una alteración generalizada del tejido conectivo que conduce a un depósito excesivo de proteínas de la matriz extracelular y una alteración de la microcirculación con oclusión de las luces vasculares, afectando de forma predominante a la piel, el aparato digestivo, el riñón, el pulmón y el corazón.

TABLA 2: Dosificación de los tratamientos recomendados en las vasculitis con afectación renal

Fármaco	Vía	Dosis recomendada
Corticosteroides	IV	Metilprednisolona 250-1000 mg/día durante 3 días
Corticosteroides	VO	Prednisona 1 mg/Kg/día durante 4 semanas hasta un máximo de 80 mg/día con pauta descendente posterior durante 3-6 meses
Ciclofosfamida	IV	0,5 - 0,75 g/m ² cada 3 – 4 semanas, ajustándose la dosis en función de la edad del paciente, función renal y series hematológicas.
		Como prevención de la cistitis hemorrágica, la ciclofosfamida se debe administrar con adecuada hidratación y con profilaxis con mercaptoetano sulfonato sódico (MESNA).
Ciclofosfamida	VO	1,5 - 2 mg/kg/día, ajustándose la dosis en función de la edad del paciente, función renal y series hematológicas.
Rituximab	IV	375 mg/m ² cada semana (4 dosis) ó 1000 mg cada 15 días (2 dosis)
Azatioprina	VO	1,5 – 2 mg/Kg/día
Metotrexate	VO	Inicialmente 0,3 mg/Kg/semana hasta un máximo de 15 mg. Se incrementará la dosis progresivamente hasta una dosis máxima de 25 mg/semana. La dosis se debe ajustar a la función renal, encontrándose contraindicado con FGe < 50 ml/min/1,73 m ² de superficie corporal.
Micofenolato mofetil	VO	500 – 1000 mg cada 12 horas, ajustado a niveles séricos

Es más frecuente en mujeres (relación de 3 a 1) y el inicio de la enfermedad puede darse a cualquier edad, con predominio en la quinta década de la vida. Los pacientes afroamericanos suelen presentar un debut más temprano de la enfermedad y fenotipos más graves de la misma (mayor frecuencia de fibrosis pulmonar y crisis renales esclerodérmicas) [46].

La etiología de la enfermedad es desconocida, aunque se sabe que hay una alteración a nivel endotelial, del tejido conectivo y de la inmunidad celular y humoral. Se produce una alteración en la producción de citoquinas, muchas liberadas por los linfocitos T, junto con una desregulación de los genes que sintetizan el colágeno lo que provoca un aumento del crecimiento y la diferenciación celular de los fibroblastos que sintetizan un exceso de componentes de la matriz extracelular. Además, hay una alteración en el equilibrio entre las sustancias vasodilatadoras (descenso de prostaciclina y óxido nítrico) y vasoconstrictoras (aumento de endotelina-1) con un predominio de la vasoconstricción vascular. El descenso del óxido nítrico además favorece el vasoespasmo, la agregación plaquetaria, la regulación de las moléculas de adhesión y aumenta el espesor de la pared vascular.

Se distinguen dos tipos de ES en función de la

localización de la afectación cutánea, una forma difusa (EScd) cuando hay afectación del tronco y/o de las regiones proximales de las extremidades y una forma limitada (EScl) cuando la afectación cutánea se limita a regiones distales de las extremidades [47]. También existen casos de ES y síndrome de solapamiento, presentando manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Vasculares:** el fenómeno de Raynaud aparece en el 90-95% de los casos y suele ser el síntoma inicial. Su localización más frecuente son los dedos de las manos, aunque también puede presentarse en otras localizaciones como pies, labios, orejas y lengua.
- **Cutáneas:** se presentan en el 95% de los pacientes con ES. Suele iniciarse con edema cutáneo que evoluciona a induración y atrofia, con aparición de esclerodactilia, úlceras cutáneas, calcinosis subcutánea y telangiectasias.
- **Osteomusculares:** la afectación articular aparece entre el 45-90% de los casos. Se caracteriza por rigidez matutina, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos, rodillas y

tobillos. Es muy característica la resorción de los penachos de las falanges distales (acroosteólisis) y la afectación muscular puede presentarse en forma de mialgias y debilidad de extremidades de predominio proximal.

- **Digestivas:** son las más frecuentes tras las cutáneas. El esófago es la porción más afectada (80-90% de los casos) produciéndose disfagia a sólidos y pirosis, si bien cualquier parte del tracto gastrointestinal puede verse afectada. Además, aparece disminución del peristaltismo gástrico, náuseas, vómitos, anorexia, sobrecrecimiento bacteriano que puede conllevar malabsorción, pseudoobstrucción intestinal y más raramente megacolon, neumatosis quística y vólvulos. La afectación hepática es poco frecuente.
- **Pulmonar (70%):** actualmente se considera la primera causa de muerte. Se distinguen dos formas de afectación, la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) que se presenta con mayor frecuencia en la EScd y la hipertensión pulmonar que con mayor frecuencia se presenta de forma aislada asociada a la EScl.
- **Cardíaca:** Las manifestaciones pueden ser primarias (arritmias, miocardiopatía, pericarditis) o secundarias a la afectación pulmonar.
- **Renales:** la afectación renal es un indicador de mal pronóstico. Su frecuencia se encuentra alrededor del 45%, silente en muchos casos. La proteinuria es el signo más frecuente, generalmente sin alcanzar rango nefrótico, además de microhematuria, hipertensión arterial y disminución del filtrado glomerular.

La afectación renal puede estar asociada a los propios fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad (AINES, diuréticos, ciclosporina, D-penicilamina), superposición con otras conectivopatías, hipovolemia, malabsorción y la propia hipertensión.

Se han descrito casos de glomerulonefritis pauci-inmune, que se manifiesta con una insuficiencia renal rápidamente progresiva con hematuria microscópica y p-ANCA posi-

vos. En estos casos el tratamiento requerirá el uso de terapia inmunosupresora al igual que en las vasculitis de pequeño vaso [48].

Una de las formas más graves de afectación renal es la crisis renal esclerodérmica (CRE).

CRISIS RENAL ESCLERODÉRMICA

La CRE es una complicación grave pero poco frecuente, que afecta entre un 5-10% de los pacientes con ES, principalmente en las formas de EScd. Suele aparecer en los primeros 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad.

La patogenia de la CRE es desconocida. La lesión inicial afecta al endotelio de los vasos interlobulares, de las arterias arcuatas y de los capilares glomerulares, produciéndose un engrosamiento y proliferación de la íntima en “capas de cebolla”, así como una agregación plaquetaria y una liberación de factores de crecimiento derivados de las plaquetas. Esto provoca una disminución de la perfusión renal que sumado a una vasoconstricción episódica condiciona una hiperplasia del aparato yuxtaglomerular y un aumento de la liberación de la renina [49].

Se consideran factores predictivos o de mayor riesgo de aparición de CRE:

- Forma difusa de la enfermedad.
- Rápida progresión de la afectación cutánea.
- Evolución de la enfermedad inferior a 4 años.
- Presencia de anticuerpos anti-ARN pol III.
- Anemia de reciente aparición.
- Afectación cardíaca en forma de derrame pericárdico o insuficiencia cardíaca congestiva.
- Toma de altas dosis de corticoides [50].

La forma de presentación más habitual es una hipertensión arterial maligna, anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o microhematuria. Paradójicamente los pacientes con crisis esclerodérmica normotensos (aproximadamente un 10% de los casos) presentan peor pronóstico renal y mayor mortalidad [51].

Estas CRE deben diferenciarse de otras formas de microangiopatía trombótica.

Los anticuerpos antinucleares son positivos en el 90% de los casos, especialmente los anticuerpos

anti-SCL70 (muy específicos de la enfermedad), anti-ARN polimerasa y antirribonucleoproteína (anti-RNP). Los anticuerpos anticentrómero, sin embargo, parecen ser protectores en las crisis esclerodérmicas renales.

En el síndrome CREST (asociación de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, esclerodactilia, afectación esofágica y teleangiectasias) los anticuerpos anticentrómero son bastante específicos y suele haber poca afectación renal.

La CRE ha sido durante años la primera causa del fallecimiento de los pacientes con ES. Es una de las complicaciones más graves de la enfermedad, aunque su pronóstico ha mejorado discretamente desde la introducción de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) [49].

El tratamiento fundamental de la CRE consiste en el control agresivo de la presión arterial con bloqueantes del sistema renina angiotensina, si es necesario en combinación con otros tipos de antihipertensivos, con objetivo de controlar las cifras de tensión arterial a niveles previos dentro de las primeras 72h, lo que ha mejorado la supervivencia. No se recomiendan los betabloqueantes por el efecto negativo sobre la circulación periférica. En aquellos pacientes con contraindicación para el empleo de IECAs es preferible optar por un antagonista del receptor de la angiotensina II (ARA-2), aunque se desconoce si son igual de efectivos que este grupo de fármacos.

En lo referente al pronóstico renal, debe mencionarse que un 20-50% de los pacientes con CRE progresan a enfermedad renal terminal con necesidad de diálisis, aunque en algunos casos la función renal puede mejorar al cabo de varios meses. Factores de mal pronóstico a este respecto son el presentar creatinina sérica >3 mg/dL al diagnóstico, el sexo masculino, un retraso en el diagnóstico y el inicio de tratamiento antihipertensivo agresivo, un inadecuado control tensional, la presencia de insuficiencia cardiaca congestiva concomitante, la CRE normotensiva o la presencia de ciertos hallazgos histopatológicos en biopsia renal (necrosis fibrinoide a nivel arteriolar, severidad de colapso isquémico glomerular o grados avanzados de atrofia tubular y fibrosis intersticial) [51].

A pesar de que la supervivencia ha mejorado con el uso de bloqueantes del sistema renina angiotensina, no se ha demostrado su papel en la prevención y los pacientes con esclerodermia tienen aún una

elevada mortalidad que se relaciona con una mayor afectación sistémica. El éxito del tratamiento se basa en la precocidad del mismo, debiendo señalarse que ningún nuevo enfoque terapéutico ha mostrado en los últimos años suficiente eficacia en el tratamiento de las CRE más allá de las medidas ya comentadas [49][52][53].

El tratamiento de las manifestaciones extrarrenales de la esclerodermia como la hipertensión pulmonar y el síndrome de Raynaud ha mejorado con el uso de fármacos con efecto vasodilatador como el bosentan (antagonista del receptor de la endotelina), inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los análogos de las prostaglandinas (epoprostenol, treprostinil, iloprost).

Para el tratamiento de la enfermedad intersticial pulmonar, la afectación activa cutánea y la miositis se utilizan inmunosupresores tales como ciclofosfamida, micofenolato, azatioprina, metotrexate y ocasionalmente anti-TNF-alfa [48][54].

ARTRITIS REUMATOIDE

GENERALIDADES

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta predominantemente a las articulaciones periféricas (preferentemente articulaciones de pequeño tamaño) de forma simétrica y que se caracteriza por una inflamación de la membrana sinovial que conduce a una destrucción del cartílago, erosiones óseas y deformidades articulares.

Aunque la membrana sinovial es el foco principal de lesión, también se producen cambios sistémicos que afectan al sistema inmune y afectación extraarticular consecuencia del proceso inflamatorio crónico.

La AR afecta al 0,5% de los adultos en nuestro país. Puede ocurrir a cualquier edad, aunque suele ser más frecuente entre la cuarta y la sexta década de la vida y con predominio del sexo femenino (3:1).

Su etiología es desconocida, aunque podría existir una predisposición genética con un modelo de herencia poligénico (incidencia aumentada entre familiares de primer grado, gemelos monocigóticos y elevada asociación con determinados HLA, siendo la relación con la región del HLA-DRB1 la más estudiada) sobre la que se añade la influencia

de factores ambientales (tóxicos, como el tabaco, y más frecuentemente infecciones) que actuarían como desencadenantes de la enfermedad.

MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Las manifestaciones extraarticulares aparecen en aproximadamente el 50% de los pacientes, siendo más frecuentes en aquellos con títulos elevados de factor reumatoide. Estas manifestaciones incluyen astenia, pérdida de peso, afectación cutánea (úlceras, nódulos subcutáneos y atrofia), ocular (escleritis, queratoconjuntivitis seca, cataratas), pleuropulmonar (enfermedad pulmonar intersticial, bronquiolitis obliterante, nódulos pulmonares e hipertensión pulmonar), cardíaca (miocarditis, pericarditis y aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular), hepática (aumento de enzimas hepáticas, asociación con colangitis biliar primaria), neurológica (por compresión de los nervios periféricos por la sinovitis o las deformidades articulares, siendo excepcional la afectación del SNC), ósea (osteoporosis), hematológica y renal.

La afectación renal es relativamente frecuente y clínicamente significativa porque empeora el curso y la mortalidad de la enfermedad primaria. Puede ser debida a la propia enfermedad o mucho más frecuentemente relacionada con su tratamiento, debido a la toxicidad de fármacos como los AINEs, sales de oro, penicilamina, ciclosporina o anti TNF-alfa.

El daño renal observado en pacientes con AR que se han sometido a biopsia renal incluye una amplia variedad de entidades y patrones histológicos con afectación tanto glomerular como tubulointersticial. Las más frecuentes son la nefropatía membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa (mediada por inmunocomplejos, habitualmente no asociada a un deterioro importante de la función renal), enfermedad de cambios mínimos, nefropatía IgA, nefropatía por analgésicos y nefritis intersticial [55][56]. Otra patología que debe tenerse en cuenta es la amiloidosis AA, con importante implicación pronóstica, cursando habitualmente con proteinuria, en ocasiones en rango nefrótico, e insuficiencia renal, tal y como se comentará en el capítulo correspondiente. Esta entidad afecta la supervivencia, aumenta la morbilidad y es la principal causa de enfermedad terminal renal en pacientes con AR y nefropatía. También ha sido descrita en pacientes con AR tratados con anti-TNF alfa lesiones glomerulares rela-

cionadas con este tratamiento [57].

Por último, mencionaremos la vasculitis reumatoide que suele manifestarse en fases de actividad de la enfermedad y suelen coexistir con datos de vasculitis a otros niveles. Los ANCA pueden ser positivos y se suele acompañar de hipocomplementemia. En estos casos las manifestaciones a nivel renal y el tratamiento son similares a los de las vasculitis de pequeño vaso [55].

TRATAMIENTO

En el tratamiento actual de la AR se incluyen analgésicos y AINEs cuya misión es disminuir la inflamación y el dolor, pero no alteran el curso de la enfermedad por lo que se usan siempre acompañando a otros fármacos. También se utilizan corticoides con un efecto antiinflamatorio acompañados de fármacos modificadores de la enfermedad (FAME) que se ha demostrado que frenan o retrasan la progresión de la enfermedad.

El tratamiento con estos fármacos debe iniciarse tan pronto se diagnostica la enfermedad. Entre estos podemos diferenciar los FAME tradicionales (metotrexate, leflunomida, sulfasalazina, hidroxiquina, sales de oro y D-penicilamina) y los biológicos (anti-TNF, rituximab, tocilizumab, abatacept...) [58]. El tratamiento inicial de 1ª línea recomendado consiste en el empleo de metotrexate y un ciclo corto de 3 meses de corticoides [58]. Inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina se reservan a pacientes que no responden al tratamiento o que presentan manifestaciones extraarticulares como el daño renal.

En el caso de los pacientes con afectación renal hay que evitar el uso de AINEs. Si la afectación renal es producida por la propia enfermedad se recomienda el tratamiento intensivo de la misma para minimizar el proceso inflamatorio y si el daño está en relación con el uso de fármacos intentar modificar el tratamiento y utilizar fármacos que produzcan la mínima toxicidad a nivel renal [59].

SÍNDROME DE SJÖGREN

GENERALIDADES

El síndrome de Sjögren (SS) es una enfermedad autoinmune crónica de progresión lenta y etiología desconocida [60]. Es posible que exista una susceptibilidad individual (debida a factores gené-

ticos, hormonales e inmunológicos) que junto con la interacción de factores externos (posiblemente infecciones virales) contribuyan a la aparición y el mantenimiento de la enfermedad [61].

En la mayoría de los casos, la enfermedad afecta a las glándulas exocrinas (manifestaciones glandulares) produciéndose una respuesta inflamatoria ante la infiltración linfoplasmocitaria, autoanticuerpos y mediadores de la inflamación.

El síntoma característico es la sequedad de mucosas, fundamentalmente oral (xerostomía) y ocular (xeroftalmia) pero puede haber manifestaciones extraglandulares afectando a diversos órganos (enfermedad pulmonar intersticial grave, vasculitis cutánea, neuropatía periférica, complicaciones hematológicas y afectación renal) [61].

Se considera primario si aparece de forma aislada, y secundario si se asocia a otra enfermedad autoinmune.

El SS afecta predominantemente a mujeres (9:1), entre los 40 y 60 años. La prevalencia varía entre el 0,5 y el 4% de la población adulta. La afectación renal es poco frecuente, en torno al 5% de los pacientes, aunque en algunas series se describen incidencias muy superiores.

Los pacientes con SS presentan un amplio espectro de marcadores analíticos, de los cuales los anticuerpos antinucleares (ANA) son los más frecuentemente detectados, anti-Ro / SS-A es el más específico y las crioglobulinas e hipocomplementemia son los principales marcadores pronósticos.

Los anticuerpos anti-Ro / SS-A y anti-La / SS-B también se asocian con la actividad sistémica global, especialmente anti-Ro / SS-A, cuya positividad en el momento del diagnóstico se correlaciona con mayor actividad a nivel articular, cutánea y renal [62].

AFECTACIÓN RENAL

Se encuentra en aproximadamente un 5% de los pacientes con SS primario [63]. La afectación renal es consecuencia de dos procesos fisiopatológicos distintos:

- Enfermedad epitelial con infiltración linfocítica predominantemente mononuclear que da lugar a nefritis tubulointersticial.
- Enfermedad no epitelial mediada por inmunocomplejos que da lugar a glomerulopatía [60].

La **nefritis tubulointersticial crónica** es la ma-

nifestación renal más frecuente, caracterizada en la histología por un infiltrado tubulointersticial de linfocitos (mayoritariamente CD4+, con menor presencia de CD8+) y células plasmáticas, a veces con formación de granulomas, y produciendo en fases avanzadas fibrosis y atrofia tubular. Se manifiesta con insuficiencia renal, leves alteraciones del sedimento y defectos en la función tubular (ATR tipo 1 hasta en el 25% de los pacientes junto con nefrolitiasis de fosfato cálcico, síndrome de Fanconi, diabetes insípida nefrogénica e hipopotasemia), pero puede llegar a evolucionar a enfermedad renal crónica terminal.

La **afectación glomerular** es rara y tiende a ser tardía en el curso de la enfermedad. Las entidades más comunes son la glomerulonefritis membranoproliferativa (frecuentemente asociada a crioglobulinemia) y la nefropatía membranosa, aunque también se han descrito casos de nefropatía de cambios mínimos, hialinosis focal y segmentaria, mesangial IgA, glomerulonefritis fibrilar y glomerulonefritis paucimunes ANCA positivas [63]. Están producidas por el depósito de complejos inmunes, que a menudo son crioglobulinas las cuales podrían jugar un papel patogénico en otras manifestaciones clínicas como la neuropatía periférica y la púrpura.

No existe un tratamiento específico claramente establecido en los pacientes con SS y afectación renal. En los casos descritos se emplean corticoides en monoterapia (inicialmente a dosis de 1mg/kg con máximo 60mg/día, con posterior descenso progresivo de la dosis) o en combinación con otro agente inmunosupresor que suele ser ciclofosfamida. Otros regímenes que incluyen azatioprina, micofenolato, ciclosporina o rituximab se pueden administrar de acuerdo con la clínica, las características histológicas, la gravedad de la enfermedad y las comorbilidades del paciente [60][63].

El tratamiento temprano de la enfermedad con terapia inmunosupresora parece mejorar o retrasar la progresión de la enfermedad renal [61].

SARCOIDOSIS

GENERALIDADES

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida que se caracteriza por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados. Más del 90 % de los pacientes

presentan afectación pulmonar, determinante en su mayor parte de la morbimortalidad de esta enfermedad.

Es habitualmente diagnosticada entre los 20 y los 60 años, en la mitad de los pacientes en fase asintomática, incidentalmente tras la realización de un estudio radiológico torácico. La presentación más característica asocia alguna de las siguientes alteraciones: adenopatías hiliares bilaterales, opacidades reticulares pulmonares y/o manifestaciones cutáneas, articulares u oculares [64].

MANIFESTACIONES RENALES

Hasta un 30 % de los pacientes diagnosticados de sarcoidosis presentan manifestaciones clínicas extrapulmonares. La incidencia y prevalencia de la afectación renal es desconocida, variando ampliamente según los estudios entre un 10 y un 50% de afectación [65].

Las principales manifestaciones renales relacionadas con la sarcoidosis son [66]:

- Hipercalcemia e hipercalciuria (nefrocalcinosis, nefrolitiasis)
- Nefritis túbulointersticial granulomatosa o no granulomatosa
- Afectación glomerular
- Uropatía obstructiva

Hipercalcemia e hipercalciuria:

Son las manifestaciones más frecuentes. Están mediadas por la síntesis de calcitriol por las células mononucleares activadas, principalmente macrófagos, en los granulomas, debido a un aumento en la producción y activación del enzima 1-alfa-hidroxilasa [67]. Como consecuencia de ello se produce hiperabsorción del calcio de la dieta y aumento de su eliminación, determinando hipercalcemia (2-20 % de los casos) y/o hipercalciuria (40 %). Puede ocasionar el desarrollo de nefrolitiasis (siendo su composición principal de oxalato cálcico, y en menos ocasiones de fosfato cálcico), nefrocalcinosis e insuficiencia renal aguda o crónica.

Nefritis Túbulointersticial Granulomatosa o No Granulomatosa:

La nefritis intersticial granulomatosa no caseificante constituye la lesión a nivel renal más característica de la sarcoidosis, afectando a aproximadamente un 20% de los pacientes con sarcoidosis. En ocasiones cursa de forma silente por lo que pasa desapercibida.

La nefritis intersticial puede producir piuria estéril, leve proteinuria de origen tubular y diferente grado de insuficiencia renal. La mayor parte de estos pacientes presentan manifestaciones clínicas evidentes de sarcoidosis en otros órganos lo que facilita el diagnóstico. La biopsia renal muestra un infiltrado intersticial mononuclear, granulomas no caseificantes (que pueden no encontrarse presentes) y daño tubular, encontrándose en cuadros crónicos lesiones de fibrosis intersticial. Debe tenerse en cuenta que estos hallazgos por sí solos son sugestivos, pero no diagnósticos, pudiendo encontrarse lesiones granulomatosas semejantes en reacciones a drogas, infecciones por micobacterias o GPA.

Afectación Glomerular:

Ocasionalmente se han descrito diferentes tipos de glomerulonefritis en pacientes con sarcoidosis. El mecanismo de daño glomerular es desconocido y la relación entre estas entidades no ha sido demostrada de forma definitiva.

Se han descrito pacientes con nefropatía IgA, nefropatía membranosa, membranoproliferativa, extracapilar (incluyendo casos de glomerulonefritis asociada a ANCA's positivos), focal y segmentaria, entre otras, siendo la clínica superponible a la de las glomerulopatías primarias [66]. De forma similar a otras enfermedades inflamatorias crónicas, existen casos descritos de amiloidosis AA en pacientes con sarcoidosis [68].

Uropatía Obstructiva:

La uropatía obstructiva es infrecuente en la sarcoidosis. Esta puede producirse por litiasis, afectación ureteral por la propia enfermedad, compresión ganglionar o fibrosis retroperitoneal. Esta última puede acompañarse en ocasiones de compromiso de la arteria renal determinando hipertensión arterial.

TRATAMIENTO

Podemos diferenciar el tratamiento de cada una de las manifestaciones renales de la sarcoidosis [69]:

- La hipercalcemia responde bien a dosis bajas de corticosteroides al disminuir la actividad inflamatoria de la enfermedad y con ello la síntesis de calcitriol.
- La nefritis intersticial granulomatosa precisa dosis más elevadas de glucocorticoides (prednisona 1 mg/kg/día (máximo 80 mg/día) durante 6 – 12 semanas, en función de la res-

puesta clínica), seguido de un lento descenso los siguientes meses. Se debe valorar el riesgo-beneficio del tratamiento inmunosupresor según los hallazgos de la biopsia renal. Otras opciones de tratamiento inmunosupresor serían la azatioprina, el micofenolato o combinaciones de los anteriores, pudiendo también emplear anti-TNF-alfa [70].

- En las glomerulopatías asociadas con la sarcoidosis, la administración de glucocorticoides parece también mejorar la función renal. El tratamiento dependerá de la causa, siendo el mismo en pacientes con o sin sarcoidosis.
- Respecto a la uropatía obstructiva deberá realizarse tratamiento individualizado dependiendo de la causa. De manera puntual, la uropatía obstructiva puede responder al tratamiento con un ciclo de corticoides.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

GENERALIDADES

El síndrome antifosfolípido (SAF) es una enfermedad sistémica autoinmune definida por eventos trombóticos y/o obstétricos en pacientes con anticuerpos antifosfolípido (anti-PL) de forma persistente [71]. Puede ser primario o asociado a otras patologías autoinmunes sistémicas como el LES (SAF secundario).

Los anti-PL son un grupo heterogéneo de anticuerpos dirigidos contra fosfolípidos o contra proteínas unidas a fosfolípidos. El antígeno principal de los anti-PL es la β 2-glicoproteína 1 (β 2GPI), proteína plasmática que se une con avidéz a fosfolípidos de la superficie celular [72]. Los test principales para el diagnóstico de SAF son el anticoagulante lúpico, los anticuerpos anticardiolipina (ACL) y los anti- β 2GPI. La correlación con la clínica depende tanto del test empleado (el anticoagulante lúpico se correlaciona mejor con los eventos clínicos que los ACL y anti- β 2GPI), como del título de anticuerpos, y del tipo de anticuerpo (IgG más relacionado con eventos clínicos que IgM, mientras que los anti-PL IgA son infrecuentes y de significado clínico desconocido) [73].

La presencia de anti-PL de forma transitoria no es infrecuente, y no siempre es clínicamente signi-

ficativo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SAF trombótico se caracteriza por trombosis venosas, arteriales y microvasculares, y en ocasiones puede presentarse con trombosis de múltiples órganos (SAF catastrófico). Las trombosis arteriales más frecuentes se manifiestan con ictus y accidentes isquémicos transitorios, mientras que las trombosis venosas se suelen presentar en el sistema venoso profundo de miembros inferiores, como tromboembolismo pulmonar o ambos [74].

El SAF obstétrico se caracteriza por pérdida fetal a partir de la 10ª semana de gestación, abortos precoces recurrentes, crecimiento intrauterino retardado o preeclampsia grave.

Las principales manifestaciones no trombóticas en pacientes con anti-PL incluyen cardiopatías valvulares (engrosamiento valvular, nódulos, vegetaciones), livedo reticularis y úlceras vasculares, la nefropatía asociada a anti-PL, anemia hemolítica (autoinmune o microangiopática), trombocitopenia generalmente moderada (50 000-150 000/mm³), disfunción cognitiva y alteraciones de la sustancia blanca subcortical.

El SAF catastrófico ocurre en 1% de pacientes con SAF y condiciona una elevada mortalidad. Requiere para su diagnóstico la afectación de al menos 3 órganos en menos de una semana, con microtrombosis en al menos uno de los órganos, y anti-PL persistente [75].

PATOLOGÍA RENAL ASOCIADA AL SAF

Se ha descrito entre un 2 y un 25% de prevalencia de afectación renal en pacientes con síndrome antifosfolípido primario [76]. Podemos diferenciar la afectación renal en lesiones vasculares y parenquimatosas, entendidas como nefropatía asociada a anti-PL.

Lesiones Vasculares:

En el síndrome antifosfolípido se puede producir una oclusión de todos los vasos renales (arterias, venas, capilares). Las trombosis de arteria y vena renales en el SAF son menos frecuentes que otras trombosis de grandes vasos [77]. La estenosis de la arteria se presenta con hipertensión arterial severa y/o resistente y de forma característica presentan

estenosis bien definidas en el tercio proximal de la arteria renal, hallazgo infrecuente en las lesiones ateroscleróticas o por displasia fibrosa [78].

Nefropatía Asociada a Anticuerpos Antifosfolípido:

Se han descrito varios grados de microangiopatía trombótica, lesiones proliferativas glomerulares (sin depósitos de inmunoglobulinas ni complemento en la inmunofluorescencia), fibrosis de vasos intrarrenales, y modificaciones isquémicas del parénquima renal (isquemia cortical e infartos del parénquima, isquemia glomerular, fibrosis intersticial, atrofia tubular).

El curso clínico varía desde casos indolentes hasta fracasos renales agudos devastadores e irreversibles. Puede presentarse como una enfermedad renal lentamente progresiva con hipertensión arterial, diferentes grados de proteinuria (generalmente < 1.5 g/día), microhematuria y/o insuficiencia renal progresiva, o puede debutar de forma aguda, generalmente en el contexto de una microangiopatía trombótica que da lugar a un rápido deterioro de función renal con grados variables de hematuria y proteinuria [79]. La mayoría de SAF catastróficos tienen afectación renal microangiopática. Otra forma rara de presentación aguda es la anuria por necrosis cortical.

TRATAMIENTO

El tratamiento se basa en bloqueantes del sistema renina angiotensina y, en pacientes con SAF y manifestaciones clínicas, la anticoagulación (con preferencia por el empleo de antagonistas de la vitamina K como el acenocumarol [80]). El impacto de la anticoagulación en la nefropatía no está claro. Se ha propuesto inhibidores de mTOR como terapia de rescate en nefropatías progresivas a pesar de la anticoagulación, especialmente en pacientes con nefritis lúpica asociada y en el trasplante renal, pero ha de tenerse en cuenta que en general existe proteinuria y los inhibidores de mTOR pueden empeorar la proteinuria y las lesiones glomerulares. En caso de existir lesiones de MAT, la primera línea de tratamiento incluye el recambio plasmático asociado a la anticoagulación, y se podría considerar el uso de eculizumab, siendo otra opción a valorar el tratamiento con rituximab [74][81].

En el caso de SAF catastrófico, si bien existe escasa evidencia al respecto, el tratamiento recomen-

dado es la triple terapia consistente en anticoagulación, corticoides y recambio plasmático con plasma sólo o en combinación con albúmina (grado de evidencia 2C) o inmunoglobulina intravenosa [82].

BIBLIOGRAFÍA

1. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Gross WL, Guillevin L, Hagen EC, Hoffman GS, Jayne DR, Kallenberg CG, Lamprecht P, Langford CA, Luqmani RA, Mahr AD, Matteson EL, Merkel PA, Ozen S, Pusey CD, Rasmussen N, Rees AJ, Scott DG, Specks U, Stone JH, Takahashi K, Watts RA. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 1-11.
2. Karadag O, Jayne DJ. Polyarteritis nodosa revisited: a review of historical approaches, subphenotypes and a research agenda. *Clin Exp Rheumatol* 2018; Suppl 111: 135-142.
3. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Aymé S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. *Arthritis Rheum.* 2004;51:92-99.
4. Pagnoux C, Seror R, Henegar C, Mahr A, Cohen P, Le Guern V, Bienvenu B, Mouthon L, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:616-626.
5. Ribí C, Cohen P, Pagnoux C, Mahr A, Arène JP, Puéchal X, Carli P, Kyndt X, Le Hello C, Lellier P, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. *Arthritis Rheum.* 2010; 62:1186-1197.
6. Hadjadj J, Canzian A, Karadag O, Contis A, Maurier F, Sanges S, Sartorelli S, Denis L, de Moreuil C, Durel CA, Durupt S, Jachiet M, Rouzaud D, Salvarani C, Padoan R, Dagna L, Bonnet F, Agard C, Moulinet T, Hermet M, Sterpu R, Maria ATJ, Keraen J, Guillevin L, Jayne D, Terrier B. Use of biologics to treat relapsing and/or refractory polyar-

teritis nodosa: data from a European collaborative study. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 62:341-346

7. Fraison JB, Sève P, Dauphin C, Mahr A, Gomard-Mennesson E, Varron L, Pugnet G, Landron C, Roblot P, Oziol E, Chalhoub G, Galempoix JM, Humbert S, Humbert P, Sbidian E, Grange F, Bayrou O, Cathebras P, Morlat P, Epaulard O, Pavese P, Huong du LT, Zoulim A, Stankovic K, Bachelez H, Smail A, Bachmeyer C, Granel B, Serratrice J, Brinchault G, Mekinian A, Costedoat-Chalumeau N, Bourgarit-Durand A, Puéchal X, Guillevin L, Piram M, Koné-Paut I, Fain O; CRI and the French Vasculitis Study Group. Kawasaki disease in adults: Observations in France and literature review. *Autoimmun Rev*. 2016; 15: 242-249.

8. Uppal NN, Kello N, Shah HH, Khanin Y, De Oleo IR, Epstein E, Sharma P, Larsen CP, Bijol V, Jhaveri KD. De Novo ANCA-Associated Vasculitis With Glomerulonephritis in COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020; 5: 2079-2083.

9. Villa M, Díaz-Crespo F, Pérez de José A, Verdalles U, Verde E, Almeida Ruiz F, Acosta A, Miyajlova A, Goicoechea M. A case of ANCA-associated vasculitis after AZD1222 (Oxford-AstraZeneca) SARS-CoV-2 vaccination: casualty or causality? *Kidney Int*. 2021; 100: 937-938.

10. Gómez-Puerta JA, Hernández-Rodríguez J, López-Soto A, Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides and respiratory disease. *Chest*. 2009; 136:1101-1111.

11. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Diagnostic predictive value of ANCA serology. *Kidney Int*. 1998; 53: 796-798.

12. Bajema IM. Pathological classification of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated glomerulonephritis. *Clin Exp Immunol*. 2011; 164 Suppl 1: 14-16.

13. Mouthon L, Dunogue B, Guillevin L. Diagnosis and classification of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (formerly named Churg-Strauss syndrome). *J Autoimmun*. 2014; 48-49: 99-103.

14. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheu-

matology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021; 73: 1088-1105.

15. Monti S, Delvino P, Riboli M, Rebuffi C, Xoxi B, De Silvestri A, Montecucco C. The role of trimethoprim/sulfamethoxazole in reducing relapses and risk of infections in ANCA-associated vasculitis: a meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60: 3553-3564.

16. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100 (45): S193-S206.

17. Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: 1366-1383

18. De Groot K, Harper L, Jayne DR, Flores Suarez LF, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Pusey CD, Rasmussen N, Sinico RA, Tesar V, Vanhille P, Westman K, Savage CO; EUVAS (European Vasculitis Study Group). Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 670-680.

19. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 211-220.

20. Stone JH, Merkel PA, Spiera R, Seo P, Langford CA, Hoffman GS, Kallenberg CG, St Clair EW, Turkiewicz A, Tchao NK, Webber L, Ding L, Sejismundo LP, Mieras K, Weitzkamp D, Ikle D, Seyfert-Margolis V, Mueller M, Brunetta P, Allen NB, Fervenza FC, Geetha D, Keogh KA, Kissin EY, Monach PA, Peikert T, Stegeman C, Ytterberg SR, Specks U; RAVE-ITN Research Group. Rituxi-

mab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010; 363: 221-232.

21. Nezam D, Porcher R, Grolleau F, Morel P, Titeca-Beauport D, Faguer S, Karras A, Solignac J, Jourde-Chiche N, Maurier F, Sakhi H, El Karoui K, Mesbah R, Carron PL, Audard V, Ducloux D, Paule R, Augusto JF, Aniort J, Tiple A, Rafat C, Beaudreuil S, Puéchal X, Gobert P, Massy Z, Hanrotel C, Bally S, Martis N, Durel CA, Desbuissons G, Godmer P, Hummel A, Perrin F, Néel A, De Moreuil C, Goulenok T, Guerrot D, Grange S, Foucher A, Deroux A, Cordonnier C, Guilbeau-Frugier C, Modesto-Segonds A, Nochy D, Daniel L, Moktefi A, Rabant M, Guillevin L, Régent A, Terrier B; on behalf of the French Vasculitis Study Group. Kidney Histopathology Can Predict Kidney Function in ANCA-Associated Vasculitides with Acute Kidney Injury Treated with Plasma Exchanges. *J Am Soc Nephrol*. 2022; 33:628-637.

22. Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, Bekker P; ADVOCATE Study Group. Avacopan for the Treatment of ANCA-Associated Vasculitis. *N Engl J Med*. 2021; 384: 599-609.

23. Puéchal X, Pagnoux C, Perrodeau É, Hamidou M, Boffa JJ, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Merrien D, Smail A, Delaval P, Hanrotel-Saliou C, Imbert B, Khouatra C, Lambert M, Leské C, Ly KH, Pertuiset E, Roblot P, Ruivard M, Subra JF, Viallard JF, Terrier B, Cohen P, Mouthon L, Le Jeune C, Ravaud P, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Long-Term Outcomes Among Participants in the WEGENT Trial of Remission-Maintenance Therapy for Granulomatosis With Polyangiitis (Wegener's) or Microscopic Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 690-701.

24. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, Khouatra C, Aumaître O, Cohen P, Maurier F, Decaux O, Ninet J, Gobert P, Quémeneur T, Blanchard-Delau-nay C, Godmer P, Puéchal X, Carron PL, Hatron PY, Limal N, Hamidou M, Ducret M, Daugas E, Papo T, Bonnotte B, Mahr A, Ravaud P, Mouthon L; French Vasculitis Study Group. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med* 2014; 371: 1771-1780.

25. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, Savage CO, de Groot K, Harper L, Hauser T, Neumann I, Tesar V, Wissing KM, Pagnoux C, Schmitt W, Jayne DR; European Vasculitis Study Group (EU-VAS). Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplas-

mic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304: 2381-2388.

26. Kalluri R, Wilson CB, Weber M, Gunwar S, Chonko AM, Neilson EG, Hudson BG. Identification of the alpha 3 chain of type IV collagen as the common autoantigen in antibasement membrane disease and Goodpasture syndrome. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6: 1178-1185.

27. Bolton WK. Goodpasture's syndrome. *Kidney Int* 1996; 50: 1753-1766.

28. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, Gallo A, Fusconi M, Pagliuca G, Martellucci S, Turchetta R, Longo L, De Vincentiis M. Goodpasture's syndrome: a clinical update. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 246-253.

29. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100 (45): S231-S234.

30. Floyd L, Bate S, Hadi Kafagi A, Brown N, Scott J, Srikantharajah M, Myslivecek M, Reid G, Aqeel F, Frausova D, Kollar M, Kieu PL, Khurs-hid B, Pusey CD, Dhaygude A, Tesar V, McAdoo S, Little MA, Geetha D, Brix SR. Risk Stratification to Predict Renal Survival in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2023; 34: 505-514.

31. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ, Wolterbeek R, Nguyen TQ, Goldschmeding R, Alchi B, Griffiths M, de Zoysa JR, Vincent B, Bruijn JA, Bajema IM. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018; 13: 63-72.

32. Calvo-Río V, Loricera J, Mata C, Martín L, Ortiz-Sanjuán F, Alvarez L, González-Vela MC, González-Lamuño D, Rueda-Gotor J, Fernández-Llaca H, González-López MA, Armesto S, Peiró E, Arias M, González-Gay MA, Blanco R. Henoch-Schönlein purpura in northern Spain: clinical spectrum of the disease in 417 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93: 106-113.

33. Piram M, Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge. *Curr Opin Rheumatol*. 2013; 25: 171-178.

34. Yang YH, Yu HH, Chiang BL. The diagnosis and classification of Henoch-Schönlein purpura: an updated review. *Autoimmun Rev*. 2014; 13: 355-

358.

35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100 (45): S115-S127.

36. Audemard-Verger A, Terrier B, Dechartres A, Chanal J, Amoura Z, Le Gouvellec N, Cacoub P, Jourde-Chiche N, Urbanski G, Augusto JF, Moulis G, Raffray L, Deroux A, Hummel A, Lioger B, Catroux M, Faguer S, Goutte J, Martis N, Maurier F, Rivière E, Sanges S, Baldolli A, Costedoat-Chalumeau N, Roriz M, Puéchal X, André M, Lavigne C, Bienvenu B, Mekinian A, Zagdoun E, Girard C, Bérezné A, Guillevin L, Thervet E, Pillebout E; French Vasculitis Study Group. Characteristics and Management of IgA Vasculitis (Henoch-Schönlein) in Adults: Data From 260 Patients Included in a French Multicenter Retrospective Survey. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69: 1862-1870.

37. Fenoglio R, Naretto C, Basolo B, Quattrocchio G, Ferro M, Mesiano P, Beltrame G, Roccatello D. Rituximab therapy for IgA-vasculitis with nephritis: a case series and review of the literature. *Immunol Res.* 2017; 65: 186-192.

38. Jara LJ, Navarro C, Medina G, Vera-Lastra O, Saavedra MA. Hypocomplementemic urticarial vasculitis syndrome. *Curr Rheumatol Rep.* 2009; 11: 410-415.

39. Brouet JC, Clauvel JP, Danon F, Klein M, Seligmann M. Biologic and clinical significance of cryoglobulins. A report of 86 cases. *Am J Med.* 1974; 57:775-788.

40. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Saadoun D. Cryoglobulinemia Vasculitis. *Am J Med.* 2015; 128: 950-955.

41. Sinico RA, Winearls CG, Sabadini E, Fornasieri A, Castiglione A, D'Amico G. Identification of glomerular immune deposits in cryoglobulinemia glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1988; 34: 109-116.

42. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, Pioltelli P, Sansonno D, Sollima S, Atzeni F, Saccardo F, Quartuccio L, Bruno S, Bruno R, Campanini M, Candela M, Castelnovo L, Gabrielli A, Gaeta GB, Marson P, Mascia MT, Mazzaro C, Mazzotta F, Meroni P, Montecucco C, Ossi E, Piccinino F, Prati D, Puoti M, Riboldi P, Riva A, Roccatello D, Sagnelli E, Scaini P, Scarpato S, Sinico R, Taliani G, Tavoni A, Bonacci E, Renoldi P, Filippini D, Sarzi-Puttini P, Ferri C, Monti G, Galli M. Recommendations for the management of mixed cryoglo-

bulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients. *Autoimmun Rev.* 2011; 10: 444-454.

43. De Vita S, Quartuccio L, Isola M, Mazzaro C, Scaini P, Lenzi M, Campanini M, Naclerio C, Tavoni A, Pietrogrande M, Ferri C, Mascia MT, Masolini P, Zabotti A, Maset M, Roccatello D, Zignego AL, Pioltelli P, Gabrielli A, Filippini D, Perrella O, Migliaresi S, Galli M, Bombardieri S, Monti G. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 843-853.

44. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021; 100 (45): S172-S186.

45. Retamozo S, Díaz-Lagares C, Bosch X, Bové A, Brito-Zerón P, Gómez ME, Yagüe J, Forn X, Cid MC, Ramos-Casals M. Life-Threatening Cryoglobulinemic Patients With Hepatitis C: Clinical Description and Outcome of 279 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2013; 92: 273-284.

46. Morgan ND, Shah AA, et al. Clinical and serological features of systemic sclerosis in a multicenter African American cohort: Analysis of the genome research in African American scleroderma patients clinical database. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(51): e8980.

47. Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. Classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013; 72:1747-1755.

48. Derrett-Smith E.C., Nihtyanova S.I., Harvey J. Et al. Revisiting ANCA-associated vasculitis in systemic sclerosis: clinical, serological and immunogenetic factors. *Rheumatology* 2013; 52: 1824–1831.

49. Roda-Safont A., Simeón-Aznar C.P., Follenosa-Plà V, Segarra-Medrano A, Vilardell-Tarrés M. Clinical features and prognosis of patients with scleroderma renal crisis *Med Clin (Barc).* 2011; 137: 431-434.

50. Bose N., Chiesa-Vottero A., Chatterjee S. 'Scleroderma renal crisis', *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2015; 44: 687-694.

51. Chrabaszcz M, Małyszko J, Sikora M, Alda-Malicka R, Stochmal A, Matuszkiewicz-Rowinska J, Rudnicka L. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res.*

2020; 45(4): 532-548.

52. Guillevin L., Bérezné A., Seror R., Teixeira L., Pourrat J. et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology* 2012; 51: 460–467.

53. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR) *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68: 620-628.

54. Kowal-Bielecka O, Fransen J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76(8):1327-1339.

55. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, McCarthy JT, Matteson EL. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014; 63:206-213.

56. Mittal T, Rathi M. Rheumatological diseases and kidneys: a nephrologist's perspective. *Int J Rheum Dis.* 2014; 17: 834-844.

57. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20: 1400-1406.

58. Smolen JS, Landewé RBMet al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82: 3-18.

59. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Lounay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study, *Rheumatology* 2008; 47: 350–354.

60. Rhys Evans, Anselm Zdebik, Coziana Ciurtin, Stephen B. Walsh. Renal involvement in primary Sjögren's syndrome, *Rheumatology.* 2015; 54: 1541–1548.

61. Maripuri S., Grande J. P, Osborn T. G, Ferrienza F. C., Matteson E. L. Et al. Renal Involvement in Primary Sjögren's Syndrome: A Clinicopathologic Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 1423-1431.

62. Ramos-Casals M., Brito-Zeró P., Solans R., Camps M.T et al. Systemic involvement in primary

Sjögren's syndrome evaluated by the EULAR-SS disease activity index: analysis of 921 Spanish patients (GEAS-SS Registry). *Rheumatology.* 2014; 53: 321–331.

63. Aiyegbusi O, McGregor L, McGeoch L, Kipgen D, Geddes CC, Stevens KI. Renal Disease in Primary Sjögren's Syndrome. *Rheumatol Ther.* 2021; 8: 63-80.

64. Heinle R, Chang C. Diagnostic criteria for sarcoidosis. *Autoimmun Rev.* 2014; 13:383-387.

65. Bergner R, Hoffmann M, Waldherr R, Uppenkamp M. Frequency of kidney disease in chronic sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2003; 20: 126-32.

66. Calatroni M, Moroni G, Reggiani F, Ponticelli C. Renal sarcoidosis. *J Nephrol.* 2023 Jan;36(1):5-15.

67. Inui N, Murayama A, Sasaki S, Suda T, Chida K, Kato S, Nakamura H. Correlation between 25-hydroxyvitamin D3 1 alpha-hydroxylase gene expression in alveolar macrophages and the activity of sarcoidosis. *Am J Med.* 2001; 110: 687-693.

68. Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H, et al. Amyloid A-type renal amyloidosis in a patient with sarcoidosis: report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol.* 2003; 60: 284-288.

69. Hilderson I, Van Laecke S, Wauters A, Donck J. Treatment of renal sarcoidosis: is there a guideline? Overview of the different treatment options. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29: 1841-1847.

70. Mehta S, Lightle A, Judson MA. Renal sarcoidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2023; 38: 803-810.

71. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.

72. Giannakopoulos B, Krilis SA. The pathogenesis of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 1033-1044.

73. Kelchtermans H, Pelkmans L, de Laat B, Devreese KM. IgG/IgM antiphospholipid antibodies present in the classification criteria for the antiphospholipid syndrome: a critical review of their association with thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14: 1530-1548.

74. Garcia D, Erkan D. Diagnosis and Management of the Antiphospholipid Syndrome. *N Engl J*

Med. 2018; 378: 2010-2021.

75. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG et al.; Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Registry Project Group. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus*. 2003; 12:530-534.

76. Marcantoni C, Emmanuele C, Scolari F. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Nephrol*. 2016;29: 507-515.

77. Cervera R, Serrano R, Pons-Estel GJ et al.; Euro-Phospholipid Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies). Morbidity and mortality in the antiphospholipid syndrome during a 10-year period: a multicentre prospective study of 1000 patients. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1011-1018.

78. Rollino C, Boero R, Elia F et al. Antiphospholipid antibodies and hypertension. *Lupus*. 2004; 13:769-772.

79. Marcantoni C, Emmanuele C, Scolari F. Renal involvement in primary antiphospholipid syndrome. *J Nephrol*. 2016; 29: 507-515.

80. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2018;17: 1011-1021.

81. Bienaimé F, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Antiphospholipid syndrome and kidney disease. *Kidney Int*. 2017; 91: 34-44.

82. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher*. 2023; 38: 77-278.

Nefropatía Lúpica

Jorge E. Rojas-Rivera^a, Manuel Praga Terente^b

a Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid.

b Servicio de Nefrología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

A lo largo del texto hay referencias o enlaces, que corresponden a temas desarrollados en Nefrología al Día y que se accede desde el portal ([https:// www.nefrologiaaldia.org/es](https://www.nefrologiaaldia.org/es))

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de enfermedad autoinmune sistémica, caracterizada por exacerbaciones y remisiones clínicas que comprometen diversos órganos y tejidos, y que afectan la calidad y la expectativa de vida. Es más frecuente en las mujeres de edad fértil, en negros, mestizos y asiáticos [1]. En su patogenia intervienen factores genéticos, cromosómicos y medioambientales que producen una desregulación del sistema inmunitario, con pérdida de la tolerancia inmune y formación de diversos autoanticuerpos [1][2]. Esto condiciona inflamación crónica, así como daño celular y tisular progresivo. La afectación renal por el LES se conoce como nefritis lúpica (NL) y constituye la afectación orgánica grave más frecuente, dado que hasta el 60% de los pacientes con LES pueden llegar a tener NL durante el curso de su vida. En años recientes, se ha producido un avance importante en la comprensión de los mecanismos patogénicos del LES y la NL, así como en la progresión de la enfermedad renal. Esto ha permitido el desarrollo de nuevos fármacos biológicos dirigidos a bloquear dianas específicas de la respuesta inmunitaria y del daño renal y a la realización de ensayos clínicos controlados de alta calidad que han confirmado su eficacia. La publicación reciente de nuevas guías de práctica clínica y documentos de consenso han incorporado todos estos importantes avances en la práctica clínica con nuevas recomendaciones en el abordaje diagnóstico y terapéutico [3][4][5]. Por todo

ello, consideramos pertinente hacer una actualización apropiada y rigurosa del enfoque diagnóstico, del seguimiento y de las nuevas opciones de tratamiento en el paciente con NL. En esta revisión, además de los puntos señalados, también incluimos algunas situaciones especiales de la NL, como la enfermedad refractaria, la enfermedad recidivante, la presencia de microangiopatía trombótica (MAT) y el embarazo, finalizando con el tratamiento no inmunosupresor y las medidas dirigidas a mejorar el daño crónico y los efectos adversos del tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de LES y de NL varían según la población estudiada y los criterios diagnósticos utilizados. El LES es más prevalente en mujeres en edad reproductiva (relación mujer/hombre 6,1-13,3:1). La incidencia varía de 1 a 8,7 casos/100000 personas-año y la prevalencia de 8 a 180 casos/100 000 personas [6][7], pero esta puede ser mayor en algunas partes de América del Norte [8]. En pacientes no seleccionados con LES, aproximadamente 25-50% tienen signos o síntomas de enfermedad renal al inicio del LES y hasta un 60 % de los pacientes adultos con LES desarrollan clínica renal durante el curso de la enfermedad [9][10][11][12][13]. Los estudios de cohorte muestran una mayor frecuencia de NL en hombre que en mujeres con LES (relación hombre/mujer 1,1 a 1,7/1), sin variación por grupo étnico [14][15][16][17]. La NL también es más prevalente si el LES se inicia en la edad

joven (50-82%) que en la adulta (34-53%) [18] [19] y varía según el origen étnico, siendo mayor la probabilidad de desarrollar NL en afroamericanos, en hispanos o mestizos y en asiáticos que en individuos caucásicos [20][21][22][23][24] [25]. En general, los pacientes con LES de menor edad, sexo masculino y etnia africana, asiática o hispana tienen mayor probabilidad de desarrollar NL [20][24][25].

PATOGÉNESIS

El LES es una enfermedad autoinmune crónica en cuya patogénesis están implicados factores genéticos, cromosómicos y medioambientales, que favorecen la desregulación del sistema inmunitario innato y adaptativo, con activación y proliferación de células T, B, plasmocitos, producción de citocinas inflamatorias y activación del complemento. La consecuencia final es la pérdida de la tolerancia inmune, el desarrollo de autoanticuerpos patogénicos y la inflamación sistémica y local [1] [2]. A nivel renal, los complejos inmunes, la activación local del complemento, el reclutamiento de leucocitos y la señalización de citocinas intrarrenales contribuyen a la lesión glomerular y tubulointersticial [26].

La base genética del LES muestra una heredabilidad de 43,9% y un riesgo relativo en familiares de primer grado de 5,9% [1]. La mayoría de los casos tienen origen poligénico, aunque los casos de inicio temprano pueden ser monogéni-

cos o familiares, con genes implicados en la eliminación del ADN y la vía del complemento [27] [29][30]. Los estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 100 genes asociados con el LES y han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido en genes que codifican proteínas involucradas en la detección de ácidos nucleicos, en la producción de interferón tipo I, en la señalización y función de las células B y T y en la inflamación. También se han identificado variantes genéticas que predisponen al daño renal en el LES (proliferación mesangial y compromiso de la integridad y estabilidad de la membrana basal glomerular [26][31][32]. Puede darse la coexistencia de pacientes con NL y que presentan alteraciones genéticas que favorecen la progresión de la ERC, independientemente de la actividad de la NL, como las variantes del gen APOL1 o del gen MYH9 (Tabla 1).

El predominio del LES en las mujeres parece relacionarse con el número doble de genes en el cromosoma X, especialmente el gen TLR7, implicado en la respuesta inmunitaria innata asociado con el LES que explicaría la hiperactividad de los leucocitos en las mujeres [33][34].

Factores medioambientales como el tabaquismo, productos industriales, pesticidas, medicamentos hormonales, la luz ultravioleta, infecciones y más recientemente, la disbiosis intestinal, pueden contribuir a la pérdida de la tolerancia inmunológica y el desarrollo de autoinmunidad [35][36][37][38][39][40][41][42][43][44][45].

Tabla 1. Alteraciones genéticas que favorecen el desarrollo de LES/NL y ERC

LES monogénico (menor frecuencia)
Genes de proteínas involucradas en la eliminación del ADN: DNasa I, DNasa-γ, DNasa III y TREX1
Genes de proteínas de la vía del complemento (C1q y C4)
Genes que codifican proteínas con otras funciones: ACP5, AGS5 (SAMHD1), ligando de FAS (FASL) y STING (TMEM173)
LES poligénico (polimorfismos de un solo nucleótido o SNPs) (mayor frecuencia)
Genes de proteínas involucradas en la detección de ácidos nucleicos y la producción de IFN tipo I: IRF5, IRF7, TLR7, TLR8, TLR9 y STAT4
Genes de proteínas implicadas en la señalización y función de células B y células T: BANK1, BLK, LYN, CSK, PTPN22, TNFSF4, BAFF, PRKCBB, RASGRP3, PP2CA, CD44, ETS1 y PRDM1
Genes de proteínas implicadas en la inflamación: TNFAIP3, TNIP3, UBE2L3, IRAK1 y ITGAM
Variantes del número de copias: C4, FCGR3B, TLR7, DEFB4, HLA-DRB5, HLA-DPB2, CFHR4 y CFHR5
Genes metilados de manera diferencial (estudios de asociación epigenómica): IFN tipo I y otros
Nefritis lúpica y ERC
Polimorfismos del gen SDF-1/CXCL12 (recluta células T), calicreína (KLK1 y KLK3) y BAFF
Variantes genéticas que favorecen un estado proinflamatorio: ITGAM, FCGR3A, TNIP1, TNFSF4, IRF5 y NFATC
Variantes genéticas implicadas en la eliminación alterada de los complejos inmunes alterada (FCGR2A)
Variantes genéticas de gen ACE (codifica la ECA) y AGT (codifica el angiotensinógeno)
Variantes genéticas del gen APOL1 (ascendencia africana): desarrollo precoz de NL y progresión rápida a ERCT
Variantes genéticas del gen MYH9 (ascendencia europea)
Variante homocigota del gen NPHS1: causa anomalías en los podocitos y ↑ riesgo de progresión de la ERC
Variantes genéticas que inducen una respuesta intrínseca alterada a la lesión renal: DAB2, PDGFRA y HAS2

Todos los factores mencionados producen la activación continua de la inmunidad innata que favorece la proliferación de células B autoreactivas y la señalización persistente del interferón tipo I (IFN-I). La señalización del IFN-I es detectable en sangre periférica cuando existe actividad sistémica y renal [46] y parece ser clave en las formas proliferativas de NL, pero no en las formas membranosas, sugiriendo una patogénesis diferente entre las clases histológicas [47]. La abundancia de neutrófilos también indica actividad de la NL [48].

La hiperactivación y proliferación de células B autoreactivas son claves en la autoinmunidad del LES y la NL, ya que producen anticuerpos anti-ADN y otros anticuerpos antinucleares. Un factor clave es el exceso del factor activador de células B soluble (BAFF o BLyS), que además de favorecer la supervivencia de las células B autorreactivas, induce la formación de órganos linfoides terciarios en el tejido renal [49]. Belimumab (un inhibidor del BAFF) ha demostrado su beneficio clínico en pacientes con LES y NL (ver tratamiento).

Las células T también son esenciales en la patogénesis del LES y la NL, ya que ayudan a las células B a producir autoanticuerpos y producen varias citocinas inflamatorias que inducen daño sistémico y renal, como las células Th productoras de IL-17 y las células Th foliculares que activan las células B del centro germinal [50][51].

Diversos autoanticuerpos nefritogénicos producen complejos inmunes in situ y se asocian a las clases histológicas [52][53][54][55][56]. Los anticuerpos antifosfolípidos pueden producir MAT renal [57], mientras que los ANCAs pueden relacionarse a una NL con semilunas (crescéntica), promoviendo la presencia de neutrófilos, daño microvascular glomerular e hiperplasia de células parietales [58][59]. Los depósitos epimembranosos de exostosina 1 y 2 son antígenos presentes en la NL clase V (membranosas), aunque no se han detectado anticuerpos circulantes [60].

Las células T de memoria de larga duración y las células plasmáticas de vida larga residentes en la médula ósea podrían estar implicadas en la autoinmunidad crónica, la refractariedad al tratamiento convencional y las recaídas [61]. En concordancia con ello, se han utilizado tratamientos dirigidos a las células plasmáticas como los inhibidores de proteasoma, inhibidores del CD38 y el

trasplante de médula ósea (TMO), con resultados inicialmente alentadores, aunque no exentos de riesgos en el caso del TMO [62][63][64][65][66].

Las proteínas del complemento están involucradas en la patogenia de la NL. Su disminución en la circulación y el depósito y/o activación de la vía clásica del complemento intrarrenal están asociados con NL y sirven como biomarcadores de diagnóstico [67][68][69][70], pero la vía alterna también puede estar implicada en su desarrollo [71]. Así, el eculizumab, un inhibidor de la formación del complejo final C5b-9, es una alternativa de tratamiento en algunos casos de NL refractaria, con o sin MAT asociada [72][73]. Por ello, nuevos ensayos clínicos están evaluando la eficacia de diversos inhibidores del complemento. Por último, las nuevas técnicas de transcripción están investigando activamente los mecanismos de daño intrarrenal en la NL, intentando buscar nuevos biomarcadores de actividad y de pronóstico [1]. La **(Figura 1)** muestra una representación esquemática de los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de LES y de la NL.

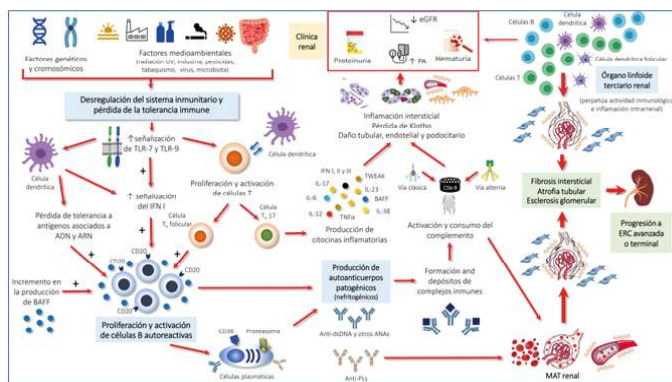
Factores de progresión y de pronóstico en la nefritis lúpica

Existen diversos factores implicados en la progresión y el pronóstico de la NL, como los relacionados a la propia ERC (peso al nacer, número de nefronas) [74][75], a la base genética (APOL1, MYH9) [76][77], a la actividad inmunológica persistente (hipocomplementemia, tipo de autoanticuerpos nefritogénicos) [1][2][53], al tipo de daño renal (clase histológica, índices de actividad y cronicidad) [78-80] y factores relacionados con el tratamiento (tipo de inmunosupresores, duración, adherencia y respuesta al tratamiento, recaídas, tratamiento nefroprotector, etc.) [81][82][83]. Estos se muestran resumidamente en la **(Tabla 2)**.

DIAGNÓSTICO DEL LES Y DE NEFRITIS LÚPICA

El LES es una enfermedad autoinmune crónica y heterogénea, con diversas manifestaciones orgánicas. El diagnóstico está basado en signos y síntomas característicos que forman parte de los criterios de clasificación EULAR/ACR de

Figura 1. Mecanismos patogénicos implicados en el LES y la nefritis lúpica y dianas terapéuticas en desarrollo actual y potenciales



El origen del LES y la NL es multifactorial, con desregulación del sistema inmunitario, pérdida de la autolerancia y desarrollo de autoanticuerpos patogénicos. El incremento en la señalización de los TLR 7 y 9 induce la formación de autoanticuerpos contra antígenos dependientes de ADN y ARN y aumenta la señalización del interferón I. Junto con las células T foliculares inducen la proliferación y activación de las células B autoreactivas. Las células T producen diversas citoquinas proinflamatorias que amplifican el daño celular (se muestran las principales). Las células B autoreactivas y las células plasmáticas producen los autoanticuerpos patogénicos. La formación de inmunocomplejos (circulantes y producidos "in situ") activan el complemento, incrementan la producción de citoquinas inflamatorias y de quimiocinas renales, produciendo daño tubular, mesangial podocitario y endotelial, con inflamación intersticial. Los aPLs pueden producir MAT renal con daño microvascular e isquémico. Clínicamente aparece proteinuria variable, hematuria, deterioro de la función renal e hipertensión arterial. La presencia de un órgano linfoides terciario renal perpetúa la actividad autoinmune y la inflamación. Si el daño glomerular y túbulo-intersticial persisten, se progresa a ERC avanzada o terminal.

Anifrolumab inhibe la señalización del IFN-I, belimumab inhibe al factor soluble BAFF (BLYs), induciendo apoptosis de las células B autoreactivas, los fármacos anti-CD20 (rituximab, obinituzumab y ofatumumab) deplecionan las células B que expresan CD20 en su superficie, aunque con diferente eficacia y duración, los anti-CD38 (daratumumab y feltaizamab) y los inhibidores de proteosoma (bortezomib, y carfilzomib) deplecionan las células plasmáticas. Hay diversos inhibidores de citoquinas como tocilizumab (anti-IL6), sekuninumab (anti-IL17A), ustekinumab (anti-IL12/23) y guselkumab (anti-IL23) que están evaluándose en LES y NL. Se está estudiando diversos inhibidores del complemento en el LES y la NL refractaria con o sin MAT, como eculizumab y ravlizumab (inhiben la formación del complejo C5b-9), avacopan (inhibe C5a), pegcetacoplan (inhibe C3), iptacopan (factor B), nafamostat (inhibe C1q de la vía clásica) y narsoplimab (inhibe la vía MASP-2). ANAs: Anticuerpos antinucleares; aPLs: Anticuerpos antifosfolípidos; eGFR: Tasa de filtrado glomerular; ERC: Enfermedad renal crónica; IL: Interleucina; LES: Lupus eritematoso sistémico; MAT: Microangiopatía trombótica; NL: Nefritis lúpica; PA: Presión arterial; TLR: Receptor tipo Toll; UV: Ultravioleta.

2019 [84].

La NL es un tipo de glomerulonefritis producida por el depósito de inmunocomplejos en un paciente con LES. Se caracteriza por la aparición de proteinuria en grado variable (40-100% de los casos), alteraciones en el sedimento urinario (hematuria hasta en el 80%), deterioro de la función renal (40-80%) y en algunos casos, desarrollo de

hipertensión arterial (15-50%) [85]. Se requiere la biopsia renal para hacer un diagnóstico preciso según la última clasificación histológica de la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS) [86] (Tabla 3) y (Tabla 4). Esto permite identificar la clase histológica, establecer el pronóstico y planificar el tratamiento más apropiado.

Tabla 2. Factores de pronóstico en pacientes con nefritis lúpica

Factor de riesgo o de pronóstico	Desenlace clínico		
	Nefritis	ERC	Muerte
Factores genéticos o al nacimiento			
Bajo número de nefronas al nacer (prematuridad, bajo peso al nacer)		↑ riesgo	
Factores genéticos	↑ riesgo	↑ riesgo	
Factores demográficos, sociales, ambientales			
Factores medioambientales	↑ riesgo		
Edad de inicio de LES precoz	↑ riesgo	↑ riesgo	
Sexo masculino	↑ riesgo	↑ riesgo	
Ancestro no caucásico, no europeo (negros, asiáticos, mestizos)	↑ riesgo		
Bajo nivel socioeconómico/acceso sanitario, baja adherencia terapéutica	↑ riesgo	↑ riesgo	
Factores relacionados con la actividad lúpica			
Anti-Ro, Anti-Sm, Anti-RNP	↑ riesgo		
aPLs/APS/MAT		↑ riesgo	
Actiudad lúpica persistente (↑C3/C4, ↑anti-dsDNA)	↑ riesgo	↑ riesgo	
Brotos o recaídas frecuentes (por falta de adherencia, retiro prematuro o inadecuado de la IS, con pérdida de nefronas)		↑ riesgo	
Factores relacionados con el tratamiento y su respuesta			
Uso de antimaláricos	↓ riesgo	↓ riesgo	
Remisión de proteinuria a 6, 12 y 24 meses		↓ riesgo	↓ riesgo
No reducción de proteinuria >50% de 6 y 12 meses		↑ riesgo	
Función renal disminuida en el debut o al inicio del tratamiento		↑ riesgo	
Coexistencia o desarrollo de hipertensión arterial		↑ riesgo	↑ riesgo
Enfermedad refractaria		↑ riesgo	↑ riesgo
Factores relacionados con cambios adaptativos e histológicos			
Hiperfiltración de nefrona única (daño focal y segmentario, HTA, obesidad)		↑ riesgo	
Enejecimiento (pérdida progresiva de la reserva funcional de nefronas)			
Clases proliferativas III y I		↑ riesgo	↑ riesgo
Actiudad histológica persistente en la biopsia renal (IA > 7)		↑ riesgo	
Daño crónico en la biopsia renal inicial y repetida (IFTA ↑, IC > 2)		↑ riesgo	↑ riesgo
Dañoascular en la biopsia renal		↑ riesgo	↑ riesgo
Uso de nefrotóxicos (AINEs, ICN, hierbas nefrotóxicas)		↑ riesgo	

AINEs: Antinflamatorios no esteroideos; aPLs: Anticuerpos antifosfolípidos; APSN: Nefropatía asociada al síndrome antifosfolípido; ERC: Enfermedad renal crónica; IA: Índice de actividad; IC: Índice de cronicidad; ICN: Inhibidores de la calcineurina; IFTA: Fibrosis intersticial y atrofia tubular; MAT: Microangiopatía trombótica; NL: Nefritis lúpica.

Nefropatía Lúpica

Tabla 3: Revisión 2018 de la Clasificación de la Nefritis Lúpica según la International Society of Nephrology/Renal Pathology Society (ISN/RPS)

Se corresponde con Tabla 1. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Clase Histológica	Hallazgos histopatológicos	Riesgo de ERCT
• Clase I	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio	Muy bajo
• Clase II	Depósitos de complejos inmunes en el mesangio e hiper celularidad mesangial	Muy bajo
• Clase III (focal) y IV (difusa)	Hiper celularidad endo o extracapilar, depósitos de complejos inmunes subendoteliales Focal < 50% de glomérulos afectados Difusa > 50% de glomérulos afectados	25%
• Clase V (membranosa)	Engrosamiento de la MBG, presencia de espículas, depósitos de complejos inmunes subepiteliales	< 10%

ERCT: Enfermedad renal crónica terminal; MBG: membrana basal glomerular

Tabla 4. Sistema de Puntaje Modificado de los Índices de Actividad y Cronicidad para la Nefritis Lúpica de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) de los EE. UU. Se corresponde con Tabla S2. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Índice de actividad	Definición ¹	Puntaje ²
Hiper celularidad endocapilar	Para cada uno de los hallazgos histopatológicos se puntúa:	0-3
Neutrófilos/cariorrhexis	1 si se describe como <25%	0-3
Necrosis fibrinoide	2 si se describe como 25-50%	(0-3) x 2
Depósitos hialinos ³	3 si se describe como >50%	0-3
Semilunas celulares/fibrocelulares		(0-3) x 2
Inflamación intersticial ⁴		0-3
Total		0-24
Índice de cronicidad	Definición	Puntaje
Glomeruloesclerosis total ⁴	Para cada uno de los hallazgos histopatológicos se puntúa:	0-3
Semilunas fibrosas	1 si se describe como <25%	0-3
Atrofia tubular ⁵	2 si se describe como 25-50%	0-3
Fibrosis intersticial ⁶	3 si se describe como >50%	0-3
Total		0-12
Otros hallazgos histopatológicos no puntuados		
Podocitopatía		
Glomerulopatía colapsante		
Lesiones vasculares (arterioesclerosis, depósitos de complejos inmunes por causas no inflamatorias, microangiopatía trombótica, vasculitis)		

Tomado y adaptado de: Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Brujijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarifications of definitions, and modified National Institutes of Health

¹Indica el porcentaje del glomérulo con presencia del hallazgo histológico específico.

²El puntaje puede ser de 0 a 3 y se debe multiplicar por 2 (mayor ponderación), en las alteraciones histopatológicas especificadas en la tabla.

³Puede ser lesiones tipo asa de alambre y/o trombos hialinos.

⁴Indica el porcentaje del glomérulo con presencia de leucocitos intersticiales.

⁵Indica el porcentaje de túbulo corticales con atrofia tubular.

⁶Indica el porcentaje de corteza con fibrosis intersticial.

Papel de la biopsia renal en la nefritis lúpica

Biopsia inicial

Con fines diagnósticos, se recomienda realizar la biopsia renal en todo paciente con LES que presente: proteinuria > 0.5 g/24-horas (o un cociente proteína/creatinina en orina >0.5 g/g), sedimento activo (hematuria, leucocituria o cilindruuria) y/o un deterioro inexplicado de la función renal. Cuando no existe proteinuria, siempre debe descartarse causas de afectación renal distintas al LES [1][87][88] (**Figura 2**).

El estudio histológico requiere la intervención de un nefropatólogo experto y realizar microscopia óptica e inmunofluorescencia (IF), pero también se recomienda realizar microscopia electrónica (ME) para detectar formas atípicas de afectación renal en el LES [1]. Es importante remarcar que las lesiones histológicas pueden cambiar en el tiempo, de manera espontánea o inducidas por el tratamiento, pero también puede haber más de una clase histológica presente. En la biopsia renal inicial se deben valorar diversos parámetros de actividad y de cronicidad a nivel

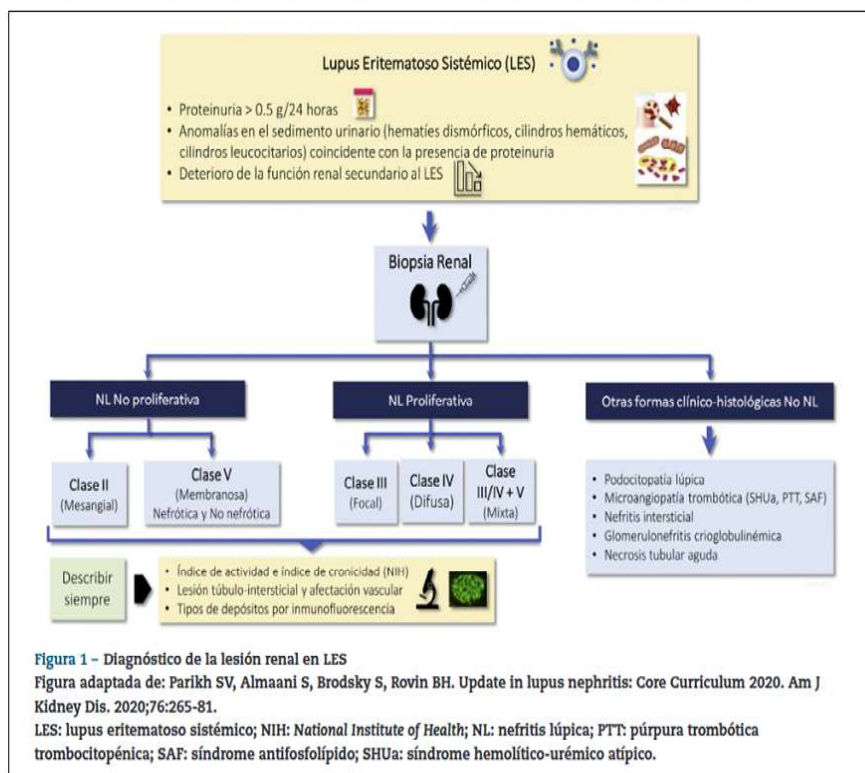
glomerular, así como el compromiso túbulo-intersticial y vascular (**Tabla 4**). A pesar de que la clasificación histológica de la NL es “glomerulocéntrica”, las lesiones túbulo-intersticiales y vasculares tiene una importancia clave en el pronóstico de la NL [80][89][90]. También es posible detectar lesiones que no se consideran dentro de la clasificación ISN/RPS, como la podocitopatía, la invaginación podocitaria, la microangiopatía trombótica (MAT), la vasculitis y la nefritis túbulo-intersticial aguda [91][92].

La podocitopatía lúpica (PL) es una manifestación infrecuente del LES (<1% de los casos). Se presenta con síndrome nefrótico y con glomérulos normales o lesiones de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, con o sin proliferación mesangial. La IF no detecta depósitos subepiteliales o subendoteliales y la ME evidencia borramiento difuso de los procesos podocitarios [91]. Su evolución clínica es similar a la enfermedad de cambios mínimos y la glomeruloesclerosis focal y segmentaria primaria y se presume que su mecanismo patogénico es diferente al de una GN por complejos inmunes.

La glomerulopatía por invaginación podocitaria (PIG del inglés “podocytic infolding glomeru-

Figura 2: Diagnóstico de la lesión renal en LES

Corresponde con la **Figura 1**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023



lopathy”) es una lesión podocítica rara, que se ha descrito en población principalmente asiática y más recientemente europea. Se caracteriza por la invaginación de la membrana celular de los podocitos hacia la membrana basal glomerular, siendo la presencia de microesferas y/o microtúbulos en la ME el hallazgo característico. Puede coexistir en el paciente con LES/NL y en otras enfermedades autoinmunes. Se desconoce su patogenia y sus características clínicas, pero las formas de presentación con proteinuria nefrótica pueden responder a los corticoides [92][93][94][95][96].

Biopsia repetida

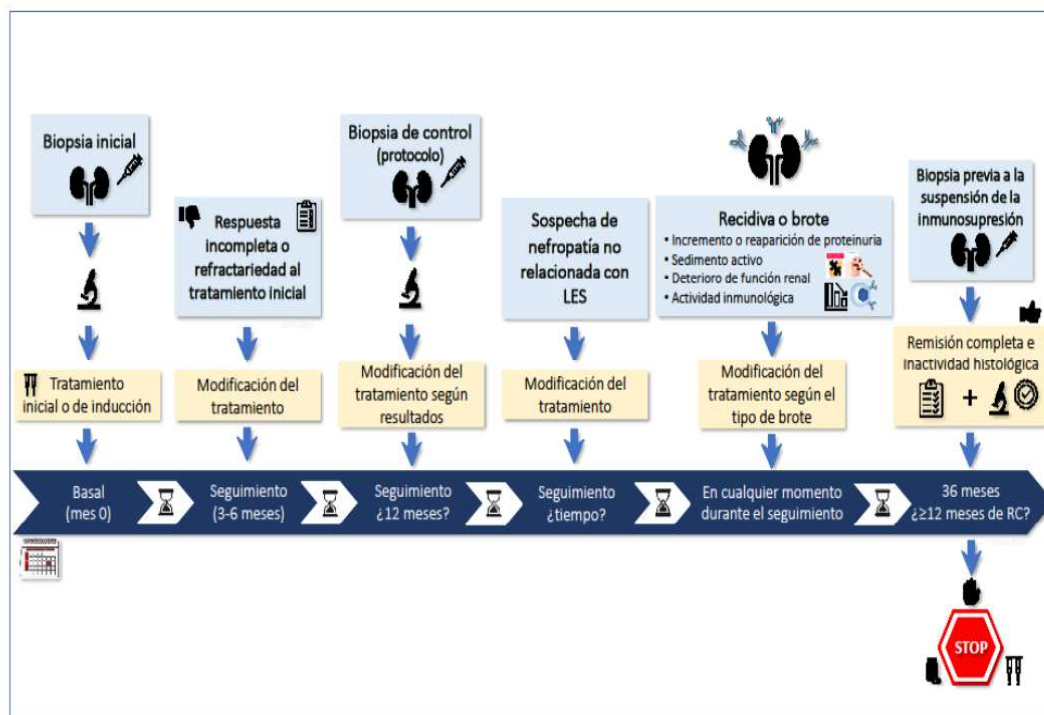
Aunque no existe acuerdo general sobre cuando repetir la biopsia renal en la NL, se puede considerar en los casos refractarios al tratamiento, cuando requerimos determinar si la proteinuria o el deterioro renal persistente se deben a lesiones activas o crónicas, en casos de recaídas frecuentes o cuando se sospecha una nefropatía no relacionada con el LES [5][97][98][99][100]. La biopsia repetida por protocolo es más controvertida. Existe discrepancia entre la respuesta clínica y la histológica, pues se ha documentado actividad histológica entre un 20-50% de casos

de NL en remisión clínica entre 6-8 meses postratamiento. De manera similar, se ha reportado que entre el 40-60% de los pacientes con proteinuria persistente >0.5 g/24-horas, presentan remisión histológica [100]. La biopsia por protocolo podría ayudar a decidir la retirada del tratamiento inmunosupresor, sobre todo si se descarta la presencia de actividad histológica o esta es muy baja (<2) [97][98][99][101][102] (**Figura 3**). En este sentido, el ensayo en curso ReBioLup evaluará prospectivamente si la modificación del tratamiento inmunosupresor basado en los hallazgos de una biopsia renal de protocolo a los 12 meses de iniciado el tratamiento guía mejor las modificaciones de tratamiento que si se basara sólo en parámetros clínicos y serológicos (www.rebiolup.com).

Manifestaciones clínicas y de laboratorio

En todos los pacientes con NL es fundamental la identificación, valoración y seguimiento de las manifestaciones clínicas extrarrenales. Para ello se suele utilizar sistemas estandarizados y validados de actividad del LES como el SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity In-

Figura 3: Sugerencia para la repetición de la biopsia renal y biopsias renales por protocolo
Se corresponde con la **Figura S1**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023



dex) [10][85][103][104].

La NL representa una de las complicaciones más graves y frecuentes del LES [104][105][106], por lo que su diagnóstico precoz es clave en el manejo de la enfermedad. Puede tener un inicio asintomático [85], por lo que, se recomienda una determinación periódica de sangre y orina para valorar función renal (creatinina sérica y filtrado glomerular), la presencia de proteinuria y/o albuminuria y las alteraciones del sedimento urinario. Debe prestarse especial atención a la aparición reciente de edemas y/o hipertensión arterial. Actualmente, la proteinuria en orina de 24-horas y los cocientes urinarios de albúmina/creatinina y proteínas/creatinina se utilizan más frecuentemente que la tira reactiva. La detección de albuminuria le da un valor añadido por su relación directa con el riesgo cardiovascular. Esto es relevante, dado que los pacientes con LES presentan una prevalencia y un desarrollo más acelerado de complicaciones ateroscleróticas [107][108], aún en situaciones de remisión clínica. La periodicidad de estas determinaciones debe de ajustarse a la situación clínica de los pacientes, pero deberían de ser más frecuentes (al menos 1-2 veces al año) en pacientes con mayor propensión de desarrollar NL (inicio precoz del LES, población no caucásica, clínica extrarrenal y actividad serológica persistente) [10][22][85][104][105][106][108]. En los pacientes diagnosticados de NL, la proteinuria, el sedimento urinario y el filtrado glomerular son los parámetros más relevantes para valorar la eficacia del tratamiento y la

evolución de la enfermedad, siendo la proteinuria el marcador pronóstico más importante [109][110][111][112].

Aunque en general existe correlación entre la gravedad y tipo de NL y sus manifestaciones analíticas (**Tabla 5**), también puede haber cierta discrepancia clínico-histológica [113]. Existen factores independientes de la actividad lúpica que pueden influir en los parámetros renales que deben de ser descartados, especialmente la variación del peso corporal y los cambios en las dosis y tipo de fármacos antiproteinúricos y/o antihipertensivos, que impactan directamente en los niveles de proteinuria (**Tabla 6**).

Respecto a los marcadores serológicos, los anticuerpos anti-dsDNA son utilizados como criterio diagnóstico de LES y para el seguimiento de la actividad lúpica. En la NL son más frecuentes en las clases proliferativas (III y IV) que en las clases no proliferativas (clase I, II y V) [114]. La variación de sus niveles en el tiempo y no valores aislados permiten evaluar mejor la respuesta al tratamiento y detectar precozmente una posible recidiva renal. Los anticuerpos anti-C1q también son útiles para el diagnóstico y seguimiento de la NL [115], especialmente para las formas proliferativas. Sus niveles suelen disminuir postratamiento [114]. Los cambios paralelos en los niveles de anti-dsDNA y anti-C1q predicen mejor el riesgo de recidiva que los cambios aislados [114][115][116]. La disminución de los niveles séricos de los componentes del complemento C3 y C4 son marcadores clásicos de diagnóstico

Tabla 5. Manifestaciones clínicas y analíticas habituales según la Clase Histológica

Se corresponde con *Tabla S4. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

Clase histológica ISN/RPS	Manifestación clínica y/o alteración analítica
Clase I	Función renal normal, proteinuria no nefrótica, microhematuria ¹
Clase II	Función renal normal, proteinuria no nefrótica, microhematuria ¹
Clase III	Proteinuria mayor que en las Clases I y II, aunque generalmente sin síndrome nefrótico. Alteraciones del sedimento urinario (microhematuria, cilindros hemáticos). Disminución de filtrado glomerular e hipertensión ocasionalmente
Clase IV	Proteinuria, hematuria y alteraciones del sedimento en prácticamente todos los casos. Síndrome nefrótico completo en una elevada proporción de casos y hematuria macroscópica no infrecuente. Deterioro de función renal de gravedad variable en una proporción significativa de casos. Hipertensión arterial, sobre todo en casos con insuficiencia renal
Clase V	Síndrome nefrótico completo en la mayoría de los casos, en el resto proteinuria no nefrótica. Función renal y presión arterial normales salvo en fases avanzadas de la enfermedad. Alteraciones del sedimento menos evidentes que en las clases III y IV

¹En pacientes con clases histológicas I o II y síndrome nefrótico completo, debe pensarse en una podocitopatía lúpica (fusión difusa de procesos podocitarios evidenciados en la microscopía electrónica).

ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal Pathology Society.

Tabla 6. Principales factores que pueden influir en la cuantía de la proteinuria, en el sedimento urinario y en la función renal independientemente de la actividad lúpica

Se corresponde con Tabla 2. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Parámetro renal	Factor o condición modificadora
Cuantía de la proteinuria	Cambios de peso (incremento de proteinuria con aumento de peso, disminución con la pérdida de peso) Cambios de presión arterial (incremento de proteinuria con cifras elevadas de presión arterial) Cambios en la función renal (incremento de proteinuria con el aumento del filtrado glomerular estimado, reducción con el empeoramiento de la función renal) Cambios en la dosis de fármacos que influyen sobre la hemodinámica glomerular: Bloqueantes del SRAA (IECA, ARA-II), iSGLT2, antagonistas de aldosterona (espironolactona, eplerenona), diuréticos tiazídicos, amiloride, fibratos, antagonistas de endotelina
Sedimento urinario	Infecciones urinarias Litiasis renal, cristaluria, tumores o malformaciones de vías urinarias Microhematuria persistente familiar/anomalías genéticas del colágeno I Nefritis intersticiales inmunológicas a fármacos
Función renal	Disminución del filtrado glomerular estimado al inicio de algunos tratamientos renoprotectores (IECAs, ARA-II, iSGLT2) Disminución del filtrado glomerular estimado por diuréticos Disminución del filtrado glomerular estimado por exceso control de la presión arterial Fracaso renal agudo por causas independientes de la nefritis lúpica

ARA-II: Antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECAs: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: Inhibidores del cotransportador tubular de sodio-glucosa tipo 2; SRAA: Sistema renina-angiotensina-aldosterona

y monitorización de actividad inmunológica en el LES, pero su correlación con la actividad de la NL es imprecisa y subóptima [117]. En general, la determinación conjunta de anti-dsDNA, anti-C1q y C3/C4 tienen mejor especificidad que sensibilidad para identificar una posible recaída renal, de tal manera que ante valores normales, es muy improbable el brote renal [118].

La NL con anticuerpos antifosfolípidos o con síndrome antifosfolípido tiene peor pronóstico [119], por lo que, es recomendable realizar la determinación del anticoagulante lúpico y de anticuerpos antifosfolípidos en el suero (anticuerpos anticardiolipina y anti-beta2 glicoproteína 1). Las formas proliferativas de NL con necrosis fibrinoide, actividad lúpica intensa y deterioro de la función renal basal pueden tener asociada la presencia de anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo (ANCA), lo que implica un peor pronóstico [120].

El biomarcador ideal en LES que identifique de manera sensible y específica el riesgo de desarrollar NL, de recaída renal, de progresión, o de respuesta al tratamiento no existe. Es posible que en el futuro lo logremos con un panel de biomarcadores que incluya parámetros clínicos, serológicos, urinarios, histológicos y aquellos desarrollados por técnicas de genómica, proteómica y metabólica, en un abordaje de “medicina de precisión” [121].

Definiciones de los objetivos de tratamiento y de las recaídas

Los objetivos fundamentales tras el tratamiento

administrado en los pacientes con NL son alcanzar la remisión completa (RC) o la remisión parcial (RP) (Tabla 7). Esto implica la mejoría de la proteinuria y la recuperación de la función renal si el debut fue con fracaso o insuficiencia renal aguda [4] [5] [111] [122]. Si bien la mayoría de las guías clínicas no incluyen al sedimento urinario dentro de las definiciones de respuesta renal, la hematuria en especial puede ser un marcador sensible de actividad clínica y de utilidad en pacientes con recaídas previas y con proteinuria residual asociada a lesiones crónicas. El objetivo deseable en todos los casos es alcanzar la RC lo más rápidamente posible, dado que la supervivencia renal a largo plazo es significativamente mayor que los casos que alcanzan RP (Figura 4) (Tabla 7).

El tiempo transcurrido hasta la obtención de una RC o RP también es un marcador pronóstico importante. Así, la reducción de proteinuria basal >50% a los 6 meses se asocia a una mejor supervivencia renal [123] y un nivel de proteinuria <0.7 g/24 horas a los 12 meses predice de manera fiable y a largo plazo, la probabilidad de llegar o no a ERC terminal [109] [110]. La monitorización periódica de los parámetros clínicos y analíticos es clave en el seguimiento del paciente, pero los márgenes de tiempo necesarios para alcanzar los objetivos terapéuticos deben ajustarse a la situación previa del paciente y a la gravedad de cada brote de NL [111] [124] [125]. En pacientes que debutan con formas clínicas graves, estos límites de tiempo pueden extenderse, pero siempre que se observe una tendencia positiva hacia

Tabla 7. Definiciones de los Desenlaces Renales: Remisión Completa, Remisión Parcial, No Respuesta y Recaída
Se corresponde con *Tabla 4. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*

Desenlace ("Outcome")	Definición
<ul style="list-style-type: none"> Remisión completa (RC) 	Proteinuria ≤ 0.5 g/24 horas o uPCR1 ≤ 0.5 g/g Sedimento urinario inactivo (≤ 5 hematíes/campo) Albúmina sérica ≥ 3.5 g/dL eGFR normal o $\leq 10\%$ inferior a la existente antes del brote.
<ul style="list-style-type: none"> Remisión parcial (RP) 	Reducción de proteinuria $\geq 50\%$ con alores entre 0.6-3.5 g/24 horas o uPCR 0.6-3.5 g/g Reducción de hematuria (≤ 10 hematíes/campo) Albúmina sérica ≥ 3 g/dL eGFR normal o $\leq 25\%$ inferior a la existente antes del brote
<ul style="list-style-type: none"> No Respuesta 	Ausencia de RC o RP
<ul style="list-style-type: none"> Recaída 	Reparación o incremento significativo de la hematuria (>15 hematíes/ campo) con hematíes dismórficos y/o cilindros hemáticos Incremento sostenido de proteinuria: <ul style="list-style-type: none"> ≥ 1 g/24 horas o ≥ 1 g/g en pacientes en RC $\geq 50\%$ de la proteinuria basal en pacientes en RP Disminución de la eGFR $\geq 25\%$ no atribuible a otras causas

eGFR: tasa de filtrado glomerular estimado; RC: Remisión completa; RP: Remisión parcial; uPCR: cociente proteína/creatinina en orina.

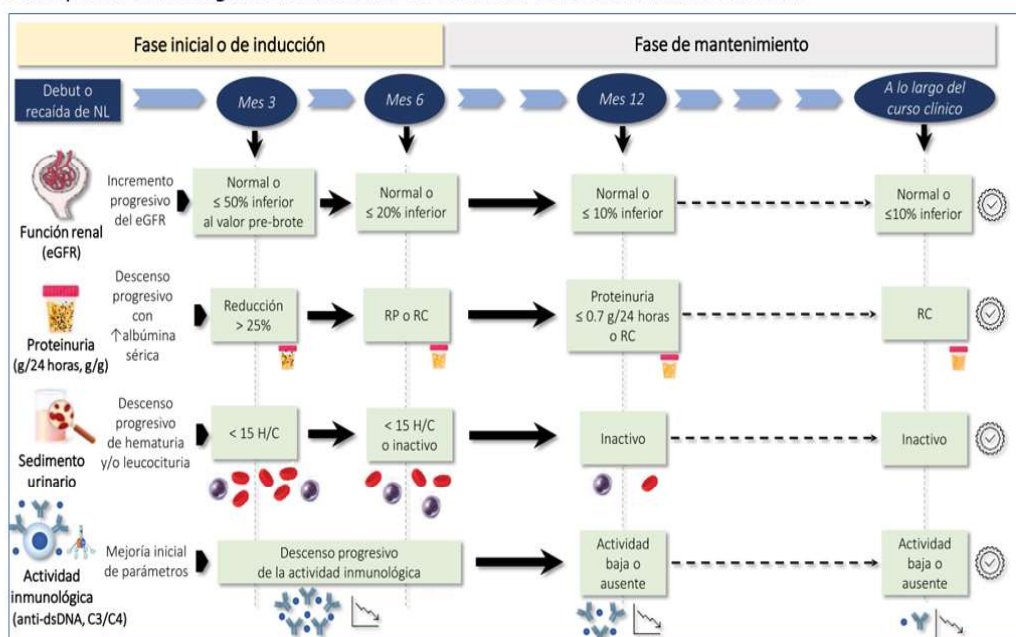
la mejoría progresiva de los parámetros clínicos y analíticos.

Entre el 10 y el 50% de los pacientes con NL presentan recaídas, siendo más frecuentes en los pacientes con RP que con RC [82][126][127]. El riesgo de recaída es mayor en los primeros años tras el debut de la NL, especialmente al reducir o suspender el tratamiento inmunosupresor, pero las recaídas se pueden presentar incluso tras años de inactividad clínica. Los controles periódicos son claves para detectar precozmente las recaídas.

Existe controversia en la definición exacta de recaída [3][4][128][129], pero generalmente supone la reaparición o incremento de la proteinuria, de la hematuria y en los casos más graves, deterioro de la función renal sin otra causa que la explique (**Tabla 7**). Siempre deben descartarse causas ajenas a la actividad lúpica si el deterioro de la función renal no se acompaña de cambios en la proteinuria, el sedimento urinario o la actividad serológica (**Tabla 6**). En los pacientes con proteinuria residual y lesiones crónicas, especialmente si sólo han alcanzado RP o han tenido re-

Figura 4. Objetivos en el tratamiento de la nefritis lúpica según los parámetros renales, inmunológicos y tiempo de seguimiento eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; H/C: hematíes por campo; NL: nefritis lúpica, RC: remisión completa; RP: remisión parcial

Se corresponde con la *Figura 2. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023*



caídas previas frecuentes, el diagnóstico de recaída es más difícil y en esos casos, la repetición de la biopsia renal puede ser de ayuda para valorar la presencia y el grado de actividad histológica.

TRATAMIENTO DE INICIO DE LA NEFRITIS LÚPICA.

Como se comentaba anteriormente, el tratamiento de la NL debe de ajustarse a los hallazgos de la biopsia renal, según la clase de NL y la presencia de lesiones de actividad y/o cronicidad.

El tratamiento consiste en la mayoría de los casos en fármacos inmunosupresores. No obstante, existe acuerdo general en que todos los pacientes, independientemente de la clase histológica, deben de recibir un fármaco antimalárico, siendo la hidroxicloroquina (HCQ) el más usado. Aunque no existen apenas estudios prospectivos, la HCQ ha demostrado su eficacia en pacientes con LES en numerosos estudios observacionales en los que se observó su capacidad para disminuir la actividad lúpica, evitar los rebotes e incrementar la supervivencia de los enfermos; se ha observado también su efecto favorable en las complicaciones vasculares y óseas de los pacientes con LES [130][131][132][133]. En cuanto a la NL, la HCQ reduce el riesgo de recaídas y mejora en general el pronóstico renal [134][135][136][137][138].

La HCQ es bien tolerada en general, aunque puede inducir cambios pigmentarios en la mácula. Por tanto, es esencial la realización de controles oftalmológicos, al inicio del tratamiento y posteriormente anuales. La dosis máxima recomendada es de 4-5 mg/kg/día hasta un máximo de 400 mg/día. En pacientes con ERC estadios 4-5 no se debe sobrepasar la dosis de 200 mg/día. Puede producir también alteraciones cardíacas, miopatía y neuropatía periférica [139][140][141].

Tratamiento de las clases I y II

Las NL tipo I y II son consideradas formas leves de afectación renal del LES con buen pronóstico. No existen estudios controlados acerca de las mejores opciones terapéuticas, pero se acepta que en la mayoría de los casos el tratamiento debe de ser conservador, sin emplear inmunosupreso-

res [142]. No obstante, debe de tenerse siempre en cuenta la posibilidad de cambios clínicos e histológicos a formas más agresivas de NL (clases III/IV). En todos los casos se debe de emplear HCQ y medidas cardioprotectoras generales (dieta, evitar tabaquismo y sobrepeso, vigilancia periódica de tensión arterial y dislipemia). Por otra parte, las manifestaciones extrarrenales lúpicas deberán ser tratadas siguiendo las guías específicas.

Mientras que en la clase I no suelen detectarse anomalías analíticas, en la clase II es frecuente la microhematuria y la proteinuria, generalmente de escasa cuantía. En ausencia de estudios específicos enfocados a estas clases de NL, se acepta que los pacientes con proteinuria <1g/24h sean tratados de forma conservadora, fundamentalmente con fármacos antiproteinúricos. El bloqueo del sistema renina-angiotensina con IECA o ARA-II juega un papel predominante en estos casos, por su efecto antiproteinúrico, antihipertensivo y potencialmente antiinflamatorio [142][143].

El manejo es más difícil en los casos de NL clase II que presentan proteinuria > 1g/24 h a pesar de tratamiento con IECA/ARA-II. La adición de inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) puede reducir más la proteinuria, pero es recomendable en estos casos revisar la biopsia renal para confirmar que se trata de una Clase II ó, si ha transcurrido bastante tiempo desde la misma, plantearse una nueva biopsia para descartar cambio a formas más graves de NL [98]. Pero si se confirma el diagnóstico de NL clase II y la proteinuria persiste en valores >1 g/24h a pesar del abordaje conservador, es razonable prescribir un ciclo de tratamiento inmunosupresor, sobre todo si existe microhematuria de origen glomerular acompañando la proteinuria. Se han publicado pocos trabajos sobre este tipo de casos, pero se ha descrito un efecto favorable de ciclos cortos de corticoides acompañados o no de micofenolato mofetil (MMF) o análogos del ácido micofenólico (MPAA), de unos 6-12 meses de duración y seguidos de una retirada gradual de estos fármacos [144][145].

Podocitopatía Lúpica

La patogenia de la podocitopatía lúpica, una forma infrecuente de NL, no está aclarada. Su presentación clínica es muy similar a la de las lesiones mínimas, es decir un síndrome nefrótico

completo de instauración generalmente brusca. Al igual que en esta entidad, la mayoría de los casos presentan una rápida respuesta a los corticoides, con desaparición completa de la proteinuria. No obstante, son frecuentes las recaídas y de nuevo como en las lesiones mínimas, puede existir córticodependencia [146][147][148][149]. Por todo ello, el tratamiento recomendado es similar al de las lesiones mínimas, con corticoides como fármacos de primera línea e inhibidores de calcineurina en los casos córticorresistentes. En caso de recaídas frecuentes o córticodependencia el MMF/MPAA, los inhibidores de calcineurina o el rituximab son efectivos en muchos casos.

Tratamiento de las Clases III/ IV ± V.

Tanto la clase III como la IV pueden ser puras o presentar manifestaciones histológicas características de la clase V (principalmente depósitos de inmunocomplejos subepiteliales). En la (Figura 5) se presenta un algoritmo terapéutico para estas clases de NL, las más frecuentes y graves.

Además de la HCQ, el tratamiento recomendado consiste en corticoides junto a otro inmunosupresor. Los corticoides son fármacos de probada eficacia en la NL y deben de administrarse en todo paciente con clases III/IV ± V salvo contraindicaciones evidentes [139][150]. La pauta de

administración ha evolucionado en los últimos años hacia una preferencia por dosis elevadas en los primeros días y una rápida disminución hacia dosis bajas de mantenimiento. La mayoría de las guías clínicas recomienda bolos intravenosos de metilprednisolona (250-500 mg/día) durante tres días consecutivos, para conseguir una rápida reversión de las lesiones inflamatorias características de estas clases histológicas. En los últimos estudios, estos bolos van seguidos de pautas de prednisona oral en dosis menores a las tradicionales (Tabla 8). Con ellas se consiguen beneficios similares a las dosis tradicionales y con una menor dosis acumulada [3][4][151].

Como acompañantes de los corticoides, MMF/MPAA ó ciclofosfamida son los fármacos preferentemente usados. MMF/MPAA han demostrado una eficacia similar [152][153] o incluso superior a la ciclofosfamida [154], junto con una mejor tolerancia y menos complicaciones a corto y largo plazo. Por este motivo, MMF/MPAA son el tipo de inmunosupresor más frecuentemente usado en las NL clases III/ IV ± V [3][4]. Sin embargo, la ciclofosfamida continúa teniendo un lugar importante en el tratamiento [155][156][157][158][159][160], sobre todo en pacientes con un incumplimiento terapéutico reiterado. Dado que los corticoides y MMF/MPAA se administran

Figura 5: Tratamiento inicial o de inducción en las clases histológicas III/IV ± V eGFR: tasa de filtración glomerular estimada; ICN: inhibidores de la calcineurina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; MMF: mofetil micofenolato; MPAA: análogos del ácido micofenólico; TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina
Se corresponde con la Figura 6. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

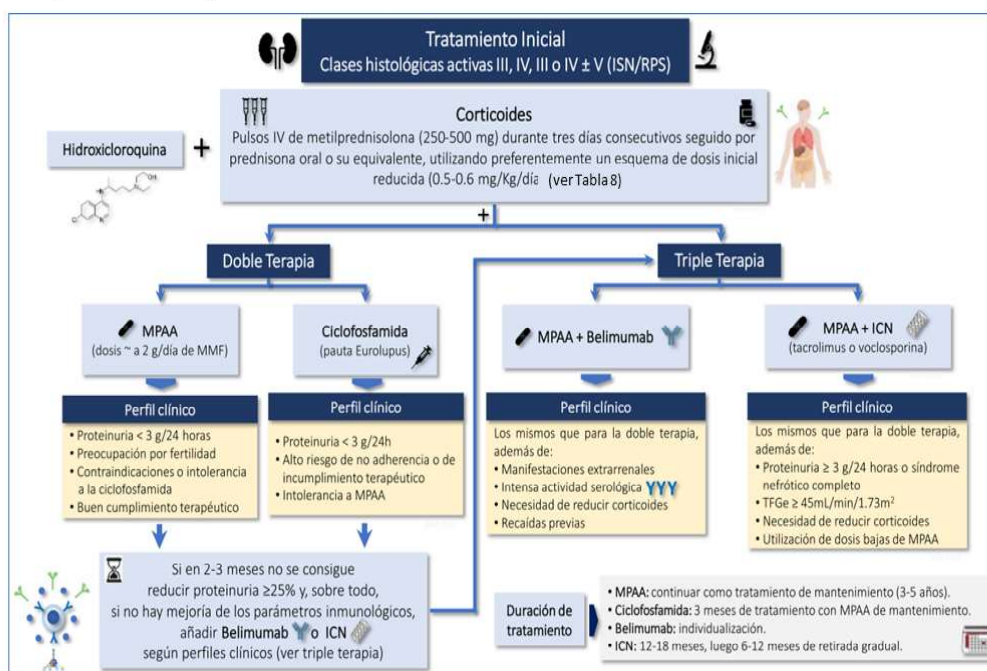


Tabla 8. Regímenes o pautas de corticoides para pacientes con nefritis lúpica

Se corresponde con la Tabla 7. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

	Dosis estándar	Dosis moderada	Dosis baja
Bolos o pulsos de metilprednisolona	0.25-0.5 g/día hasta 3 días como tratamiento inicial	0.25-0.5 g/día hasta 3 días, administrado a menudo como tratamiento inicial	0.25-0.5 g/día hasta por 3 días, administrado generalmente como tratamiento inicial
Dosis equivalente de prednisona oral (mg/día)			
Semana 0-2	0.8-1.0 mg/kg (máx. 80 mg)	0.6-0.7 mg/kg (máx. 50 mg)	0.5-0.6 mg/kg (máx. 40 mg)
Semana 3-4	0.6-0.7 mg/kg	0.5-0.6 mg/kg	0.3-0.4 mg/kg
Semana 5-6	30 mg	20 mg	15 mg
Semana 7-8	25 mg	15 mg	10 mg
Semana 9-10	20 mg	12.5 mg	7.5 mg
Semana 11-12	15 mg	10 mg	5 mg
Semana 13-14	12.5 mg	7.5 mg	2.5 mg
Semana 15-16	10 mg	7.5 mg	2.5 mg
Semana 17-18	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Semana 19-20	7.5 mg	5 mg	2.5 mg
Semana 21-24	5 mg	< 5 mg	2.5 mg
Semana > 25	< 5 mg	< 5 mg	< 2.5 mg

por vía oral, un número significativo de pacientes no toma las dosis prescritas de estos fármacos o las toman de forma discontinua. Diversos estudios han mostrado que la falta de un seguimiento continuo del tratamiento es una de las principales causas de mala evolución final de las NL graves. La ventaja de la ciclofosfamida en estas situaciones es su administración intravenosa hospitalaria, con lo que se asegura la recepción del fármaco por el paciente.

Existen pautas de administración oral de ciclofosfamida en la NL, pero se prefieren los bolos intravenosos, dado que han demostrado una eficacia similar y la dosis acumulada es menor con ellos. Dentro de las pautas de administración intravenosa, la conocida como “pauta Euro lupus” (6 bolos de 500 mg de ciclofosfamida cada 15 días, lo que equivale a una dosis total de 3 gramos) es la más utilizada hoy en día. El estudio Euro lupus demostró que esta pauta es de similar eficacia a la pauta tradicional de bolos intravenosos mensuales con dosis más altas de ciclofosfamida [155][158]. Aunque en el estudio Euro lupus se usó la azatioprina como fármaco de mantenimiento tras los bolos de ciclofosfamida, actualmente se prefiere MMF/MPAA.

Otros tipos de fármacos han demostrado recientemente su eficacia en las NL clases III/ IV ± V cuando se añaden a los corticoides y a MMF/MPAA ó ciclofosfamida. Uno de ellos son los inhibidores de calcineurina. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus han demostrado a lo largo de las últimas décadas su potencial inmunosupresor

y, de hecho, continúan siendo, particularmente el tacrolimus, la base de la terapia antirrechazo en los trasplantes de órganos sólidos [161][162][163]. Además, los anticalcineurínicos poseen una especial propiedad que los hace muy atractivos en perfiles determinados de NL: un potente efecto antiproteínúrico, en gran medida independiente del efecto inmunosupresor, y que se debe a su efecto estabilizador sobre el citoplasma de los podocitos [161][162][163]. Con tacrolimus existe evidencia retrospectiva y prospectiva sobre su eficacia como tratamiento de inducción de la NL [164][165]. Estudios realizados en China han demostrado que la así llamada “multi-target therapy”, consistente en una triple terapia con corticoides+MMF+Tacrolimus, lograba un número de remisiones completas significativamente mayor que el tratamiento con corticoides+ciclofosfamida intravenosa [166][167]. Más recientemente, la introducción de voclosporina ha representado un importante avance en este terreno. La voclosporina es un análogo de la ciclosporina con modificaciones en su estructura que le confieren mayor efectividad, menos efectos secundarios y la posibilidad de administrar dosis fijas sin realización de niveles. En los estudios prospectivos AURA-LN y AURORA-1 [168][169], la adición de voclosporina a los corticoides+MMF indujo un porcentaje de remisiones completas significativamente mayor que el tratamiento con corticoides+MMF+placebo y sin un mayor número de efectos adversos. Seguimientos a más largo plazo sugieren que la voclosporina no causa nefrotoxi-

cidad a diferencia del tacrolimus ó ciclosporina cuando se administran prolongadamente y a dosis elevadas, aunque se requieren estudios a más largo plazo.

El belimumab es un anticuerpo monoclonal anti-BLYS, un factor estimulante de la proliferación de linfocitos B [170] [171]. Su eficacia para disminuir las manifestaciones extrarenales del LES, así como su actividad inmunológica, habían sido demostradas previamente [172][173][174]. El estudio BLISS-LN demostró que la adición de belimumab a los corticoides+otro fármaco inmunosupresor (ciclofosfamida o MMF) inducía un significativo mayor número de remisiones que el placebo [175]. Este efecto beneficioso del belimumab no se observó en los subgrupos con proteinuria significativa, pacientes de raza negra o que habían recibido ciclofosfamida. Análisis posteriores del estudio BLISS-LN mostraron que el belimumab prevenía además la aparición de recaídas y enlentecía la pérdida de función renal [176].

Como se muestra en la (Figura 5) este arsenal terapéutico de que disponemos hoy en día debería de administrarse en función del perfil del paciente. Los corticoides junto a MMF/MPAA serían el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes, salvo en aquellos con un acusado perfil de incumplimiento terapéutico en los que la ciclofosfamida (en pauta Euro lupus) sería preferible a MMF/MPAA. Si al cabo de 2-3 meses de tratamiento no se consigue mejoría (sobre todo una reducción de proteinuria de al menos un 25%) es aconsejable añadir belimumab (sobre todo si persisten manifestaciones extrarenales con intensa actividad serológica) o un anticalcineurínico (sobre todo si persiste proteinuria significativa). No obstante, es necesario destacar que en los estudios recientes se está comparando triple con doble terapia inmunosupresora desde un inicio, generalmente corticoides+MMF+ICN o belimumab versus corticoides+MMF+placebo [168][169][175]. Dado que la eficacia de la triple terapia es superior y sin una tasa de efectos secundarios mayor, parece razonable iniciar triple terapia inmunosupresora en determinados perfiles clínicos: corticoides + MMF/MPAA + anticalcineurínicos en casos con proteinuria > 3 g/día o síndrome nefrótico completo, ó corticoides + MMF/MPAA +belimumab en casos con intensa actividad serológica, hipocomplementemia

marcada y manifestaciones lúpicas extrarenales.

Tratamiento inicial de la Clase V (Nefropatía Membranosa)

La clase V se presenta entre el 15-20% de todos los pacientes con NL y frecuentemente con síndrome nefrótico [85]. En esos casos la indicación de tratamiento inmunosupresor es clara y se recomienda desde el inicio la triple terapia con corticoides, ICN (tacrolimus, ciclosporina, ciclosporina) y MPAA [3][4][5][177]. Sin embargo, la inmunosupresión en pacientes con proteinuria no nefrótica (1-3.5 g/24h) es más controvertido, pudiendo considerarse la inmunosupresión si la proteinuria persiste > 1 g/24h a pesar del bloqueo optimizado del SRAA [177][178]. En estos casos se puede administrar doble terapia con corticoides e ICN (tacrolimus, ciclosporina, ciclosporina). Si tras 3-4 meses de tratamiento no se ha obtenido una reducción de la proteinuria de al menos un 25%, y especialmente cuando coexiste actividad inmunológica persistente, puede añadirse MPAA. En pacientes con proteinuria <1 g/24h, no se recomienda iniciar tratamiento inmunosupresor, pero es mandatorio el uso de HCQ, nefroprotección y tratamiento del LES según las manifestaciones extrarenales [3][4][5][177] (Figura 6).

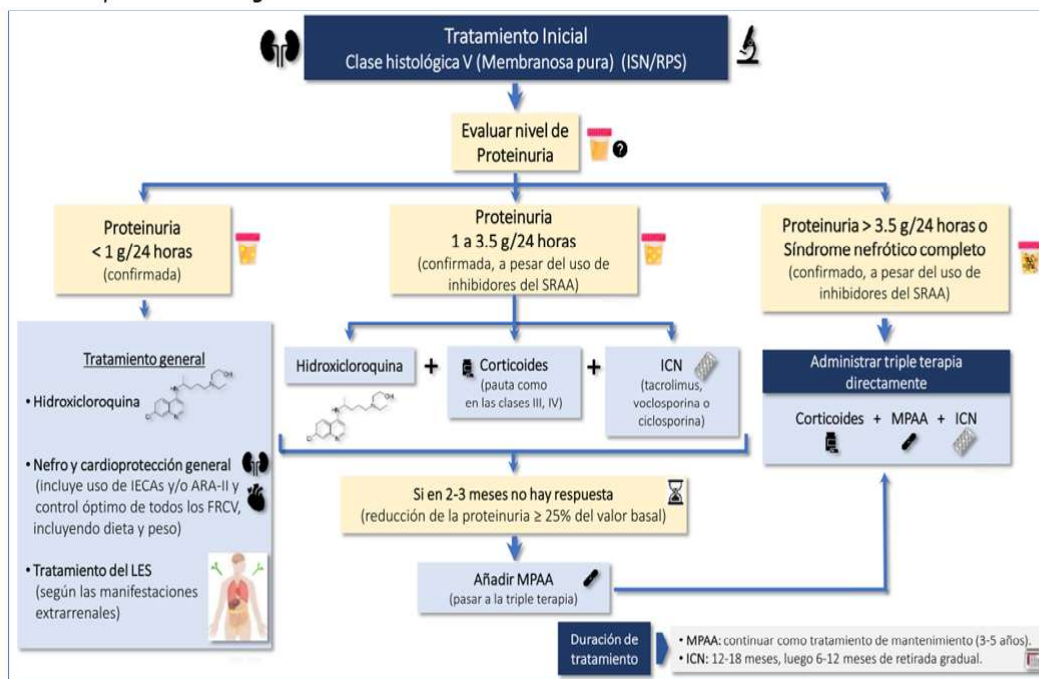
TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Los objetivos durante la terapia de mantenimiento son mantener la remisión clínica y serológica a largo plazo con el menor número y la menor dosis efectiva posible de inmunosupresores, evitando la aparición de recaídas y el daño orgánico acumulativo por la enfermedad y por el tratamiento administrado. En ese sentido, los regímenes basados en una dosis reducida de corticoides (2,5-5 mg/d) han demostrado una eficacia similar a los basados en dosis más altas, con una menor tasa de efectos secundarios [172] [175]. Así, una vez alcanzada la remisión clínica y serológica, se recomienda la suspensión de los corticoides después de 18-24 meses de tratamiento, especialmente en pacientes en tratamiento con HCQ u otro agente inmunosupresor [5] [177].

No se recomienda ciclofosfamida intravenosa como terapia de mantenimiento debido al riesgo

Figura 6: Tratamiento de inducción en la clase V (membranosa pura).

Se corresponde con la **Figura 7**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023



ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CsA: ciclosporina A; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico; SRAA: sistema-relina angiotensina-aldosterona, TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina.

de eventos adversos graves relacionados con una dosis acumulada excesiva. MPAA o azatioprina han demostrado una mayor eficacia con una menor tasa de efectos secundarios [179], siendo el MMF superior a la azatioprina en la prevención de recaídas post-remisión [180]. La azatioprina (1,5-2 mg/Kg/día) es una alternativa eficaz en pacientes que no toleran los MPAA.

En pacientes que alcancen la remisión clínica y serológica con MPAA o con azatioprina, se recomienda una reducción progresiva y lenta de la dosis después de 18-24 meses de tratamiento y la duración total del tratamiento debe ser de al menos 3-5 años [3][4][5].

Para pacientes con recaídas frecuentes, intolerancia o contraindicaciones a la HCQ o manifestaciones extrarrenales persistentes, belimumab es una alternativa válida, dado que reduce el riesgo de recaídas [175][176].

El régimen óptimo de mantenimiento en la NL clase V no está bien establecido dado la escasez de ensayos clínicos. Ciclosporina puede tener una eficacia clínica incluso mayor que la ciclofosfamida o los corticoides a 12 meses, pero el riesgo de recaídas es mayor [181]. Este riesgo parece ser similar cuando se compara con la azatioprina [182]. Tacrolimus y MPAA tienen una eficacia

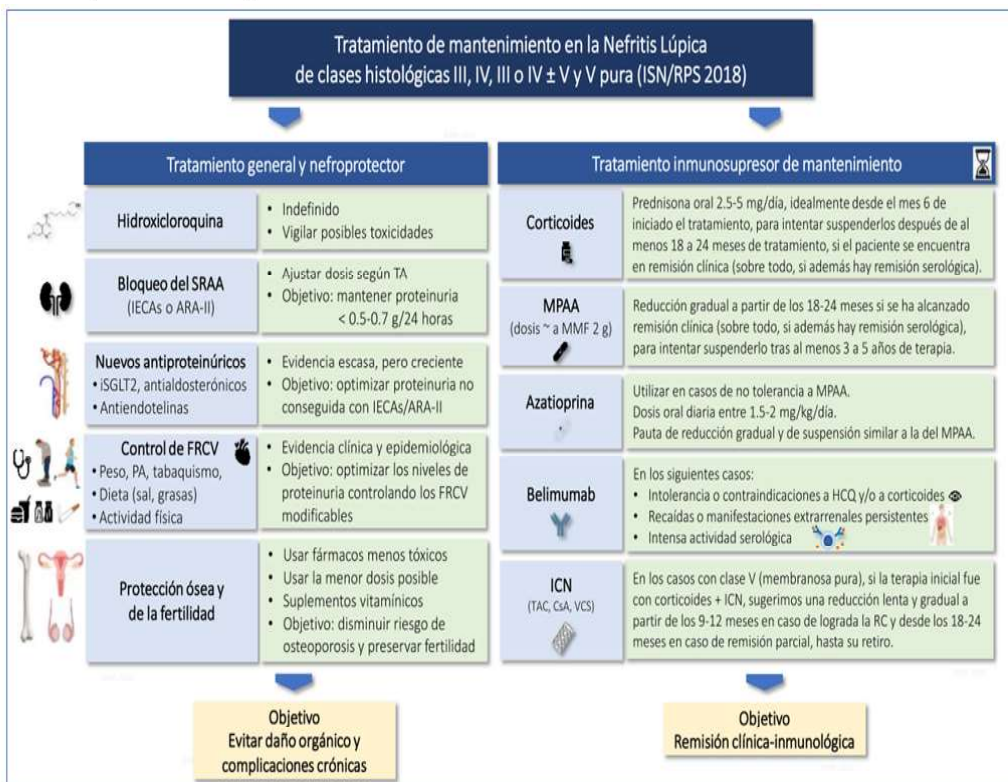
similar como terapia de mantenimiento [165]. En cualquier caso, en pacientes con NL clase V que hayan alcanzado la remisión clínica tras el tratamiento inicial con ICN y corticoides, se sugiere una duración del tratamiento entre 12 a 18 meses, seguidos de una disminución gradual de la dosis de los ICN durante 6 a 12 meses si alcanzaron RC o de 12 a 18 meses si los pacientes alcanzaron RP y persisten con proteinuria significativa [177].

El tratamiento no inmunosupresor (**Figura 7**) es clave durante la fase de mantenimiento, debiendo enfatizarse estilos de vida saludables (ejercicio físico regular, evitar el sobrepeso y el tabaquismo) y el control de todos los factores de riesgo cardiovascular [183][184]. El uso de HCQ debe mantenerse para reducir el riesgo de recaídas [135][136] y mejorar el pronóstico renal [131][132].

El tratamiento con bloqueadores del SRAA y la restricción de sal son fundamentales para el control óptimo de la presión arterial y de la proteinuria [185]. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa-2 (SGLT2i) y los bloqueadores de los receptores de aldosterona y endotelina [186] [187][188][189] son opciones lógicas para optimizar los niveles de proteinuria y el riesgo cardiovascular. Aunque la evidencia específica de

Figura 7: Tratamiento de mantenimiento en las clases III/IV ± V y V

Se corresponde con la **Figura 8**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023



ARA-II: antagonistas de los receptores de angiotensina II; CsA: ciclosporina A; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; ICN: inhibidores de la calcineurina; IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ISN/RPS: International Society of Nephrology/Renal pathology Society; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico; SRAA: sistema-renina angiotensina-aldosterona, TAC: tacrolimus; VCS: voclosporina.

su beneficio en pacientes con NL aún es escasa, datos preliminares sugieren un importante efecto antiproteinúrico en pacientes con NL, particularmente en aquellos con RP [190][191]. La (Figura 7) nos muestra lo comentado de manera esquemática.

Prevención y tratamiento de las recaídas

Aunque no existen estudios concluyentes, aproximadamente un 20-30% de los pacientes con NL presentan recaídas. Aunque son más frecuentes en los primeros años de evolución, sobre todo tras suspender el tratamiento inmunosupresor, pueden presentarse tras muchos años de inactividad del LES. El tratamiento de las recaídas debería ajustarse a las recomendaciones apuntadas en la (Figura 8) según el perfil clínico de la recaída. Las recaídas tienen un gran impacto sobre la evolución a largo plazo, puesto que empeoran la reserva de nefronas funcionantes y la mayoría de los casos que finalmente evolucionan a ERC terminal son aquellos que han presentado al menos una recaída.

Un aspecto fundamental para la prevención de recaídas es el cumplimiento terapéutico estricto. El tratamiento indefinido con HCQ es importante en este sentido, pues se ha comprobado un menor riesgo de recaídas con su administración prolongada [134][135][136]. Tras lograr remisión de la recaída, es aconsejable mantener MPAA como mantenimiento (o azatioprina en caso de intolerancia a MPAA) por un período de tiempo muy prolongado, más allá de los 3-5 años que se recomiendan tras el primer brote de la NL. Incluso puede ser recomendable mantener dosis relativamente bajas de MPAA de manera indefinida en aquellos casos con recaídas repetidas.

El belimumab ha demostrado en análisis post-hoc del estudio BLISS-LN disminuir la incidencia de recaídas [176], por lo que es otro agente terapéutico interesante para pacientes con recaídas, particularmente en aquellos que no toleran la HCQ.

Aunque no es necesaria la biopsia renal en cada caso de recaída, ésta puede estar indicada en casos con una presentación clínica muy diferente a la del primer brote. En los casos con recaídas

Figura 8: Prevención y tratamiento de las recaídas

Se corresponde con la **Figura 10**. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Tratamiento inmunosupresor en pacientes con recaídas frecuentes

Terapia inmunosupresora para la recaída

- Administrar como si fuera el tratamiento inicial o de inducción, según el perfil clínico del paciente y las características de la recaída (ver Figura 5)
- Si se considera que el perfil del paciente y las características de la recaída aconsejan un nuevo tratamiento con ciclofosfamida (ver Figura 5) se sugiere no superar una dosis total acumulada > 10 g.
- Valorar añadir belimumab al tratamiento de la recaída.

Terapia inmunosupresora de mantenimiento en pacientes con recaídas

- Asegurar el cumplimiento terapéutico y la dosis correcta de la hidroxicloroquina y del resto de los inmunosupresores.
- Extender la duración del tratamiento con MPAA antes de su retirada y en casos de haber sufrido más de una recaída, valorar un tratamiento de duración INDEFINIDA con MPAA, a las dosis menores que consigan prevenir las recaídas.
- Si persisten las recaídas a pesar de MPAA e HCC, valorar añadir belimumab durante al menos 2 años.
- En pacientes con recaídas frecuentes (excluida la falta de adherencia al tratamiento), realizar una nueva biopsia renal para valorar la actividad histológica, posible cambio de clase histológica o desarrollo de lesiones crónicas irreversibles.

HCQ: hidroxicloroquina; LES: lupus eritematoso sistémico; MPAA: análogos del ácido micofenólico

repetidas, es frecuente la presencia de proteinuria mantenida y deterioro de función renal. Una nueva biopsia puede ofrecer información crucial acerca de si la proteinuria y el deterioro de función renal se deben a NL activa o a lesiones de cronicidad.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL PACIENTE CON NEFRITIS LÚPICA

Nefritis lúpica refractaria

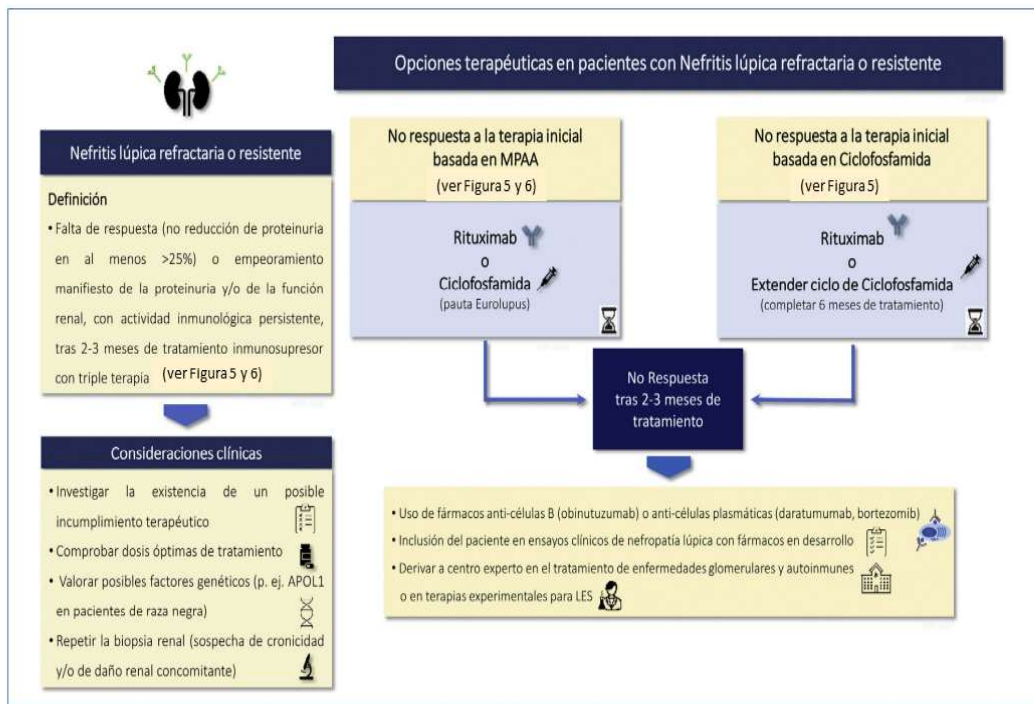
Hasta el 20-30% de los pacientes con NL pueden ser refractarios al tratamiento inicial [192]. Aunque no existe un acuerdo general sobre la definición de NL refractaria [193][194], la tendencia actual es considerar la enfermedad refractaria en caso de no respuesta al menos a dos esquemas diferentes de tratamiento inmunosupresor o tras 3 meses de tratamiento inmunosupresor basado en la triple terapia [177]. En cualquier caso, es fundamental descartar previamente un posible incumplimiento terapéutico, dosis subóptimas de tratamiento, factores genéticos que influyan en la respuesta y la presencia de lesiones crónicas, especialmente en pacientes con brotes previos de

NL [97][98][99][195].

En pacientes cuyo tratamiento inicial se basó en MPAA, puede añadirse rituximab o cambiar MPAA por ciclofosfamida (pauta EuroLupus). Si el tratamiento inicial fue con ciclofosfamida, se puede añadir rituximab o extender los pulsos de ciclofosfamida hasta completar 6 meses de tratamiento. Aunque rituximab no ha demostrado superioridad como terapia adicional a MPAA+corticosteroides en pacientes nuevos [196], varios estudios observacionales que incluyen pacientes de diversos grupos étnicos han demostrado que rituximab puede ser utilizado eficazmente como terapia de rescate en NL refractaria [197][198][199][200][201][202].

Los pacientes que no responden a la terapia con rituximab o ciclofosfamida prolongada podrían beneficiarse de las nuevas terapias anti-CD20 (obinutuzumab) o anticélulas plasmáticas (bortezomib, daratumumab) [203][204][205]. La terapia celular con células CAR-T podría ser una alternativa para pacientes con NL refractaria a varias líneas de tratamiento [206][207]. En estos pacientes es recomendable lograr su inclusión en los ensayos clínicos en curso que están evaluando nuevas terapias (**Figura 9**).

Figura 9: Recomendaciones y opciones terapéuticas en nefritis lúpica refractaria.
Se corresponde con la **Figura 9. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023**



Microangiopatía trombótica

Los pacientes con NL, sobre todo los casos con clases III/ IV \pm V pueden presentar lesiones de MAT en la biopsia renal y en algunos casos se acompañan de las características repercusiones hematológicas de MAT (anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia, con esquistocitos y LDH elevada). La causa de MAT asociada a NL es variable: por una parte, el depósito de inmunocomplejos en las paredes vasculares puede inducir un daño endotelial lo suficientemente grave como para desencadenar una MAT. En estos casos, el tratamiento debe de consistir fundamentalmente en los inmunosupresores recomendados para la NL. No obstante, algunos pacientes desarrollan autoanticuerpos contra ADAMTS-13, un enzima que previene la agregación de multímeros de von Willebrand. En estos casos, la patogenia es por tanto similar a la de la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT), entidad en la que se requiere una actividad de ADAMTS-13 inferior al 5-10% de la normalidad para establecer el diagnóstico [208]. La determinación de ADAMTS-13 es por tanto necesaria en todo paciente con NL y lesiones de MAT en la biopsia renal o MAT hematológica. Si no es posible su determinación, el

score PLASMIC ha demostrado su validez en diversos estudios [209]. Cuando se comprueba una actividad de ADAMTS-13 anormalmente baja, la adición de plasmaféresis al tratamiento inmunosupresor puede ser eficaz para resolver la MAT más rápidamente

Hasta un 30-40% de pacientes con LES pueden presentar anticuerpos antifosfolípidos, y un número significativo de ellos pueden desarrollar un síndrome antifosfolípido (SAF) [209][210][211][212][213][214][215]. En el SAF, además de la predisposición a las trombosis venosas e incluso arteriales, pueden observarse lesiones renales muy similares a las de la MAT [215][216]. La inmunosupresión no es efectiva para tratar o prevenir las lesiones vasculares del SAF, siendo el tratamiento anticoagulante permanente la opción obligada en pacientes con SAF y lesiones renales [217][218].

Se han empleado bloqueantes del complemento (eculizumab) en pacientes con NL y MAT de presentación agresiva (fallo renal agudo, MAT hematológica y afectación de otros órganos) con resultados variables [72][73][219][220][221][222][223][224][225]. Se necesitan estudios prospectivos controlados para determinar si el bloqueo del complemento puede ofrecer beneficios adicionales.

les al tratamiento inmunosupresor en este tipo de casos.

Nefritis lúpica y embarazo

Las pacientes con NL tienen un riesgo más elevado de presentar preeclampsia, prematuridad y otras complicaciones materno-fetales durante el embarazo [226][227][228]. Además, existe el riesgo de una recaída de la NL o bien, la aparición de esta durante el embarazo en pacientes con LES. Por todo ello, el embarazo debe de ser cuidadosamente planificado y controlado en unidades de embarazo de alto riesgo, con la colaboración continuada del nefrólogo.

Los criterios para diagnosticar NL durante el embarazo son los mismos que fuera del mismo. Puede presentarse en cualquier momento del embarazo, pero su aparición en el último trimestre plantea el problema de su diagnóstico diferencial con la preeclampsia, dado que ambas entidades comparten síntomas y datos analíticos (hipertensión, proteinuria). En la (Tabla 9) se resumen aspectos importantes para la diferenciación entre NL y otras complicaciones del embarazo, En los casos dudosos o cuando la situación clínica lo aconseje, se puede realizar biopsia renal siempre que no existan contraindicaciones [229][230].

Por el riesgo de recidiva de la NL y la aparición de preeclampsia en el último trimestre, se recomienda mantener el tratamiento con HCQ

y la toma de dosis bajas de ácido acetilsalicílico (100 mg/día) [4]. Cuando se requiere la toma de inmunosupresores durante el embarazo, bien por el riesgo de recaída de la NL o por diagnosticarse un nuevo brote, los esteroides a dosis bajas, la azatioprina y los ICN son las opciones indicadas, dado que es fundamental evitar todo fármaco con potencial teratogénico. En la (Tabla 10) se resumen los fármacos permitidos y prohibidos durante el embarazo.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS NO INMUNOSUPRESORAS

Las medidas dietéticas y un estilo de vida saludable son cruciales para el buen manejo del paciente con LES, sobre todo en las fases de mantenimiento. Una dieta equilibrada mediterránea, el ejercicio físico regular y el evitar obesidad, tabaquismo o consumo de otros tóxicos tienen un gran impacto en el pronóstico a largo plazo [231] [232]. Es importante destacar que los pacientes con LES tienen un riesgo muy elevado de desarrollar arteriosclerosis precoz y complicaciones cardiovasculares graves, debido por una parte a la inflamación sostenida asociada al LES y por otra, a los efectos secundarios de los tratamientos, principalmente las dosis acumuladas de esteroides. El control adecuado de tensión arterial

Tabla 9. Diagnóstico diferencial entre brote de nefritis lúpica y preeclampsia en la mujer embarazada
Se corresponde con la Tabla 8. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Característica clínica	Nefritis lúpica	PreEclampsia / Síndrome HELLP ¹
· Deterioro de la función renal	A menudo	Ocasionalmente (HELLP)
· Hipertensión arterial	Ocasionalmente	Sí
· Proteinuria	Sí	Sí
· Hematuria	Sí	No
· Hipocomplementemia	Sí	No
· Elevación de los anti-dsDNA	Sí	No
· Trombocitopenia	Ocasionalmente	Ocasionalmente
· Anemia hemolítica	Ocasionalmente	Ocasionalmente
· Neutropenia	Ocasionalmente	No
· Elevación de las transaminasas	No	Ocasionalmente
· Manifestaciones extrarrenales	Sí	No
· Fiebre	Ocasionalmente	No
· Momento de aparición	Durante el embarazo	A partir de la semana 20

¹HELLP: Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets

Tabla 10: Fármacos permitidos y prohibidos durante el Embarazo en la paciente con Nefritis Lúpica

Se corresponde con la Tabla S9. Documento de Consenso GLOSEN. NEFROLOGÍA 2023

Fármaco	Uso aceptado durante el embarazo	Efectos secundarios
Azatioprina	Sí	Toxicidad hematológica
Inhibidores de la calcineurina	Sí	Hipertensión, diabetes gestacional
Hidroxicloroquina	Sí	Su retirada puede ocasionar recaída
Corticoides	Sí	Diabetes gestacional, rotura prematura de membranas
Ciclofosfamida	No	Teratogenicidad, mielosupresión
Leflunomida	No	Teratogenicidad
Metotrexato	No	Teratogenicidad
MMF/MPA	No	Teratogenicidad
Rituximab	No	Depleción de células B en el neonato

MMF/MPA: Mofetil micofenolato o derivados del ácido micofenólico.

y de la dislipemia, frecuente en los pacientes con NL, son importantes para prevenir eventos cardiovasculares [185][186][187][233].

La cuantía de la proteinuria durante el seguimiento a largo plazo es el mejor predictor de una buena ó mala evolución renal. Se ha demostrado que una proteinuria inferior a 0.7 g/día durante el seguimiento es un excelente predictor de estabilidad renal [234][235]. Por ello, además del tratamiento inmunosupresor que precise el paciente, es fundamental el uso adecuado de fármacos no inmunosupresores renoprotectores y antiproteínúricos, muchos de los cuales tienen además un potente efecto antihipertensivo. Los bloqueantes del SRAA, cuyas dosis deben de ajustarse a los objetivos de tensión arterial y proteinuria, continúan siendo el eje fundamental de este tipo de tratamiento [185]. Aunque no existen estudios específicamente dedicados a la NL, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 del túbulo proximal (SGLT2) han demostrado un gran impacto en la reducción del riesgo cardiovascular y renal tanto en la nefropatía diabética como en muy diversas nefropatías crónicas [186], poseyendo además un notable efecto antihipertensivo y antiproteínúrico.

Prevención del daño crónico y de los efectos adversos del tratamiento

Los objetivos en el tratamiento de pacientes con NL van más allá de la remisión renal. El LES es una enfermedad inflamatoria crónica y autoin-

mune que afecta a diferentes órganos y sistemas. La disfunción inmunitaria y la aterosclerosis acelerada son condiciones asociadas con el LES y la NL [3][84][107][108]. Todo ello, sumado al desarrollo de una ERC progresiva, con persistencia de la proteinuria y del deterioro de la función renal y los efectos adversos asociados al tratamiento, tienen un impacto clínico significativo en el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas. Así, los pacientes con NL tienen una mayor susceptibilidad a desarrollar infecciones y neoplasias, eventos cardiovasculares, alteraciones metabólicas, afectación del sistema osteo-musculo-esquelético, daños cutáneo y ocular e infertilidad, afectando la calidad y la esperanza de vida [236]. Por ello, la prevención y el tratamiento adecuado de todas estas complicaciones dentro de un enfoque holístico y multidisciplinar, es fundamental.

NUEVOS FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFRITIS LÚPICA

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, la progresión de la NL a fases avanzadas de ERC con necesidad de recibir terapias de sustitución renal, así como el daño orgánico acumulado debido a los efectos adversos de los tratamientos convencionales, aún constituyen un problema clínico importante en los pacientes con NL.

La investigación básica, los modelos animales experimentales y el uso de técnicas genómicas y

proteómicas nos han permitido comprender mejor la patogénesis del LES y la NL [1][2] y nos está llevando a desarrollar en un tiempo relativamente corto nuevos y mejores fármacos biológicos dirigidos a bloquear o inhibir dianas celulares y moleculares específicas de la respuesta inmunitaria a nivel sistémico y renal, como la población de células T, B y plasmocitos, la co-estimulación inmunológica célula B-célula T, la señalización del interferón, de los receptores tipo Toll y de quinasas intracelulares, el efecto de citocinas inflamatorias y la activación del sistema del complemento a diferentes niveles (**Figura 1**). Aunque el desarrollo de esta terapia emergente se encuentra en curso, ya hay evidencia para alguna de ellas de su eficacia clínica en la NL. La (**Tabla 11**) muestra de manera resumida las características de esta terapia emergente, así como los ensayos clínicos en curso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anders H-J, Saxena R, Zhao MH, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev*

Dis Primers 2020 Jan 23;6(1):7.

2. Maria NI, Davidson A. Protecting the kidney in systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Nephrol* 2020;16:255-267.

3. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020;79:713-23.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100:S1-276.

5. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Documento de consenso del Grupo de Estudio de Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología para el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. *Nefrología* 2023;43:6-47.

Tabla 11. Fármacos y dianas terapéuticas en ensayos clínicos en nefritis lúpica

Fármaco	Diana terapéutica	Nombre del estudio	Fase	Estado	Referencia
Anifrolumab	IFN-I	TULIP-LN	2	Terminado	NCT02547922
Secukinumab	IL-17A	SELUNE	3	En curso	NCT04181762
Ustekinumab	IL-12/23	-	3	Terminado	NCT03517722
Guselkumab	IL-23	ORCHID-LN	2	En curso	NCT04376827
Iscalimab	CD40	-	2	En curso	NCT03610516
BI 655064	CD40	-	2	En curso	NCT03385564
		-	2	En curso	NCT02770170
Obinutuzumab	CD20	NOBILITY	2	Terminado	NCT02550652
Daratumumab	CD38	-	-	Completado	NCT04868838
Ravulizumab	C5	-	2	En curso	NCT04564339
Narsoplimab	MASP-2	-	2	En curso	NCT02682407
Pegcetacoplan (APL-2)	C3	DISCOVERY	2	Detenido para NL	NCT03453619
ALXN	Factor D	-	2	En curso	NCT05097989

6. Borchers AT, Naguwa SM, Shoenfeld Y, Gershwin ME. The geoepidemiology of systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2010;9:A277-A287.
7. Stojan G, Petri M. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:144-150.
8. Rees, F, Doherty M, Grainge MJ, Lanyon P, Zhang W. The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: a systematic review of epidemiological studies. *Rheumatology* 2017;56:1945–1961.
9. Cervera R. et al. Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: a comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 2003;82:299-308.
10. Cervera R. et al. Systemic lupus erythematosus: clinical and immunologic patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. *Medicine* 1993;72:113-124.
11. Kasitanon N, Magder LS, Petri M. Predictors of survival in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 2006;85:147-156.
12. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003-4010.
13. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112:726-729.
14. Mok CC, Lau CS, Chan TM, Wong RW. Clinical characteristics and outcome of southern Chinese males with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:188-196.
15. Garcia MA, et al. Male systemic lupus erythematosus in a Latin-American inception cohort of 1214 patients. *Lupus* 2005;14:938-946.
16. Andrade RM, et al. Accelerated damage accrual among men with systemic lupus erythematosus: XLIV. Results from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2007;56:622-630.
17. Stefanidou S, et al. Clinical expression and morbidity of systemic lupus erythematosus during a post-diagnostic 5-year follow-up: a male:female comparison. *Lupus* 2011;20:1090-1094.
18. Carreño L. et al. Immunological and clinical differences between juvenile and adult onset of systemic lupus erythematosus. *Lupus* 1999;8:287-292.
19. Hoffman IEA, et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009;68:412-415.
20. Seligman VA, Lum RF, Olson JL, Li H, Criswell LA. Demographic differences in the development of lupus nephritis: a retrospective analysis. *Am J Med* 2002;112:726-729.
21. Bastian HM, et al. Systemic lupus erythematosus in three ethnic groups. XII. Risk factors for lupus nephritis after diagnosis. *Lupus* 2002;11:152-160
22. Feldman CH, et al. Epidemiology and sociodemographics of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis among US adults with Medicaid coverage, 2000–2004. *Arthritis Rheum* 2013;65:753-763.
23. Jakes RW, et al. Systematic review of the epidemiology of systemic lupus erythematosus in the Asia-Pacific region: prevalence, incidence, clinical features, and mortality. *Arthritis Care Res* 2012;64:159-168.
24. Hanly JG, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology* 2016;55:252-262.
25. Maningding E, Dall’Era M, Trupin L, Murphy LB, Yazdany J. Racial/ethnic differences in prevalence of and time to onset of SLE manifestations: the California lupus surveillance project (CLSP). *Arthritis Care Res* 2020;72:622-629.
26. Anders HJ, Rovin B. A pathophysiology-based approach to the diagnosis and treatment of lupus nephritis. *Kidney Int* 2016;90:493-501.
27. Deng Y, Tsao BP. Updates in lupus genetics. *Curr Rheumatol Rep* 2017;19:68.
28. Mohan C, Putterman C. Genetics and pathogenesis of systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:329-341.
29. Lo MS. Monogenic lupus. *Curr Rheumatol Rep* 2016;18:71.
30. Goulielmos GN, et al. The genetics and molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) in populations of different ancestry. *Gene* 2018;668:59-72.
31. Chung SA, Brown EE, Williams AH, et al. Lupus nephritis susceptibility loci in women

- with systemic lupus erythematosus. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:2859-2870.
32. Anders HJ, Fogo AB. Immunopathology of lupus nephritis. *Semin Immunopathol*. 2014;36:443-459.
33. Souyris M, Cenac C, Azar P, Daviaud D, Canivet A, Grunenwald S, et al. TLR7 escapes X chromosome inactivation in immune cells. *Sci Immunol* 2018;3:eaap8855.
34. Villalvazo P, Carriazo S, Rojas-Rivera J, Ramos AM, Ortiz A, Perez-Gomez MV. Gain-of-function TLR7 and loss-of-function A20 gene variants identify a novel pathway for Mendelian lupus and lupus nephritis. *Clin Kidney J* 2022;15:1973-1980.
35. Parks CG, de Souza Espindola Santos A, Barbhaiya M, Costenbader KH. Understanding the role of environmental factors in the development of systemic lupus erythematosus. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol* 2017;31:306-320.
36. Barbhaiya M, et al. Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus, overall and by anti-double stranded DNA antibody subtype, in the nurses' health study cohorts. *Ann Rheum Dis* 2018;77:196-202.
37. Petri M, et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N. Engl J Med* 2005;353:2550-2558.
38. Parks C, De Roos A. Pesticides, chemical and industrial exposures in relation to systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23:527-536.
39. Barbhaiya M, Costenbader KH. Environmental exposures and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2016;28:497-505.
40. Barbhaiya M, Costenbader K. Ultraviolet radiation and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014;23:588-595.
41. Wang B, Shao X, Wang D, Xu D, Zhang J-A. Vaccinations and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2017;16:756-765.
42. Abdul Kadir WD, Jamil A, Shaharir SS, Md Nor N, Abdul Gafor AH. Photoprotection awareness and practices among patients with systemic lupus erythematosus and its association with disease activity and severity. *Lupus* 2018;27:1287-1295.
43. Silverman GJ. The microbiome in SLE pathogenesis. *Nat Rev Rheumatol* 2019;15:72-74.
44. van der Meulen TA, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2019;97:77-87.
45. He Z, Shao T, Li H, Xie Z, Wen C. Alterations of the gut microbiome in Chinese patients with systemic lupus erythematosus. *Gut Pathog* 2016;8:64.
46. Banchereau R, et al. Personalized immunomonitoring uncovers molecular networks that stratify lupus patients. *Cell* 2016;165:1548-1550.
47. Der E, et al. Tubular cell and keratinocyte single-cell transcriptomics applied to lupus nephritis reveal type I IFN and fibrosis relevant pathways. *Nat Immunol* 2019;20:915-927.
48. Jourde-Chiche N, et al. Modular transcriptional repertoire analyses identify a blood neutrophil signature as a candidate biomarker for lupus nephritis. *Rheumatology* 2017;56:477-487.
49. Kang S, et al. BAFF induces tertiary lymphoid structures and positions T cells within the glomeruli during lupus nephritis. *J Immunol* 2017;198:2602-2611.
50. Rother N, van der Vlag J. Disturbed T cell signaling and altered Th17 and regulatory T cell subsets in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2015;6:610.
51. Kim SJ, Lee K, Diamond B. Follicular helper T cells in systemic lupus erythematosus. *Front Immunol* 2018;9:1793.
52. Anders H-J. Nephropathic autoantigens in the spectrum of lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:595-596.
53. Doria A, Gatto M. Nephritogenic-anti-nephritogenic antibody network in lupus glomerulonephritis. *Lupus* 2012;21:1492-1496.
54. Bassi N, et al. PTX3, anti-PTX3, and anti-C1q autoantibodies in lupus glomerulonephritis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:217-226.
55. Bruschi M, et al. Glomerular autoimmune multicomponents of human lupus nephritis in vivo (2): planted antigens. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1905-1924.
56. Migliorini A, Anders H-J. A novel pathogenetic concept - antiviral immunity in lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:183-189.
57. Sciascia S, Cuadrado MJ, Khamashta M, Roccatello D. Renal involvement in antiphospholipid syndrome. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:279-289.

58. Turner-Stokes T, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int* 2017;92:1223-1231.
59. Ryu M, et al. Plasma leakage through glomerular basement membrane ruptures triggers the proliferation of parietal epithelial cells and crescent formation in non-inflammatory glomerular injury: crescents without glomerular inflammation. *J Pathol* 2012;228:482-494.
60. Sethi S, et al. Exostosin 1/exostosin 2-associated membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1123-1136).
61. Hiepe F, et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7:170-178.
62. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:232-240.
63. Alexander T, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1474-1478.
64. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Eng J Med* 2020;383:1149-1155.
65. Humbel M, Bellanger F, Fluder N, Horisberger A, Suffiotti M, Fenwick C, et al. Restoration of NK cell cytotoxic function with elotuzumab and daratumumab promotes elimination of circulating plasma cells in patients with SLE. *Front Immunol* 2021;12:645478.
66. Huang X, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for refractory lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14:719-727.
67. Bao L, Cunningham PN, Quigg RJ. Complement in lupus nephritis: new perspectives. *Kidney Dis* 2015;1:91-99.
68. Ho A, Barr SG, Magder LS, Petri M. A decrease in complement is associated with increased renal and hematologic activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001;44:2350-2357.
69. Gandino IJ, et al. Complement levels and risk of organ involvement in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med* 2017;4:e000209.
70. Sturfelt G, Truedsson L. Complement and its breakdown products in SLE. *Rheumatology* 2005;44:1227-1232.
71. Song D, et al. Complement alternative pathway's activation in patients with lupus nephritis. *Am J Med Sci* 2017;353:247-257.
72. Pickering MC, Ismajli M, Condon MB, McKenna M, Hall AE, Lightstone L, et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology* 2015;54:2286-2288.
73. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, Tektonidou M, Cecchi I, Roccatello D, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017;37:1249-1255.
74. Low Birth Weight and Nephron Number Working Group. The impact of kidney development on the life course: a consensus document for action. *Nephron* 2017;136:3-49.
75. Romagnani P, et al. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17088.
76. Lin CP, et al. Role of MYH9 and APOL1 in African and non-African populations with lupus nephritis. *Genes Immun* 2012;13:232-238.
77. Freedman BI, et al. End-stage renal disease in African Americans with lupus nephritis is associated with APOL1. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:390-396.
78. Crocca SC, Rodrigues T, Isenberg DA. Assessment of a lupus nephritis cohort over a 30-year period. *Rheumatology* 2011;50:1424-1430.
79. Rijnink EC, Onno Teng YK, Wilhelmus S, Almekinders M, Wolterbeek R, Cransberg K, et al. Clinical and histological characteristics associated with renal outcomes in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:734-743.
80. Leatherwood C, Speyer CB, Feldman CH, Silva KD, Gómez-Puerta JA, Hoover PJ, et al. Clinical characteristics and renal prognosis associated with interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) and vascular injury in lupus nephritis biopsies. *Semin Arthritis Rheum* 2019;49:396-404.
81. Mackay M, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:411-419.
82. Mejía-Vilet JM, et al. Renal flare predic-

tion and prognosis in lupus nephritis Hispanic patients. *Lupus* 2016;25:315-324.

83. Momtaz M, et al. Retrospective analysis of nephritis response and renal outcome in a cohort of 928 Egyptian lupus nephritis patients: a university hospital experience. *Lupus* 2017;26:1564-1570.

84. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;789: 1151-1159.

85. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on lupus nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;76:265-281.

86. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, Bruijn JA, Colvin RB, Cook HT, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018;93:789-796.

87. Stokes MB, D'Agati VD. Classification of lupus nephritis; time for a change? *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:323-9.

88. Ayoub I, Cassol C, Almaani S, Rovin B, Parikh SV. The kidney biopsy in systemic lupus erythematosus: a view of the past and a vision of the future. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:360-8.

89. Wilson PC, Kashgarian M, Moeckel G. Interstitial inflammation and interstitial fibrosis and tubular atrophy predict renal survival in lupus nephritis. *Clin Kidney J* 2018;11:207-18.

90. Yu F, Haas M, Glassock R, Zhao MH. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:483-95.

91. Bomback AS, Markowitz GS. Lupus podocytopathy: a distinct entity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:547-8.

92. Liu X, Huang J, Zhang K, Niu Y, Liu Y, Cui Ch, et al. A case of podocytic infolding glomerulopathy with SLE and literature review. *BMC Nephrol* 2021;22:410.

93. Zhang T, Sun W, Xue J, Chen J, Jiang Q, Mou L, et al. Podocytic infolding glomerulopathy: two new cases with connective tissue disease and literature review. *Clin Rheumatol* 2019;38:1521-1528.

94. Fujigaki Y, Muranaka Y, Sakakima M, Ohta I, Sakao Y, Fujikura T, et al. Analysis of intra-GBM microstructures in a SLE case with glomerulopathy associated with podocytic infolding. *Clin Exp Nephrol* 2008;12:432-439.

95. Malvar A, Davila P, Ferrari M, Delgado P, Iscoff P, Lococo B, et al. Podocyte infolding glomerulopathy; report of the first case in Latin America and review of the literature. *Nefrologia (Engl Ed)*. 2020;40:469-473.

96. Hijazi M, Aboursheid T, Al Termanini M, Khanjar IAM. Podocyte infolding glomerulopathy after 25 years of clinical remission of lupus nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus: A case report and review of literature. *Clin Case Rep* 2022;10:e6756.

97. Pagni F, Galimberti S, Goffredo P, Basciu M, Malachina S, Pilla D, et al. The value of repeat biopsy in the management of lupus nephritis: an international multicentre study in a large cohort of patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:3014-3023.

98. Narváez J, Ricse M, Gomà M, Mitjavila F, Fulladosa X, Capdevila O, et al. The value of repeat biopsy in lupus nephritis flares. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e7099.

99. Nachman PH. Repeat kidney biopsy for lupus nephritis: an important step forward. *Kidney Int* 2018;94:659-661.

100. Alvarado AS, Malvar A, Lococo B, Alberton V, Toniolo F, Nagaraja HN, et al. The value of repeat kidney biopsy in quiescent Argentinian lupus nephritis patients. *Lupus* 2014;23:840-847.

101. Malvar A, Alberton V, Lococo B, Ferrari M, Delgado P, Nagaraja HN, et al. Kidney biopsy-based management of maintenance immunosuppression is safe and may ameliorate flare rate in lupus nephritis. *Kidney Int* 2020;97:156-162.

102. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, De Rosa G, Fuentes F, Nagaraja HN, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int* 2018;94:788-794.

103. Petri M, Orbai AM, Alarcón GS, Gordon C, Merrill JT, Fortin PR, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677-2686.

104. Pons-Estel BA, Catoggio LJ, Cardiel MH, Soriano ER, Gentiletti S, Villa AR, et al. The GLADEL multinational Latin American prospective inception cohort of 1,214 patients with systemic lupus erythematosus: ethnic and disease heterogeneity among "Hispanics." *Medicine (Baltimore)* 2004;83:1-17.
105. Almaani S, Meara A, Rovin BH. Update on lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:825-835.
106. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55:252-262.
107. Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, Turner E, Olsen N, Fazio S, et al. Premature coronary-artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:2407-2415.
108. Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 2019;393:2344-2358.
109. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Fiehn C, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016;75:526-531.
110. Tamirou F, Lauwerys BR, Dall'Era M, Mackay M, Rovin B, Cervera R, et al. A proteinuria cut-off level of 0.7 g/day after 12 months of treatment best predicts long-term renal outcome in lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000123.
111. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:736-745.
112. Reich HN, Gladman DD, Urowitz MB, Bargman JM, Hladunewich MA, Lou W, et al. Persistent proteinuria and dyslipidemia increase the risk of progressive chronic kidney disease in lupus erythematosus. *Kidney Int* 2011;79:914-920.
113. Zabaleta-Lanz ME, Muñoz LE, Tapanes FJ, Vargas-Arenas RE, Daboin I, Barrios Y, et al. Further description of early clinically silent lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:845-851.
114. Moroni G, Quaglini S, Radice A, Trezzi B, Raffiotta F, Messa P, et al. The value of a panel of autoantibodies for predicting the activity of lupus nephritis at time of renal biopsy. *J Immunol Res* 2015 Feb 26.
115. Sinico RA, Rimoldi L, Radice A, Bianchi L, Gallelli B, Moroni G. Anti-C1q autoantibodies in lupus nephritis. *Ann New York Acad Sci* 2009;1173:47-51.
116. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, Villar E, Dijoud F, Bienvenu J, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: Predictive value for renal flares. *Lupus* 2011;20:28-34.
117. Birmingham DJ, Irshaid F, Nagaraja HN, Zou X, Tsao BP, Wu H, et al. The complex nature of serum C3 and C4 as biomarkers of lupus renal flare. *Lupus* 2010;19:1272-1280.
118. Moroni G, Radice A, Giammarresi G, Quaglini S, Gallelli B, Leoni A, et al. Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:234-237.
119. Gerhardsson J, Sundelin B, Zickert A, Padyukov L, Svenungsson E, Gunnarsson I. Histological antiphospholipid-associated nephropathy versus lupus nephritis in patients with systemic lupus erythematosus: an observational cross-sectional study with longitudinal follow-up. *Arthritis Res & Ther* 2015 Dec 14;17(1).
120. Turner-Stokes T, Wilson HR, Morreale M, Nunes A, Cairns T, Cook HT, et al. Positive antineutrophil cytoplasmic antibody serology in patients with lupus nephritis is associated with distinct histopathologic features on renal biopsy. *Kidney Int* 2017;92:1223-1231.
121. Caster DJ, Powell DW. Utilization of biomarkers in lupus nephritis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:351-359.
122. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:904-913.
123. Yu F, Wu LH, Tan Y, Li LH, Wang CL, Wang WK, et al. Tubulointerstitial lesions of patients with lupus nephritis classified by the 2003 International Society of Nephrology and Renal Pathology Society system. *Kidney Int* 2010;77:820-829.
124. Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical

and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000089.

125. Touma Z, Urowitz MB, Ibañez D, Gladman DD. Time to recovery from proteinuria in patients with lupus nephritis receiving standard treatment. *J Rheumatol* 2014;41:688-697.

126. Arriens C, Chen S, Karp DR, Saxena R, Sambandam K, Chakravarty E, et al. Prognostic significance of repeat biopsy in lupus nephritis: histopathologic worsening and a short time between biopsies is associated with significantly increased risk for end stage renal disease and death. *Clin Immunol* 2017;185:3-9.

127. Chan TM, Tse KC, Tang CSO, Lai KN, Li FK. Long-term outcome of patients with diffuse proliferative lupus nephritis treated with prednisolone and oral cyclophosphamide followed by azathioprine. *Lupus* 2005;14:265-272.

128. Wilhelmus S, Bajema IM, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightstone L, et al. Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant* 2016;31:904-913.

129. Dall'Era M, Levesque V, Solomons N, Truman M, Wofsy D. Identification of clinical and serological factors during induction treatment of lupus nephritis that are associated with renal outcome. *Lupus Sci Med* 2015;2:e000089.

130. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf* 2017;16:411-419.

131. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis* 2010;69:20-28.

132. Pakchotanon R, Gladman DD, Su J, Urowitz MB. Sustained complete renal remission is a predictor of reduced mortality, chronic kidney disease and end-stage renal disease in lupus nephritis. *Lupus* 2018;27:468-474.

133. Mok CC, Tse SM, Chan KL, Ho LY. Effect of immunosuppressive therapies on survival of systemic lupus erythematosus: a propensity score analysis of a longitudinal cohort. *Lupus* 2018;27:722-727.

134. Pokroy-Shapira E, Gelernter I, Molad Y. Evolution of chronic kidney disease in patients with systemic lupus erythematosus over a long-period follow-up: a single-center inception cohort study. *Clin Rheumatol* 2014;33:649-657.

135. Pons-Estel GJ, Alarcón GS, McGwin G, Danila MI, Zhang J, Bastian HM, et al. Protective effect of hydroxychloroquine on renal damage in patients with lupus nephritis: LXV, data from a multiethnic US cohort. *Arthritis Rheum* 2009;61:830-839.

136. Lee JS, Oh JS, Kim YG, Lee CK, Yoo B, Hong S. Recovery of renal function in patients with lupus nephritis and reduced renal function: the beneficial effect of hydroxychloroquine. *Lupus* 2020;29:52-57.

137. Reátegui-Sokolova C, Ugarte-Gil MF, Harvey GB, Wojdyla D, Pons-Estel GJ, Quintana R, et al. Predictors of renal damage in systemic lupus erythematosus patients: data from a multiethnic, multinational Latin American lupus cohort (GLADEL). *RMD Open* 2020;6:e001299.

138. Fasano S, Coscia MA, Pierro L, Ciccia F. Which patients with systemic lupus erythematosus in remission can withdraw low dose steroids? Results from a single inception cohort study. *Lupus* 2021;30:991-997.

139. Ugarte A, Danza A, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and antimalarials in systemic lupus erythematosus: an update and future directions. *Curr Opin Rheumatol* 2018;30:482-489.

140. Melles RB, Marmor MF. The risk of toxic retinopathy in patients on long-term hydroxychloroquine therapy. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:1453-1460.

141. Fiehn C, Ness T, Weseloh C, Specker C, Hadjiski D, Detert J, et al. Safety management in treatment with antimalarials in rheumatology. Interdisciplinary recommendations on the basis of a systematic literature review. *Z Rheumatol* 2021;80(Suppl 1):1-9.

142. Bomback AS. Nonproliferative Forms of Lupus Nephritis: An Overview. *Rheum Dis Clin North Am* 2018;44:561-569.

143. Teplitzky V, Shoenfeld Y, Tanay A. The renin-angiotensin system in lupus: physiology, genes and practice, in animals and humans. *Lupus* 2006;15:319-325.

144. Alsuwaida AO, Bakhit AA, Alsuwaida FA, Wadera JJ, Kfoury HM, Husain S. The long-term outcomes and histological transformation in class II lupus nephritis. *Saudi Med J* 2018;39:990-993.

145. Wang S, Chen D, Zuo K, Xu F, Hu W. Long-term renal outcomes of mesangial proliferative lupus nephritis in Chinese patients. *Clin*

Rheumatol 2022;41:429-36.

146. Bomback AS, Appel GB. Updates on the treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:2028-2035.

147. Hu W, Chen Y, Wang S, Chen H, Liu Z, Zeng C, et al. Clinical-morphological features and outcomes of lupus podocytopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:585-592.

148. Han TS, Schwartz MM, Lewis EJ. Association of glomerular podocytopathy and nephrotic proteinuria in mesangial lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:71-5.

149. Oliva-Damaso N, Payan J, Oliva-Damaso E, Pereda T, Bomback AS. Lupus podocytopathy: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis* 2019;26:369-375.

150. Tseng CE, Buyon JP, Kim M, Belmont HM, Mackay M, Diamond B, et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:3623-3632.

151. Ruiz-Arruza I, Lozano J, Cabezas-Rodriguez I, Medina JA, Ugarte A, Erdozain JG, et al. Restrictive use of oral glucocorticoids in systemic lupus erythematosus and prevention of damage without worsening long-term disease control: an observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:582-591.

152. Chan TM, Li FK, Tang CS, Wong RW, Fang GX, Ji YL, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis. *Hong Kong-Guangzhou Nephrology Study Group. N Engl J Med* 2000;343:1156-1162.

153. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-1112.

154. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.

155. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed E de R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a ran-

domized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.

156. Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.

157. Gourley MF, Austin HA, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, et al. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:549-557.

158. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon Garrido E, Danieli MG, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-64.

159. McKinley A, Park E, Spetie D, Hacksaw KV, Nagaraja S, Hebert LA, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1754-1760.

160. Mok CC, Ho CTK, Chan KW, Lau CS, Wong RWS. Outcome and prognostic indicators of diffuse proliferative lupus glomerulonephritis treated with sequential oral cyclophosphamide and azathioprine. *Arthritis Rheum* 2002;46:1003-1013.

161. Lake DF, Briggs AD: Immunopharmacology. In: Katzung BG, editor. *Basic and Clinical Pharmacology*, McGraw Hill: Fourteenth Edition; 2018, p. 986.

162. Peleg Y, Bomback AS, Radhakrishnan J. The evolving role of calcineurin inhibitors in treating lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:1066-1072.

163. Rafael-Vidal C, Altabás I, Pérez N, Mourino Rodríguez C, Pego-Reigosa JM, Garcia S. Calcineurin and systemic lupus erythematosus: the rationale for using calcineurin inhibitors in the treatment of lupus nephritis. *Int J Mol Sci* 2021;22:1263.

164. Wang S, Li X, Qu L, Wang R, Chen Y, Li Q, et al. Tacrolimus versus cyclophosphamide as treatment for diffuse proliferative or membranous lupus nephritis: a non-randomized prospec-

tive cohort study. *Lupus* 2012;21:1025-1035.

165. Yap DYH, Yu X, Chen XM, Lu F, Chen N, Li XW, et al. Pilot 24 month study to compare mycophenolate mofetil and tacrolimus in the treatment of membranous lupus nephritis with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2012;17:352-357.

166. Bao H, Liu ZH, Xie HL, Hu WX, Zhang HT, Li LS. Successful treatment of class V+IV lupus nephritis with multitarget therapy. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:2001-2010.

167. Liu Z, Zhang H, Liu Z, Xing C, Fu P, Ni Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015;162:18-26.

168. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, Dooley MA, Tumlin J, Romero-Diaz J, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019;95:219-231.

169. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, Arriens C, Caster DJ, Romero-Diaz J, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:2070-2080.

170. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 2019;34:22-29.

171. Parodis I, Houssiau FA. From sequential to combination and personalised therapy in lupus nephritis: moving towards a paradigm shift? *Ann Rheum Dis* 2022;81:15-19.

172. Navarra SV, Guzmán RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:721-731.

173. Stohl W, Schwarting A, Okada M, Scheinberg M, Doria A, Hammer AE, et al. Efficacy and safety of subcutaneous belimumab in systemic lupus erythematosus: a fifty-two-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol* 2017;69:1016-1027.

174. Collins CE, Cortes-Hernández J, Garcia MA, von Kempis J, Schwarting A, Touma Z, et al. Real-world effectiveness of belimumab in the treatment of systemic lupus erythematosus: pooled

analysis of multi-country data from the OBSERVE Studies. *Rheumatol Ther* 2020;7:949-965.

175. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-year, randomized, controlled trial of belimumab in lupus nephritis. *N Engl J Med* 2020;383:1117-1128.

176. Rovin BH, Furie R, Teng YKO, Contreras G, Malvar A, Yu X, et al. A secondary analysis of the Belimumab International Study in Lupus Nephritis trial examined effects of belimumab on kidney outcomes and preservation of kidney function in patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 2022;101:403-413.

177. Rojas-Rivera JE, García-Carro C, Ávila AI, Espino M, Espinosa M, Fernández-Juárez G, et al. Diagnosis and treatment of lupus nephritis: a summary of the Consensus Document of the Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN). *Clin Kidney J* 2023. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfad055>.

178. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010; 77: 152-160.

179. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O’Nan P, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350: 971-980.

180. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1886-1895.

181. Austin HA, Illei GG, Braun MJ, Balow JE. Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 901-911.

182. Moroni G, Doria A, Mosca M, Alberighi ODC, Ferraccioli G, Todesco S, et al. A randomized pilot trial comparing cyclosporine and azathioprine for maintenance therapy in diffuse lupus nephritis over four years. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 925-932.

183. Ghaussy NO, Sibbitt W, Bankhurst AD, Qualls CR. Cigarette smoking and disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2003; 30: 1215-1221.

184. Carvalho MRP, de Sato EI, Tebexreni

- AS, Heidecher RTC, Schenkman S, Neto TLB. Effects of supervised cardiovascular training program on exercise tolerance, aerobic capacity, and quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 838-844.
185. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863.
186. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-46.
187. Dhaybi OA, Bakris G. Mineralocorticoid antagonists in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2017; 26: 50-55.
188. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229.
189. Heerspink HJL, Parving HH, Andress DL, Bakris G, Correa-Rotter R, Hou FF, et al. Atrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 393: 1937-1947.
190. Säeman M, Kronbichler A. Call for action in ANCA-associated vasculitis and lupus nephritis: promises and challenges of SGLT-2 inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 614-617.
191. Wang H, Li T, Sun F, Liu Z, Zhang D, Teng X. Safety and efficacy of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin in patients with systemic lupus erythematosus: a phase I/II trial. *RMD Open* 2022; 8: e002686.
192. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, Byron M, Ding L, Kanaparthi S, et al. Phase II randomized trial of rituximab plus cyclophosphamide followed by belimumab for the treatment of lupus nephritis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 121-131.
193. Weidenbusch M, Bai Y, Eder J, Anders HJ, Lupus Nephritis Trials Network. Refractory lupus nephritis: a survey. *Lupus* 2019; 28: 455-464.
194. Kronbichler A, Brezina B, Gauckler P, Quintana LF, Jayne DRW. Refractory lupus nephritis: When, why and how to treat. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 510-518.
195. Ward MM, Sundaramurthy S, Lotstein D, Bush TM, Neuwelt CM, Street RL. Participatory patient-physician communication and morbidity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 810-818.
196. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1215-1226.
197. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, Soto-Vega E, Beltran-Castillo A, Jimenez-Hernandez M, et al. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010; 19: 213-219.
198. Vigna-Perez M, Hernández-Castro B, Paredes-Saharopulos O, Portales-Pérez D, Baranda L, Abud-Mendoza C, et al. Clinical and immunological effects of rituximab in patients with lupus nephritis refractory to conventional therapy: a pilot study. *Arthritis Res Ther* 2006; 8: R83.
199. Gunnarsson I, Sundelin B, Jónsdóttir T, Jacobson SH, Henriksson EW, van Vollenhoven RF. Histopathologic and clinical outcome of rituximab treatment in patients with cyclophosphamide-resistant proliferative lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1263-1272.
200. Melander C, Sallée M, Trolliet P, Candon S, Belenfant X, Daugas E, et al. Rituximab in severe lupus nephritis: early B-cell depletion affects long-term renal outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 579-587.
201. Iaccarino L, Bartoloni E, Carli L, Caccarelli F, Conti F, De Vita S, et al. Efficacy and safety of off-label use of rituximab in refractory lupus: data from the Italian Multicentre Registry. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 449-456.
202. Contis A, Vanquaethem H, Truchetet ME, Couzi L, Rigotherier C, Richez C, et al. Analysis of the effectiveness and safety of rituximab in patients with refractory lupus nephritis: a chart review. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 517-522.
203. Furie RA, Aroca G, Cascino MD, Garg JP, Rovin BH, Alvarez A, et al. B-cell depletion with obinutuzumab for the treatment of proliferative lupus nephritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2022; 81: 100-107.

204. Segarra A, Arredondo KV, Jaramillo J, Jatem E, Salcedo MT, Agraz I, et al. Efficacy and safety of bortezomib in refractory lupus nephritis: a single-center experience. *Lupus* 2020; 29: 118-125.
205. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 383: 1149-1155.
206. Mougiakakos D, Krönke G, Völkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-targeted CAR T cells in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2021; 385: 567-569.
207. Mackensen A, Müller F, Mougiakakos D, Böltz S, Wilhelm A, Aigner M, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2022; 28: 2124-2132.
208. Joly BS, Coppo P, Veyradier A. An update on pathogenesis and diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Expert Rev Hematol* 2019; 12: 383-395.
209. Bendapudi PK, Hurwitz S, Fry A, Marques MB, Waldo SW, Li A, et al. Derivation and external validation of the PLASMIC score for rapid assessment of adults with thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Lancet Haematol* 2017; 4: e157-164.
210. Tektonidou MG, Sotsiou F, Nakopoulou L, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations, and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2569-2579.
211. Amigo MC. Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 509-522.
212. Moroni G, Ventura D, Riva P, Panzeri P, Quaglini S, Banfi G, et al. Antiphospholipid antibodies are associated with an increased risk for chronic renal insufficiency in patients with lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 28-36.
213. Song D, Wu L hua, Wang F mei, Yang X wei, Zhu D, Chen M, et al. The spectrum of renal thrombotic microangiopathy in lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R12.
214. Yue C, Li G, Wen Y, Li X, Gao R. Early Renin-angiotensin system blockade improved short-term and long-term renal outcomes in systemic lupus erythematosus patients with antiphospholipid-associated nephropathy. *J Rheumatol* 2018; 45: 655-662.
215. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1296-1304.
216. Alchi B, Griffiths M, Jayne D. What nephrologists need to know about antiphospholipid syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3147-3154.
217. Sciascia S, Yazdany J, Dall'Era M, Fenoglio R, Radin M, Aggarwal I, et al. Anticoagulation in patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicentre cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 1004-1006.
218. Dufrost V, Risse J, Reshetnyak T, Satybaldyeva M, Du Y, Yan XX, et al. Increased risk of thrombosis in antiphospholipid syndrome patients treated with direct oral anticoagulants. Results from an international patient-level data meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2018; 17: 1011-1021.
219. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181.
220. Cao M, Leite BN, Ferreira T, et al. Eculizumab modifies outcomes in adults with atypical hemolytic uremic syndrome with acute kidney injury. *Am J Nephrol* 2018; 48: 225-233.
221. Kello N, Khoury LE, Marder G, et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: case series and review of literature. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 74-83.
222. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-1073.
223. Wijnsma KL, Duineveld C, Wetzels JFM, et al. Eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome: strategies toward restrictive use. *Pediatr Nephrol* 2019; 34: 2261-2277.
224. Wright RD, Bannerman F, Beresford MW, Oni L. A systematic review of the role of eculizumab in systemic lupus erythematosus-associated

thrombotic microangiopathy. *BMC Nephrology* 2020; 21: 245.

225. Park MH, Caselman N, Ulmer S, Weitz IC. Complement-mediated thrombotic microangiopathy associated with lupus nephritis. *Blood Adv* 2018; 2: 2090-2094.

226. Kattah AG, Garovic VD. Pregnancy and lupus nephritis. *Semin Nephrol* 2015;35:487-499.

227. Karim MY, D'Cruz DP. Practical management of lupus nephritis in pregnancy and the puerperium. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:777-784.

228. Imbasciati E, Tincani A, Gregorini G, Doria A, Moroni G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in women with pre-existing lupus nephritis: predictors of fetal and maternal outcome. *Nephrol Dial Transplant*;2009:24519-525.

229. Bramham K, Soh MC, Nelson-Piercy C. Pregnancy and renal outcomes in lupus nephritis: an update and guide to management. *Lupus* 2012;21:1271-1283

230. Moroni G, Ponticelli C. Important considerations in pregnant patients with lupus nephritis. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:489-498.

231. Jewell ML, McCauliffe DP. Patients with cutaneous lupus erythematosus who smoke are less responsive to antimalarial treatment. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:983-7.

232. Strömbeck B, Jacobsson LTH. The role of exercise in the rehabilitation of patients with systemic lupus erythematosus and patients with primary Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:197-203.

233. Lizakowski S, Tylicki L, Renke M, Rutkowski P, Heleniak Z, Sławińska-Morawska M, et al. Effect of aliskiren on proteinuria in non-diabetic chronic kidney disease: a double-blind, crossover, randomised, controlled trial. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1763-1770.

234. Mackay M, Dall'Era M, Fishbein J, Kalunian K, Lesser M, Sanchez-Guerrero J, et al. Establishing surrogate kidney end points for lupus nephritis clinical trials: Development and validation of a novel approach to predict future kidney outcomes. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:411-9.

235. Ugolini-Lopes MR, Seguro LPC, Castro MXF, Daffre D, Lopes AC, Borba EF, et al. Early proteinuria response: a valid real-life situation predictor of long-term lupus renal outcome in an ethnically diverse group with severe biopsy-pro-

ven nephritis? *Lupus Sci Med* 2017;4:e000213.

236. Shi Y, Li M, Liu L, Wang Z, Wang Y, Zhao J, et al. Relationship between disease activity, organ damage and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: A systemic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev* 2021; 20: 102691.

Síndrome Hemolítico Urémico

Teresa Cavero, Hernando Trujillo, Manuel Praga Terente

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Madrid

RESUMEN

El síndrome hemolítico urémico (SHU) es una enfermedad rara y grave, definida por la presencia de una anemia hemolítica microangiopática y afectación renal aguda. La patogenia central del SHU es un daño de las células del endotelio vascular, causado por diferentes etiologías. La clasificación actual distingue el SHU asociado a toxina Shiga y el SHU atípico; dentro de este último debe distinguirse el SHU atípico primario (con una estrecha relación con anomalías genéticas o adquiridas de la vía alterna del complemento que originan una hiperactividad de la misma) de los SHU atípicos secundarios a muy diversas causas: fármacos, infecciones, tumores o enfermedades sistémicas o metabólicas. El tratamiento del SHU asociado a toxina Shiga consiste en un tratamiento de soporte intensivo, sin que otras medidas (plasmaféresis, bloqueantes del complemento) hayan demostrado un efecto beneficioso. El tratamiento de primera línea del SHU atípico primario es el eculizumab, bloqueante de la vía terminal del complemento que ha supuesto una

revolución en el manejo de la enfermedad, mejorando la supervivencia renal y disminuyendo significativamente el riesgo de recurrencia tras el trasplante renal. El tratamiento de los SHU atípicos secundarios es el de la causa que origina el trastorno (suspensión del fármaco implicado, tratamiento de la infección o de la enfermedad autoinmune subyacente, etc). No obstante, dada la evidencia de una activación transitoria del complemento en muchos casos de SHU secundario, se han empleado ciclos cortos de eculizumab en este trastorno. Aunque los resultados son en general positivos, no se han realizado estudios prospectivos controlados, por lo que sigue siendo un tema controvertido.

CONCEPTOS CLAVE

Los conceptos clave del SHU asociado a toxina Shiga se resumen en la (Tabla 1).

Los conceptos clave SHU atípico se resumen en la (Tabla 2).

Tabla 1. Conceptos clave SHU asociado a toxina Shiga

Epidemiología
<ul style="list-style-type: none">- SHU-asociado a Stx es una patología mucho más frecuente en el niño, sobre todo en el niño < 3-5 años.- La Stx-2 es la más frecuentemente aislada en estos casos de SHU-asociado a Stx- El serotipo O157:H7 continúa siendo el más frecuente en las formas aisladas; si bien, los serotipos no O157:H7 (O103:H25, O104:H4) provocan cuadros más devastadores a nivel renal.
Clínica
<ul style="list-style-type: none">- Factores de riesgo para desarrollar un SHU en el contexto de una enterocolitis por <i>E.coli</i> son la presencia de fiebre y leucocitosis.- Factores de riesgo para desarrollar IRC después de un SHU asociado a Stx: presencia de HTA en el momento del diagnóstico, tiempo de oligoanuria y duración de la hospitalización.
Tratamiento
<ul style="list-style-type: none">- Tratamiento de soporte con fluidoterapia intensiva, diálisis si precisa y administración de hemoderivados en anemia grave.- La antibioterapia es controvertida, así como el uso de plasmaféresis para el SHU asociado.- Eculizumab ha demostrado ser eficaz sobre todo en la afectación neurológica grave.

Tabla 2. Conceptos clave SHU atípico

<p>SHU atípico primario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Debido a alteraciones genéticas o adquiridas en forma de autoanticuerpos frente a las proteínas de la vía alternativa del complemento - La forma más frecuente es la genética - Diagnóstico de exclusión cuando se han descartado causas secundarias - Tratamiento de primera línea: eculizumab. En caso de no tener acceso a este, plasmaféresis y/o infusión de plasma fresco. Inmunosupresión solo en formas inmunológicas - En general, elevado riesgo de recidiva en el trasplante si alteración genética (salvo mutaciones en MCP)
<p>SHU atípico secundario</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diversas causas: tumores, fármacos, enfermedades autoinmunes, trasplante de médula ósea, trasplante de órgano sólido, embarazo/postparto, infecciones - El complemento juega un papel importante en el daño de la célula endotelial en algunas de estas formas secundarias - Tratamiento de la causa. Valorar bloqueantes del complemento en SHU resistentes o formas agresivas con afectación neurológica/cardíaca/cutánea - Cuidado con el uso de eculizumab en las formas secundarias a infecciones por <i>S. pneumoniae</i> - La recidiva en el trasplante es infrecuente
<p>SHU atípico secundario a déficit de cobalamina</p> <ul style="list-style-type: none"> - La sospecha clínica es fundamental ya que se trata de una enfermedad con elevada mortalidad - Sospechar en adolescentes y adultos jóvenes con SHU e hipertensión pulmonar - Analíticamente presentarán niveles séricos de homocisteína elevados - Tratamiento con cianocobalamina (Vit b12), no bloqueantes del complemento
<p>SHU atípico secundario a mutaciones en DGKε</p> <ul style="list-style-type: none"> - SHU de aparición en el niño menor de 1 año - Es frecuente la presencia de síndrome nefrótico - No emplear bloqueantes del complemento ya que este no parece estar implicado en el daño endotelial - Bajo riesgo de recidiva en trasplante renal

INTRODUCCIÓN

El SHU es una enfermedad rara que se caracteriza por la presencia de anemia hemolítica no inmune (test de Coombs negativo), trombocitopenia y fracaso renal agudo. La anemia es hemolítica y por ello se presenta con una lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y haptoglobina disminuida (por tratarse de una hemólisis intravascular). Además, es microangiopática y, por tanto, en el frotis de sangre periférica observaremos esquistocitos y el recuento plaquetario será bajo, por consumo de las mismas en la formación de los trombos. En cuanto al fracaso renal agudo tendrá un origen vascular como consecuencia de los trombos a nivel de la microvasculatura renal (arteriolas y capilares glomerulares) con la con-

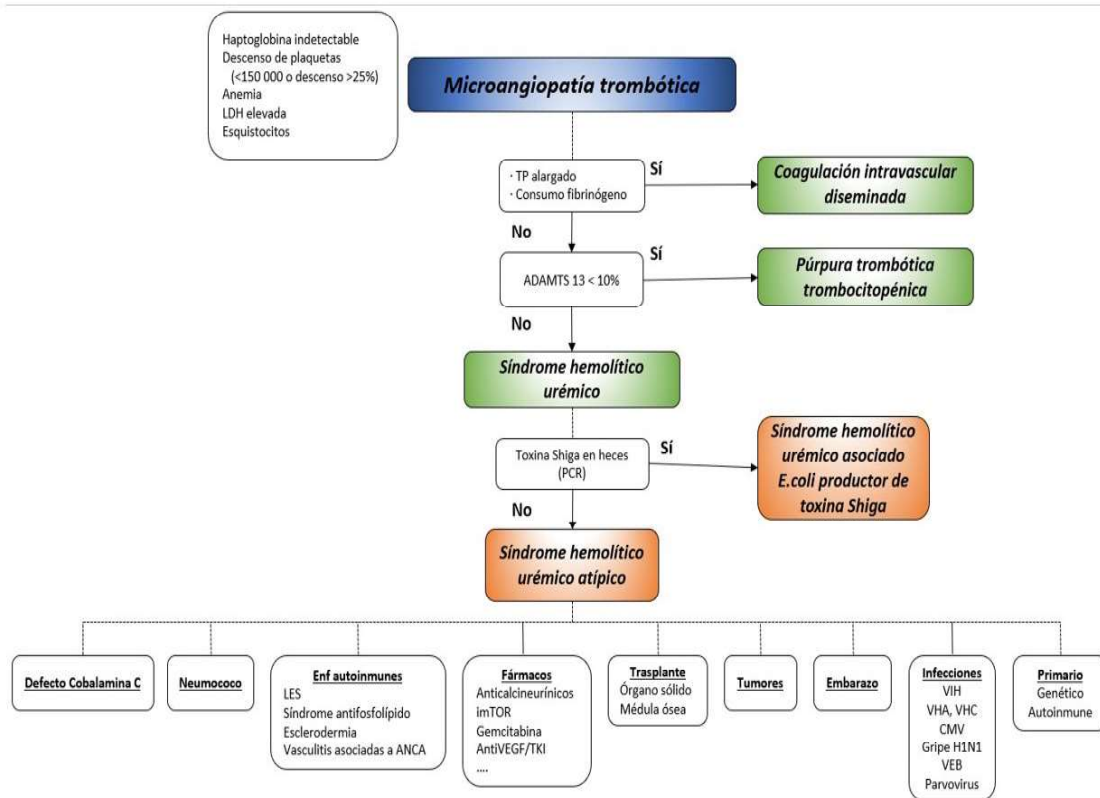
secuente isquemia glomerular. Derivado de ello, es frecuente encontrar hipertensión arterial asociada a la enfermedad.

El trastorno fundamental del SHU es un daño en las células del endotelio vascular. Este daño endotelial va a dar lugar a una activación de las plaquetas con la consecuente agregación plaquetaria y formación de trombos en la microcirculación [1]. Son estos microtrombos los que van a causar obstrucción de la luz vascular y, por tanto, isquemia tisular. Además, la anemia hemolítica tendrá lugar cuando los hematíes atraviesen estos trombos plaquetarios y se rompan. La presencia de esquistocitos en sangre refleja la deformidad de los hematíes al chocar con los trombos.

Es importante recalcar que el SHU no es la úni-

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Figura 1. Clasificación de las microangiopatías trombóticas



Abreviaturas: ADAMTS13: del inglés *A disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 motif no. 13*; ANCA: anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (del inglés *Antineutrophil cytoplasmic antibodies*); CMV: citomegalovirus; imTOR: inhibidores de *mammalian target of rapamycin*; AntiVEGF: anticuerpos frente al factor de crecimiento endotelial; LDH: lactato deshidrogenasa; LES: lupus eritematoso sistémico; PCR: del inglés *Protein chain reaction*; TKI: del inglés *tyrosine kinase inhibitors*; TP: tiempo de protrombina; VEB: virus de ebstein-barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ca entidad dentro de las microangiopatías trombóticas (MAT) y que por tanto debe de establecerse un rápido diagnóstico diferencial con otras formas de MAT: la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) y la coagulación intravascular diseminada (CID) (Figura 1). La exclusión de estas entidades debe de hacerse en base a datos clínicos y analíticos (trombopenia intensa, afectación renal leve o ausente y predominio de síntomas neurológicos en la PTT; situación clínica del paciente muy comprometida con anomalías evidentes de los estudios de coagulación en la CID). La determinación de la actividad del enzima ADAMTS-13 es la forma más precisa y rápida de excluir PTT (en la cual dicha actividad es inferior a 5-10% de lo normal) pero también se han validado scores clínico-analíticos como el PLASMIC [2].

La mayoría de los casos de SHU ocurren en niños y están relacionados con la presencia de diarrea causada por una bacteria productora de toxina Shiga [3]. Es el SHU asociado a toxina Shiga (o STEC-HUS, en inglés *Shiga-Toxin producing E.Coli – Hemolytic Uremic Syndrome*). Los ca-

sos no producidos por este mecanismo se denominan SHU atípico. Este tipo de SHU puede estar causado por alteraciones genéticas o adquiridas en las proteínas que participan en la vía alternativa del complemento (SHU atípico primario), o por otras múltiples causas como fármacos, tumores, infecciones, enfermedades autoinmunes, trasplante de médula ósea u órgano sólido, entre otros [4] (SHU atípico secundario).

Las causas de SHU varían en función de la edad. En la edad pediátrica, la causa más frecuente de SHU es la relacionada con la toxina Shiga, seguida por el SHU atípico primario, SHU asociado a infección invasiva por neumococo (5%-15%), SHU relacionado con trasplante, y menos frecuentemente por defectos en el metabolismo de la cobalamina o las mutaciones en la diacilglicerol kinasa-epsilon (DGKE) [5]. Sin embargo, el SHU que se presenta en la edad adulta es mayoritariamente secundario a fármacos, cáncer, embarazo, trasplante de órgano sólido o médula ósea y algunas infecciones y enfermedades autoinmunes, siendo el SHU asociado a toxina Shiga incluso más infrecuente que las formas prima-

rias [6][7].

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ASOCIADO A TOXINA SHIGA

El SHU asociado a toxina Shiga (Stx) es una enfermedad generalmente relacionada con la infancia ya que aparece fundamentalmente en niños entre 3-5 años. La incidencia anual en Europa y Norte América es menor 1 caso por cada 100 000 niños (menores 15-18 años) y 1,9-2,9 por cada 100 000 niños (menores 3-5 años) [8][9], mientras que la incidencia en América Latina es muy superior (10-17 casos por cada 100 000 niños menores de 5 años en Argentina) [10]. En España, el número de casos reportados de diarrea enteroinvasiva por *E. coli* productor de toxina Shiga en 2022 fue de 620 (1,36 casos/100.000 habitantes), en claro ascenso desde 2021, y solo 6 de ellos asociaron SHU (5 eran niños). Tras la exposición a *E. coli* productor de enterotoxina, 38-61% de los individuos manifiestan una colitis hemorrágica y el 3-9%, si se trata de una infección esporádica, o 20%, en las formas epidémicas, desarrollan un SHU [11][12]. Diferentes cepas de *E. coli* han sido aisladas en estos casos siendo la más frecuente (hasta 2010) la O157. Las cepas O26, O111, O121, O145, O91, O103, O104 y O80, son actualmente tan frecuentes como la O157 en Europa y Norte América [13]. *E. coli* productora de Stx coloniza el intestino del ganado sano, caballos, perros, aves e incluso moscas. Los humanos se infectan al consumir leche, carne o agua contaminada, o por el contacto con heces de animales o humanos contaminados [13][14].

Fisiopatología

La característica común a todos los SHU primarios, secundarios o asociados a Stx, es el daño de la célula endotelial. En el caso del SHU asociado a Stx, el daño de dicha célula es causado directamente por la toxina. Las toxinas Shiga pertenecen a un grupo de proteínas AB5 constituidas por dos subunidades principales: una subunidad A que se une de forma no covalente a un pentámero formado por 5 subunidades B idénticas [15]. La subunidad B se va a unir al glicolípido globotriaosilceramida (Gb3) de la célula huésped (célula endotelial, Gb3+), lo que va a permitir su

endocitosis. Una vez en el citoplasma celular, las subunidades A y B se disocian, siendo la subunidad A capaz de eliminar una adenina del 28S rARN (ácido ribonucleico ribosómico) inhibiendo la síntesis proteica [15][16]. Además, las Stx son capaces de inducir la apoptosis de la célula endotelial probablemente inhibiendo la expresión de la proteína antiapoptótica Mcl-1, de la familia Bcl-2 [17]. La Stx es capaz de atravesar la célula epitelial intestinal vía transcelular hacia el torrente sanguíneo; traslocación potenciada por la transmigración de leucocitos a través del endotelio. Se desconoce el mecanismo mediante el cual la toxina es capaz de llegar al órgano diana, fundamentalmente riñón y sistema nervioso central, ya que no se ha conseguido determinar la Stx libre en sangre.

Los dos grupos principales de Stx son la Stx1 y la Stx2 (codificados por los genes Stx1 y Stx2), formado cada uno de ellos por varios subtipos. Los diferentes subtipos van a determinar la infección en humanos o no y su virulencia, siendo diferentes subtipos de la Stx2 los más frecuentemente asociados a colitis enterohemorrágica y SHU [18]. La determinación de las toxinas en heces se realiza mediante técnicas de PCR (del inglés polymerase chain reaction), mientras que *E. coli* se aísla en coprocultivo [19].

Además de la inhibición en la síntesis proteica a nivel de la célula endotelial, se ha demostrado que las Stx son capaces de aumentar la expresión de quimiocinas como IL-8 y MCP-1 (del inglés Monocyte Chemoattractant Protein-1), así como moléculas de adhesión celular como P-selectina e ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1) y factores de transcripción (EGR-1, NF-B2, NF-BIA) (Early Growth Response protein-1, Nuclear Factor-B2 o Nuclear Factor-BIA)[20][21]. Todo ello va a favorecer la quimiotaxis de células inflamatorias, que contribuirán a la lisis de la célula endotelial y la activación de plaquetas y de la coagulación con la consecuente formación de trombos en la microvasculatura. La predilección por el endotelio renal viene probablemente derivada de la elevada presencia de Gb3 que expresan las células del endotelio glomerular [22].

El papel del complemento en el SHU asociado a Stx no es del todo claro. Se sabe que la P-selectina, molécula de adhesión celular cuya expresión está aumentada por la acción de la Stx, es capaz de fijar y activar C3. El C3a resultante de la

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

hidrólisis de la molécula de C3 por la acción de la C3 convertasa reduce la expresión de trombotomodulina, favoreciendo la formación de microtrombos [23]. Además, se ha demostrado *in vitro* que Stx puede fijar FH (factor H) disminuyendo su capacidad de unión a superficies celulares, dando lugar a la formación del complejo de ataque de membrana (CAM) [24]. En distintas series de casos, sobre todo en niños, se ha demostrado un aumento de los niveles séricos de Bb (fracción B del Factor B) y C5b-9 sérico (complejo de ataque de membrana en su forma soluble) [25], niveles también elevados de C3a y C5b-9 sérico [26], así como niveles reducidos de C3 séricos, reflejo de la hiperactividad de la vía alternativa del complemento [27].

Manifestaciones clínicas

El síntoma inicial es una diarrea, generalmente sanguinolenta, que aparece a los 3-8 días de la ingesta de la comida contaminada [28], acompañada de fiebre, dolor abdominal y/o vómitos. La duración de la diarrea es variable y dependiente del subtipo de *E. coli* causante, siendo de 7 días en los casos por *E. coli* O157:H7, y más prolongada en los casos por *E. coli* no O157. Cerca del 5-15% de los pacientes desarrollará un SHU después de una mediana de 7 días desde el inicio de la diarrea, en la fase de resolución de esta. El fracaso renal agudo y la hipertensión son las manifestaciones más frecuentes, pudiendo también observarse con menor frecuencia alteraciones neurológicas, cardiológicas o gangrena de partes acras [29][30][31]. Los factores de riesgo para el desarrollo de SHU incluyen edad <5 años, leucocitosis, y algunas cepas específicas de *E. coli* (O157:H7, O103:H25 y O104:H4), así como infecciones por bacterias productoras de Stx2 [11] [29][32][33].

El 30-40% de los pacientes requieren terapia renal sustitutiva por la gravedad del fracaso renal, durante una mediana de 10 días. Los factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal crónica (IRC) son la presencia de hipertensión arterial en el debut de la enfermedad, la duración de la oligoanuria y el tiempo de hospitalización [34]. Hasta un 20-25% de los pacientes va a mantener datos de daño renal permanente (hipertensión arterial, proteinuria o disminución del filtrado glomerular) después de la recuperación del SHU asociado a Stx [35].

La afectación neurológica es la complicación aguda más grave del SHU asociado a Stx ya que puede ocasionar la muerte del paciente o dejar secuelas neurológicas importantes. Ocurre en el 20-25% de los casos [36]. Las manifestaciones neurológicas son variables: letargo, cefalea, alteraciones visuales, convulsiones, apnea central, hemiparesia, ceguera cortical o coma [29][37] [38]. Estas manifestaciones son causadas por el efecto directo de la Stx sobre el endotelio vascular cerebral, pero también por el efecto de la hipertensión arterial o las alteraciones iónicas derivadas de la afectación renal [38]. La mayoría de los casos con afectación neurológica asocian también afectación renal severa con necesidad de diálisis, lo que demuestra que se trata de una afectación sistémica muy grave.

La diarrea sanguinolenta puede persistir en algunos casos como reflejo de la microangiopatía trombótica (MAT) a nivel de la microvasculatura intestinal, ocasionando dolor abdominal y/o distensión abdominal y en los casos más graves isquemia, necrosis e incluso perforación intestinal [39][40]. Sobreinfecciones por *C. difficile* también han sido descritas [41]. La elevación de enzimas hepáticas refleja MAT en la microvasculatura hepática y no es infrecuente [42], aunque no se han descrito hepatitis aguda grave o fallo hepático. Hasta un 66% de los pacientes presenta elevación de amilasa y lipasa en la fase aguda del SHU [42], pero diabetes mellitus insulino dependiente por necrosis de los islotes pancreáticos, o insuficiencia pancreática endocrina y exocrina derivada de la necrosis completa del páncreas ocurren infrecuentemente [43][44]. La isquemia miocárdica derivada de la MAT a nivel de las arterias coronarias aunque infrecuente puede ser causa del fallecimiento al producir disfunción miocárdica por isquemia o necrosis y shock cardiogénico. Como forma de afectación cardíaca también se ha descrito la presencia de derrame pericárdico, así como miocarditis o verdaderos taponamientos cardíacos [45][46][47].

La hipertensión arterial, consecuencia de la sobrehidratación y/o de isquemia renal, está presente en 27-33% de los casos [11][45].

Tratamiento

El único tratamiento claramente demostrado en el SHU asociado a Stx es el tratamiento de soporte intensivo, basado en fluidoterapia, terapia

de renal sustitutiva cuando es necesaria y administración de hemoderivados (concentrados de hematíes) cuando hay anemia grave. La administración de plaquetas, dado que puede empeorar la formación de microtrombos, se reserva a situaciones de sangrado importante o previo a una intervención quirúrgica [48]. El uso de antibioterapia para tratar la infección por *E. coli* continúa siendo controvertido ya que podría teóricamente, al lisar la bacteria, producir una liberación brusca y masiva de Stx contenida en su interior y desencadenar de ese modo un SHU. Aunque existen datos contradictorios en la literatura, algunos estudios han mostrado una asociación significativa entre el uso de antibióticos y el riesgo de SHU, por lo que no se recomienda su empleo en infecciones por *E. coli* productor de Stx cuando los casos se presentan de forma individual [49]. Por el contrario, en las formas epidémicas, con el fin de recortar la progresión de la epidemia, la antibioterapia sí estaría justificada.

Una vez desarrollado el SHU, el tratamiento de soporte es la única recomendación generalmente aceptada. El uso de plasmaféresis, aunque reportó evidencia de beneficios en términos de supervivencia en la epidemia escocesa de 1996 [50], actualmente no se recomienda. En la epidemia alemana de 2011 [11] y en otro estudio prospectivo no se demostró ningún efecto favorable de las plasmaféresis, e incluso se observó una relación entre su uso y una peor evolución de la función renal y mayores secuelas a largo plazo [51].

Teniendo en cuenta las posibles implicaciones de una desregulación en la vía alternativa del complemento en la patogenia del SHU asociado a Stx (ver apartado de Fisiopatología de la enfermedad) se ha contemplado el uso de eculizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea C5 impidiendo su hidrólisis por parte de la C5 convertasa. Durante la epidemia alemana de 2011 se puso en marcha un ensayo clínico con una única rama de tratamiento con eculizumab (sin rama control) para evaluar la seguridad y eficacia de eculizumab en el SHU asociado a Stx. Los resultados no fueron concluyentes. Recientemente, se han publicado los resultados de un ensayo clínico Fase III (ECULISHU) [52] de tratamiento con eculizumab versus con placebo en 100 niños (1 mes a 18 años de edad) con diagnóstico SHU asociado a la toxina Shiga de *E. coli* en Francia. El objetivo principal del estudio fue evaluar la duración

del tratamiento con diálisis después de la primera administración de eculizumab o placebo. Como objetivos secundarios, se valoraron la función renal durante los primeros 60 días y las secuelas renales a los 6 y 12 meses del cuadro. Se excluyeron pacientes con fallo multiorgánico grave (neurrológico, cardiológico o digestivo). La necesidad de terapia renal sustitutiva durante <48 horas fue comparable en ambos grupos (48% en el grupo de placebo y 38% en el grupo de eculizumab), así como la evolución de la función renal durante los primeros 60 días. Sin embargo, la proporción de pacientes con secuelas renales a 12 meses fue inferior en el grupo tratado con eculizumab (43.5% versus 64.4%). Una limitación importante de este estudio es que una proporción importante de los casos tratados con eculizumab (>40%) no mostró un bloqueo suficiente de la vía terminal del complemento a lo largo del tratamiento. En otro estudio, se analizó la experiencia con eculizumab en 33 niños con un SHU asociado a Stx con presentación muy grave (afectación neurológica, cardíaca y/o digestiva), además de fracaso renal agudo con necesidad de diálisis en el 94% de los casos. Se observó una rápida mejoría de las manifestaciones neurológicas en 19 de los 28 pacientes que se presentaron con afectación neurológica grave. Interesantemente, la mayoría de los casos con una mejor respuesta al eculizumab habían alcanzado un bloqueo completo de la vía terminal del complemento, medido por el test hemolítico CH50 [53].

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO ATÍPICO

En el adulto, el SHU atípico secundario es claramente la forma más frecuente de SHU (56-94%), seguido de SHU atípico primario (3-15%) y de SHU asociado a Stx (6-23%) [9][10], este último muy variable en función de las regiones y la existencia de epidemias.

Según las recientes clasificaciones de las MAT [4], el SHU atípico se subdividiría en formas primaria y secundarias (Figura 1). Las primeras son debidas a alteraciones genéticas o adquiridas (autoanticuerpos) en las proteínas de la vía alternativa del complemento. Las formas secundarias están relacionadas con enfermedades, infecciones o condiciones capaces de causar SHU al da-

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

ñar directamente o a través de la desregulación de la vía alternativa del complemento la célula endotelial. No deberían, por tanto, considerarse dentro de este grupo, aquellos SHU atípicos que aun presentando una causa secundaria tienen una alteración genética claramente causante de SHU atípico primario.

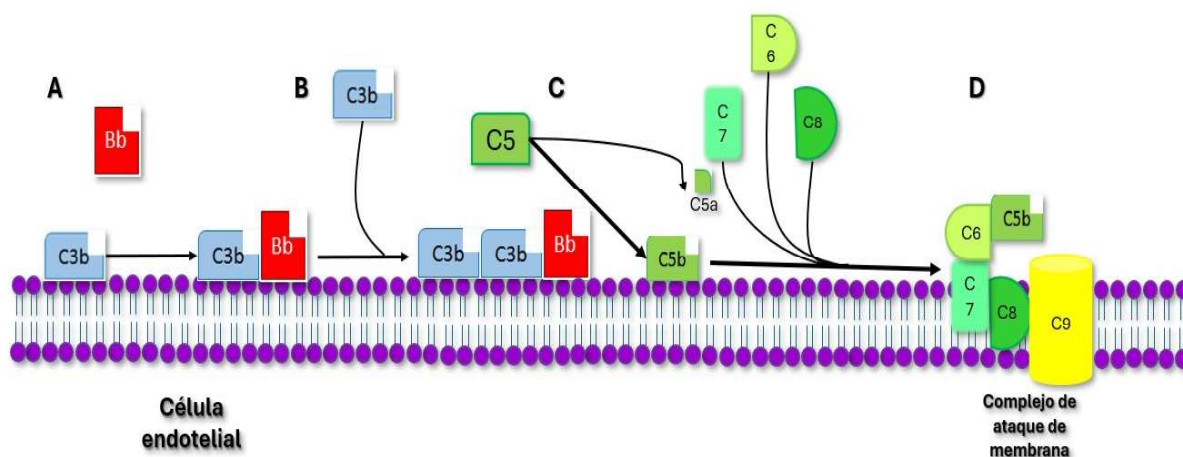
Fisiopatología

Como ya se comentó en el apartado de Fisiopatología del SHU asociado a Stx, el daño principal en todos los casos de SHU acontece a nivel de la célula endotelial. En el SHU atípico primario la desregulación de la vía alternativa del complemento a nivel de las superficies celulares es la causante del daño endotelial, a través de una producción anómala de CAM sobre la superficie celular (**Figura 2**). El CAM provoca un desequilibrio iónico en el interior celular que va a conducir a la apoptosis de la célula endotelial. La desregulación de la vía alternativa del complemento puede estar causada por alteraciones en los genes que codifican las proteínas reguladoras (CFH, o factor H del complemento, CFI o factor I del complemento, o MCP o membrana cofactor

protein) que confieren pérdida de función [54] [55][56][57], o en las proteínas activadoras (C3 o CFB, o factor B del complemento), proporcionando una ganancia de función (www.FH-HUS.org) [58][59]. Además de las alteraciones genéticas, la desregulación también puede estar causada por autoanticuerpos frente a estas proteínas reguladoras (anticuerpos anti-FH) [60][61][62][63] [64], que bloquearían la acción de este regulador.

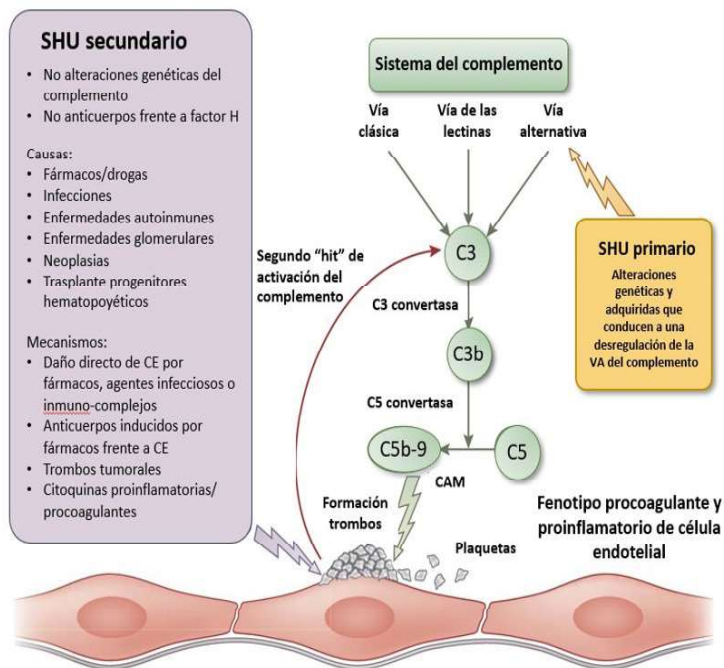
En el SHU atípico secundario, la causa del daño endotelial también puede estar mediada por el complemento, como en las formas asociadas a embarazo/postparto [65][66][67], formas asociadas a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido [68][69], formas asociadas a fármacos [70], tumores [71][72] o las relacionadas con el trasplante de médula ósea [73] [74] o trasplante de órgano sólido [75]. Si bien en algunas de estas entidades no es del todo conocido el mecanismo por el cual se produce el daño endotelial, la respuesta positiva a bloqueantes de C5 (eculizumab) apoya que una desregulación de la vía alternativa del complemento está participando en dicho daño [65][66][68][69][70] [73][74][75][76]. Se trataría de una activación secundaria y transitoria del complemento que

Figura 2. Formación del complejo de ataque a la membrana sobre la superficie de la célula endotelial



Activación de la vía alternativa del complemento de forma anómala, con formación del complejo de ataque de membrana (CAM o C5b-9) sobre la superficie de la célula endotelial. No hay actuación de factores reguladores como CFH, CFI o MCP, que lo impidan. A. C3b se une a la superficie de la célula endotelial. No es reconocida por CFH, por lo que no será inactivada. B. Se une CFB y esto da lugar a la C3 convertasa (C3bBb) que hidrolizará más moléculas de C3 amplificando la vía. C. A C3bBb se une otra molécula de C3b, por lo que se conforma la C5 convertasa (C3bBbC3b). La C5 convertasa escinde C5 formando C5b y C5a. D. C6, C7, C8 y C9 se unen a C5b dando lugar a la formación del complejo de ataque de membrana sobre la superficie de la célula endotelial. Este complejo proteico es un canal que provoca la entrada de electrolitos al interior de la célula causando la muerte celular.

Figura 3. Síndrome hemolítico urémico secundario



Daño de la célula endotelial mediado por el complejo de ataque a la membrana (C5b-9) como consecuencia de una activación no controlada de la vía alternativa del complemento. En el SHU atípico primario esta hiperactivación está mediada por alteraciones genéticas o adquiridas (autoanticuerpos) de las proteínas de la propia vía alternativa del complemento. En el SHU secundario, múltiples causas (recuadro morado) causan una hiperactivación transitoria de la vía alternativa a través de diferentes mecanismos.

amplificaría el daño endotelial inicial producido por la etiología específica del SHU atípico secundario [77], ya que se ha observado que en estos casos no existe una mayor prevalencia de anomalías genéticas del complemento que en la población general [78] (**Figura 3**).

Sin embargo, también existen formas de SHU atípico secundario en las que no hay ninguna participación del complemento como en el asociado a mutaciones en el gen MMACHC (methylmalonic aciduria and homocystinuria) [79], que da lugar a SHU asociado a hipertensión pulmonar, o mutaciones en el gen DGKε (diacilglicerol kinasa epsilon), que ocasiona SHU a edades muy precoces, generalmente en < 1 año, y que asocian característicamente un síndrome nefrótico [80]. En estos casos el uso de bloqueantes del complemento no estaría justificado.

Existe también un grupo de SHU atípico secundario en el que el complemento sí parece estar implicado, pero el uso de bloqueantes del complemento podría ser peligroso: es el SHU atípico secundario a *Streptococcus pneumoniae*. La neuraminidasa producida por este germen tiene la capacidad de eliminar el ácido siálico presente en las glicoproteínas de la superficie de las células endoteliales, lo que tiene importantes consecuen-

cias patológicas: 1) Al quedar expuesto el antígeno Thomsen-Friedenreich (antígeno T), los anticuerpos anti-T (IgM), presentes de forma natural en el plasma, interaccionaría con dicho antígeno T dañando la célula endotelial y promoviendo la activación plaquetaria y de la cascada de coagulación (este anticuerpo anti-T es además el responsable de que en este SHU el test de Coombs sea positivo de forma característica); 2) El factor H no ejerce su función protectora normal en las células endoteliales desprovistas de ácido siálico, lo que conduce a un depósito de C3b sobre ellas con formación de MAC y consecuente destrucción celular. Menos del 1% de las infecciones graves por *S. pneumoniae* asocian un SHU, y esto ocurre fundamentalmente en niños <2 años [81] [82][83]. Es importante destacar que, al tratarse de una bacteria encapsulada, el complemento es fundamental para lisis y eliminar este patógeno y, de hecho, las vacunas frente al neumococo (13v y 23v) están indicadas como profilaxis en pacientes sometidos a bloqueantes del complemento. A pesar de esto, se ha descrito el uso de eculizumab en esta forma de SHU en casos aislados [84]. En una pequeña serie de 7 niños, cuatro recibieron eculizumab [85] sin observarse una peor evolución de la infección pero tampoco una clara influencia

favorable sobre el SHU.

Manifestaciones clínicas y aproximación diagnóstica

La clínica común a todas las MAT es una anemia hemolítica microangiopática con daño isquémico de algún órgano, generalmente, el cerebro y/o el riñón. Es importante resaltar que hasta en el 20% de los casos no hallamos trombopenia, y que una haptoglobina normal o la ausencia de esquistocitos no descartan la enfermedad, dado que en ocasiones el paciente consulta cuando el daño hematológico ya se ha resuelto y el daño renal se ha establecido (fase crónica). La afectación cerebral en forma de convulsiones, bajo nivel de conciencia, ictus isquémico/hemorrágico cerebral o más levemente en forma de cefalea o visión borrosa, clásicamente se ha asociado a la PTT. Sin embargo, esta afectación extrarrenal es relativamente frecuente en el SHU atípico, estando presente en el 10-30% de los casos [76][86][87]. La afectación renal, prácticamente constante, requiere diálisis aguda en un alto porcentaje de los casos [76][88], con diferentes grados de proteinuria, generalmente por debajo del rango nefrótico, y microhematuria. Otra manifestación muy frecuente es la hipertensión arterial (HTA). Según nuestra experiencia, el 87% de los pacientes con diagnóstico de SHU atípico primario presenta HTA en el momento del diagnóstico, siendo esta grave (definida como presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg) en el 65% de los casos, y cumpliendo criterios de HTA maligna (retinopatía hipertensiva grado III y/o IV en el fondo de ojo en pacientes con HTA grave) en el 35% [89]. De hecho, la principal causa de HTA maligna en un paciente que presenta datos de MAT en sangre periférica, es el SHU atípico primario (60% de los casos), seguido de otras formas de SHU atípico secundarios (a fármacos, 15%; a nefropatía IgA, 10%; o a enfermedades sistémicas como la esclerodermia o las vasculitis asociadas a ANCA, 10%) [90]

Existen otras afectaciones extrarrenales, menos frecuentes pero que pueden poner en riesgo la vida del paciente. La gangrena digital, manifestación poco frecuente pero muy grave, suele afectar las falanges medias y distales de manos y

pies y puede llevar a la amputación de estas [91][92]. Se han descrito estenosis arteriales tanto craneales como extracraneales [93][94] que se presentan como accidentes isquémicos transitorios. La revascularización percutánea de dichas estenosis puede conducir a la disección [94]. A nivel cardiológico, se han descrito casos de miocardiopatía dilatada [95] o infarto de miocardio secundario a trombosis de arterias coronarias [96]. Dado que la miocardiopatía dilatada puede estar infradiagnosticada, se recomienda la realización de un ecocardiograma a todo SHU atípico.

La diarrea no es únicamente una manifestación del SHU asociado a Stx. En una proporción importante de casos de SHU atípico, la diarrea es una manifestación clínica inicial y puede ser la forma de presentación de una isquemia mesentérica secundaria a trombosis de las arterias mesentéricas. El pulmón puede verse afectado en el SHU atípico en forma de hipertensión pulmonar bien por estenosis de las arterias pulmonares [94], poco frecuente, o por la presencia de una enfermedad veno-oclusiva secundaria a trombosis de la microvasculatura. En todo paciente, generalmente adolescente, que presente MAT e hipertensión pulmonar por enfermedad veno-oclusiva se debe descartar un SHU atípico asociado a déficit de cobalamina C (mutaciones en el gen MMACHC) [79].

Las pruebas complementarias solicitadas irán dirigidas, por un lado, a establecer el diagnóstico de microangiopatía trombótica y, por otro lado, a buscar la causa (**Tabla 3**). Será, por tanto, necesario demostrar anemia hemolítica microangiopática con un estudio bioquímico y hematológico en el que objetivemos anemia regenerativa (reticulocitos elevados), trombopenia, LDH elevada, haptoglobina disminuida y presencia de esquistocitos en sangre periférica. Y posteriormente, buscaremos la causa de la MAT: 1) determinación de actividad de ADAMTS13 (para evaluar si se trata de una PTT), 2) de toxina Shiga en heces si procede (para confirmar/descartar si es un SHU asociado a Stx), y 3) de causas secundarias de SHU a través del estudio de autoinmunidad, infecciones virales o bacterianas, tumores, fármacos, e incluso el metabolismo de la cobalamina C. Es conveniente incluir dentro de las determinaciones analíticas la homocisteína, porque unos niveles muy elevados obligan a descartar SHU asociado a trastornos en el metabolismo de la co-

Tabla 3. Pruebas complementarias para estudio de las MAT

Bioquímica y hemograma	
Creatinina	Hemoglobina y reticulocitos
LDH	Recuento de plaquetas
Bilirrubina	Estudio de coagulación
Haptoglobina	Coombs directo
Troponina	Extensión de sangre periférica
Orina	
Sedimento	
Cociente albúmina/creatinina	
Proteinuria de 24 horas	
ADAMTS13	
Actividad de ADAMTS13	
*Si es patológica:	
Anticuerpos frente a ADAMTS13	
Mutaciones en ADAMTS13	
Toxina Shiga	
Coprocultivo	
PCR para determinar toxina Shiga en heces	
Autoinmunidad	
ANA	Anticuerpos anti-β2-glicoproteína
Anti-DNA	Anticoagulante lúpico
Anti-SCL70, RNA polimerasa III	ANCA
Anticuerpos antifosfolípido	
Test de embarazo	
Virus	
VIH	Virus Ebstein-Barr
Gripe (H1N1)	Parvovirus
Citomegalovirus	VHA, VHB, VHC
Streptococcus pneumoniae	
Hemocultivos, cultivos de esputo	
Ag en orina de <i>S. pneumoniae</i>	
Cobalamina C	
Niveles plasmáticos de homocisteína y metionina	
Niveles plasmáticos y urinarios de ácido metilmalónico	
Mutaciones en <i>MMACHC</i>	
Afectación orgánica	
En función de síntomas: angioTAC/doppler cerebral, troncos supraaórticos, pulmonar, mesentéricas...	
Ecocardiograma	
Fondo de ojo	

balamina. Si no se hallaran causas secundarias, estaría indicado la realización de un estudio tanto inmunológico como genético de las proteínas que intervienen en la vía alternativa del complemento.

Histología

El diagnóstico de SHU, en cualquiera de sus variantes (asociado a Stx o SHU atípico primario o secundario), es un diagnóstico clínico y analítico; por tanto, no es preciso tener confirmación histológica. Sin embargo, en casos con escasa expresión hematológica, o como factor pronóstico renal, la realización de una biopsia renal puede resultar interesante.

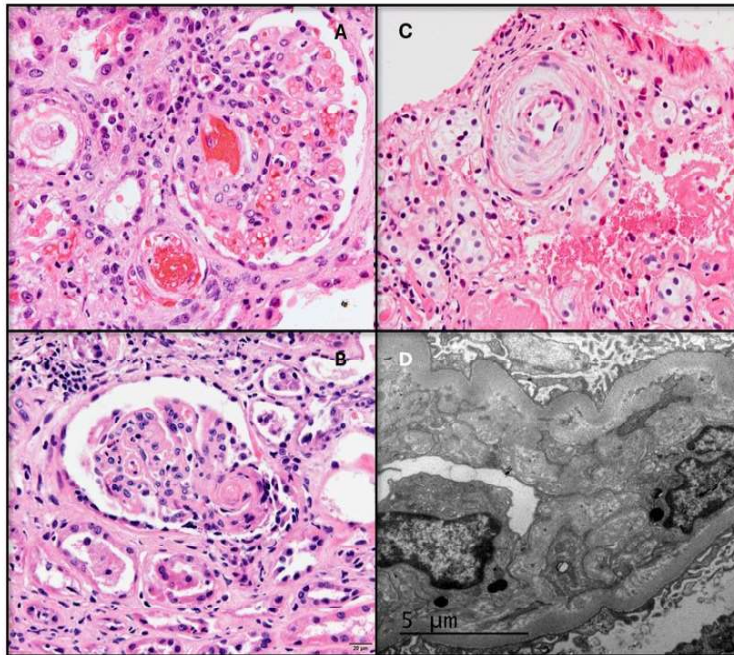
Los cambios histológicos más importantes, como es lógico, se van a observar a nivel vascular. En el glomérulo, las paredes capilares están engrosadas debido a edema subendotelial, lo que

podría ocasionar un aspecto de doble contorno. En la luz de estos capilares se pueden encontrar microtrombos de fibrina y plaquetas, con eritrocitos atrapados y fragmentados, como consecuencia de la anemia hemolítica microangiopática (imagen A) (Figura 2). El retraimiento e incluso necrosis del penacho glomerular son consecuencias de la isquemia producida por los trombos intravasculares. El mesangio puede verse ensanchado y edematizado, con pérdida de la matriz y células mesangiales, en los casos más graves, hallazgo conocido como mesangiólisis. En arterias y arteriolas, hallaremos edema endotelial con degeneración mixoide de la íntima (imagen B) (Figura 4). Es frecuente encontrar necrosis fibrinoide de la pared acompañada de trombos plaquetarios, con eritrocitos atrapados (imagen A) (Figura 4). En lesiones de más tiempo de evolución, la íntima está engrosada con aumento

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Figura 4. Biopsia renal

A. Presencia de trombos tanto en arteriola como en capilares glomerulares (H-E, 400x). B. Arteria que muestra degeneración mixoide de la capa íntima (H-E, 400x). C. Marcado engrosamiento de la pared de la arteriola con imagen "en capa de cebolla" (H-E, 400x). D. Imagen ultraestructural en la que se observa ampliación de la lámina rara interna con depósito de material de membrana basal e imagen de doble contorno.



Abreviaturas: CAM: complejo de ataque a la membrana; CE: célula endotelial; VA: vía alternativa

de células miointimales que suele adoptar un engrosamiento concéntrico en forma de “capas de cebolla” (Imagen C) (**Figura 4**).

La inmunofluorescencia es habitualmente negativa para todos los antisueros empleados, aunque pueden observarse ocasionales depósitos parietales de IgG, IgM, IgA o C3 sin significación diagnóstica ni patogénica. En microscopía electrónica, se observa edema subendotelial y frecuentemente dobles contornos, bien por interposición de células mesangiales o por depósito de material de membrana basal (imagen D) (**Figura 4**).

Tratamiento

La supervivencia renal y del paciente con SHU atípico primario ha cambiado drásticamente desde la aparición de eculizumab. Eculizumab (Soliris®) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG2 que bloquea C5. De esta manera, evita la actuación de la C5 convertasa sobre dicha proteína y la formación de CAM sobre la célula endotelial. Su eficacia y seguridad ha sido demostrada en dos ensayos clínicos durante los cuales los pacientes recibían el fármaco durante 26 semanas, y posteriormente eran seguidos durante 1 año [97] [98]. En uno de estos ensayos clínicos se incluyeron pacientes con SHU atípico primario con pro-

gresión a pesar de tratamiento con plasmaféresis o plasma fresco congelado (n=17). En el otro se incluyeron pacientes con SHU atípico primario que estaban recibiendo tratamiento de mantenimiento con plasmaféresis o plasma fresco congelado (n=20). En ambos estudios, eculizumab demostró mejoría tanto hematológica como renal a las 26 semanas y tras el año de seguimiento, sin nuevos brotes de la enfermedad.

Antes de la disponibilidad de eculizumab el tratamiento consistía en plasmaféresis e infusión de plasma fresco congelado, con lo que se consiguió disminuir la mortalidad desde un 50% a un 25% [99]. Sin embargo, la necesidad de diálisis a los 3 años continuaba siendo del 67% [95]. Además, la tasa de recurrencia de la enfermedad tras un trasplante renal se situaba en un 70% con pérdida de función del injerto en prácticamente todos los casos [100]. Aunque la plasmaféresis suele mejorar las anomalías hematológicas (anemia, trombopenia), no actúa sobre el problema básico de la enfermedad, la disregulación de la vía alternativa del complemento. Un metaanálisis no demostró efectos beneficiosos adicionales de la plasmaféresis con relación a la terapia de soporte [101]. La plasmaféresis puede ser eficaz en los casos de SHU atípico primario causado por anticuerpos anti-FH, al eliminar anticuerpos

del torrente sanguíneo [102][103]. La infusión de plasma fresco podría ser útil en el tratamiento del SHU atípico primario por el aporte de factores reguladores de la vía alterna del complemento: CFH, CFI, y probablemente CFB y C3, con una tasa de respuesta muy variables [104][105]. No sería útil, por el contrario, en mutaciones en MCP, ya que es una proteína de membrana.

Las terapias inmunosupresoras como corticoides o rituximab solamente aportan beneficio en los casos debidos etiologías autoinmunes, como las asociadas a anticuerpos anti-FH o a enfermedades autoinmunes como lupus o síndrome antifosfolípido.

Por todo ello, existe acuerdo general en que el eculizumab es el tratamiento de primera línea del SHU atípico primario. Un aspecto muy importante del tratamiento con eculizumab es que el grado de recuperación de la función renal guarda una clara relación con la rapidez de instauración del tratamiento. Retrasos en el tratamiento superiores a 1-2 semanas tras la detección del fracaso renal agudo se asocian ya a un mayor riesgo de insuficiente recuperación de la función renal basal, y si el retraso es mayor (lo que muchas veces es debido a los problemas burocráticos que conlleva la autorización del fármaco) el riesgo de ERC terminal es elevado [97][98][106][107].

La duración del tratamiento con eculizumab continúa siendo motivo de controversia. Algunos autores [108] plantean el uso de eculizumab únicamente para tratar los brotes de la enfermedad, sin emplear un tratamiento de mantenimiento o preventivo. Sin embargo, se ha demostrado que tras la suspensión de este existe un 24-30% de recidivas en los primeros 24 meses. Con la reinstauración precoz del tratamiento en los casos de recaída los resultados son favorables, aunque no se han estudiado las consecuencias sobre el daño crónico o a otros niveles como el sistema cardiovascular o pulmonar [109][110].

Actualmente las guías KDIGO recomiendan mantener el tratamiento al menos 6-12 meses desde que se objetiva la respuesta o, al menos, 3 meses desde que se normaliza/estabiliza la función renal e individualizar caso a caso la posibilidad de suspensión [4]. La suspensión de eculizumab parece segura en aquellos pacientes que no tienen una alteración genética en las proteínas que forman parte de la vía alternativa del complemento,

ya que diversos estudios han mostrado la estrecha relación entre dichas variantes patogénicas y el riesgo de recaída [109][110]. Alrededor del 50% de los pacientes con anomalías genéticas presentará una recaída de la enfermedad al suspender eculizumab. Por ello, es fundamental realizar un estudio genético y funcional de la vía alternativa complemento que nos ayude a tomar esta decisión. Los niveles séricos de C5b-9 son también útiles en este sentido: niveles elevados en el momento de la suspensión de eculizumab aumenta el riesgo de recurrencia (>300 ng/mL según el test de ELISA empleado en este estudio) [110]. Por otra parte, se ha puesto en marcha un ensayo clínico (NCT04859608) acerca de la reducción de dosis de eculizumab en pacientes que requieran tratamiento crónico, comparando tratamiento estándar (mantenimiento con dosis fijas de 1200 mg cada 2 semanas) con una administración del fármaco ajustada a sus niveles séricos.

Más recientemente, se ha introducido el ravulizumab (Ultomiris®), un anticuerpo monoclonal humanizado que, al igual que eculizumab, se une a C5 impidiendo su hidrólisis por parte de la C5 convertasa. La ventaja frente a eculizumab es la duración de su efecto, que permite una administración del fármaco cada 2 meses, frente a la administración cada 2 semanas de eculizumab [111][112].

En el SHU atípico secundario el tratamiento fundamental es el de la causa desencadenante. No obstante, existen casos refractarios o con mala evolución a nivel renal o extrarrenal (neurológico, cardiológico...), a pesar del tratamiento específico de la enfermedad original. Estos pacientes podrían beneficiarse de un ciclo corto de eculizumab, considerando que existe en ellos una activación transitoria de la vía alterna del complemento que amplifica el daño endotelial [76]. Numerosos casos clínicos y series de pacientes han mostrado el efecto favorable de ciclos cortos (1-3 meses) de eculizumab en pacientes con SHU atípico secundario que no responden al tratamiento de la causa específica del SHU [113]. No obstante, dada la ausencia de ensayos terapéuticos controlados, el uso de eculizumab en estos pacientes continúa siendo controvertido [114].

Como ya hemos comentado, puesto que el daño endotelial no está mediado por el complemento, aquellos pacientes con SHU atípico asociado a déficit de cobalamina C o con mutaciones en

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Tabla 4. Nuevas moléculas de tratamiento del SHU atípico

Molécula	Acción	Vía administración	Nombre ensayo clínico	Fase	Población incluida	Situación del ensayo
<u>Crovalimab</u>	SMART anti-C5	Subcutánea Inducción: 1 dosis IV + 1 SC/semana (x4) Mantenimiento: 1/mes	COMMUTE-a NCT04861259	Fase III/ No controlado	Adolescentes y adultos. Riñón nativo y trasplantado. Naive o cambio*	En reclutamiento
<u>Crovalimab</u>	SMART anti-C5	Subcutánea Inducción: 1 dosis IV Mantenimiento: 1 SC/mes	COMMUTE-p NCT04958265	Fase III/ No controlado	Niños. Riñón nativo y trasplantado. Naive o cambio*	En reclutamiento
<u>Iptacopan</u>	Molécula anti-Bb	Oral 1 cada 12 horas	APPELHUS NCT04889430	Fase III/No controlado	Adultos. Riñón nativo. Naive*	En reclutamiento
<u>Iptacopan</u>	Molécula anti-Bb	Oral 1 cada 12 horas	NCT05935215	Fase III/No controlado	Adultos. Riñón nativo. Cambio*	Todavía no activo
<u>Cemdisiran</u>	siRNA frente a C5	Subcutánea dosis única	NCT03303313	Fase II/No controlado	Adultos. Riñón nativo y trasplantado. Naive*	Cerrado por bajo reclutamiento
<u>Cemdisiran</u>	siRNA frente a C5	Subcutánea dosis única	DANCE NCT03999840	Fase II/No controlado	Adultos. Riñón nativo y trasplantado. Cambio*	Cerrado por bajo reclutamiento
<u>Ruxoprubart</u>	Anticuerpo anti-Bb	Intravenosa CohA: cada 2 semanas CohB: semanal + cada 2 semanas	NCT05684159	Fase II/No controlado	Adultos. Riñón nativo. Naive	Todavía no activo

Abreviaturas: CohA: cohorte A; CohB: cohorte B; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; siRNA: pequeña molécula de ARN interferente; SMART: del inglés *Sequential monoclonal antibody recycling technology*

*Naive: tratamiento de inducción en al diagnóstico de la enfermedad o en la recidiva sin tratamiento previo; Cambio: tratamiento de mantenimiento cambiando desde otro bloqueante (eculizumab/ravulizumab) al fármaco en ensayo para confirmar eficacia en la prevención de recurrencias

DGKε no deberían ser tratados con eculizumab. En el primero, el daño en la célula endotelial es causado por un defecto en el metabolismo de la vitamina B12 (cobalamina) y su tratamiento será la administración de esta vitamina [79]. En el caso de déficit de DGKε, no se conoce el mecanismo por el cual se produce el daño endotelial, por lo que no existe un tratamiento eficaz para la enfermedad [80].

Actualmente se están ensayando otras moléculas bloqueantes del complemento (Tabla 4). Crovalimab, (un anticuerpo monoclonal secuencial anti-C5 con tecnología de reciclaje); iptacopan, (molécula que se une a la fracción b del factor B (Bb) impidiendo la hidrólisis de C3 por parte de la C3 convertasa); ruxoprubart (anticuerpo monoclonal humanizado que se une a Bb); cemdisiran (molécula de interferencia del ácido deoxirribonucleico (ARN) que impide la expresión del gen de C5 en el hepatocito); pegcetacoplan (molécula que se une a C3 impidiendo la acción de la C3 convertasa, tanto de la vía alternativa como de la clásica/lectinas); ARO-C3 (siRNA que impide la expresión génica de C3 en el hepatocito); y KP104, (anticuerpo monoclonal dual). Varios de estos fármacos se están ensayando en otras patologías relacionadas con el complemento como la hemoglobinuria paroxística nocturna, enfermedades glomerulares como nefropatía IgA o glomerulopatía C3, o enfermedades sistémicas como el lupus.

Trasplante

Los SHU atípicos secundarios no recurren tras el trasplante renal a no ser que la enfermedad o causa subyacente continúe activa. Probablemente el SHU atípico secundario con más riesgo de recidiva es el relacionado con el síndrome antifosfolípido catastrófico. En dos pequeñas series de tres pacientes cada una [115][116], el uso de eculizumab preventivo o terapéutico tras recidiva de la enfermedad en el trasplante consiguió un adecuado control de la misma.

El diagnóstico de MAT después del trasplante renal requiere un análisis exhaustivo de todas las posibles causas. En el momento del postrasplante existen múltiples agresores endoteliales que pueden desencadenar una MAT: el estrés quirúrgico, el daño isquemia-reperfusión, el rechazo agudo mediado por anticuerpos, fármacos como inhibidores de la calcineurina o inhibidores de mTOR (del inglés mammalian Target of Rapamycin), o infecciones bacterianas o virales. Añadido a esto, un número no desdeñable de pacientes llega al trasplante sin un diagnóstico claro de la causa de su enfermedad renal. En un trabajo reciente, en el que se incluyeron 92 pacientes con MAT de novo tras un trasplante renal, encontraron que un 91% de los casos fueron debidos a anticalcineurínicos o a rechazo mediado por anticuerpos (54% y 37%, respectivamente), aunque en un tercio de los casos se hallaron múltiples factores desencadenantes. Interesantemente, en la mayoría de los casos (82%) el diagnóstico fue histológico ya que no se encontraron datos de anemia hemolítica

microangiopática en sangre periférica [117]. La ausencia de anemia hemolítica microangiopática en una gran parte de los casos de SHU en el trasplante renal puede retrasar el diagnóstico y, por tanto, el tratamiento. La información acerca de la supervivencia del injerto renal en pacientes con MAT limitada al riñón frente a MAT sistémica es escasa e inconsistente [118], aunque sí está claro el impacto negativo de la MAT de novo sobre la supervivencia del injerto renal [117].

Respecto al SHU atípico primario, los pacientes presentaban una elevada tasa de recidiva antes de la disponibilidad de eculizumab, con pérdida de función del injerto en el 80-90% de las recurrencias [3][100][110]. El riesgo de recidiva guarda una estrecha relación con el tipo de anomalía genética: pacientes con mutaciones en CFH o CFI desarrollan recidiva del SHU en el 70-90% de los casos. Sin embargo, aquellos pacientes con mutaciones aisladas en proteínas de membrana como MCP o proteínas intracelulares como DGKε tendrán un muy bajo riesgo de recurrencia post-trasplante ya que el injerto renal expresará correctamente estas proteínas [3][80][100].

El riesgo de recurrencia es mayor durante el primer año de trasplante (70% de los casos) y su aparición supone un drástico descenso en su supervivencia, con solo un 30% de trasplantes

funcionantes a 5 años. Además, más del 80% de los pacientes que pierden un trasplante renal por recidiva, presentarán recidivas en injertos posteriores, por lo que la posibilidad de conseguir un trasplante renal funcionante en estos pacientes era muy baja antes del desarrollo de eculizumab [3][100][117].

El tratamiento de la recidiva de un SHU atípico primario consiste en la administración de eculizumab. La plasmaféresis tanto preventiva, antes de presentar la recurrencia, como terapéutica no ha demostrado mejorar la supervivencia del injerto renal [100][107]. Existe una controversia actual acerca del uso de eculizumab preventivo (administrado desde el primer día del trasplante) en los pacientes con SHU primario. Según datos publicados del Global aHUS registry [119], la estrategia de uso de eculizumab preventivo consigue mejor función del injerto renal en comparación con su uso solamente cuando se objetiva la recurrencia. Estos datos también son confirmados por el grupo francés [107]. En este estudio, el único factor de riesgo asociado a pérdida del injerto fue la recurrencia de la enfermedad, mientras que el único factor protector fue el uso de eculizumab profiláctico. Otros grupos defienden el uso de eculizumab solamente en casos de recidiva objetivada, basándose en análisis de coste-eficacia

Tabla 5. Estratificación de riesgo de recurrencia del SHU primario en el trasplante renal

Grupo de riesgo	Recomendación terapéutica
Alto riesgo (50-100%) Pérdida de injerto previo por recurrencia Mutación patogénica en CFH Mutación patogénica en C3 o CFB	Profilaxis con eculizumab desde el primer día postrasplante
Riesgo intermedio No mutaciones identificadas Mutaciones aisladas en CFI VSI en genes del complemento Anticuerpos antiFH a título bajo	Valorar profilaxis con eculizumab o plasmaféresis
Bajo riesgo (<10%) Mutaciones aisladas en MCP Anticuerpos antiFH negativos	No profilaxis

Abreviaturas: CFB: factor B del complemento (del inglés, *complement factor B*); CFH: factor H del complemento (del inglés, *complement factor H*); CFI: factor I del complemento (del inglés, *complement factor I*); MCP: proteína cofactor de membrana (del inglés, *membrane cofactor protein*)

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

[120]. No obstante, en este estudio solamente una minoría de pacientes alcanzó la función renal que tenían antes de la aparición del SHU.

El estudio genético y funcional del complemento resulta una herramienta fundamental para tomar decisiones acerca del uso de eculizumab preventivo. Según las recomendaciones de las KDIGO (2017) [4] los pacientes se deben estratificar en diferentes grupos de riesgo en función de las anomalías encontradas (**Tabla 5**). En el estudio colaborativo francés [107], los pacientes de alto riesgo que no recibieron profilaxis con eculizumab presentaron una alta tasa de recurrencia (cerca al 80%) y esto comprometió la supervivencia del injerto. En el grupo de riesgo intermedio la recurrencia fue del 50%, aunque esto no supuso un impacto significativo en la supervivencia del injerto al iniciar el tratamiento con eculizumab de forma precoz tras el diagnóstico de la recidiva. En este grupo, la mayoría de las recurrencias aparecieron en pacientes sin mutación patogénica en los genes candidatos, salvo el hallazgo del haplotipo de riesgo CFH-H3 en homocigosis. Doce de los 13 pacientes de este grupo intermedio que recibieron eculizumab profiláctico suspendieron eculizumab sin recidivas posteriores. En cuanto al grupo de pacientes de riesgo bajo, ningún caso recibió eculizumab preventivo y no se observaron recidivas. En resumen, estos datos indican que los pacientes con riesgo alto/intermedio se benefician del uso de eculizumab profiláctico, pudiendo plantearse su suspensión en pacientes de riesgo intermedio (mutaciones patogénicas en CFI y sin hallazgo de mutaciones); mientras que los pacientes de bajo riesgo pueden recibir su trasplante renal sin tratamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaplan BS, Meyers KE, Schulman SL. The pathogenesis and treatment of hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1126-1133.
2. Jamme M, Rondeau E. The PLASMIC score for thrombotic thrombocytopenic purpura. *Lancet Haematol*. 2017;4(4):e148-e149
3. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2009; 361: 1676-1687.
4. Goodship THJ, Cook HT, Fakhouri F, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a «Kidney Disease: Improving Global Outcomes» (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2017; 91: 539-551.
5. Palma LMT, Vaisbich-Guimarães MH, Sridharan M, et al. Thrombotic microangiopathy in children. *Pediatric Nephrology* 2022; 37:1967–1980
6. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, et al. Etiology and outcomes of thrombotic microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2019;14(4): 557-566
7. Werion A, Storms P, Zizi Y, et al. Epidemiology, Outcomes, and Complement Gene Variants in Secondary Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* 2023;18(7):881-891
8. Ong KL, Apostal M, Comstock N, et al. Strategies for surveillance of pediatric hemolytic uremic syndrome: Foodborne Diseases Active Surveillance Network (FoodNet), 2000-2007. *Clin Infect Dis* 2012; 54 Suppl 5: S424-431.
9. Ardissino G, Salardi S, Colombo E, et al. Epidemiology of haemolytic uremic syndrome in children. Data from the North Italian HUS network. *Eur J Pediatr* 2016; 175: 465-473.
10. Rivas M, Chinen I, Miliwebsky E, Masana M. Risk factors for Shiga toxin-producing *Escherichia coli*-associated human diseases. *Microbiol Spectr* 2014; 2.
11. Frank C, Werber D, Cramer JP, et al; HUS Investigation Team. Epidemic profile of Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* O104:H4 outbreak in Germany. *N Engl J Med* 2011; 365: 1771-1780.
12. Banatvala N, Griffin PM, Greene KD, et al: The United States National Prospective Hemolytic Uremic Syndrome Study: Microbiologic, serologic, clinical, and epidemiologic findings. *J Infect Dis* 2001; 183: 1063-1070.
13. Gould LH, Mody RK, Ong KL, et al; Emerging Infections Program Foodnet Working Group.. Increased recognition of non-O157 Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infections in the United States during 2000-2010: epidemiologic features and comparison with *E. coli* O157 infections. *Foodborne Pathog Dis* 2013; 10: 453-460.
14. Mead PS, Griffin PM: *Escherichia coli* O157:H7. *Lancet* 1998; 352: 1207-1212.
15. Melton-Celsa AR. Shiga toxin (Stx) classi-

fication, structure, and function. *Microbiol Spectr* 2014; 2: 0024-2013.

16. Bryan A, Youngster I, McAdam AJ. Shiga toxin producing *Escherichia coli*. *Clin Lab Med* 2015; 35: 247-272.

17. Erwert RD, Eiting KT, Tupper JC, et al. Shiga toxin induces decreased expression of the anti-apoptotic protein Mcl-1 concomitant with the onset of endothelial apoptosis. *Microb Pathog* 2003;35: 87-93.

18. Kruger A, Lucchesi PM. Shiga toxins and stx phages: highly diverse entities. *Microbiology* 2015; 161: 451-462.

19. Scheutz F, Teel LD, Beutin L, et al. Multicenter evaluation of a sequence-based protocol for subtyping Shiga toxins and standardizing Stx nomenclature. *J Clin Microbiol* 2012; 50: 2951-2963.

20. Zoja C, Angioletti S, Donadelli R, et al. Shiga toxin-2 triggers endothelial leukocyte adhesion and transmigration via NF- κ B dependent up-regulation of IL-8 and MCP-1. *Kidney Int* 2002; 62: 846-856.

21. Matussek A, Lauber J, Bergau A, et al. Molecular and functional analysis of Shiga toxin-induced response patterns in human vascular endothelial cells. *Blood* 2003; 102: 1323-1332.

22. van Setten PA, van Hinsbergh VW, van der Velden TJ, et al. Effects of TNF alpha on verocytotoxin cytotoxicity in purified human glomerular microvascular endothelial cells. *Kidney Int* 1997; 51: 1245-1256.

23. Morigi M, Galbusera M, Gastoldi S, et al. Alternative pathway activation of complement by Shiga toxin promotes exuberant C3a formation that triggers microvascular thrombosis. *J Immunol* 2011; 181: 172-180.

24. Orth D, Khan AB, Naim A, et al. Shiga toxin activates complement and binds factor H: evidence for an active role of complement in hemolytic uremic syndrome. *J Immunol* 2009; 182, 6394-6400.

25. Thurman JM, Marians R, Emlen W, et al. Alternative pathway of complement in children with diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4: 1920-1924.

26. Ståhl AL, Sartz L, Karpman D. Complement activation on platelet-leukocyte complexes and microparticles in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-induced hemolytic uremic syndrome.

Blood 2011; 117: 5503-5513.

27. Robson WL, Leung AK, Fick GH, McKenna AI. Hypocomplementemia and leukocytosis in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Nephron* 1992; 62: 296-299.

28. Bell BP, Goldoft M, Griffin PM, et al. A multistate outbreak of *Escherichia coli* O157:H7-associated bloody diarrhea and hemolytic uremic syndrome from hamburgers. The Washington experience. *JAMA* 1994; 272:1349-1353.

29. Tarr PI, Gordon CA, Chandler WL. Shiga-toxin-producing *Escherichia coli* and haemolytic uraemic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1073-1086.

30. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(8): 1385-1394.

31. Trachtman H, Austin C, Lewinski M, Stahl RA. Renal and neurological involvement in typical Shiga toxin-associated HUS. *Nat Rev Nephrol* 2012; 8(11): 658-69.

32. Pifer R, Sperandio V. The interplay between the microbiota and enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Microbiol Spectr*. 2014;2(5). doi: 10.1128/microbiolspec.EHEC-0015-2013

33. Krogvold L, Henriksen T, Bjerre A, et al. Clinical aspects of a nationwide epidemic of severe haemolytic uremic syndrome (HUS) in children. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2011; 19: 44.

34. Constantinescu AR, Bitzan M, Weiss LS, et al. Non-enteropathic hemolytic uremic syndrome: causes and short-term course. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 976-982.

35. Garg AX, Suri RS, Barrowman N, et al. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360-1370.

36. Gerber A, Karch H, Allerberger F, et al. Clinical course and the role of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria: a prospective study. *J Infect Dis* 2002; 186: 493-500.

37. Siegler RL. The hemolytic uremic syndrome. *Pediatr. Clin. North Am* 1995; 42: 1505;1529.

38. Nathanson S, Kwon T, Elmaleh M, et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1218-1228.

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

39. de la Hunt MN, Morris KP, Coulthard MG, Rangelcroft L. Oesophageal and severe gut involvement in the haemolytic uraemic syndrome. *Br J Surg* 1991; 78: 1469-1472.
40. Tapper D, Tarr P, Avner E, Brandt J, Waldhausen J. Lessons learned in the management of hemolytic uremic syndrome in children. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 158-163.
41. Bekassy ZD, Calderon Toledo C, Leoj G, et al. Intestinal damage in enterohemorrhagic *Escherichia coli* infection. *Pediatr Nephrol* 2011; 26: 2059-2071.
42. Grodinsky S, Telmesani A, Robson WL, et al. Gastrointestinal manifestations of hemolytic uremic syndrome: recognition of pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 518-524.
43. Goffin L, Lolin K, Janssen F, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus as long term complication of haemolytic-uraemic syndrome. *Diabetes Metab* 2006; 32: 276-278.
44. Ashraf A, Abdullatif H, Young D. Permanent exocrine and endocrine pancreatic deficiency following hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr* 2006; 149: 139.
45. Brandt JR, Fouser LS, Watkins SL, et al. *Escherichia coli* O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers. *J Pediatr* 1994; 125: 519-526.
46. Thayu M, Chandler WL, Jelacic S, et al. Cardiac ischemia during hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 286-289.
47. Andersen RF, Bjerre JV, Povlsen JVP, et al. HUS-induced cardiac and circulatory failure is reversible using cardiopulmonary bypass as rescue. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 2155-2158.
48. Bitzan M, Schaefer F, Reymond D. Treatment of typical (enteropathic) hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 594-610.
49. Freedman SB, Xie J, Neufeld MS, et al; Alberta Provincial Pediatric Enteric Infection Team (APPETITE). Shiga Toxin-Producing *Escherichia coli* Infection, Antibiotics, and Risk of Developing Hemolytic Uremic Syndrome: A Meta-analysis. *Infect Dis* 2016; 62(10): 1251-1258.
50. Dundas S, Murphy J, Soutar RL, et al. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in the 1996 Lanarkshire *Escherichia coli* O157:H7 outbreak. *Lancet* 1999; 354: 1327-1330.
51. Rosales A, Hofer J, Zimmerhackl LB, et al. for the German-Austrian HUS Study Group. Need for long-term follow-up in enterohemorrhagic *Escherichia coli*-associated hemolytic uremic syndrome due to late-emerging sequelae. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1413-1421.
52. Garnier A, Brochard K, Kwon T, et al. Efficacy and safety of eculizumab in pediatric patients affected by Shiga Toxin-related hemolytic and uremic syndrome: A randomized, placebo-controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 2023; 34: 1561-1573.
53. Percheron L, Gramada R, Tellier S, et al. Eculizumab treatment in severe pediatric STEC-HUS: a multicenter retrospective study. *Pediatr Nephrol* 2018; 33(8): 1385-1394.
54. Rodríguez de Córdoba S, Hidalgo MS, Pinto S, Tortajada A. Genetics of atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS). *Semin Thromb Hemost* 2014; 40: 422-430.
55. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859.
56. Caprioli J, Noris M, Brioschi S, et al. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH, and IF mutations on clinical presentation, response to treatment, and outcome. *Blood* 2006; 108: 1267-1279.
57. Noris M, Brioschi S, Caprioli J, et al. Familial haemolytic uraemic syndrome and an MCP mutation. *Lancet* 2003; 362: 1542-1547.
58. Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, et al. Gain-of-function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 240-245.
59. Frémeaux-Bacchi V, Miller EC, Liszewski MK, et al. Mutations in complement C3 predispose to development of atypical hemolytic uremic syndrome. *Blood* 2008; 112: 4948-4952.
60. Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, et al. Anti-Factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 555-563.
61. Dragon-Durey MA, Blanc C, Garnier A, et al. Anti-factor H autoantibody-associated hemolytic uremic syndrome: Review of literature of the autoimmune form of HUS. *Semin Thromb Hemost* 2010; 36: 633-640.
62. Dragon-Durey MA, Blanc C, Marliot F,

- et al. The high frequency of complement factor H related CFHR1 gene deletion is restricted to specific subgroups of patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *J Med Genet* 2009; 46: 447-450.
63. Jozsi M, Licht C, Strobel S, et al. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 2008; 111: 1512-1514.
64. Nozal P, López-Trascasa M. Autoantibodies against alternative complement pathway proteins in renal pathologies. *Nefrologia* 2016; 36(5): 489-495.
65. Huerta A, Arjona E, Portoles J, et al. A retrospective study of pregnancy-associated atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2018; 93(2): 450-459.
66. Bruel A, Kavanagh D, Noris M, et al. Hemolytic Uremic Syndrome in Pregnancy and Postpartum. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 1237-1247.
67. Fakhouri F, Roumenina L, Provot F, et al. Pregnancy-associated hemolytic uremic syndrome revisited in the era of complement gene mutations. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 859-867
68. Sciascia S, Radin M, Yazdany J, et al. Expanding the therapeutic options for renal involvement in lupus: eculizumab, available evidence. *Rheumatol Int* 2017; 37(8): 1249-1255.
69. Chaturvedi S, Brodsky RA, McCrae KR. Complement in the Pathophysiology of the Antiphospholipid Syndrome. *Front Immunol* 2019; 10: 449
70. Faguer S, Huart A, Frémeaux-Bacchi V, Ribes D, Chauveau D. Eculizumab and drug-induced haemolytic-uraemic syndrome. *Clin Kidney J* 2013; 6: 484-485.
71. Lechner K, Obermeier HL. Cancer-related microangiopathic hemolytic anemia: clinical and laboratory features in 168 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2012; 91: 195-205.
72. Ducos G, Mariotte E, Galicier L, et al. Metastatic cancer-related thrombotic microangiopathies: a cohort study. *Future Oncol* 2014; 10: 1727-1734.
73. Jodele S, Fukuda T, Vinks A, et al. Eculizumab therapy in children with severe hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 518-525.
74. de Fontbrune FS, Galambrun C, Sirvent A, et al. Use of Eculizumab in Patients With Allogeneic Stem Cell Transplant-Associated Thrombotic Microangiopathy: A Study From the SFGM-TC. *Transplantation* 2015; 99: 1953-1959.
75. Abbas F, El Kossi M, Kim JJ, et al. Complement-mediated renal diseases after kidney transplantation - current diagnostic and therapeutic options in de novo and recurrent diseases. *World J Transplant* 2018 ;8(6): 203-219.
76. Cavero T, Rabasco C, López A, et al. Eculizumab in secondary atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32: 466-474.
77. Praga M, Rodríguez de Córdoba S. Secondary atypical hemolytic uremic syndromes in the era of complement blockade. *Kidney Int.* 2019; 95:1298-1300
78. Le Clech A, Simon-Tillaux N, Provot F et al. Atypical and secondary hemolytic uremic syndromes have a distinct presentation and no common genetic risk factors. *Kidney Int.* 2019; 95: 1443-1452.
79. Kömhoff M, Roofthoof MT, Westra D, et al. Combined pulmonary hypertension and renal thrombotic microangiopathy in cobalamin C deficiency. *Pediatrics* 2013; 132: e540-544.
80. Lemaire M, Frémeaux-Bacchi V, Schaefer F, et al. Recessive mutations in DGKE cause atypical hemolytic-uremic syndrome. *Nat Genet* 2013; 45(5) :531-536.
81. Syed S, Hakala P, Singh AK, et al. Role of Pneumococcal NanA neuraminidase activity in peripheral blood. *Front Cell Infect Microbiol* 2019; 26: 9: 218.
82. Szilágyi A, Kiss N, Bereczki C, et al. The role of complement in Streptococcus pneumoniae-associated hemolytic uremic syndrome. *Neph Dial Transp* 2013; 28: 2237-2245.
83. Spinale JM, Ruebner RL, Kaplan BS, et al. Update on Streptococcus pneumoniae associated hemolytic uremic syndrome. et al. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 203-208.
84. Jeantet G, Pernin V, Brunot V, et al. Successful treatment of a Streptococcus pneumoniae-associated haemolytic uraemic syndrome by eculizumab. *Clin Kidney J* 2019; 12(1): 106-109.
85. Konopásek P, Zieg J. Eculizumab use in patients with pneumococcal-associated hemolytic uremic syndrome and kidney outcomes. *Pediatr Nephrol* 2023; 38: 4209-4215.

SINDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

86. Koehl B, Boyer O, Biebuyck-Gougé N, et al. Neurological involvement in a child with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 2539-2542.
87. Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, et al. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2392-2400.
88. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859.
89. Cavero T, Arjona E, Soto K, et al. Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN) Malignant hypertension in primary atypical hemolytic uremic syndrome. *Kidney Int* 2019; 96: 995-1004.
90. Cavero T, Auñón P, Caravaca-Fontán F, et al. Thrombotic microangiopathy in patients with malignant hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 2023; 38: 1217-1226.
91. Ozel A, Caliçkan U, Gücer S. Peripheral gangrene complicating hemolytic uremic syndrome in a child. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 465-467.
92. Malina M, Gulati A, Bagga A, et al. Peripheral gangrene in children with atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatrics* 2013; 131: e331-335.
93. Vergouwen MDI, Adriani KS, Roos YBWEM, et al. Proximal cerebral artery stenosis in a patient with hemolytic uremic syndrome. *Am J Neuroradiol* 2008; 29: e34.
94. Loirat C, Macher M-A, Elmaleh-Berges M, et al. Non-atheromatous arterial stenoses in atypical haemolytic uraemic syndrome associated with complement dysregulation. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3421-3425.
95. Noris M, Caprioli J, Bresin E, et al. Relative role of genetic complement abnormalities in sporadic and familial aHUS and their impact on clinical phenotype. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1844-1859.
96. Sallée M, Daniel L, Piercecchi MD, et al. Myocardial infarction is a complication of factor H-associated atypical HUS. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2028-2032.
97. Legendre CM, Licht C, Muus P, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 2013; 368: 2169-2181.
98. Licht C, Greenbaum LA, Muus P, et al. Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 2015; 87: 1061-1073.
99. Bell WR, Braine HG, Ness PM, Kickler TS. Improved survival in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. Clinical experience in 108 patients. *N Engl J Med* 1991; 325: 398-403.
100. Le Quintrec M, Zuber J, Moulin B, et al. Complement genes strongly predict recurrence and graft outcome in adult renal transplant recipients with atypical hemolytic and uremic syndrome. *Am J Transplant* 2013; 13: 663-675.
101. Michael M, Elliott EJ, Craig JC, et al. Interventions for hemolytic uremic syndrome and thrombotic thrombocytopenic purpura: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney* 2009; 53: 259-272.
102. Skerka C, Józsi M, Zipfel PF, et al. Autoantibodies in haemolytic uraemic syndrome (HUS). *Thromb Haemost* 2009; 101: 227-232.
103. Kwon T, Dragon-Durey MA, Macher MA, et al. Successful pre-transplant management of a patient with anti-factor H autoantibodies-associated haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2088-2090.
104. Cho HY, Lee BS, Moon KC, et al. Complete factor H deficiency-associated atypical hemolytic uremic syndrome in a neonate. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 874-880.
105. Licht C, Weyersberg A, Heinen S, et al. Successful plasma therapy for atypical hemolytic uremic syndrome caused by factor H deficiency owing to a novel mutation in the complement co-factor protein domain 15. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 415-421.
106. Fakhouri F, Hourmant M, Campistol JM, et al. Terminal complement inhibitor eculizumab in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome: a single-arm, open-label trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 68(1): 84-93.
107. Zuber J, Frimat M, Caillard S, et al. Use of highly individualized complement blockade has revolutionized clinical outcomes after kidney transplantation and renal epidemiology of atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30: 2449-2463.
108. Ardissino G, Possenti I, Tel F, et al. Dis-

continuation of eculizumab treatment in atypical hemolytic uremic syndrome: an update. *Am J Kidney* 2015; 66: 172-173.

109. Fakhouri F, Fila M, Provôt F, et al. Pathogenic variants in complement genes and risk of atypical hemolytic uremic syndrome relapse after eculizumab discontinuation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017; 12: 50-59.

110. Fakhouri F, Fila M, Hummel A et al. Eculizumab discontinuation in children and adults with atypical hemolytic-uremic syndrome: a prospective multicenter study. *Blood* 2021; 137: 2438-2449

111. Rondeau E, Scully M, Ariceta G, et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2020; 97: 1287-1296

112. Ariceta G, Dixon BP, Kim SH, et al. The long-acting C5 inhibitor, ravulizumab, is effective and safe in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney Int* 2021; 100(1): 225-237

113. Caravaca-Fontán F, Praga M. Complement inhibitors are useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019; 96: 826-829

114. Duineveld C, Wetzels JWF. Complement inhibitors are not useful in secondary hemolytic uremic syndromes. *Kidney Int* 2019; 96: 829-835

115. Lonze BE, Zachary AA, Magro CM, et al. Eculizumab prevents recurrent antiphospholipid antibody syndrome and enables successful renal transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14(2): 459-465

116. Canaud G, Kamar N, Anglicheau D, et al. Eculizumab improves posttransplant thrombotic microangiopathy due to antiphospholipid syndrome recurrence but fails to prevent chronic vascular changes. *Am J Transplant* 2013; 13(8): 2179-2185

117. Dessaix K, Bontoux C, Aubert O, et al. De novo thrombotic microangiopathy after kidney transplantation in adults: interplay between complement genetics and multiple endothelial injury. *Am J Transp*. 2024. In press

118. Hsiung CY, Chen HY, Wang SH, et al. Unveiling the incidence and graft survival rate in kidney transplant recipients with de novo thrombotic microangiopathy: a systematic review and

meta-analysis. *Transpl Int* 2024; 37: 12168.

119. Siedlecki AM, Isbel N, Vande Walle J, et al. Eculizumab Use for Kidney Transplantation in Patients With a Diagnosis of Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *Kidney Int Rep* 2018; 4(3): 434-446.

120. Duineveld C, Bouwmeester RN, Wijnsma KL et al. Eculizumab Rescue Therapy in Patients With Recurrent Atypical Hemolytic Uremic Syndrome After Kidney Transplantation. *Kidney Int Rep* 2023; 8(4): 715-726

Acido Úrico y Afectación Renal

Marian Goicoechea Diezandino

Servicio de nefrología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

Madrid

A lo largo del texto hay referencias o enlaces, que corresponden a temas desarrollados en Nefrología al Día y que se accede desde el portal ([https:// www.nefrologiaaldia.org/es](https://www.nefrologiaaldia.org/es))

HOMEOSTASIS DEL ÁCIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es un producto final del metabolismo de las purinas que es sintetizado principalmente en hígado e intestinos, aunque también en tejidos periféricos como el músculo, endotelio y riñones. La asociación entre AU y enfermedad renal es muy estrecha, ya que el Au se elimina en sus 2/3 partes por el riñón, por lo que cuando cae el filtrado glomerular, los niveles de ácido úrico aumentan. Una tercera parte se elimina por las heces, y en presencia de estrés oxidativo, el AU se puede metabolizar a alantoina, parabanato y aloxano. La mayoría del Au plasmático es filtrado por el riñón, y el 90% del mismo sufre reabsorción tubular proximal a través del transportador aniónico URAT1, que es el lugar de acción de algunos fármacos uricosúricos como probenecid, benzbromarona y losartán. Más recientemente, se ha propuesto GLUT9 [1], un miembro de la familia de transportadores de glucosa, como un regulador principal en la homeostasis del AU. En humanos, se expresa principalmente en la membrana basolateral del túbulo contorneado proximal [2].

La hiperuricemia se define como el aumento del AU por encima de su punto de solubilidad en agua (6,8 mg/dl) y puede aparecer por una sobreproducción, una disminución en la excreción o ambos procesos.

La hiperuricemia puede dar lugar a un espectro clínico variable: artritis gotosa aguda debida a la precipitación de cristales de urato monosódico a

nivel de articulaciones; la gota tofácea debida a la precipitación de los cristales en piel y tejido celular subcutáneo; la nefrolitiasis úrica; la nefropatía aguda por ácido úrico debida a precipitación de cristales intratubulares (frecuente en procesos linfoproliferativos tras tratamientos quimioterápicos, asociada al síndrome de lisis tumoral) y la nefropatía crónica por ácido úrico debida al depósito de cristales de urato en el intersticio medular, produciendo fibrosis intersticial. Además existen alteraciones congénitas que afectan al gen de la uromodulina y que producen una nefropatía familiar juvenil hiperuricémica. Pero, un gran porcentaje de pacientes con niveles elevados de ácido úrico permanecen asintomáticos. En los últimos años se ha demostrado en modelos experimentales que la hiperuricemia produce daño renal no relacionado con la precipitación de cristales de urato, por lo que el tratamiento de la misma independientemente de la presencia de síntomas sería beneficioso.

En los pacientes con ERC existen diferentes factores que pueden aumentar los niveles de ácido úrico y vienen reflejados en la (Tabla 1).

GOTA EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Desconocemos la prevalencia de gota en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Ifudu y cols [3], mostraron que entre pacientes con ERC avanzada la prevalencia de artropatía gotosa era de un 6,5%, desapareciendo casi por completo cuando los pacientes entraban en

Tabla 1: Factores que aumentan los niveles de ácido úrico en pacientes con ERC.

1.- Reducción del filtrado glomerular
2.- Uso de diuréticos
3.- Aumento de la resistencia renal vascular
4.- Coexistencia de resistencia a la insulina

diálisis. Datos similares fueron publicados en un estudio epidemiológico japonés [4], con una prevalencia de un 14% en pacientes con ERC sin tratamiento sustitutivo, descendiendo hasta un 2,8% en pacientes en diálisis. Goicoechea y cols analizaron la prevalencia de gota en una cohorte de 400 pacientes (228 hombres y 172 mujeres) con una edad media de 66,9±16,4 años: 35 estadio 1, 49 estadio 2, 230 estadio 3 y 86 estadio 4 de ERC. 113 pacientes recibían tratamiento con alopurinol y 287 no tomaban ningún fármaco hipouricemiente. De los 400 pacientes, un 14% presentaron artropatía gotosa: 43 hombres (19,5%) y 13 mujeres (7,6%). Según la etiología de la ERC, la nefropatía vascular y la no filiada (que incluía la patología obstructiva) fueron las que más se asociaron con la artropatía gotosa. Respecto a las comorbilidades, los pacientes hipertensos presentaron con más frecuencia gota (un 16% vs 7%, $p=0,023$). No encontramos asociación entre gota, cardiopatía, diabetes y dislipemia [5]. Existía una correlación inversa entre los niveles de AU y filtrado glomerular estimado ($r=-0,338$, $p<0,001$) que mejoraba cuando excluíamos los 113 pacientes que estaban recibiendo alopurinol ($r=-0,447$, $p<0,001$). Así 52 de los pacientes con gota tenían ERC estadio 3 o 4, y sólo 4 de los pacientes estadio 2. El 48,5% de los hombres en nuestra consulta con artropatía gotosa tenían hiperuricemia (úrico > 7 mg/dl), un 23% de ellos, a pesar de recibir tratamiento con alopurinol. Un 45% de los hombres y un 51% de las mujeres presentaban hiperuricemia asintomática, 11% y 9% respectivamente recibiendo tratamiento con alopurinol [4].

El tratamiento de la gota sigue cuatro principios tenga el paciente o no ERC: a) disminuir el AU, b) administrar profilaxis cuando estemos disminuyendo el AU, c) tratar el ataque agudo de gota y d) medidas no farmacológicas higiénico-dietéticas. El objetivo es mantener los niveles de AU

por debajo de 6 mg/dl (5 mg/dl en caso de gota tofácea) para disminuir la frecuencia y duración de los ataques de gota. El 90% de las causas de hiperuricemia se deben a una excreción disminuida de AU, y sólo un 10% a una hiperproducción. La hiperuricemia es necesaria, aunque no suficiente para producir gota. Hay muchos más individuos con hiperuricemia que con evidencia de gota. A pesar de ello, el principal objetivo en el tratamiento de la gota es disminuir los niveles de AU para prevenir los ataques de gota, prevenir y disminuir los tofos y controlar la artritis inflamatoria. En las últimas guías publicadas, se recomienda iniciar el tratamiento con fármacos hipouricemiantes tras el primer ataque de gota en pacientes con ERC con estadio mayor o igual a 2. Esta recomendación se basa en que estos pacientes tienen opciones limitadas para el tratamiento de la gota. Las indicaciones de tratamiento en pacientes con función renal normal con fármacos hipouricemiantes, incluyen los ataques recurrentes de gota ($\geq 2/\text{año}$), la presencia de tofos y/o nefrolitiasis [6].

Se recomienda a todos los pacientes con gota una dieta pobre en alimentos con alto contenido en purinas, pérdida de peso, no ingerir alcohol (sobre todo cerveza), y la prohibición de bebidas con alto contenido en fructosa (refrescos). La prohibición total de alimentos con alto contenido en purinas no está recomendada, puesto que su impacto implica la reducción de 1 mg/dl de ácido úrico y por lo tanto, estas medidas nunca pueden sustituir al tratamiento farmacológico [7]. Los fármacos hipouricemiantes incluyen: a) inhibidores de la xantina-oxidasa (XO) que bloquean el metabolismo de las purinas, b) uricosúricos que actúan sobre la principal causa de hiperuricemia, que es la hipoexcreción y 3) tratamiento con uricasa, que oxida el urato a través de una reacción enzimática a alantoina. En la (Tabla 2) se enumeran los diferentes fármacos hipouricemiantes comercializados en España, su mecanismo de acción y sus dosis en los diferentes estadios de ERC. Aunque la diálisis en principio es uricosúrica, y se reducen el número de ataques de gota, algunas veces es necesaria la utilización de fármacos hipouricemiantes durante la misma para disminuir los tofos. Independientemente del fármaco hipouricemiente utilizado, existen unas normas comunes en la utilización de todos ellos: a) iniciar siempre el tratamiento con profilaxis, b)

Tabla 2: Fármacos hipouricemiantes comercializados en España, dosis recomendada en pacientes con ERC

Fármacos hipouricemiantes	Clase	Dosis	Recomendaciones en pacientes con ERC (estadio 3-5)	Recomendaciones estadio 5-Diálisis
Alopurinol	Inhibidor XO	Inicio 50-100 mg/d	FG \geq 30 ml/min empezar 50-100 mg/d	HD: Inicio 100 mg postdiálisis
		Maxima: 800 mg/d	FG<30 ml/min/1,73 m ²	DP: Inicio 50 mg/d
			Empezar 50 mg/d ^a	
Febuxostat	Inhibidor XO	Inicio: 40 mg/d	Datos insuficientes en pacientes con FG< 30 ml/min ^b	Datos insuficientes
		Maxima: 120 mg/d		
Benzbromarona	Uricosúrico	Inicio 25-50 mg/d	Contraindicado si FG< 20 ml/min	Contraindicado
		Maxima: 200 mg/d		
Lesinurad	Uricosúrico	Inicio 200 mg/d junto iXO Maxima:200 mg/d	Contraindicado si FG< 45 ml/min	Contraindicado

a: alopurinol se puede aumentar dosis cada 2-5 semanas hasta alcanzar el objetivo de AU

b: no indicado en ficha técnica en FG < 30 ml/min

HD: hemodiálisis, DP: diálisis peritoneal

empezar con la dosis más baja, con monitorización de los niveles de AU hasta que el objetivo se alcance, c) el fármaco hipouricemiante no debe ser retirado ni modificado en su dosis durante un ataque de gota y 4) en tratamientos nuevos, el fármaco debe ser introducido tras la resolución del ataque agudo de gota.

Inhibidores de xantino-oxidasa (IXO)

La xantino-oxidasa es una enzima que cataliza la transformación de la hipoxantina en xantina y de xantina en AU. Los IXO son considerados primer tratamiento de elección en pacientes con gota.

Alopurinol

Es el fármaco hipouricemiante más utilizado, usado desde 1960. El alopurinol es un análogo estructural de la hipoxantina, lo que condiciona una inhibición competitiva de la XO. Además, el alopurinol es un sustrato de la XO que cataboliza su transformación a oxipurinol. Desde hace años, se ha establecido que la dosis de alopurinol se debe ajustar a la función renal para lograr el mismo nivel de oxipurinol que conseguiría una dosis de 300 mg, en un paciente con función normal [8]. Este ajuste de dosis fue desarrolla-

do para disminuir la aparición del síndrome de hipersensibilidad por alopurinol (SHA), que se caracteriza por rash, eosinofilia, leucocitosis, fiebre, hepatitis, fracaso renal agudo y altas cifras de mortalidad. Sin embargo, con esta estrategia, menos del 50% de sujetos con ERC, alcanzan el objetivo de AU [9]. Estudios recientes han mostrado que el pico máximo de dosis de alopurinol no se asocia con mayor SHA, mientras que si se asocia con la dosis inicial de alopurinol, y con variantes genéticas (HLA B5801). Además el riesgo es más elevado durante los 6 primeros meses de tratamiento [10] [11]. Así, las últimas recomendaciones, indican que la dosis de alopurinol se puede aumentar en pacientes con ERC. Se debe empezar con una dosis baja de 50 mg/día en estadio 4 y 5 (FG < 30 ml/min) y con una dosis de 100 mg/día en el resto de estadios. El alopurinol se puede utilizar en pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal. Iniciar con la dosis más baja, reduce los números de ataques gota, SHA y otras reacciones alérgicas. La dosis posteriormente, debe ser titulada, aumentando progresivamente en 50-100 mg/día cada 2-5 semanas hasta conseguir el AU deseado [23].

Febuxostat

Febuxostat es un potente inhibidor no purínico de la XO que ejerce su inhibición sobre las formas oxidada y reducida de la enzima. Los estudios clínicos demuestran mayor eficacia en la reducción de AU de febuxostat, frente a 200-300 mg de alopurinol [12]. Febuxostat puede administrarse en pacientes con ERC con FG menor de 30 ml/min/1,73 m². Sin embargo, los datos sobre su eficacia en estos casos son escasos [13]. En relación con los efectos adversos, se han descrito reacciones cutáneas graves e incluso síndrome de Stevens-Johnson en pacientes que previamente han tenido reacción a alopurinol, por lo que la Agencia Europea y Canadiense del medicamento han publicado un aviso recientemente [14] [15]. A diferencia del alopurinol, no se ha encontrado asociación con HLAB5801 [16]. Febuxostat debe usarse con precaución en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica y de insuficiencia cardíaca [17]. En España, ambos IXO corresponden a la primera línea de tratamiento de pacientes con gota.

Uricosúricos

Los uricosúricos aumentan la excreción renal de AU, disminuyendo la uricemia. Los uricosúricos actúan a través de proteínas transportadoras que están implicadas en la reabsorción y/o secreción del AU. Entre estos transportadores se encuentran el urato transportador tipo 1 (URAT 1), transportador de glucosa 9 (GLUT9), y transportadores de aniones orgánicos: OAT 1, OAT 3, OAT 4 y OAT10. Los uricosúricos aprobados por la Agencia Española del Medicamento son benzbromarona y lesinurad. El probenecid y sulfpirazona no están aprobados en España. Benzbromarona es un uricosúrico potente que puede ser administrado en todos los pacientes con diferentes grados de enfermedad renal. Este fármaco no está aprobado por FDA y por algunos países europeos por su hepatotoxicidad [18]. Lesinurad es un inhibidor de URAT1 y OAT4 que debe ser administrado conjuntamente con un IXO. El uso de lesinurad se ha asociado a fracaso renal agudo y está contraindicado en sujetos con FG menor de 30 y no está recomendado con FG menor de 45 ml/min/1,73 m² [19]. Los uricosúricos deben ser evitados en pacientes con nefrolitiasis y con uricosuria mayor de 800 mg/24 h. Aunque no se

desarrollen como uricosúricos, hay dos fármacos que tienen propiedades uricosúricas: losartan y fenofibrato que pueden ayudar a disminuir los niveles de AU en tratamientos concomitantes.

Uricasa

Los homínidos no expresamos el gen que codifica la uricasa, enzima que degrada el AU a alantoina, una molécula con mayor solubilidad que el urato y más fácilmente eliminable. La pegloticasa es una uricasa porcina pegilada, indicada en pacientes con gota refractaria a IXO. Se administra intravenosamente cada dos semanas durante seis meses. No está aprobada por la EMA que retiró su autorización en 2016, aunque si por la FDA. Como es porcina tiene un alto riesgo de inmunogenicidad y produce reacciones alérgicas infusionales. También se ha informado sobre casos de insuficiencia cardíaca. Puede administrarse en pacientes con cualquier grado de enfermedad renal crónica y también en diálisis [20]. La rasburicasa está aprobada en España para la prevención del síndrome de lisis tumoral asociada al tratamiento quimioterápico. Tiene una vida media muy corta (unas 20h), a diferencia de la pegloticasa (vida media de unos 7 días).

HIPERURICEMIA Y ENFERMEDAD RENAL

Tradicionalmente, la hiperuricemia asociada con hiperuricosuria produce enfermedad renal por el depósito intraluminal de cristales en los túbulos colectores de la nefrona, de una forma similar al depósito de cristales en la artropatía gotosa. Los cristales de ácido úrico tienen la capacidad de adherirse a la superficie de las células epiteliales renales e inducen una respuesta inflamatoria aguda.

Sin embargo, basado en estudios experimentales, se ha demostrado que la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica de novo no relacionada con el depósito de cristales de urato a nivel del intersitio medular o a acelerar la progresión de una nefropatía existente. En un modelo murino en el que se generó hiperuricemia mediante la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa, en ratas 5/6 nefrectomizadas se observó un aumento de la presión arte-

Ácido Úrico y Afectación Renal

rial con vasoconstricción de la arteriola aferente, vasoconstricción cortical con descenso de la tasa de filtración glomerular por nefrona e hipertensión intraglomerular con desarrollo posterior de glomerulosclerosis y fibrosis túbulo-intersticial [21]. Por lo tanto las principales lesiones que produce la hiperuricemia a nivel renal son glomerulosclerosis, arteriopatía y fibrosis intersticial. El mecanismo de lesión se debe al desarrollo de una arteriopatía glomerular que deteriora la respuesta de autorregulación renal y causa hipertensión glomerular.

Los posibles mecanismos por los que la hiperuricemia puede aumentar la incidencia de ERC y acelerar su progresión son sintetizados en la (Tabla 3) [22].

ÁCIDO ÚRICO COMO PREDICTOR DE ENFERMEDAD RENAL

Numerosos estudios observacionales han señalado una asociación entre hiperuricemia y desarrollo de enfermedad renal. Dos grandes estudios prospectivos epidemiológicos realizados en Japón fueron los primeros en examinar la relación entre AU y desarrollo de enfermedad renal [23] [24]. En el primero se evaluó el riesgo de insuficiencia renal en una cohorte prospectiva de 49.413 hombres japoneses estaticados por cuartiles de AU, según niveles de ERC y seguidos durante 5,4 años. El tener un AU por encima

de 8,5 mg/dl aumentaba 8 veces el riesgo de desarrollar ERC frente a niveles de hiperuricemia moderada (5-6,4 mg/dl). En el segundo de los estudios, Iseki y cols [24] evaluaron la incidencia acumulativa de ERC en una cohorte de 48.177 hombres y mujeres japoneses seguidos durante 7 años. La incidencia de ERC fue mayor en el grupo de hombres con úrico >7 mg/dl y mujeres con >6 mg/dl. Hsu y cols [25] publican un gran estudio epidemiológico que incluye 175.700 sujetos sanos, seguidos durante 25 años y encuentran que existe una asociación entre hiperuricemia y desarrollo de ERC. Estos datos se corroboran con otro gran estudio epidemiológico realizado en Los Apalaches, que incluye a 49.295 sujetos sanos [26]. Los datos combinados del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) y CHS (Cardiovascular Health Study) [27], que incluyen un total de 13.338 pacientes, muestran que cada aumento de 1 mg/dl de ácido úrico incrementa el riesgo de desarrollo de ERC entre un 7-16%. Estos resultados contrastan con los datos por separado del estudio CHS [28] que no muestran asociación entre niveles de AU e incidencia de ERC, aunque los sujetos incluidos en los quintiles cuarto y quinto de ácido úrico sí tenían un mayor riesgo de presentar un descenso más rápido del filtrado glomerular (> 3 ml/min/1,73 m²). Una explicación a estos resultados contradictorios podría ser que el CHS sólo incluyó pacientes mayores de 65 años. Tampoco se confirmó esta asociación en el estudio MDRD (Modification of Diet of Renal Disease), en el que la hiperuricemia

Tabla 3.- Daño renal producido por hiperuricemia y mecanismos implicados.

1.- Células endoteliales: Disfunción endotelial. Disminución de óxido nítrico. Inflamación (NFK β , MCP-1, PCR) y estrés oxidativo.	Hipertensión sistémica y glomerular. Vasoconstricción. Glomerulosclerosis
2.-Células del músculo liso vascular: arteriopatía, aumento de resistencia y disminución de flujo	
3.- Células mesangiales: proliferación, estrés oxidativo e inflamación	
4.- Intersticio y túbulos: estrés oxidativo, inflamación, apoptosis	Fibrosis túbulo-intersticial

NFK β : factor nuclear K β , MCP-1. Proteína quimiotáctica de monocitos, PCR: proteína C reactiva

no se asoció con mayor incidencia de ERC [29]. Por el contrario, Bellomo y cols [30] en 900 adultos sanos seguidos durante 5 años encontraron que el aumento de 50 mmol/l (1 mg/dl) de ácido úrico se asocia con el aumento de un 23% de riesgo de una caída de FG de más de 2 ml/min/año. Un estudio reciente retrospectivo basado en 680 pacientes diagnosticados de poliquistosis renal, muestra que el aumento de AU se asocia con hipertensión, mayor volumen renal y mayor progresión a enfermedad renal crónica [31]. The Jerusalem Lipid Research study mostró en 2.449 sujetos que la hiperuricemia aumentaba el riesgo de ERC en hombres en 1.94 y en mujeres en 5.6, además aumentaba el riesgo de fracaso renal agudo y de mortalidad global [32].

Estos resultados en población general (**Tabla 4**) se han confirmado en población diabética y en trasplantados renales. En diabéticos tipo 1 [33], el aumento de AU se asocia a un deterioro en la tasa de FG incluso en pacientes que no tienen albuminuria y aún más importante [34], la hiperuricemia en DM tipo 1 es factor predictivo de desarrollo de albuminuria a los 6 años en un estudio de 324 pacientes [35]. Recientemente se ha publicado un

estudio en 1.449 pacientes diabéticos tipo 2 seguidos durante 5 años [36]. La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de enfermedad renal crónica, definida como una caída del filtrado glomerular por debajo de 60 ml/min/1,73 m² o la aparición de macroalbuminuria, independientemente de la edad, sexo, índice de masa corporal, hemoglobina glicosilada, duración de la diabetes, hipertensión y albuminuria basal.

En trasplantados renales la media de AU durante los 6 primeros meses postrasplante predice de forma independiente la supervivencia del injerto independientemente del grado de función renal durante esos primeros meses y de otros factores que influyen en la función del injerto [37].

En resumen, la mayoría de los estudios epidemiológicos realizados en población general, así como los realizados en diabéticos y trasplantados renales demuestran una asociación entre hiperuricemia y caída del filtrado glomerular a largo plazo.

ÁCIDO ÚRICO E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Tabla 4 : Epidemiología de ácido úrico y enfermedad renal crónica

Autor	Año	Participantes	Principales hallazgos
Tomita y cols	2000	49413 hombres japoneses	Úrico > 8,5 mg/dl, aumenta el riesgo de ERC en 8 veces
Iseki y cols	2004	48177, Okinawa General Health	Úrico > 7 mg/dl aumenta 4,0 riesgo en hombres y urico >6, aumenta 8,0 el riesgo en mujeres
Chonchol y cols	2007	5808, CHS	Úrico asociado con ERC prevalente pero débilmente asociado con ERC incidente
Obermayr y cols	2008	21457 Vienna Health Screening Project	Úrico > 7 mg/dl aumenta 1,74 riesgo de ERC en hombres y 3,12 en mujeres
Chen y cols	2009	5722, Taipei University Hospital	Úrico asociado con prevalencia de ERC
Weiner y cols	2008	13338 ARIC más CHS	Aumento de 1 mg/dl de úrico, aumenta 7-11% riesgo de ERC
See y cols	2009	28745 Chang Gung University	Úrico < 7,7 en hombres y > 6,6 mg/dl en mujeres asociado con ER prevalente
Madero y cols	2009	840, MDRD	ERC estadio 3 y 4: el úrico se correlaciona con mortalidad pero no con disminución de FG.
Hsu y cols	2009	177570, USRDS	Mayores niveles de úrico, aumenta 2,14 riesgo de ERC a los 25 años
Cain y cols	2010	49295, Los Apalaches	Úrico > 5,5 mujeres y > 7,1 hombres, aumenta el riesgo de ERC en 4,67
Bellomo y cols	2010	900 sujetos sanos	Aumento de 1 mg/dl aumenta un 23% riesgo caída de FG.

Nota: ARIC: Atherosclerosis Risk Communities, CHS: Cardiovascular Health Study, FG: filtrado glomerular, ERC: Enfermedad renal crónica.

Ácido Úrico y Afectación Renal

Estudios clínicos y experimentales avalan la posibilidad de que un aumento de AU pueda producir hipertensión arterial. Los factores dietéticos, genéticos o medioambientales pueden condicionar el desarrollo de hiperuricemia y a largo plazo el desarrollo de HTA. Por una parte, la dieta rica en fructosa o rica en carnes con purinas y la exposición al plomo puede causar hiperuricemia. Además, las madres con altos niveles de AU por su dieta o condicionados por la presencia de preeclampsia, obesidad o prehipertensión pueden transferir AU a la circulación fetal a través de la placenta, lo que puede condicionar un retraso de crecimiento intrauterino y una reducción en el número de nefronas. Y se ha observado que los niños nacidos con bajo número de nefronas pueden tener hiperuricemia en edad adulta. La hiperuricemia crónica estimula el sistema renina-angiotensina e inhibe la liberación de óxido nítrico endotelial, contribuyendo a la vasoconstricción renal y posiblemente aumentando la presión arterial. La vasoconstricción renal persistente puede contribuir a la arterioesclerosis y al desarrollo de hipertensión sal sensible, incluso si la hiperuricemia es corregida.

Muchos ensayos epidemiológicos realizados en población general han demostrado que el aumento de ácido úrico incrementa el riesgo relativo de desarrollo de hipertensión arterial (**Tabla 5**). Sin embargo sólo existe un pequeño estudio de intervención terapéutica [38], donde se demuestra que el control del AU disminuye la presión arterial. Treinta adolescentes con HTA esencial de inicio reciente y que nunca habían sido tratados, con niveles de AU superior a 6 mg/dl fueron randomizados a recibir placebo o alopurinol 200 mg, dos veces al día durante cuatro semanas. El grupo de adolescentes que fue tratado con alopurinol, sufrió un descenso significativo de la PAS y PAD.

Por lo tanto las evidencias actuales que avalan que existe una relación entre hiperuricemia e hipertensión arterial se pueden resumir:

1) un nivel elevado de AU predice el desarrollo de hipertensión en estudios epidemiológicos realizados en población general.

2) niveles elevados de AU se observan en un 25-60% de pacientes con hipertensión esencial no tratados y casi en un 90% de pacientes adolescentes con HTA de diagnóstico reciente.

3) El aumento de AU en ratas resulta en hiper-

Tabla 5: Asociación de hiperuricemia e HTA en población general. Estudios epidemiológicos.

ESTUDIO	Nº	RR HTA	IC (95%)
Kaiser Permanente,1990	2062	2,1 a los 6 años	1,20-3,98
University Utah,1991	1482	1,44 a los 7 años	1,03-2,01
Olivetti Heart,1994	619	1,23 a los 12 años	1,07-1,39
CARDIA, 1999	5115	1,21 a los 10 años	1,03-1,41
Osaka-Health Survey , 2001	6356	2 ,0 a los 10 años	1,56-2,60
Hawái-Los Angeles-Hiroshima, 2001	140	2,0 a los 15 años	1,02-3,9
Osaka Health Survey,2003	2310	1,13 a los 6 años	1,06-1,21
Okinawa, 2004	4489	1,46(H)/1,94(M)-13a	1,05-3,57
Framingham Heart, 2005	3329	1,17 a los 4 años	1,02-1,33
Normative Aging, 2006	2062	1,25 a los 21 años	1,08-1,34
ARIC,2006	9104	1,1 a los 9 años	1,02-1,14
Beaver Darn Heart Survey, 2006	2520	1,65 a los 10 años	1,41-1,93
Health Professionals Follow-up, 2006	750	1,02 a los 8 años	0,92-1,13
MrFit 2007	3073	1,1 a los 6 años	1,02-1,19

tensión arterial, con las características clínicas, hemodinámicas e histológicas típicas de la hipertensión arterial esencial.

4) La disminución del AU, en pacientes adolescentes con HTA de reciente diagnóstico, con un inhibidor de la xantino-oxidasa disminuye la presión arterial.

ÁCIDO ÚRICO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

El aumento de AU se correlaciona con otros muchos factores de riesgo cardiovasculares: diabetes, hipertensión, síndrome metabólico...etc (**Tabla 6**) lo que hizo inicialmente considerarle como un epifenómeno y no como un factor causal de riesgo cardiovascular [39]. Sin embargo, más recientemente, análisis posthoc de grandes estudios epidemiológicos realizados en población general [40], han encontrado una asociación entre hiperuricemia y aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo como se muestra en la (**Tabla 7**). El único estudio que no encontró dicha asociación fue el estudio Frammingham. Wen y cols, en un gran estudio epidemiológico de población general realizado en Taiwan, encuentran que en 484.569 adultos con una edad media de 41 años y

seguidos durante una mediana de 8,5 años, el aumento de ácido úrico se asocia con un mayor riesgo cardiovascular [41]. La importancia de este estudio, además del gran tamaño muestral, es que incluye pacientes de bajo riesgo cardiovascular. En este subgrupo de pacientes, el tener niveles de úrico por encima de 8 mg/dl, aumenta la mortalidad cardiovascular en un 230%. Ensayos clínicos han mostrado que la disminución de AU disminuye el grosor íntima-medio carotídeo [42], la angina [43], la hipertrofia ventricular izquierda [44], la rigidez arterial y eventos cardiovasculares en sujetos con o sin ERC [45] [46] [47] [48].

Sin embargo, todos estos trabajos solo muestran una asociación entre riesgo cardiovascular e hiperuricemia y los estudios de intervención son en la actualidad escasos. El AU puede inducir crecimiento de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial cardiaca, hecho que se corrobora en un trabajo realizado en Japón, en el que los pacientes con mayores niveles de AU tuvieron mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda [49]. Se ha realizado un estudio aleatorizado y cruzado en el que se randomiza a 65 pacientes con angina crónica estable a recibir placebo o altas dosis de alopurinol (600 mg/día). Cuando los pacientes reciben tratamiento con alopurinol, mejora su capacidad de ejercicio y el tiempo hasta la aparición

Tabla 6: Condiciones cardiovasculares y factores de riesgo asociados con niveles elevados de ácido úrico.

1.- Hipertensión y prehipertensión
2.- Enfermedad renal (disminución del FG y albuminuria)
3.- Síndrome metabólico
4.- Síndrome de apnea obstructiva del sueño
5.- Enfermedad vascular (carotídea, periférica y coronaria)
6.- Enfermedad cerebrovascular y demencia
7.- Preclampsia
8.- Marcadores inflamatorios
9.- Disfunción endotelial
10.- Estrés oxidativo
11.- Sexo y raza (mujeres postmenopaúsicas, raza negra)
12.- Factores demográficos (movimientos de zonas rurales a urbanas)

Ácido Úrico y Afectación Renal

Tabla 7: Asociación entre hiperuricemia y riesgo cardiovascular en población general.

ESTUDIO	RR Eventos CV	IC (95%)
Culleton y cols (Frammingham)	0,91	0,83-0,99
Fang y cols (NHANES I)	1,17	1,06-1,28
Hoiggen y cols (LIFE)	1,013	1,01-1,025
Hozawa y cols (ARIC)	1,49	1,00-2,23
Bos y cols (Rotterdam)	1,68	1,24-2,23
Krishan y cols (MRFIT)	1,11	1,08-1,11
Strasak y col (Estudio Austriaco)	1,51	1,03-2,22

de dolor torácico [50]. Un análisis epidemiológico realizado en Italia [51] en 149.217 sujetos sanos, ha mostrado que la concentración de AU se correlaciona con la morbilidad cardiovascular y esta asociación es mayor en pacientes con ERC previa.

Recientemente ha sido publicado el estudio CARES [52] (Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in patients with gout and cardiovascular comorbidities), que ha mostrado resultados no muy satisfactorios en relación a seguridad cardiovascular y que ponen en duda el beneficio cardiovascular que podría ofrecer la disminución del ácido úrico. El estudio CARES incluyó 6.190 pacientes con gota que fueron randomizados a recibir allopurinol o febuxostat. Los pacientes que recibieron febuxostat no tuvieron más eventos cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, arritmias, angina inestable u hospitalización por insuficiencia cardiaca. Sin embargo, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en el grupo tratado con febuxostat con respecto al grupo tratado con allopurinol HR 1,34 (1,03-1,73), así como la mortalidad de cualquier causa (HR 1,22 (1,01-1,47). En este ensayo clínico fueron incluidos pacientes con ERC leve (estadio 1-3) y una de sus principales limitaciones fue el % elevado de pacientes que abandonaron el ensayo clínico por diferentes motivos. Estos resultados han originado un aviso de FDA ([\[th-gout-medicine-uric-febuxostat\]\(https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-dea-th-gout-medicine-uric-febuxostat\)\) y de la AEMPS \(\[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm\]\(https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/NI_MUH_FV-10-2019-febuxostat.htm\)\) en el que se advierte que el febuxostat aumenta la mortalidad global y cardiovascular, por lo que no debe ser recomendado en pacientes con riesgo cardiovascular. Sin embargo, el estudio CARES, a pesar de haber sido publicado en el NEJM tiene sus limitaciones. En primer lugar y como he reflejado previamente una tasa de abandono del tratamiento de casi el 50% en el grupo tratado, en segundo lugar hay hallazgos muy diferentes en relación a los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, no habiendo diferencias significativas en los eventos cardiovasculares no fatales en el grupo tratado con febuxostat, y por último, sin un grupo placebo estos resultados no contestan si el tratamiento con febuxostat aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares fatales, o es que el tratamiento con allopurinol los disminuye. Además resultados posteriores no avalan estos resultados.](https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-boxed-warning-increased-risk-dea-</p></div><div data-bbox=)

Recientemente, ha sido publicado un estudio observacional del registro de MEDICARE [54] en donde se comparan 24.936 pacientes mayores de 65 años con gota tratados con febuxostat vs allopurinol. En este análisis no se encontró mayor riesgo cardiovascular ni mortalidad en pacientes tratados con febuxostat respecto a los tratados con alopurinol. En junio/2019 se publica el ensayo clínico FREED (Febuxostat for Cerebral an

CaRdiorenovascular events PrEvEntion Study) en el que se han incluido 1070 pacientes ancianos con hipertensión e hiperuricemia randomizados a tratamiento con febuxostat o tratamiento estándar. El tratamiento con febuxostat disminuyó el endpoint compuesto primario (HR 0.750 (0.592-0.950), $p=0.017$, y no aumentó la mortalidad cardiovascular [55].

En 2020, se publican los resultados del estudio FAST (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) en el que se compara el efecto de febuxostat vs alopurinol en la prevención de eventos cardiovasculares, no mostrando ninguno de ellos superioridad sobre el otro fármaco, y una vez más confirmando la seguridad cardiovascular a largo plazo [56].

Por lo tanto, serán necesarios los resultados de otros grandes ensayos clínicos en marcha, para confirmar la seguridad cardiovascular de estos fármacos hipouricemiantes: FAST Study (Febuxostat vs Allopurinol Streamlined Trial) and ALLHEART Study (Allopurinol and Cardiovascular Outcomes in Patients with Ischemic Heart Disease) y para indicar si es necesario tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con/sin alto riesgo cardiovascular [57].

HIPERURICEMIA Y SÍNDROME METABÓLICO

La hiperuricemia se asocia en varios estudios epidemiológicos con resistencia a la insulina, diabetes y esteatosis hepática.

Resistencia a la insulina y diabetes: La hiperuricemia se asocia en estudios epidemiológicos con resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes. Hay pocos estudios que hayan mostrado que la disminución del AU mejora la resistencia a la insulina en humanos. El índice de resistencia a la insulina (HOMA) mejora tras tratamiento con alopurinol y benzbromarona en dos ensayos clínicos randomizados pequeños [58] [59]. Otro trabajo, ha mostrado que la hemoglobina glicosilada mejora cuando pacientes diabéticos normotensos son tratados con alopurinol [60]. Además el tratamiento con alopurinol disminuye la incidencia de macroalbuminuria y el desarrollo de nefropatía diabética tanto en pacientes con DM tipo 1 como tipo 2 [51] [52].

Esteatosis hepática: La disminución de AU mejora el hígado graso en varios modelos ani-

males de síndrome metabólico [61] [62]. Además estudios observacionales han mostrado una asociación independiente entre niveles de AU y desarrollo de hígado graso. Los mecanismos implicados en esta asociación serían la disfunción endotelial, resistencia a la insulina y activación del inflammasoma NLRP3. Sin embargo, hasta el momento no disponemos de ensayos clínicos que demuestren que la disminución de AU disminuye la esteatosis hepática en humanos [63].

ÁCIDO ÚRICO Y PRONÓSTICO EN PACIENTES CON ERC

Los datos actuales sugieren que el ácido úrico puede ser un factor de riesgo o un biomarcador de pronóstico renal y cardiovascular en población renal.

Aunque la hiperuricemia es una condición muy frecuente que acompaña a los pacientes con ERC, la relación entre hiperuricemia y caída del filtrado glomerular o riesgo cardiovascular está menos establecida que en población general. En un estudio de 177 pacientes no diabéticos con ERC, no se encontró una relación entre progresión de ERC y ácido úrico tras ajustar para proteinuria y función renal basal. Unos resultados similares se encontraron en 223 pacientes con nefropatía IgA en que la hiperuricemia no se asociaba con mayor progresión de ERC cuando se ajustaba para otras variables [64]. En ese trabajo los niveles de ácido úrico se correlacionaban con cambios histopatológicos crónicos túbulo-intersticiales. En pacientes en diálisis peritoneal, la hiperuricemia se relaciona con una caída de la función renal residual y un aumento de la disfunción endotelial. Por otro lado, los datos del estudio MDRD [29] con un seguimiento largo, no muestran una asociación entre aumento de AU y progresión de la ERC, pero sí, el aumento de 1 mg/dl de AU se asocia con un aumento de riesgo de un 17 y un 16% en mortalidad global y mortalidad cardiovascular. Conclusiones de otros estudios son contradictorios, con resultados de disminución, aumento y efectos neutrales sobre la mortalidad de pacientes con ERC.

En trasplantes renales, los trabajos que han evaluado el aumento de ácido úrico sobre mortalidad ofrecen resultados diferentes. En un estudio pros-

pectivo de 90 pacientes prevalentes trasplantados renales, un aumento del AU en una desviación estándar se asoció con un 22% de disminución del FG, sin embargo los niveles de AU basales no fueron predictivos de la caída del FG en el tiempo. En 2010 Hairian y cols [37], mostraron que un aumento de 1 mg/dl de AU aumentaba en un 26% el riesgo de pérdida del injerto, pero no el riesgo de muerte.

Respecto a la mortalidad, Suliman y cols [65], mostraron en 298 pacientes incidentes en estadio 5 de ERC seguidos durante un tiempo medio de 6 años que los niveles elevados de AU aumentaban mortalidad global y cardiovascular. Datos del estudio MDRD en pacientes con estadio 3 y 4, confirman estos resultados [29]. También se ha visto que en trasplantados renales un ácido úrico por encima de 7,1 mg/dl aumenta el número de eventos cardiovasculares [66], aunque en un grupo de pacientes portadores de trasplante renal de donante vivo, la hiperuricemia no se asoció con mayor mortalidad. Así mismo, datos de un sub-estudio del ARIC que incluyó 461 pacientes con FG de 60 ml/min/1,73 m², mostró que el aumento de ácido úrico no predice eventos cardiovasculares en hemodiálisis [67].

DISMINUCIÓN DE ÁCIDO ÚRICO Y EFECTOS SOBRE RIESGO CARDIOVASCULAR Y PRONÓSTICO RENAL

Hasta Junio/2020 se habían publicado muchos estudios de asociación entre hiperuricemia, riesgo cardiovascular y riesgo renal, pero los trabajos de intervención eran escasos y de tamaño muestral pequeño. Kanbay y cols [68] demuestran en 59 sujetos sanos, que el tratamiento con alopurinol en pacientes con hiperuricemia asintomática aumenta el FG. Talaat y cols, en 52 pacientes con ERC estadio 3 y 4, muestran que la retirada de alopurinol empeora la hipertensión arterial y la función renal. Siu y cols, randomizan 54 pacientes con ERC estadio 3 y 4 a recibir alopurinol a dosis de 100 a 300 mg/día durante 12 meses o seguir con su terapia habitual [69]. El tratamiento con alopurinol retrasó la progresión de la enfermedad renal. Kao y cols tratan a 53 pacientes con

ERC estadio 3 e hipertrofia ventricular izquierda con 300 mg/día de alopurinol, mejorando la función endotelial y la HVI [70]. Goicoechea y cols realizaron un estudio en 113 pacientes con ERC [71] randomizados a continuar con su medicación habitual o a recibir tratamiento con 100 mg/día de alopurinol y los siguieron durante una media de 2 años. Los principales resultados fueron: 1) el alopurinol disminuía marcadores inflamatorios y riesgo de hospitalización, 2) El tratamiento con alopurinol redujo el riesgo de eventos cardiovasculares en un 71%, 3) Los pacientes tratados con alopurinol tuvieron un aumento de FG a los dos años de 1,2 ml/min/1,73 m² respecto a una caída de FG de 3,39 ml/min/1,73 m² en el grupo de tratamiento estándar (p=0,018). El alopurinol redujo la progresión de ERC definida como una caída de FG mayor de 0,2 ml/min/1,73 m²/mes en un 47%. Posteriormente, Kanbay y cols [72] realizan un estudio en 105 sujetos: 72 hiperuricémicos y 33 sujetos grupo control normouricémicos con función renal normal. Los 72 pacientes hiperuricémicos fueron randomizados a recibir 300 mg de alopurinol durante 4 meses o nada. El tratamiento con alopurinol produjo un descenso de ácido úrico que se asoció con una mejoría de función endotelial (p=0,003), del filtrado glomerular estimado (p=0,001) y de presión arterial sistólica (p=0,001). No tenemos datos suficientes para afirmar si el efecto beneficioso del alopurinol se debe a la reducción del ácido úrico o al efecto antioxidante que se produce al inhibir el enzima xantino-oxidasa. Aunque los estudios experimentales sugieren que la mejoría en la función endotelial, diabetes, insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal, ocurre cuando disminuye el ácido úrico con tratamiento con alopurinol y no con otras drogas hipouricemiantes [73] [74].

Shi y cols. en un estudio abierto randomizado y controlado, evalúan el tratamiento con alopurinol en 40 pacientes con nefropatía IgA. Tras 6 meses de tratamiento, el tratamiento con alopurinol no influyó en la progresión de la ERC ni en la proteinuria, aunque si mejoró significativamente la presión arterial. Sin embargo, 6 meses es un tiempo demasiado corto para poder ver efecto sobre la progresión de la enfermedad renal [75].

En junio/2020, en el NEJM, se publican dos ensayos clínicos randomizados sobre el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con ERC estadio 3 y 4 (ensayo CKD-FIX) [76] y en pacien-

tes diabéticos tipo 1 con albuminuria (ensayo PERL) [77]. En ambas poblaciones, el tratamiento con alopurinol no ofreció beneficios sobre la función renal. Dos consideraciones sobre estos dos ensayos: 1) en el CKD-FIX se incluyeron pacientes con progresión rápida de la enfermedad renal y proteinuria mientras que en los pequeños ensayos publicados previamente, el grado de disfunción renal y la albuminuria era menor y 2) el nivel medio de ácido úrico en el ensayo clínico PERL fue de 6,1 mg/dl, por lo que un gran porcentaje de pacientes no tenían hiperuricemia. Por lo tanto, todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como cuáles son los niveles plasmáticos idóneos de AU, si la mayor reducción del AU aumenta el beneficio o si el efecto beneficioso demostrado por los inhibidores de xantino-oxidasa se debe a su efecto antioxidante o efecto endotelial y que población se beneficiaría más de una reducción de AU: estadios iniciales de ERC, nefropatías intersticiales o vasculares y no glomerulares... etc. En el momento actual, las principales guías no recomiendan el tratamiento de la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y/o riesgo cardiovascular elevado.

Aparte de estos pequeños estudios de intervención randomizados, se han publicado algunos estudios posthoc que corroboran el efecto de la disminución del AU sobre la progresión de la ERC. Un análisis posthoc del estudio ATTEMPT que incluyó 1.123 pacientes con síndrome metabólico sin antecedentes de riesgo cardiovascular, de los cuales 349 tenía ERC estadio 3, demostró que el tratamiento multifactorial mejora la función renal y disminuye los niveles de ácido úrico. Estos cambios hacen que el subgrupo de pacientes con ERC estadio 3 tengan menos eventos cardiovasculares [78]. En un análisis posthoc del estudio RENAAL [79] en pacientes diabéticos tipo 2, que incluye 1.232 pacientes, se ha determinado la relación entre el cambio de los niveles de AU a los 6 meses y la aparición de un evento renal, definido como la progresión a la diálisis o el aumento de creatinina en un 50%. Los autores concluyen que: a) el tratamiento con losartan disminuye los niveles de ácido úrico, b) la reducción de 0,5 mg/dl de ácido úrico se asocia con una disminución de riesgo de evento renal en un 6% durante los primeros seis meses y c) esta disminución de AU explica aproximadamente 1/5 parte (20%) del efecto renoprotector que ofrece el losartan. Por

lo tanto estos hallazgos corroboran que el ácido úrico puede ser un factor modificable en la progresión de la enfermedad renal crónica.

Igual que con alopurinol, el febuxostat (inhibidor selectivo de la xantino-oxidasa) ha mostrado en pequeños ensayos clínicos que también puede ofrecer protección renal. Así, en un estudio experimental realizado en ratas 5/6 nefrectomizadas normo e hiperuricémicas [80], el febuxostat protege del daño renal, y previene proteinuria, conservando la morfología de los vasos glomerulares y la presión glomerular, por lo tanto previene la progresión de la ERC independientemente del efecto AU. En el estudio de extensión FOCUS [81], 116 pacientes tratados con febuxostat fueron seguidos durante 5 años. Los pacientes con una reducción de AU mayor de 6 mg/dl, fueron los que sufrieron una caída menor del filtrado glomerular a lo largo del seguimiento. La reducción de 1 mg/dl de AU supuso una mejoría del filtrado glomerular en 1 ml/min/1,73 m². Sin embargo, un ensayo clínico recientemente publicado, nos ofrece resultados dudosos en cuanto su eficacia en la progresión de la enfermedad renal. El ensayo clínico FEATHER [82] incluyó 467 pacientes japoneses con ERC estadio 3 e hiperuricemia asintomática que fueron randomizados a recibir febuxostat o placebo. Los pacientes fueron seguidos durante 108 semanas. El tratamiento con febuxostat no enlenteció la progresión de la enfermedad renal, con una caída de FGe en el grupo placebo de (-0,47±4,48 ml/min/1,73 m²) vs (0,23±5,26 ml/min/1,73 m² en el grupo febuxostat. Sin embargo, el febuxostat si fue beneficioso en el grupo de pacientes sin proteinuria y con niveles menores de creatinina, sugiriendo que es más eficaz en pacientes con menor grado de daño renal. Este estudio tiene como importantes limitaciones que se ha realizado en población japonesa, con poco tiempo de seguimiento de 2 años y en un grupo de pacientes con muy poca progresión de enfermedad renal, ya que la caída de FGe en el grupo placebo fue menor de 1 ml/min/año.

Para resolver las dudas en la relación de causalidad entre hiperuricemia, daño renal y daño cardiovascular se ha intentado utilizar la genética y los estudios de randomización mendeliana. En estudios de asociación del genoma completo (GWAS) se han identificado unos 30 loci relacionados con el control del AU, principalmente

codificando los transportadores tubulares renales de urato o sus proteínas reguladoras. La identificación de polimorfismos genéticos que influyen en el AU permite investigar si estos polimorfismos en estudios de randomización mendeliana se relacionan con el riesgo de enfermedad renal. Estos análisis mitigarían los factores de confusión demostrando causalidad. Sin embargo, estos estudios han mostrado resultados dispares, no siendo capaces de demostrar asociación concluyente entre estas variantes y las consecuencias clínicas [83] [84].

En resumen, los pacientes con ERC tienen con frecuencia hiperuricemia asociada a la caída del filtrado glomerular que en la mayor parte de los casos es asintomática. La hiperuricemia produce enfermedad renal por mecanismos distintos a la precipitación de cristales de urato monosódico y además acelera la progresión de la enfermedad renal. Esto unido a que aumenta el riesgo de mortalidad global y cardiovascular en pacientes con ERC, son motivos suficientes para cambiar la actitud nefrológica y empezar a tratar la hiperuricemia asintomática, sobre todo en estadios más precoces de ERC. Sin embargo, todavía quedan muchos interrogantes por resolver, como cuál es el target de AU, si la mayor reducción del AU aumenta el beneficio o si el efecto beneficioso demostrado por los inhibidores de xantino-oxidasa se debe a su efecto antioxidante o sobre la función endotelial o a la reducción del AU. Además los dos últimos ensayos clínicos publicados: FEATHER [81] y CARES [51], más que resolver las dudas, nos plantean más interrogantes sobre la seguridad cardiovascular del febuxostat y si es menos efectivo en la protección renal que el alopurinol.

CONCEPTOS CLAVE

_ La artropatía gotosa es mucho más frecuente en los pacientes con ERC que en la población general, sin embargo el % de pacientes con hiperuricemia y ERC que permanecen asintomáticos es mucho mayor.

_ A pesar del tratamiento con alopurinol existe un porcentaje elevado de pacientes con ERC que no consiguen reducir los niveles de ácido úrico.

_ La hiperuricemia produce cambios hemodinámicos e histológicos renales que conducen a una glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo intersticial.

_ La hiperuricemia aumenta el riesgo de desarrollo de HTA y enfermedad renal en la población general.

_ La hiperuricemia asintomática se asocia con una mayor incidencia de enfermedad renal crónica en población general.

_ El aumento de ácido úrico predice el desarrollo de nefropatía diabética en pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2.

_ En pacientes con ERC el aumento de ácido úrico puede aumentar el riesgo cardiovascular y acelerar la progresión de la ERC.

_ El tratamiento con inhibidores de la xantino-oxidasa pueden disminuir inflamación, progresión de enfermedad renal, tasa de hospitalización y riesgo cardiovascular en pacientes con ERC.

_ El tratamiento con febuxostat versus allopurinol puede aumentar el riesgo cardiovascular, por lo que no debe usarse en pacientes con eventos cardiovasculares previos.

_ Actualmente, existen evidencias débiles, para tratar la hiperuricemia asintomática en pacientes con ERC y mejorar su pronóstico renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Preitner F, Bonny O, Laverriere A, et al. Glut9 is a major regulator of urate homeostasis and its genetic inactivation induces hyperuricosuria and urate nephropathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(36):15501-15506.
2. Hediger M, Johnson RJ, Miyazaki H, Endou H. *Physiology* 2005, 20: 125-133
3. Ifudu O, Tan CC, Dulin AL, Delano BG, Friedman EA. Gouty arthritis in end-stage renal disease: Clinical course and rarity of new cases. *Am J Kidney Dis* 23: 347;351, 1994.
4. Ohno I, Ichida K, Okabe H, Hikita M, Uetake D, Kimura H, Saikawa H, Hosoya T. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern Med*. 2005 Jul;44(7):706-9.
5. Marian Goicoechea, Soledad García de Viñuesa, David Arroyo, Jose Luño. Hiperuricemia, gota y enfermedad renal. *Nefrología* 2012, supl 3: 8-15
6. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic

- nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1431-1446.
7. Emmerson BT. The management of gout. *N Engl J Med* 1996;334:445-451.
8. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med.* 1984;76:47-56.
9. Vargas-Santos AB and Neogi T. Management of Gout and Hyperuricemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2017, 70: 422-439
10. Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum.* 2011;63:412-421.
11. Stamp LK, Day RO, Yun J. Allopurinol hypersensitivity: investigating the cause and minimizing the risk. *Nat Rev Rheumatol.* 2016;12:235-242.
12. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353:2450-2461.
13. Saag KG, Whelton A, Becker MA, MacDonald P, Hunt B, Gunawardhana L. Impact of febuxostat on renal function in gout patients with moderate-to-severe renal impairment. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:2035-2043.
14. Health Canada. Summary safety review-ULORIC (febuxostat)- assessing a possible risk of drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric3-eng.php>. Accessed August 4, 2016.
15. European Medicines Agency. Adenuric: EPAR ¿ product information(last updated: February 5, 2016). http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000777/WC500021812.pdf. Accessed August 04, 2016.
16. Paschou E, Gavriilaki E, Papaioannou G, Tsompanakou A, Kalaitzoglou A, Sabanis N. Febuxostat hypersensitivity: another cause of DRESS syndrome in chronic kidney disease? *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2016;48:251-255.
17. Health Canada. Summary safety review - ULORIC(febuxostat) - assessing the potential risk of heart failure. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/uloric2-eng.php>. Accessed August 4, 2016.
18. Kydd AS, Seth R, Buchbinder R, Edwards CJ, Bombardier C. Uricosuric medications for chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD010457.
19. Sanchez-Niño, MD, Zheng-Lin B , Valiño-Rivas L, Sanz AB, Ramos AM, Luño J, Goicoechea M, Ortiz A. Lesinurad: what the nephrologist should know. *Clin Kidney J.* 2017 Oct;10(5):679-687. doi: 10.1093/ckj/sfx036.
20. Sundy JS, Baraf HS, Yood RA, et al. Efficacy and tolerability of pegloticase for the treatment of chronic gout in patients refractory to conventional treatment: two randomized controlled trials. *JAMA.* 2011;306:711-720.
21. Sanchez-Losada LG, Tapia e, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T et al. Hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* 2005, 67:237-247.
22. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanaspa MA, Merriman TR, Moe OW, Mount DB, Sanchez Lozada LG, Stahl E, Weiner DE, Chertow GM. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27.
23. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y et al. Does hiperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol* 2000, 10:403-409.
24. Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, Iseki C, Kinjo K, Takishita S. Significance of hyperuricemia as a risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Am J Kidney Dis* 2004, 44:642-650
25. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow up. *Arch Intern Med* 2009, 168:342-350.
26. Cain L, Shankar A, Ducatman AM, Steenland K. The relationship between serum uric acid and chronic kidney disease among Appalachian adults. *Nephrol Dial Transplant* 2010, 25: 3593¿3599
27. Weiner DE, Tighiouart H, Elsayed EF, Gri-

Ácido Úrico y Afectación Renal

- ffith JL, Salem DN, Levey AS, Sarnak MJ. Uric acid and incident kidney disease in the community. *JASN* 2008;19:1204-1211
28. Chonchol M, Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Newman AB, Siscovick DS et al. Relationship of uric acid with progression of kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007, 50:239-247.
29. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, Greene T, Beck GJ, Kusek JW, Collins AJ, Levey AS, Menon V: Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J kidney Dis* 2009, 53:796-803.
30. Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, Saronio P, Esposito A, Timio M. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *AJKD* 2010, 2: 264-272.
31. Helal I, McFann K, Reed B, Yan XD, Schrier RW, Fick-Brosnahan GM. Serum uric acid, kidney volume and progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Feb;28(2):380-5. doi: 10.1093/ndt/gfs417. Epub 2012 Dec 4.
32. Ben-Dov IZ, Kark JD. Serum uric acid is a GFR-independent long-term predictor of acute and chronic renal insufficiency: The Jerusalem Lipid Research Clinic cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2558-2566.
33. Rosolowsky ET, Ficociello LH, Maselli NJ, Niewczas MA, Binns AL, Roshan B, Warram JH, Krolewski AS. High-normal serum uric acid is associated with impaired glomerular filtration rate in nonproteinuric patients with type 1 diabetes. *cJASN* 2008, 3:706-713.
34. Ficociello L, Rosolowsky ET, Niewczas M, Maselli NJ, Weinberg JM, Aschengrau A et al. High-normal serum uric acid increases risk of early progressive renal function loss in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010, 33: 1337-1343.
35. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Johnson RJ, Parving HH. Serum uric acid as a predictor for development of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: an inception cohort study. *Diabetes* 2009, 58:1668-1671
36. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, abaterusso C, Pichiri I et al. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care* 2012, 35:99-104
37. Haririan A, Nogueira JM, Zandi-Nejad K, Aiyer R, Hurley H, Cooper M, Klassen DK, Weir MR. The independent association between serum uric acid and graft outcomes after kidney transplantation. *Transplantation* 2010, 89 (5): 573-579.
38. Feig DL, Soletsky B, Johnson RJ: Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008, 300; 94-32.
39. Edwards NL: The role of hyperuricemia and gout in kidney and cardiovascular disease. *Clev Clin J Med suppl* 2008, 5: S13-S16.
40. Gagliardi A, Miname M, Santos R: Uric acid: a marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2009, 202:11-17.
41. Wen CP, Cheng YD, Chan HT, Tsai MK et al. Is High Serum Uric Acid a Risk Marker or a Target for Treatment? Examination of its Independent Effect in a Large Cohort With Low Cardiovascular Risk? *Am J Kidney diseases* 56, 2, 273-288, 2010
42. Higgins P, Walters MR, Murray HM, McArthur K, McConnachie A, Lees KR, et al. Allopurinol reduces brachial and central blood pressure, and carotid intima-media thickness progression after ischaemic stroke and transient ischaemic attack: a randomised controlled trial. *Heart*. 2014; 100(14):1085;1092
43. Noman A, Ang DS, Ogston S, Lang CC, Struthers AD. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet*. 2010; 375(9732):2161;2167.
44. kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, et al. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22(7):1382;1389.
45. Grimaldi-Bensouda L, Alperovitch A, Aubrun E, Danchin N, Rossignol M, Abenhaim L, et al. Impact of allopurinol on risk of myocardial infarction. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74(5):836;842.
46. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, et al. Allopurinol and progression of CKD and cardiovascular events: long-term Follow-up of a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis*. 2015; 65(4):543;549.
47. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004; 65(3):1041;1049.
48. Claudio Ferri. The problem of cardio-renal

diseases in patients with gout, *Current Medical Research and Opinion*, 2017; 33:sup3, 9-13, DOI: 10.1080/03007995.2017.1378518

49. Mitsuhashi H, Yatsuta H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J* 2009, 73:667-672.

50. Norman A. Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet* 2010, 19:375: 2161-2167

51. Neri L, Rocca Rey LA, Lentine KL, Hinyard LJ, Pinsky B, Xiao H et al. Joint association of hyperuricemia and reduced GFR on cardiovascular morbidity: A historical cohort study based on laboratory and claims data from a national insurance provider. *Am J Kidney Dis*. 2011 Sep;58(3):398-408. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.04.025. Epub 2011 Jul 23.

52. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895. Epub 2018 Mar 12.

53. Choi H, Neogi T, Stamp L, Dalbeth N, Terkeltaub R. New Perspectives in Rheumatology: Implications of the Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients With Gout and Cardiovascular Morbidities Trial and the Associated Food and Drug Administration Public Safety Alert. *Arthritis Rheumatol* 2018 Nov;70(11):1702-1709

54. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study. *Eur Heart J* 2019 Jun 7;40(22):1778-1786

55. Zhang M, Solomon DH, Desai RJ, Kang EH, Liu J, Neogi T, Kim SC. Assessment of Cardiovascular Risk in Older Patients With Gout Initiating Febuxostat Versus Allopurinol. *Circulation* 2018; 138(11):1116-1126.

56. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial, *Lancet* 2020, 396:1745-1757

57. Roberto Pontremoli. The role of urate-lowering treatment on cardiovascular and renal disease:

evidence for CARES, FAST, ALL-HEART and FEATHER studies. *Current Medical Research and Opinion* 2017, 33, sup 3: 27-32

58. Ogino K, Kato M, Furuse Y, Kinugasa Y, Ishida K, Osaki S, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail*. 2010; 3(1):73-81.

59. Facchini C, Malfatto G, Giglio A, Facchini M, Parati G, Branzi G. Lung ultrasound and thoracic impedance for noninvasive evaluation of pulmonary congestion in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2016 Jul;17(7):510-7. doi: 10.2459

60. Dogan A, Yarlioglu M, Kaya MG, Karadag Z, Dogan S, Ardic I, et al. Effect of long-term and high-dose allopurinol therapy on endothelial function in normotensive diabetic patients. *Blood Press*. 2011; 20(3):182-187.

61. Lanaspá MA, Sanchez-Lozada LG, Cicerchi C, Li N, Roncal-Jimenez CA, Ishimoto T, et al. Uric acid stimulates fructokinase and accelerates fructose metabolism in the development of fatty liver. *PLoS One*. 2012; 7(10):e47948.

62. Kono H, Rusyn I, Bradford BU, Connor HD, Mason RP, Thurman RG. Allopurinol prevents early alcohol-induced liver injury in rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000; 293(1):296-303.

63. Paschos P, Athyros VG, Tsimperidis A, Katsoula A, Grammatikos N, Giouleme O. Can serum uric acid lowering therapy contribute to the prevention or treatment of nonalcoholic fatty liver disease? *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(3):269-275.

64. Syrjänen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(1):34-42.

65. Suliman ME, Johnson RJ, Garcia-Lopez E, Qureshi AR, Molinaei H, Carrero JJ, Heimbürger O, Bárány P, Axelsson J, Lindholm B, Stenvinkel P: J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 2008, 48:761-771.

66. Akalin E, Ganesthan SV, Winston J, Muntner P: Hyperuricemia is associated with the development of the composite outcomes of new cardiovascular events and chronic allograft nephropathy. *Transplantation* 2008, 86:652-658.

67. Navaneethan SD and Beddhu S: Associations of serum uric acid with cardiovascular

Ácido Úrico y Afectación Renal

events and mortality in moderate chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009, 24:1260-1266.

68. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A : Effect of treatment of hiperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal function. *Int Urol Nephrol* 2007, 39:1227-33.

69. Siu YP, Leung KT, Tong Mk, Kwan TH: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am J Kidney Dis* 2006, 47:51-59.

70. Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, Struthers AD. Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011, 22: 1382-1389.

71. Goicoechea M, Garcia-Vinuesa MS; Verdalles U, Ruiz-Caro C, Ampuero J, Rincón A, Arroyo D, Luño J. Efecto of allopurinol in chronic kidney disease (CKD) progression and cardiovascular risk. *Clinical J Am Soc Nephrol* 2010, 5: 1388-1393.

72. Kanbay M, Huddam B, Azak A, Salak Y, Kadioglu GK, Kirbas I et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clin J Am Soc* 2011, 6:1887-1994.

73. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation* 2006;114:2508;16.

74. Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, Maxwell SR. Lowering serum urate does not improve endothelial function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2572;9.

75. Shi Y, Chen W, Jalal D, et al. Clinical outcome of hyperuricemia in IgA nephropathy: a retrospective cohort study and randomized controlled trial. *Kidney Blood Press Res.* 2011;35(3):153-160.

76. Sunil V. Badve, Elaine M. Pascoe, M. Biosat et al. Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 382:2504-13

77. A. Doria, A.T. Galecki, C. Spino, R. Popó-Busui, D.Z. Cherney, I. Lingvay, A et al. Serum

Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2020;382:2493-503.

78. Athyros VG, Karagiannis A, Ganotakis ES, Paletas K, Nicolaou V, Bacharoudis G et al. Association between the changes in renal function and serum uric acid levels during multifactorial intervention and clinical outcome in patients with metabolic syndrome. A post hoc analysis of the ATTEMPT study. *Curr Med Res Opin* 2011, 27:1659-1668.

79. Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD, Brenner BM, Cooper ME, Parving HH et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial Hypertension 2011, 58:2-7.

80. Sanchez-Losada LG, Tapia E, Soto V. Effect of febuxostat on the progression of renal disease in 5/6 nephrectomy rats with and without hyperuricemia. *Nephron Physiol* 2008, 108; 69-78.

81. Whelton A, Mac Donald Pa, Zhao L, Hunt B, Gunawardhara L. Renal function in gout. Long-term treatment effects of febuxostat. *J Clin Rheumatol* 2011, 17:7-13.

82. Kenjiro Kimura, Tatsuo Hosoya, Shunya Uchida, Masaaki Inaba, Hirofumi Makino, Shoi-chi Maruyama, Sadayoshi Ito, Tetsuya Yamamoto, Yasuhiko Tomino, Iwao Ohno, Yugo Shibagaki, Satoshi Iimuro, Naohiko Imai, Masanari Kuwabara, Hiroshi Hayakawa, Hiroshi Ohtsu, and Yasuo Ohashi; on behalf of the FEATHER Study Investigators. Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKD and Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018 Dec;72(6):798-810. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.028. Epub 2018 Sep 1.

83. Testa A, Mallamaci F, Spoto B, Pisano A, Sanguedolce MC, Tripepi G, Leonardis D, Zoccali C. Association of a polymorphism in a gene encoding a urate transporter with CKD progression. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Jun 6;9(6):1059-65. doi: 10.2215/CJN.11041013. Epub 2014 Apr 17.

84. Hughes K, Flynn T, de Zoysa J, Dalbeth N, Merriman TR. Mendelian randomization analysis associates increased serum urate, due to genetic variation in uric acid transporters, with improved renal function. *Kidney Int.* 2014 Feb;85(2):344-51. doi: 10.1038/ki.2013.353. Epub 2013 Sep 18.

Amiloidosis

Fernando Caravaca Fontan, Marina Alonso

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

A lo largo del texto hay referencias o enlaces, que corresponden a temas desarrollados en Nefrología al Día y que se accede desde el portal ([https:// www.nefrologiaaldia.org/es](https://www.nefrologiaaldia.org/es))

INTRODUCCIÓN

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades de etiología diversa y de incidencia infrecuente, que se caracterizan por el depósito en los tejidos de diferentes órganos de un material amorfo que toma específicamente la tinción Rojo Congo, presenta una estructura fibrilar característica en la microscopía electrónica, y un patrón de láminas beta-plegadas por difracción de rayos X [1][2][3][4][5][6][7][8].

El término amiloidosis fue acuñado por primera vez por Virchow [9], y etimológicamente procede de las palabras griegas *a-myl(o)*: almidón, *-eid(és)*: que tiene aspecto, y *-o-sis*: proceso patológico, haciendo referencia al aspecto similar al almidón que tiene este agregado proteico, y que comparten la misma avidez por las tinciones yodadas.

Hasta el momento, se han identificado 36 proteínas precursoras amiloidogénicas humanas, 14 de ellas con capacidad de afectación sistémica [10], que de forma natural o debido a mutaciones en su estructura poseen la capacidad de cambiar su conformación –anormal plegamiento en láminas β –, agregarse y formar fibrillas insolubles en soluciones acuosas, resistentes a la proteólisis, que infiltran extracelularmente los tejidos, y son capaces de alterar gravemente la estructura y función de los órganos afectados e incluso, provocar la muerte [1][2][3][4][5][6][7][8].

Las amiloidosis se pueden clasificar según su extensión en sistémicas o localizadas.

El riñón es uno de los órganos más frecuentemente afectado en las formas sistémicas, pero es excepcional el depósito localizado de amiloide en el parénquima renal, habiéndose descrito solo

algunos casos en la vía urinaria [11][12]. Así, la mayoría de las amiloidosis renales se asocia con depósito y daño concomitante de otros órganos, como el corazón, hígado, sistema nervioso periférico, tejidos blandos, etc.

Según su etiopatogenia, las amiloidosis renales se clasificaban hasta hace unas décadas en primarias, secundarias o reactivas, hereditarias, e idiopáticas. El desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas ha permitido la identificación de numerosas proteínas amiloidogénicas, y es por esta razón que actualmente esta enfermedad se clasifica por el tipo de proteína precursora fibrilar causante [1], que se designa con siglas que comienzan con la letra A (amiloidosis), seguida de la inicial de la proteína amiloidogénica específica (L para las cadenas ligeras, A para la proteína A, TTR para la transtiretina, etc). Así la nomenclatura correcta para designar la enfermedad consistiría en añadir al término “amiloidosis” la proteína amiloidogénica causante, p.ej. amiloidosis AL, AA, etc [1]. En los casos de proteínas mutadas puede además incluirse en la nomenclatura la descripción de la mutación o variante, p. ej. ATTRVal30Leu [1].

En los siguientes apartados de esta revisión se desarrollan las principales características de las amiloidosis con afectación renal.

Aunque vinculada con la insuficiencia renal, se excluye de este tema la amiloidosis por β 2-microglobulina por ser más consecuencia que causa de la enfermedad renal, y corresponder mejor su exposición a capítulos relacionados con la enfermedad renal crónica y diálisis.

TIPOS DE AMILOIDOSIS RENAL

En la **Tabla 1** se muestran los tipos de amiloidosis sistémica con frecuente afectación renal, clasificados por orden descendente de incidencia.

Los fragmentos de inmunoglobulinas, sobre todo las cadenas ligeras, son con diferencia la proteína precursora fibrilar más frecuentemente asociada a las amiloidosis sistémicas en países desarrollados (> 80%), seguida a distancia de la amiloidosis por amiloide sérico A (SAA) secundaria a procesos inflamatorios o infecciosos crónicos (5-10%) [1][5][6][7][8][13][14][15].

Entre las formas infrecuentes de amiloidosis sistémica con afectación renal destacan las relacionadas con la proteína factor quimiotáctico leucocitario 2 (ALECT2) [16][17][18][19][20], formas mutadas de la proteína transtiretina (ATTR) [21], cadena A del fibrinógeno [22][23], varias apolipoproteínas [24][25][26][27][28], lisozima [29][30], y gelsolina [31]. La incidencia de estas formas infrecuentes de amiloidosis es menor al 10% del total [1][5][6][7][8][13][14][15].

Alguna de estas amiloidosis infrecuentes como la más recientemente identificada ALECT2 inci-

de de forma especial en determinados grupos étnicos como los latinoamericanos (especialmente centroamericanos), nativos norteamericanos, y en algunas regiones de Asia central y países árabes [17][18][19][20].

La amiloidosis por transtiretina no mutada (“wild type” ATTRwt) es actualmente una causa frecuente de amiloidosis en la población masculina anciana [21]. En esta clasificación (**Tabla 1**) no se ha incluido este tipo de amiloidosis porque afecta predominantemente al corazón, siendo infrecuente un daño renal significativo.

ETIOPATOGENIA

Las discrasias de células plasmáticas en las que un clon celular proliferado produce de forma anormal grandes cantidades de fragmentos de inmunoglobulina, principalmente cadenas ligeras (AL), y más raramente cadenas pesadas (AH) o ambas (AL/AH), son la causa más frecuente de amiloidosis sistémica [3][6][32][33][34]. Otros procesos patológicos en los que puede existir una sobreproducción de fragmentos de inmunoglobulinas por parte de linfocitos B como los linfomas linfoplasmocitarios, linfoma MALT o leucemia linfocítica crónica también pueden asociarse al

Tabla 1. Clasificación y características generales de la amiloidosis con afectación renal.

Amiloide	Proteína precursora	Frecuencia*	Adquirida / Hereditaria	Peculiaridades	Daño otros órganos
AL	Cadenas ligeras Igs	>80%	A	Discrasia cel. plasmáticas, gammapatía monoclonal, linfoma linfoplasmocitario, MALT, LLC	Todos los órganos excepto SNC (frecuentes: corazón, SNP)
AH/AH/AL	Cadenas pesadas Igs C. pesadas/ligeras	<5% <5%	A A	Discrasia cel. plasmáticas. Caucásicos, edad 60-65 años.	Menor frecuencia afectación cardíaca
AA	Amiloide sérico A (SAA)	5-10%	A	Procesos inflamatorios / infecciosos crónicos / tumorales Fiebre mediterránea familiar y otras enf. auto-inflamatorias	Todos los órganos excepto SNC (frecuentes: hígado, SNP) Afectación cardíaca tardía
ALECT2	Factor quimiotáctico leucocitario 2 (LECT2)	<3%	¿A/H?	Edad > 60 años. Latinoamericanos, nativos norteamericanos, árabes, nativos del Punjab. Mutación I40V	Infrecuentes: SNP, S. túnel carpiano, hígado. No afectación cardíaca
ATTRm	Transtiretina (TTR)	<3%	H	Algunas mutaciones se asocian con más frecuencia a afectación renal. Progresión ERC < 10% casos Amplia distribución geográfica	SNP y autónomo, corazón, ojo
AFib	Cadena Aa Fibrinógeno	<1%	H	Depósito glomerular masivo (menor o ausente intersticio y vasos). >16 variantes amiloidogénicas FGA. Distribución geográfica: Europa, EEUU	Hígado y bazo. No afectación cardíaca
AApoAI	Apolipoproteína AI	Excep.	H	Afectación predominio túbulo-intersticial Mutación Leu75Pro Distribución geográfica: Europa, EEUU	Hígado, corazón, piel, laringe, retina, hipogonadismo
AApoAII	Apolipoproteína AII	Excep.	H	Afectación glomerular y escasa intersticial y vascular Distribución geográfica: EEUU, Rusia	Hígado, corazón, piel, gl. adrenales, MOR
AApoAIV	Apolipoproteína AIV	Excep.	¿A? Senil	Afectación predominio medular renal	Intestino delgado, corazón
AApoCII	Apolipoproteína CII	Excep.	H	Afectación glomerular (nódulos mesangiales) e intersticio medular	
AApoCIII	Apolipoproteína CIII	Excep.	H	Edad presentación 20 años Afectación glomerular (nódulos mesangiales) e intersticio medular Mutación D25V	Corazón, tracto digestivo, gl. salivares (s. sicca)
ALys	Lisozima	Excep.	H	Depósito en vasos pre-glomerulares, mesangio Distribución geográfica: Canadá, Europa	Hígado, tracto digestivo, bazo, ganglios linfáticos, pulmón,
AGel	Gelsolina	Excep.	H	Edad >60 años. Afectación renal infrecuente, predominio glomerular, sin afectación medular o vascular Distribución geográfica: Finlandia Caucásicos, pero también otros grupos étnicos	Nervios craneales, cornea, piel

* frecuencia en relación con todos los casos diagnosticados. Excep.: Excepcional (en frecuencia); A adquirida H hereditaria

desarrollo de amiloidosis [4][6][10].

La mayoría de estas discrasias de células plasmáticas (90%) no reúne criterios de mieloma, presentándose como gammapatías monoclonales de significado incierto o de significado renal [3][6][10][32][33][34].

Entre un 75-80% de los casos la cadena ligera implicada es λ , que en una gran proporción corresponde a la familia IVI (IGVL6-57) [33]. En menos de un 10% de los casos con afectación renal, la cadena ligera implicada es κ , y de forma mucho más excepcional las cadenas pesadas (AH) [35], cuya dificultad diagnóstica se acrecienta por la expresión anómala de su estructura (cadena truncada) [36][37].

La amiloidosis AA se relaciona con un aumento de producción de proteína sérica amiloide A (SAA), un reactante de fase aguda de síntesis hepática, inducido por procesos inflamatorios o infecciosos crónicos, y en menor frecuencia por tumores, síndromes auto-inflamatorios, inmunodeficiencias, o vasculitis (**Tabla 2**) [4][5][6][8][38].

Las bases patogénicas de las amiloidosis sistémicas se resumen en la (**Figura 1**): (i) Aumento de síntesis de proteínas con una capacidad

natural de β -plegamiento en capas que las hace insolubles, con formación de fibrillas, y resistentes a la proteólisis, como las proteínas AL, AA, ALECT2, ATTRwt [2][3][4][33][38]; (ii) Mutaciones (espontáneas o hereditarias) en la estructura de algunas proteínas, o formación de estructuras proteicas inestables derivadas de una descomposición o escisión proteolítica, que las convierten en amiloidogénicas (β -plegamiento) [2][3][4][33]; (iii) Determinadas características físico-químicas del medio extracelular (pH, pO₂, tensión de cizallamiento, oxidación, iones metálicos, etc.), contenido de glicosaminoglicanos (GAGs) (heparan-sulfato y dermatan-sulfato) [2], e interacción con determinadas células como las mesangiales [39][40], que en su conjunto podrían promover la fibrilogénesis, protección contra la proteólisis y menor aclarado de estas proteínas amiloidogénicas, e incremento de la capacidad de agregación e infiltración del tejido. Esto explicaría por qué unos órganos se afectan con más frecuencia que otros, e incluso algunas partes de esos órganos son más proclives a ser infiltradas por determinadas proteínas amiloidogénicas.

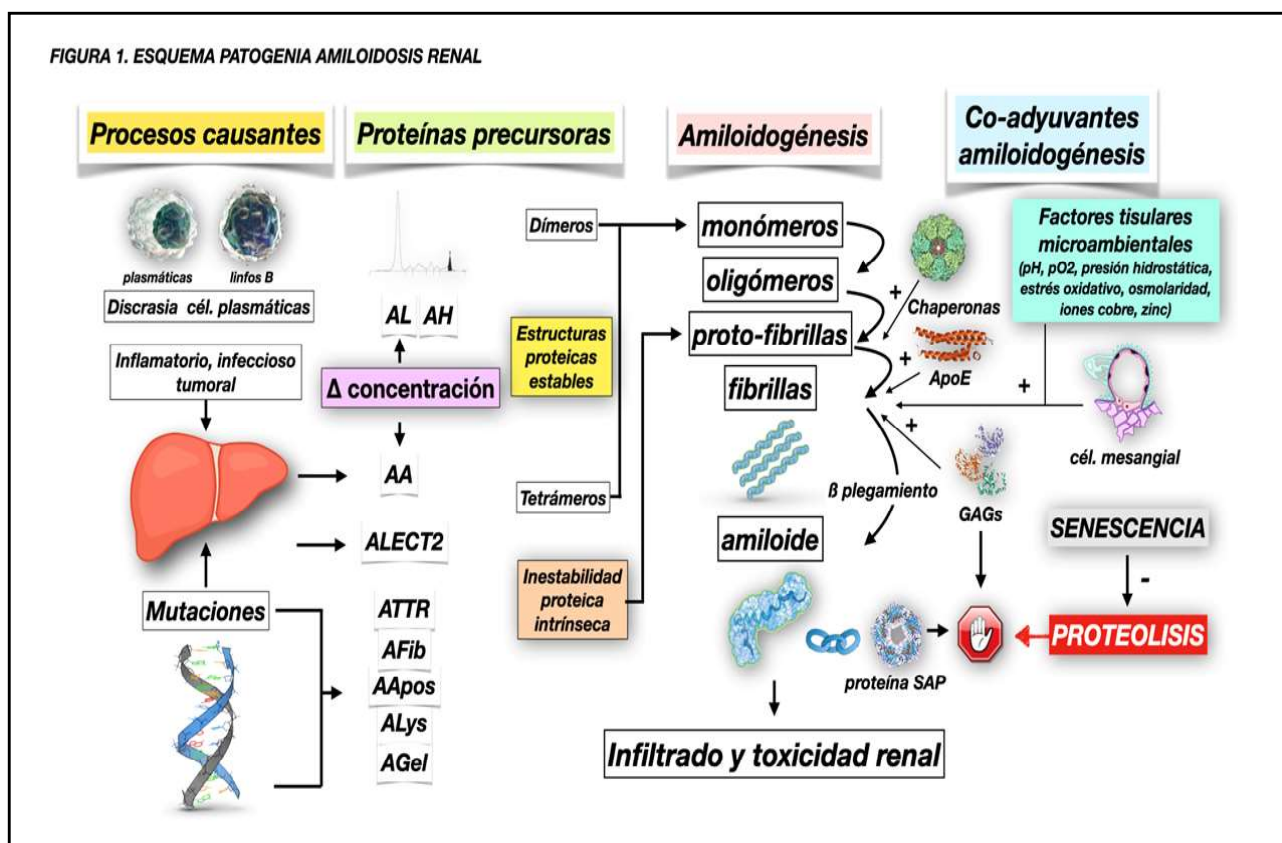
La disminución de la capacidad de proteólisis y renovación proteica celular en relación con la

Tabla 2. Causas de amiloidosis AA

Enfermedades Infecciosas	Inmunodeficiencias
Tuberculosis	Inmunodeficiencia variable común
Lepra	Hipogammaglobulinemia
Enf. Whipple	Agammaglobulinemia ligada al sexo
Osteomielitis	Neutropenia cíclica
Bronquiectasias	S. hipergammaglobulina M
Adictos drogas i.v. (úlceras cutáneas, endocarditis)	VIH
Complicaciones paraplejia	Neoplásicas
Pielonefritis crónicas (xantogranulomatosa)	Adenocarcinomas (especialmente hipernefroma)
Artritis inflamatorias	Carcinoides
Artritis reumatoide	Tumores estroma gastrointestinal
Artritis idiopática juvenil	Linfomas
Espondiloartritis anquilopoyética	Mesotelioma
S. Reiter	Sarcoma
Artropatía psoriasis	Enf. Castleman
Enfermedad inflamatoria intestinal	Vasculitis
Colitis ulcerosa	Asociadas ANCA
Enf. Crohn	Poliarteritis nodosa
Enfermedades auto-inflamatorias	Lupus eritematoso sistémico
Fiebre Mediterránea familiar	Enf. Behçet
S. fiebre periódica asociada receptor TNF	Arteritis Takayasu
S. Muckle-Wells	Polimialgia reumática
Deficiencia mevalonato-quinasa	Otras
S. fiebre periódica e hyper-IgD	Mixoma auricular
	Sarcoidosis
	Fibrosis retroperitoneal
	Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva

Amiloidosis

FIGURA 1. ESQUEMA PATOGENIA AMILOIDOSIS RENAL



senescencia podría también explicar por qué la mayoría de las amiloidosis se manifiesta en mayores de 60-65 años [33].

Además de la proteína amiloide predominante en cada tipo de amiloidosis, es constante encontrar en la composición de este material la proteína amiloide sérica P (SAP), una glicoproteína que pertenece a la familia de las pentraxinas, que se une a todo tipo de amiloide mediante enlaces calcio-dependientes [2][4][41]. La SAP es altamente resistente a la proteólisis y confiere a las fibrillas de amiloide resistencia a la degradación [41].

La apolipoproteína E (ApoE) es otro elemento constante en la composición de cualquier amiloide sistémico [2][42][43], y especialmente en las formas localizadas (p.ej. β -amiloides de la enfermedad de Alzheimer) [44]. Podría tener algún papel como proteína chaperona patológica promotora de fibrillogénesis.

Los mecanismos por los que el amiloide daña los tejidos podrían estar relacionados con los cambios de arquitectura que mecánicamente interferirían con la función fisiológica de los órganos afectados. Aunque no existe una clara correlación entre la extensión de la infiltración de amiloide en un determinado órgano y el daño o la recuperación funcional del mismo, algún estudio sí lo ha observado en tejido renal [45]. Es probable que

algunos fragmentos oligoméricos pre-fibrilares puedan comportarse como tóxicos y contribuir a la disfunción de órganos [2][46][47].

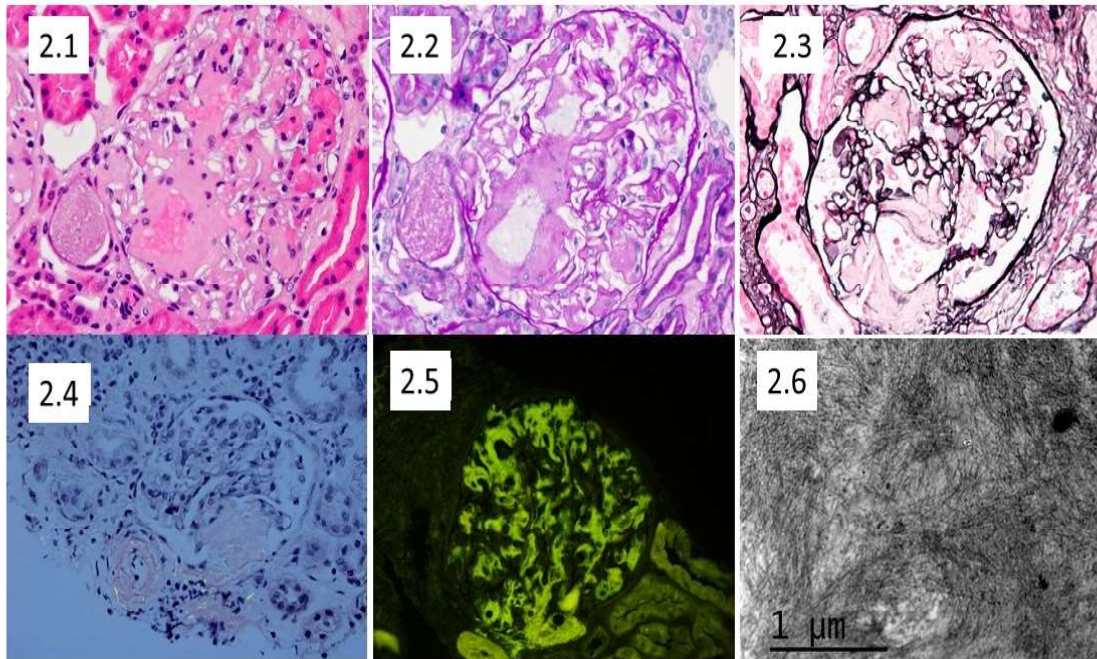
HISTOPATOLOGÍA

El diagnóstico de amiloidosis se basa en su demostración histopatológica [4][48][49][50][51][52][53]. La biopsia renal rinde buenos resultados diagnósticos (Figura 2) y (Figura 3), incluso mejores que el examen de muestras de recto, grasa subcutánea, hígado o médula ósea [4][53].

El glomérulo es uno de los principales y más precoces tejidos donde se depositan la mayoría de los amiloides. El depósito de amiloide en el parénquima renal puede observarse tanto en mesangio, pared capilar, intersticio, como los vasos arteriales [52][53]. Cuando el depósito mesangial de amiloide es extenso pueden formarse nódulos semejantes a la nefropatía diabética o a la enfermedad de depósitos de cadenas ligeras [54].

En tinciones de hematoxilina-eosina, el amiloide se reconoce por el aspecto de material extracelular hialino amorfo y eosinofílico [53]. Característicamente no se tiñe o solo de forma muy débil con la tinción de PAS (periodic acid-Schiff), o tricrómico de Masson [3]. Aunque la tinción con plata metenamina también suele ser negativa,

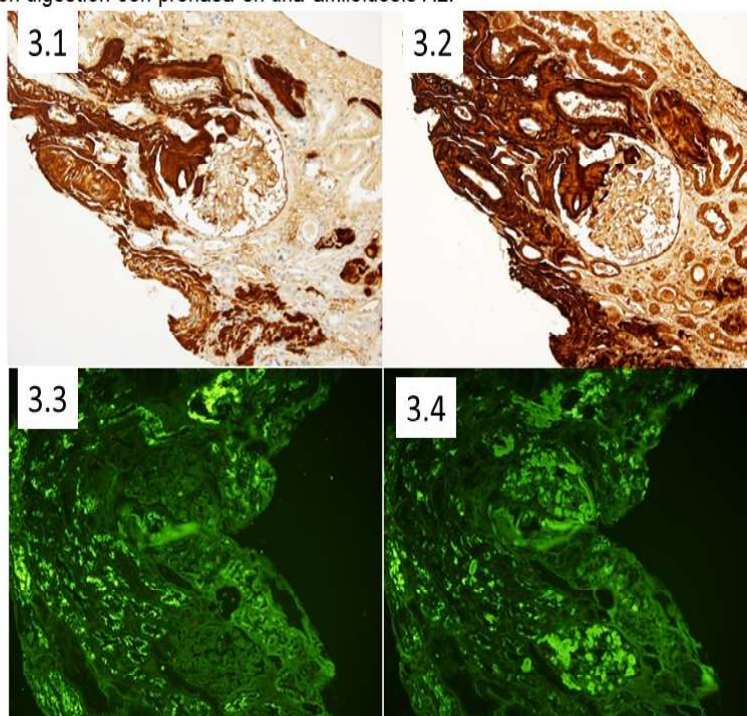
Figura 2. El depósito de amiloide tiene típicamente un aspecto eosinófilo acelular, que puede aparecer tanto en mesangio como en paredes capilares (Fig. 2.1, HE, 40x). Suele tefirse de forma débilmente positiva con PAS (Fig. 2.2, PAS, 40x) y negativa con la plata (Fig. 2.3, plata Jones, 40x). Con la tinción de Rojo Congo con luz polarizada muestra birrefringencia verde manzana (Fig. 2.4, Rojo Congo, 40x). Con tioflavina presencia fluorescencia (Fig. 2.5, tioflavina). La imagen ultraestructural demuestra que el depósito se encuentra formado por fibrillas de disposición aleatoria con un grosor aproximado de 7-12 nm (Fig. 2.6).



ocasionalmente se puede observar con esta tinción un patrón espicular subepitelial perpendicular a la membrana basal glomerular semejante a

la glomerulonefritis membranosa [14][49][53].

Figura 3. Las imágenes 3.1 (AP, 40x) y 3.2 (AA, 40x) corresponden a un caso de amiloidosis AA; el componente P es elemento común a todos los tipos de amiloide por lo que la tinción resulta positiva en todos ellos. Las imágenes 3.3 (kappa, 40x) y 3.4 (lambda, 40x) corresponden a un estudio de inmunofluorescencia en parafina con digestión con pronasa en una amiloidosis AL.



La tinción con Rojo Congo (RC) sigue siendo el estándar diagnóstico rutinario de la amiloidosis [1][2][3][4][5][6][7][8][55]. Mediante luz polarizada, esta tinción muestra una característica birrefringencia color verde manzana, a diferencia de la birrefringencia amarillo-verdosa del colágeno [56]. El amiloide también puede tomar otras tinciones (azul alcian, rojo sirio, violeta cristal o de metilo) [49][53].

La tinción RC también emite fluorescencia, y junto con las tinciones de Tioflavina T y S pueden apoyar el diagnóstico en el examen rutinario de inmunofluorescencia [3][53]. También existen otras tinciones fluorescentes como el oligotiofeno conjugado luminiscente (h-FTAA) y otros polímeros similares que han mostrado una buena sensibilidad en la detección de amiloide [57][58].

Una vez que se realiza el diagnóstico genérico o primario de amiloidosis son necesarios más estudios para identificar el tipo de proteína fibrilar amiloide.

No existen hallazgos histomorfológicos específicos que ayuden a distinguir los distintos tipos de amiloide mediante microscopía óptica y/o electrónica [49][52]. Algunas amiloidosis por apolipoproteínas muestran depósitos que pueden afectar de forma predominante o exclusiva al intersticio y médula renal [24][25][59][60], mientras que la causada por la cadena A a fibrinógeno afecta más intensamente el glomérulo, pero respetando el resto de estructuras de la nefrona [22].

En la microscopía electrónica el amiloide aparece como agregados de fibras rígidas, alargadas, y no ramificadas, de 7-12 nm de diámetro, y orientadas al azar [2][3][61]. Suele aparecer con otras estructuras pentaméricas asociadas (amilode P), y la distribución es extracelular, con efecto de compresión sobre las células mesangiales adyacentes en el glomérulo o sobre miocitos en las paredes vasculares. Aunque no es útil para la identificación del tipo de amiloide, sí es capaz de diferenciar otras patologías renales asociadas a depósitos fibrilares (p.ej. glomerulopatía fibrilar o inmunotactoide, fibrilosis de la nefropatía diabética, etc.) [3][62][63].

Uno de los métodos, ya en desuso, que permitía distinguir indirectamente la amiloidosis AA de las denominadas primarias (gran parte de ellas AL), hereditarias o idiopáticas, era la pérdida de la tinción RC cuando el amiloide AA se incubaba con permanganato potásico (método de Wright),

a diferencia de la resistencia a esta pérdida de tinción por parte del resto de los amiloides [64][65].

Otro método pionero en el diagnóstico de la identificación de amiloidosis AL fue el inmuno-etiquetado con anticuerpos anti-kappa y anti-lambda en partículas de oro para microscopía electrónica (indirect immunogold staining) [66][67]. Este método es más experimental que de rutina diagnóstica, y puede ser útil para una valoración más precisa de la localización y extensión del amiloide, y en la identificación de proteínas chaperonas.

Los métodos de tinción inmunohistoquímicos (inmunofluorescencia directa, tinción de inmunoperoxidasa) son los principales procedimientos para la identificación de las proteínas amiloidogénicas en la actual rutina diagnóstica clínico-patológica [3][7][8][10][52][63][68][69][70][71].

Se han comercializado antisueros frente a las principales proteínas amiloidogénicas conocidas, y están disponibles para el diagnóstico clínico-patológico, aunque la mayoría de los departamentos de patología solo suelen disponer de los antisueros más comunes.

La sensibilidad y especificidad de estos métodos no son siempre óptimas, sobre todo en los casos de amiloidosis AL, en los que no son infrecuentes resultados falsos negativos, tinciones confusas con más de un anticuerpo, o falsos positivos al unirse el anticuerpo a las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas intactas [3][8][70][71][72].

Las causas de estos problemas de fiabilidad podrían ser atribuibles a los propios antisueros comerciales, a la heterogeneidad del amiloide, la contaminación del suero, y la ausencia de controles adecuados [70][71].

Se estima que entre un 8-32% de amiloidosis AL puede no llegar a ser diagnosticada correctamente mediante inmunofluorescencia [14][70][72]. Así, una tinción negativa o no concluyente frente a cadenas ligeras no descarta automáticamente la enfermedad, y debería ser calificada como de diagnóstico indeterminado, y por tanto intentar su identificación por otros métodos más precisos y fiables [3][73].

El desarrollo e innovación de los análisis de proteómica ha sido fundamental en el avance del conocimiento y diagnóstico de las amiloidosis [3][7][73][74][75][76][77][78][79][80][81].

El método que se utiliza actualmente para la

identificación del proteoma (conjunto de proteínas producido por un organismo o sistema) en una muestra de tejido es la espectrometría de masas (MS). Como este procedimiento es muy dependiente de la concentración, las proteínas tienen que ser separadas antes del análisis mediante cromatografía líquida [3][78][81].

El estándar de aplicación proteómica para la identificación de amiloide es la microdissección con láser seguida de la MS (LMD-MS). Las áreas teñidas con RC son micro-disecadas con láser y sometidas a digestión con tripsina. Los péptidos digeridos son analizados por cromatografía líquida MS en tándem mediante ionización con electrospray (ESI) o mediante desorción/ionización láser asistido por matriz (MALDI) [79]. La secuencia es analizada mediante diferentes algoritmos, y al resultado se le asigna una puntuación de probabilidad de que la lectura de los péptidos corresponda a proteínas de interés (para una más completa y didáctica explicación de estos métodos diagnósticos se recomiendan las referencias [78] y [81]).

Las aplicaciones prácticas de este método alcanzan sensibilidad y especificidad del 97-100% en la identificación de proteínas amiloidogénicas, por lo que se consideran actualmente como estándar de máxima fiabilidad [3][14][68][77].

Otra ventaja añadida de este método es que analiza directamente el péptido real, y así puede identificar si presenta o no mutaciones. Con el software y bases de datos que se disponen actualmente se pueden identificar numerosas variantes genéticas y mutaciones [3][78][81].

Además de la proteína amiloidogénica predominante, en todos los depósitos de amiloide también se encuentran característicamente otras proteínas que ayudan a confirmar el diagnóstico y que se pueden identificar con LMD-MS como son: amiloide sérico P (SAP), apolipoproteínas E y A-IV, y vitronectina [3][76][78][81].

El estudio LMD-MS para la identificación de amiloide se puede hacer en cualquier tejido, incluyendo el aspirado de grasa, y además no requiere muestras congeladas, sino que se pueden utilizar las incluidas en parafina, por lo que es muy útil en las revisiones de diagnósticos de archivo [3,78]. Podría estar especialmente indicado cuando los resultados inmunohistoquímicos son negativos o confusos, o cuando se sospeche que el tipo de amiloide es del grupo infrecuente [73].

A pesar de todas las ventajas mencionadas, el acceso actual a esta técnica diagnóstica en la rutina clínica es muy limitado, costoso, y la obtención de resultados es lenta.

EPIDEMIOLOGÍA

Las amiloidosis sistémicas son enfermedades infrecuentes, aunque esta afirmación debe basarse en los escasos estudios rigurosos sobre su incidencia y prevalencia, los cuales se circunscriben en la mayoría de las ocasiones a la amiloidosis AL, la forma más frecuente en países desarrollados.

Uno de los estudios más destacados sobre la incidencia de amiloidosis realizado en el condado de Olmsted (Minnesota, EEUU) con un largo seguimiento [82], mostró que la incidencia de amiloidosis AL ajustada a edad era de 5,1-12,8 casos por millón persona-años.

Un estudio del Registro Español de Glomerulonefritis mostró un descenso progresivo en la incidencia de amiloidosis, especialmente de la amiloidosis AA [83].

Otros estudios posteriores han observado también incidencias entre 8-14 casos por millón persona-años [84][85][86], con prevalencias crecientes de entre 15-40 casos p.m.p [86][87].

Estas incidencias estimadas en la clínica contrastan con los hallazgos de amiloidosis en necropsias de aproximadamente 0,6 casos x 1000, hecho que apoya el consenso general sobre el infra-diagnóstico clínico de estas enfermedades [86].

La edad media en el momento del diagnóstico es de aproximadamente 65 años [84][85][86][87], y existe una pequeña mayor incidencia de amiloidosis AL en hombres, y en cambio mayor incidencia de amiloidosis AA en mujeres [84].

Entre las formas infrecuentes de amiloidosis, pueden existir diferencias notables en cuanto a grupos étnicos (amiloidosis ALECT2) [20], y regiones geográficas (amiloidosis ATTRm, fiebre mediterránea familiar, etc.) [51][84].

Se estima una afectación renal en el 70% de los casos de amiloidosis AL [15][88], y más del 95% en las amiloidosis AA [89].

El diagnóstico de amiloidosis se realiza en el 1,7-2,1% de todas las biopsias renales [13][14][51], y según un estudio [90] esta patología representa el 0,8% de todas las causas de enfermedad

renal crónica avanzada en diálisis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las amiloidosis renales son en su mayoría enfermedades sistémicas, y así, entre sus manifestaciones clínicas se pueden distinguir las asociadas a las enfermedades causantes de la amiloidogénesis, las atribuibles al daño renal, y las relacionadas con el infiltrado extra-renal.

Enfermedad causante amiloidogénesis

Más de un 90% de las gammapatías monoclonales (GM) generadoras de amiloide AL o AH son asintomáticas (GM significado incierto o renal). Una minoría se asocia a mieloma o linfomas con manifestaciones clínicas floridas [3][6][10][32][33][34].

Una GM diagnosticada por pruebas serológicas asociada a depósito de amiloide en tejido renal o en otros órganos (rojo Congo positivo) no debe presuponer causalidad entre ambas mientras que no se demuestre por métodos inmunohistoquímicos o proteómicos que el amiloide depositado corresponde a cadenas ligeras o pesadas o ambas (AL o AH). Las GM de significado incierto son frecuentes en mayores de 65 años, y la mayoría de las amiloidosis sistémicas relacionadas o no con cadenas ligeras también se manifiestan en estas edades avanzadas. Esta recomendación puede evitar errores diagnósticos generadores de iatrogenia [3].

Las numerosas enfermedades causantes de amiloidosis AA (**Tabla 2**), en su mayoría de evolución crónica, se manifiestan de forma muy diversa pero característica de cada proceso, y con peculiaridades de herencia familiar y agrupación geográfica (cuenca Mediterránea) en los casos de síndromes auto-inflamatorios (fiebre mediterránea familiar) [38][89].

Manifestaciones renales

Las manifestaciones renales se relacionan con la extensión y localización preferente de los infiltrados amiloideos (glomerular, intersticial o vascular).

La afectación glomerular se manifiesta como proteinuria (albuminuria), síndrome nefrótico con proteinurias que pueden ser extremadamente elevadas (> 15 g/24h) [33], sedimento urinario

activo (microhematuria, leucocituria, cilindros), insuficiencia renal crónica con rápida progresión, e incluso grave deterioro del filtrado glomerular en el momento del diagnóstico [3][13][33][38].

Algunos tipos de amiloidosis infrecuentes (ver más adelante) se pueden manifestar con daño más localizado túbulo-intersticial, y progresión más lenta de la insuficiencia renal crónica [24][25][59][60].

Los factores predictores de la progresión hacia la insuficiencia renal avanzada son, como en otras enfermedades renales, el grado de disfunción renal en el momento del diagnóstico y la magnitud de la proteinuria [91].

Manifestaciones extrarrenales

Las manifestaciones de la afectación sistémica de las amiloidosis son numerosas y muy diversas (**Tabla 1**) y (**Tabla 3**). Destacan: el síndrome constitucional (fatiga, anorexia, pérdida de peso), la afectación cardiaca, muy frecuente en la amiloidosis AL, que condiciona en gran medida el pronóstico de esta enfermedad, manifestándose con hipertrofia ventricular, disfunción diastólica, insuficiencia cardiaca y arritmias. También son frecuentes las alteraciones del sistema nervioso periférico (polineuropatías), sistema nervioso autónomo (disautonomía), hepáticas, digestivas, piel, lengua (macroglosia), coagulación (déficit factor X), glandulares (síndrome seco), etc. (**Tabla 2**) [3][4][5][8][10][13][33][38][89].

CARACTERÍSTICAS DE LAS AMILOIDOSIS INFRECENTES QUE AFECTAN AL RIÑÓN

Amiloidosis ALECT2

El factor quimiotáctico leucocitario 2 (leukocyte chemotactic factor 2, LECT2) es una proteína de 16,4 kD que se sintetiza en el hígado y es segregada a la circulación [16][92]. Se expresa en otros tejidos (sistema nervioso central, paratiroides, monocitos, piel, y vasos), y desempeña numerosas funciones en la inmunidad, respuesta inflamatoria, angiogénesis hepática, crecimiento y reparación celular [16][93].

Una amiloidosis provocada por la forma ami-

Tabla 3. Manifestaciones clínicas amiloidosis sistémicas

Síndrome constitucional	Afectación piel, faneras y partes blandas
Fatiga	Púrpura periorbitaria y generalizada (fragilidad capilar)
Anorexia	<i>Cutis laxa</i> (elastolisis)
Pérdida de peso	Distrofia ungueal
Afectación renal	Macroglosia
Proteinuria – albuminuria	Seudohipertrofia muscular
Síndrome nefrótico	Infiltración submandibular
Insuficiencia renal	Afectación hepática y digestiva
Sedimento urinario activo	Hepatomegalia, fallo hepático
Daño túbulo-intersticial (acidosis tubular renal, alteraciones concentración urinaria)	Disfagia
Afectación cardíaca	Malabsorción (diarrea, esteatorrea)
Hipertrofia ventricular. Disfunción diastólica	Ulceración – perforación intestinal
Insuficiencia cardíaca (fatiga, disnea, edemas, etc.)	Obstrucción intestinal
Arritmias – Síncope – Muerte súbita	Hemorragia digestiva
Afectación sistema nervioso periférico y autónomo	Hematológica
Polineuropatía periférica (parálisis, atrofia y debilidad muscular, parestesias, dolor neuropático, etc.)	Discrasia cél. plasmáticas – Linfomas B (procesos causantes amiloidosis)
Síndrome túnel carpiano	Alteraciones coagulación (déficit factor X)
Estenosis lumbar espinal	Hipo- (predisposición sepsis) o hiperesplenismo (rotura espontánea)
Hipotensión ortostática	Otras
Dismotilidad gastrointestinal	Síndrome sicca (afectación gl. salivares)
Retención urinaria	Hipoadrenalismo (afectación gl. suprarrenales)
Disfunción eréctil	Infiltración tiroidea (bocio)
	Afectación pulmonar (infiltrados, masas, disfonía)

loidogénica de esta proteína (ALECT2) ha sido identificada recientemente [16][17][18][19].

El origen de esta transformación amiloidogénica es incierto. Se sospecha que podría ser hereditaria, y aunque no se ha observado ninguna mutación genética, sí es común encontrar una peculiaridad genética entre estos enfermos: genotipo G/G (homocigoto) en un polimorfismo puntual no sinónimo en posición 172 (polimorfismo I40V) [16][17][18][19][93]. Esta alteración, paradójicamente, es más frecuente entre europeos, y parece insuficiente para explicar la amiloidogénesis, por lo que se sospecha que podrían concurrir otras alteraciones genéticas o adquiridas aún por determinar. Una hipótesis reciente propone que el déficit de zinc o el efecto de un ambiente ácido sobre la afinidad de los enlaces dependientes de zinc tendría un efecto desestabilizador de la molécula que la haría más vulnerable a la agregación [93].

La amiloidosis ALECT2 tiene una clara predisposición en latinoamericanos, especialmente centroamericanos [16][19], aunque también se ha descrito en nativos norteamericanos [94], y en algunas comunidades de Asia central (Punjab) y países árabes. En un estudio realizado en Reino Unido [20] se ha observado que los diagnosticados con ALECT2 eran todos de origen étnico no-Caucasiano (la mayoría indios y egipcios). En estas comunidades predisuestas la ALECT2 es la segunda causa más frecuente de amiloidosis [18].

Las manifestaciones clínicas aparecen en pacientes con más de 65 años, y no se observan diferencias en la incidencia según el sexo. El riñón, hígado y bazo son los órganos más frecuente-

mente afectados, mientras que el corazón suele ser respetado, lo que le confiere un mejor pronóstico vital en comparación con otras amiloidosis. La afectación renal es predominante en intersticio cortical, y las manifestaciones clínicas más frecuentes son la insuficiencia renal (> 90%), proteinuria leve-moderada (s. nefrótico < 10%), sedimento urinario anodino, e hipertensión arterial.

Amiloidosis ATTR

La transtiretina (TTR), también conocida como prealbúmina, es un tetrámero de 55 kD, sintetizado principalmente (90%) en el hígado. Tiene una función de transporte de la tiroxina y de la proteína transportadora del retinol en sangre y líquido cefalorraquídeo, e impide la pérdida de vitamina A circulante por vía renal [95].

Esta proteína tiene la característica de presentar frecuentes mutaciones (descritas más de 100), que inducen cambios conformacionales que inestabilizan su estructura tetramérica, la cual tiende a disociarse en monómeros amiloidogénicos [21]. Pero incluso su estructura natural (wild type) tiene propiedades intrínsecas amiloidogénicas, y de hecho es la causa de la denominada amiloidosis senil, que afecta preferentemente a varones ancianos dañando el corazón [21].

Las mutaciones de TTR son la causa más frecuente de amiloidosis hereditaria (»10 p.m.p). La herencia es autosómica dominante, pero con penetrancia variable, y es endémica en muchas áreas geográficas. La mutación más frecuente ATTRv Val30Met es endémica en poblaciones de Portugal, Suecia, Japón, EEUU y Chipre [21].

La afectación de sistema nervioso periférico es la manifestación clínica más frecuente. La afecta-

ción renal ocurre en aproximadamente un 50% de los casos, se manifiesta en forma de proteinuria, con daño de predominio intersticial, en los estadios más avanzados de la enfermedad. Menos del 10% de los casos llegan a desarrollar insuficiencia renal [21].

Amiloidosis AFib

La cadena A del fibrinógeno es un componente del fibrinógeno, de síntesis hepática, que tiene un peso molecular de 66 kD [22][23]. La amiloidosis causada por mutaciones del gen FGA que codifica esta proteína se transmite por herencia autosómica dominante, pero con penetrancia variable (frecuente ausencia de antecedentes familiares) [22][23]. La edad media de presentación es de 58 años, y representa una de las formas más frecuentes de amiloidosis hereditaria en Reino Unido, norte de Europa y EEUU [22][23].

Las manifestaciones más frecuentes son renales (síndrome nefrótico, hipertensión arterial e insuficiencia renal), y de forma característica el depósito de amiloide afecta masivamente a los glomérulos con obliteración de su normal arquitectura, pero con escasa o nula extensión a intersticio y vasos [22].

Aunque se pueden observar depósitos extra-renales en hígado, glándulas suprarrenales suelen mantenerse clínicamente silentes. La infiltración esplénica puede causar anemia, y eventual rotura espontánea del órgano con consecuencias muy graves.

Amiloidosis Agel (gelsolina)

La gelsolina es una proteína unida a la actina, ampliamente distribuida en el organismo, que tiene como función regular la longitud de los filamentos de actina. Se expresa intra y extracelularmente, y juega un papel importante en procesos fisiológicos como la contracción muscular, tráfico de organelas, división y motilidad celular [96].

La amiloidosis hereditaria (autosómica dominante) por gelsolina (Agel) es también conocida como amiloidosis familiar tipo Fines [31]. Se trata de una mutación puntual (más de 4 identificadas) que provoca la escisión de la proteína transformándola en amiloidogénica [97]. Sus manifestaciones clínicas están dominadas por la afectación del sistema nervioso periférico y nervios craneales, y distrofia corneal. Una peculiaridad clínica de esta amiloidosis es la asociación con cutis laxa

(elastolisis severa), alteración dermatológica que también se puede observar en otras amiloidosis.

Aunque infrecuente, este tipo de amiloidosis puede afectar el riñón (síndrome nefrótico y progresión lenta insuficiencia renal). El infiltrado amiloide renal es predominante en glomérulo. La edad media de presentación es de 64 años, y aunque es más frecuencia en Caucasianos, también se ha observado en todos los grupos étnicos.

Amiloidosis Alys (lisozima)

La lisozima es una proteína enzimática con actividad antimicrobiana que se encuentra principalmente en las secreciones externas (lágrimas, saliva, leche y moco), y también se presenta en gránulos citoplasmáticos de macrófagos y polimorfonucleares.

La amiloidosis por lisozima (Alys) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante extremadamente rara [29][30][98][99] que se manifiesta clínicamente por afectación renal (proteinuria, insuficiencia renal), síntomas gastrointestinales, síndrome seco. La afectación cardiaca y neuropática son infrecuentes. Se manifiesta en adultos jóvenes, y las familias descritas hasta el momento son de origen Caucasio.

Amiloidosis por Apolipoproteínas (AApoAI, AII, AIV, CII y CIII)

Las apolipoproteínas (Apo) son los principales componentes proteicos de las lipoproteínas. Modificaciones en su estructura por mutación genética las transforma en amiloidogénicas, constituyendo un grupo de amiloidosis muy raras, de herencia autosómica dominante con penetrancia variable, y afectación sistémica, incluyendo el riñón, hígado y corazón [24][25][26][27][28].

Una peculiaridad de la AApoI es la afectación predominante del intersticio renal, y de la AApoIV y AApoCII la afectación limitada a la médula renal con preservación de la cortical [24][25][26][27][28].

En la AApoIV no se ha observado ninguna mutación ni herencia de la enfermedad, por lo que se especula que podría tratarse de una amiloidosis adquirida edad-dependiente, similar a la amiloidosis senil ATTRwt [60].

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de confirmación de una amiloi-

dosis renal se debe realizar mediante la demostración de los depósitos de amiloide en tejido renal: biopsia con infiltrados material Rojo Congo positivo (ver apartado histopatología) (**Figura 2**) (**Figura 3**) (**Figura 4**). La identificación de cada tipo de amiloidosis se debe realizar mediante inmunohistoquímica y/o técnicas de proteómica (ver apartado histopatología).

Además de los antecedentes familiares y la historia clínica, las pruebas serológicas (datos función renal, proteinograma e inmunofijación, cadenas ligeras libres, reactantes de fase, etc.) son de utilidad para el diagnóstico y en la monitorización evolutiva. Según los datos clínicos y serológicos se debería ampliar los estudios (p.ej. biopsia médula ósea, radiología ósea, etc.) si se sospechan procesos oncológicos asociados (mieloma, linfoma) [3][4][5][8].

La biopsia renal está indicada en pacientes que presentan manifestaciones de daño renal, y específicamente en los casos asociados a gammapatía monoclonal, el examen histopatológico aporta información fundamental para establecer el diagnóstico de los múltiples procesos renales asociados a las discrasias de células plasmáticas, entre las que se encuentra la amiloidosis AL [3][100].

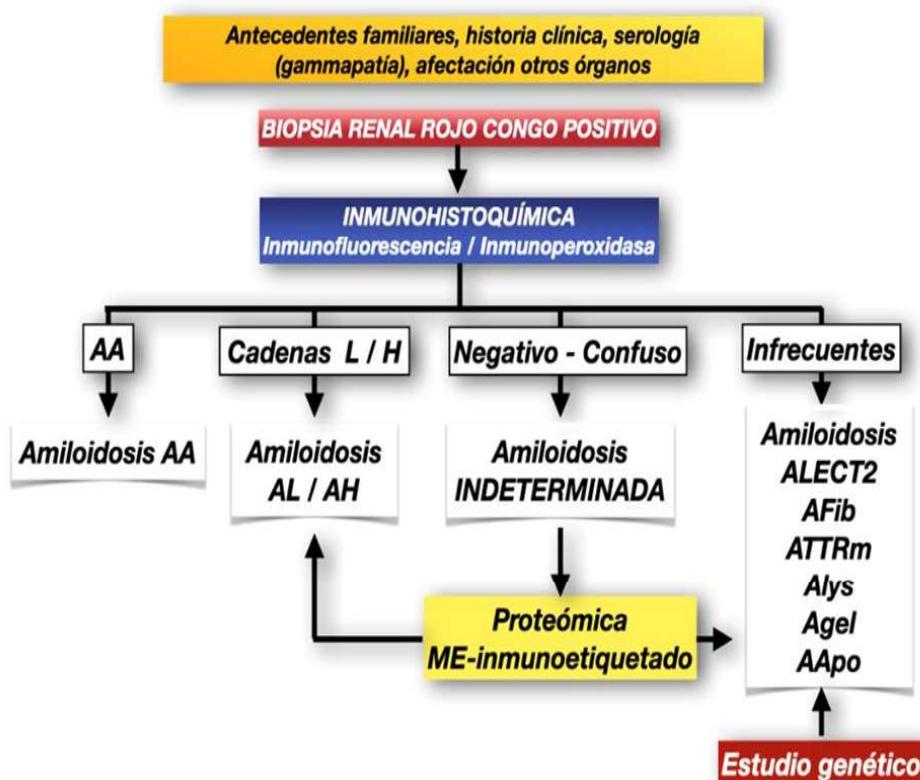
Si los pacientes no presentan alteraciones de la coagulación – no infrecuentes en la amiloidosis AL– u otras contraindicaciones [101], las complicaciones esperables de una biopsia renal son iguales e incluso inferiores a las del resto de las patologías renales [102][103].

En el caso de contraindicación de biopsia renal, se puede investigar como alternativa la presencia de depósitos de amiloide en otros tejidos y órganos (grasa subcutánea, encía, recto, hígado, corazón, etc.), y especialmente en aquellos que muestren signos clínicos de estar también afectados, lo que mejora la sensibilidad de la prueba [3][4][5]. En estas muestras también se puede determinar el tipo de amiloide mediante análisis inmunohistoquímico y/o proteómico [3][78].

La gran mayoría de las amiloidosis renales son sistémicas, por tanto, además del daño renal también es preciso determinar el grado de afectación y extensión a otros órganos mediante estudios: cardiológicos (ecocardio, resonancia magnética, escáner isótopos, etc), neurológicos (electroneuro- y miogramas), biopsia partes blandas afectadas, endoscopias digestivas, tomografías computarizadas, biopsia hepática, etc. [3][4][5][8][10].

El escáner isotópico con la proteína SAP (pro-

Figura 4. Esquema Diagnóstico de Amiloidosis Renal



teína amiloidea P) marcada con I123 puede ser útil para determinar la extensión del amiloide en hígado, bazo, riñones, adrenales, médula ósea y articulaciones, aunque no sirve para valorar el infiltrado de amiloide en el miocardio, y además esta prueba es menos sensible en las amiloidosis hereditarias [4].

El estudio genético puede estar indicado en casos de amiloidosis hereditarias, y sobre todo para diferenciar amiloidosis por proteínas naturales, p. ej. la ATTRwt (amiloidosis senil), de las formas mutadas ATTRm.

La variable penetrancia de las amiloidosis hereditarias, además de hacer menos valorables los antecedentes familiares, podría desajustar los hallazgos genotipo-fenotipo, es decir podría no manifestarse la enfermedad a pesar de la existencia de una mutación [3].

Otra limitación de los estudios genéticos cuando se utilizan métodos comerciales de polimorfismos con fragmentos de longitud restringida es que solo pueden ser diagnosticadas mutaciones ya conocidas, pero no nuevas mutaciones, siendo necesario para este último objetivo diagnóstico el análisis de la secuencia genética completa (microarrays ADN, polimorfismo de un solo nucleótido, etc.) [3].

Otro uso de los estudios genéticos aplicable a la amiloidosis AL es la identificación de variaciones de secuencia de las cadenas ligeras que se asocian a resistencia a determinados tratamientos, y que pueden guiar la elección de otros más eficaces [8].

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LAS AMILOIDOSIS RENALES

En general, estas enfermedades se asocian con un mal pronóstico vital. La evolución y el pronóstico de las amiloidosis renales depende principalmente de la enfermedad causante de la amiloidosis y las posibilidades de ser tratada, el grado de severidad de la enfermedad renal y velocidad de su progresión, y el daño de otros órganos, siendo la afectación cardíaca uno de los principales factores limitantes de la supervivencia de estos pacientes [5][8][10].

La supervivencia estimada de una amiloidosis AL a los 4 años de su diagnóstico era de aproxi-

madamente el 28% en la década 1990, incrementándose progresivamente hasta ser de un 50% en la última década [5].

Cuando se desarrolla la enfermedad renal crónica avanzada, la supervivencia media se reduce a solo 2 años. El trasplante renal mejora esta supervivencia (ver más adelante apartado tratamiento: trasplante renal), aunque sigue resultando inferior que la de los trasplantados renales con enfermedades distintas a la amiloidosis.

TRATAMIENTO

Debido a que el tratamiento de cada una de las amiloidosis es muy específico, la identificación precisa del tipo de amiloide es el primer paso importante, tanto para la elección de las terapias más efectivas como para evitar exposiciones a procedimientos innecesarios y/o iatrogénicos.

Algunos de los medicamentos que se proponen para modificar el curso de las amiloidosis están todavía siendo analizados en fases pre-clínicas o en ensayos clínicos, y otros muestran una eficacia dudosa, pero que ante la grave evolución de estas enfermedades se siguen proponiendo como terapia de uso compasivo, sobre todo en las afectaciones cardíacas o neurológicas con un peor pronóstico.

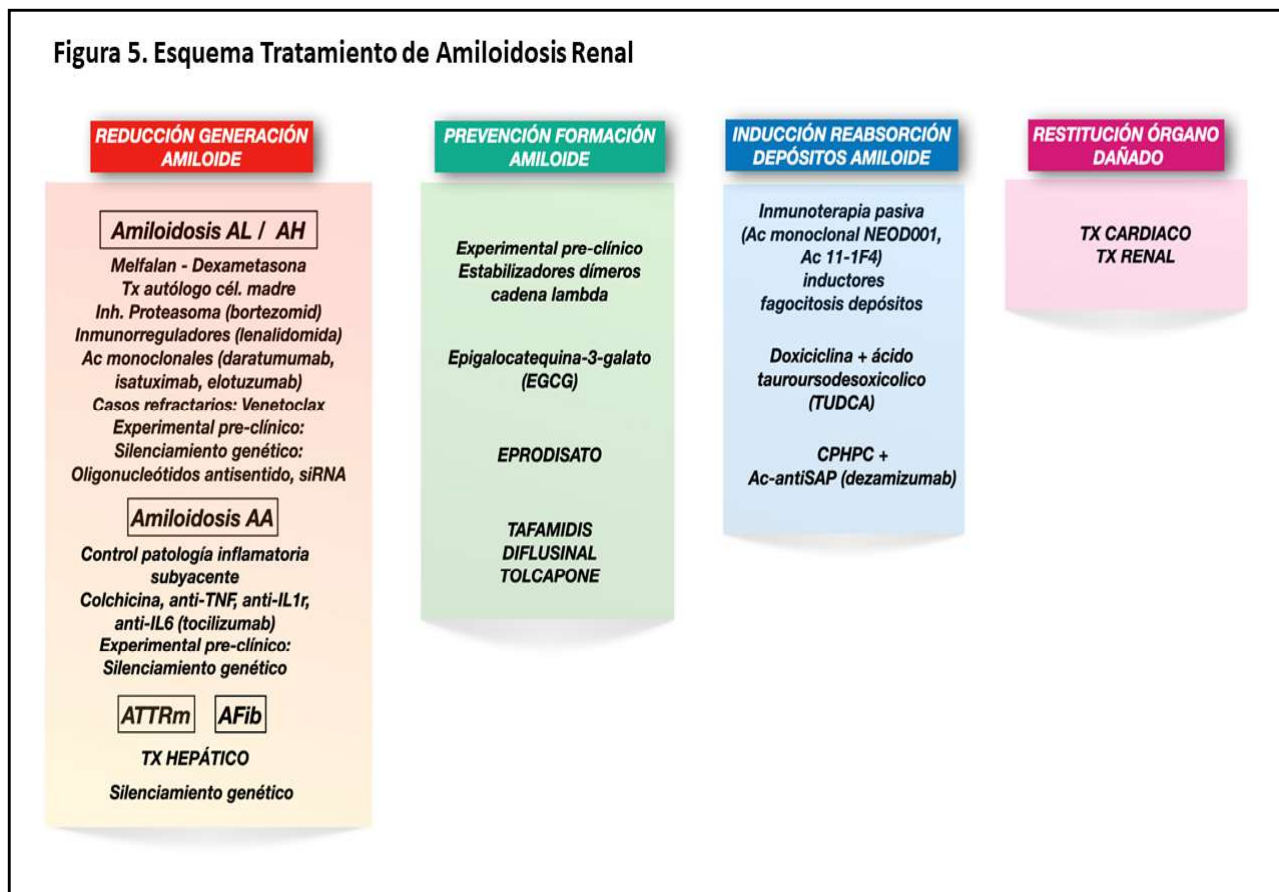
Con base en los mecanismos patogénicos de las amiloidosis, las estrategias actuales de tratamiento se pueden resumir en (**Figura 5**):

1. Disminuir producción proteína amiloidogénica y tóxicos pre-fibrilares.
2. Prevenir o dificultar la formación de amiloide.
3. Inducir la reabsorción del amiloide depositado.
4. Restablecer órganos dañados.

1. Disminuir producción proteína amiloidogénica y tóxicos pre-fibrilares

En las amiloidosis AL/AH el objetivo primario es la erradicación del clon celular productor de la proteína amiloidogénica [6][34]. El tratamiento convencional ha sido la quimioterapia (melfalan) y dexametasona a dosis altas [104][105], o melfalan a dosis mieloablativas seguido de trasplante autólogo de células madre [106], aunque los criterios para incluir pacientes en este último tratamiento son muy estrictos [34].

Figura 5. Esquema Tratamiento de Amiloidosis Renal



Actualmente se están probando otras alternativas como los inhibidores del proteasoma (bortezomid, ixazomid, carfilzomid) junto a ciclofosfamida y dexametasona (CyBORd) [6][107], inmunomoduladores como análogos talidomina (lenalidomida, pomalidomida) [108][109], anticuerpos monoclonales frente antígenos de células plasmáticas CD38 como el daratumumab o el isatuximab [110][111][112][113] o frente SLAMF7 (CD319) como el elotuzumab [112][113]. En algunos casos refractarios a estos tratamientos se está ensayando con el inhibidor BCL-2, venetoclax [112].

Si el tratamiento es capaz de reducir en > 90% las cadenas ligeras séricas libres basales se consigue una estabilización de la función renal, incluso en pacientes con deterioro grave del filtrado glomerular [114].

En la amiloidosis AA, el control de la enfermedad inflamatoria, infecciosa o tumoral causante es fundamental para reducir la producción de proteína SAA [38][89]: corticoides, antibióticos, anti-TNF, colchicina y antagonista receptor IL-1 en las auto-inflamatorias hereditarias. Nuevas moléculas anti-inflamatorias como el anti-IL6 (tocilizumab) también han demostrado preservar

de la función renal en amiloidosis AA asociada a artritis reumatoide, incluso sin que se consigan cambios significativos en la extensión del infiltrado renal [115][116].

En la amiloidosis por formas mutadas de ATTR, el único método efectivo para reducir la producción de esta proteína es el trasplante hepático [6][21]. Sin embargo, este reemplazo de órgano no impide que se siga produciendo ATTRm en plexo coroideos y retina que puede causar amiloidosis leptomenígea y vítrea [6][117].

El trasplante hepático también es el tratamiento para detener la producción de Afib (cadena A a fibrinógeno), y se suele recomendar junto con el trasplante renal para evitar la recurrencia de la enfermedad en el injerto renal [22][118][119].

A nivel experimental pre-clínico se está analizando la viabilidad de las técnicas de silenciamiento (knockdown) genético sobre las proteínas amiloidogénicas tanto AL, AA como ATTR [120][121][122][123][124]. Este método se realiza mediante oligonucleótidos antisentido [123][124] o con ARN pequeño de interferencia (small interfering RNA: siRNA) [120][121][122][123][124], interfiriendo en la expresión del gen objetivo.

2. Prevenir o dificultar la formación de amiloide

Las cadenas ligeras circulantes pueden estar en forma de dímeros o monómeros. Un exceso de estos últimos son los responsables de formar fibrillas amiloides. De este modo, la estabilización de los dímeros circulantes podría contribuir a evitar la formación de amiloide en los excesos de producción de cadenas ligeras en las amiloidosis AL.

Las investigaciones en curso [125] han descubierto que tanto el azul de metileno como la sulfasalazina son capaces de estabilizar los dímeros de cadenas ligeras, y aunque están todavía lejos de poder ser utilizados en la práctica clínica, abre la vía de investigación sobre el futuro uso terapéutico de estas sustancias.

La molécula epigallocatequina-3-galato (EGCG) es una catequina polifenólica abundante en el té verde que es capaz de inhibir la formación de fibrillas de proteína β amiloide y TTR [46][127], y de interactuar con cadenas ligeras kappa y lambda, transformándolas en estructuras no amiloides, con un efecto más intenso sobre las formas con dominio VL más amiloidogénicas o sobre las proteínas mutadas [128]. Hasta el momento, se ha ensayado clínicamente el efecto de esta sustancia en 2 pequeños grupos de pacientes con cardiomiopatía amiloide ATTR, mostrando un efecto estabilizador sobre la evolución de la enfermedad [129][130].

El eprodisato es una molécula sulfonada con carga negativa de bajo peso molecular que estructuralmente es similar al heparan sulfato [131] [132]. De forma competitiva se une a los lugares de enlace para glucosaminoglicanos de la proteína SAA, inhibiendo de esta forma la polimerización fibrilar y depósito de amiloide AA en modelos animales [131]. Farmacológicamente, tiene una buena biodisponibilidad cuando se administra por vía oral, no se une a proteínas, tiene una vida media plasmática entre 10-20 horas y no es tóxico ni teratogénico [132]. Ha sido ensayado clínicamente en amiloidosis renal, mostrando un efecto favorable en la preservación de función renal [133].

Algunos medicamentos como el tafamidis, diflunisal, tolcapone [6][8] tienen la capacidad de estabilizar la estructura tetramérica de la proteína TTR, impidiendo su descomposición en monó-

meros, haciéndola de esta forma menos amiloidogénica. Se han probado clínicamente en amiloidosis ATTR con resultados esperanzadores sobre la evolución de la polineuropatía y cardiomiopatía [6][8].

3. Inducir la reabsorción del amiloide depositado

En la amiloidosis AL se investiga la eficacia de la inmunoterapia pasiva mediante un anticuerpo monoclonal, el 2A4, que uniéndose al epítipo común de la estructura β plegada del amiloide AL tanto de cadenas ligeras l o k y sus agregados solubles, promueve la fagocitosis y aclarado de los depósitos de amiloide en ratones [134]. Una versión humanizada de este anticuerpo, el NEOD001, está siendo ensayado en la clínica, habiendo completado ya las fases I y II con resultados esperanzadores sobre la evolución del daño cardíaco y renal [135].

Otro anticuerpo similar, el 11-1F4, que reconoce los epítopos de las formas no nativas o fibrilares de las cadenas ligeras l y k, está siendo también ensayado en la clínica, tras completar con éxito las primeras fases del estudio [136].

La doxiciclina es capaz de degradar los depósitos de amiloide ATTR en ratones [137]. Este antibiótico junto con el ácido tauro-urso-desoxicólico (TUDCA), un estabilizante de la proteína TTR, han sido ensayados terapéuticamente en la amiloidosis ATTR con resultados discretos sobre la estabilización del daño neuropático y cardíaco [138][139].

Una molécula perteneciente a la familia de las antraciclinas, la 4'-yodo-4-desoxidoxorubicina, ha mostrado un efecto inductor de la reabsorción de amiloide interactuando con varios tipos de fibrillas e inhibiendo la conversión de proteínas nativas en amiloide [34][140]. Sin embargo, la toxicidad cardíaca intrínseca de esta molécula ha impedido su uso terapéutico, pero ha abierto líneas de investigación con el objetivo de modificar farmacológicamente la estructura de las proteínas amiloidogénicas para evitar su agregación y promover su reabsorción [141].

Por último, una estrategia de movilización y aclarado del amiloide ya depositado en tejidos es la de neutralizar o eliminar la proteína SAP, constituyente esencial de toda amiloidosis, que protege al amiloide de su degradación proteolítica.

tica e impide su reabsorción [142]. Para ello, ya se ha probado un tratamiento mixto que incluye la molécula CPHPC, que reduce de forma muy eficiente el SAP circulante en plasma, asociado a un IgG1-antiSAP que se ocupa de neutralizar esta proteína ya depositada en el amiloide, activando complemento y fagocitosis que se encargan de aclarar los depósitos a través de células gigantes multi-nucleadas procedente de macrófagos. Los resultados de este ensayo clínico en fases iniciales muestran una reducción significativa de la carga de amiloide en hígado, riñón y ganglios linfáticos [143].

4. Restablecer órganos dañados

El deterioro de función renal en el momento del diagnóstico de las amiloidosis empeora notablemente la evolución y el pronóstico vital [89][144][145]. Incluso el desarrollo de fracaso renal agudo durante el tratamiento de la enfermedad de base, como en el caso del autotrasplante de MOR, incrementa significativamente la mortalidad [146].

El trasplante renal ofrece una aceptable supervivencia en la amiloidosis AL, comparable por algunos investigadores con la de la nefropatía diabética [147], pero a expensas de una exhaustiva selección, entre las que se tienen en cuenta el control de la enfermedad de base, siendo importante una muy buena respuesta parcial o completa al tratamiento de la gammapatía monoclonal [147][148][149], y la ausencia de afectación amiloidea cardíaca [147].

En los pacientes con amiloidosis AA, la recurrencia en el trasplante renal se relaciona con los niveles de SAA y otros reactantes de fase, aunque no parece influir en la evolución [147], la cual es significativamente peor que la de otras etiologías de la enfermedad renal crónica [89][150].

En amiloidosis por formas mutadas de generación hepática como en la ATTR o la Afib, el trasplante hepático puede evitar las recurrencias en los injertos renales [21][118].

BIBLIOGRAFÍA

1. Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis

(ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25:215–9

2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583–96

3. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. *Blood*. 2012; 120: 3206–13

4. Hazenberg BP. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheum Dis Clin North Am*. 2013; 39: 323–45

5. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet*. 2016; 387: 2641–54

6. Nuvolone M, Merlini G. Systemic amyloidosis: novel therapies and role of biomarkers. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32: 770–80

7. Dogan A. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annu Rev Pathol*. 2017; 12: 277–304

8. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA*. 2020; 324: 79–89

9. Kyle, R.A. Amyloidosis: a convoluted story. *Br. J. Haematol*. 2001; 114: 529–38

10. Muchtar E, Dispenzieri A, Magen H, Grogan M, Mauermann M, McPhail ED et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med*. 2021; 289: 268–92

11. Tirzaman O, Wahner-Roedler DL, Malek RS, Sebo TJ, Li CY, Kyle RA. Primary localized amyloidosis of the urinary bladder: a case series of 31 patients. *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 1264–8

12. Merrimen JL, Alkhudair WK, Gupta R. Localized amyloidosis of the urinary tract: case series of nine patients. *Urology*. 2006; 67: 904–9

13. Bergesio F, Ciciani AM, Santostefano M, Brugnano R, Manganaro M, Palladini G et al. Immunopathology Group, Italian Society of Nephrology. Renal involvement in systemic amyloidosis—an Italian retrospective study on epidemiological and clinical data at diagnosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22: 1608–18

14. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Leung N, Cornell LD, Fidler ME et al. Renal amyloidosis: origin and clinicopathologic correlations of 474 recent cases. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013; 8: 1515–23

15. Abe R, Katoh N, Takahashi Y, Takasone K, Yoshinaga T, Yazaki M et al. Distribution of amyloidosis subtypes based on tissue biopsy site - Consecutive analysis of 729 patients at a single

- amyloidosis center in Japan. *Pathol Int.* 2021; 71: 70–9
16. Benson MD, James S, Scott K, Liepnieks JJ, Kluge-Beckerman B. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney Int.* 2008; 74: 218–22
17. Said SM, Sethi S, Valeri AM, Chang A, Nast CC, Krahl L et al. Characterization and outcomes of renal leukocyte chemotactic factor 2-associated amyloidosis. *Kidney Int.* 2014; 86: 370–7
18. Larsen CP, Kossmann RJ, Beggs ML, Solomon A, Walker PD. Clinical, morphologic, and genetic features of renal leukocyte chemotactic factor 2 amyloidosis. *Kidney Int.* 2014; 86: 378–82
19. Nasr SH, Dogan A, Larsen CP. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis: A Recently Recognized Disease with Distinct Clinicopathologic Characteristics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015; 10: 2084–93
20. Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D, Bass P, Lachmann HJ, Wechalekar AD et al. Diagnosis, pathogenesis and outcome in leucocyte chemotactic factor 2 (ALECT2) amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33: 241–7
21. Lobato L, Rocha A. Transthyretin amyloidosis and the kidney. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7: 1337–46
22. Gillmore JD, Lachmann HJ, Rowczenio D, Gilbertson JA, Zeng CH, Liu ZH et al. Diagnosis, pathogenesis, treatment, and prognosis of hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 444–51
23. Picken MM, Linke RP. Nephrotic syndrome due to an amyloidogenic mutation in fibrinogen A alpha chain. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1681–5
24. Gregorini G, Izzi C, Ravani P, Obici L, Dallera N, Del Barba A et al. Tubulointerstitial nephritis is a dominant feature of hereditary apolipoprotein A-I amyloidosis. *Kidney Int.* 2015; 87: 1223–9
25. Sethi S, Theis JD, Shiller SM, Nast CC, Harrison D, Rennke HG et al. Medullary amyloidosis associated with apolipoprotein A-IV deposition. *Kidney Int.* 2012; 81: 201–6
26. Nasr SH, Dasari S, Hasadsri L, Theis JD, Vrana JA, Gertz MA et al. Novel Type of Renal Amyloidosis Derived from Apolipoprotein-CII. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 439–45
27. Das M, Gursky O. Amyloid-Forming Properties of Human Apolipoproteins: Sequence Analyses and Structural Insights. *Adv Exp Med Biol.* 2015; 855: 175–211
28. Valleix S, Verona G, Jourde-Chiche N, NÇdelec B, Mangione PP, Bridoux F et al. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nat Commun.* 2016; 7: 10353
29. Gillmore JD, Booth DR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. Hereditary renal amyloidosis associated with variant lysozyme in a large English family. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14: 2639–44
30. Nasr SH, Dasari S, Mills JR, Theis JD, Zimmermann MT, Fonseca R et al. Hereditary Lysozyme Amyloidosis Variant p.Leu102Ser Associates with Unique Phenotype. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 431–8
31. Sethi S, Dasari S, Amin MS, Vrana JA, Theis JD, Alexander MP et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry findings of renal gelsolin amyloidosis. *Kidney Int.* 2017; 91: 964–71
32. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int.* 2011; 79: 1289–301
33. Karam S, Leung N. Renal involvement in systemic amyloidosis caused by monoclonal immunoglobulins. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2020; 34: 1069–79
34. Rysavá R. AL amyloidosis: advances in diagnostics and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2019; 34: 1460–6
35. Nasr SH, Said SM, Valeri AM, Sethi S, Fidler ME, Cornell LD et al. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2013; 83: 463–70
36. Picken MM. Non-light-chain immunoglobulin amyloidosis: time to expand or refine the spectrum to include light+heavy chain amyloidosis?. *Kidney Int.* 2013; 83: 353–6
37. Manabe S, Hatano M, Yazaki M, Nitta K, Nagata M. Renal AH Amyloidosis Associated With a Truncated Immunoglobulin Heavy Chain Undetectable by Immunostaining. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66: 1095–100
38. Papa R, Lachmann HJ. Secondary, AA, Amyloidosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018; 44: 585–603

39. Keeling J, Teng J, Herrera GA. AL-amyloidosis and light-chain deposition disease light chains induce divergent phenotypic transformations of human mesangial cells. *Lab Invest*. 2004; 84: 1322–38
40. Herrera GA, Teng J, Turbat-Herrera EA, Zeng C, Del Pozo-Yauner L. Understanding Mesangial Pathobiology in AL-Amyloidosis and Monoclonal Ig Light Chain Deposition Disease. *Kidney Int Rep*. 2020; 5: 1870–93
41. Pilling D, Gomer RH. The Development of Serum Amyloid P as a Possible Therapeutic. *Front Immunol*. 2018; 9: 2328
42. Gallo G, Wisniewski T, Choi-Miura NH, Ghiso J, Frangione B. Potential role of apolipoprotein-E in fibrillogenesis. *Am J Pathol*. 1994; 145: 526–30
43. Kisilevsky R. The relation of proteoglycans, serum amyloid P and apo E to amyloidosis current status, 2000. *Amyloid*. 2000; 7: 23–5
44. Hirschfield GM. Amyloidosis: a clinico-pathophysiological synopsis. *Semin Cell Dev Biol*. 2004; 15: 39–44
45. Kuroda T, Tanabe N, Kobayashi D, Wada Y, Murakami S, Nakano M et al. Significant association between renal function and amyloid-positive area in renal biopsy specimens in AL amyloidosis. *BMC Nephrol*. 2012; 13: 118
46. Sayed RH, Hawkins PN, Lachmann HJ. Emerging treatments for amyloidosis. *Kidney Int*. 2015; 87: 516–26
47. Ronco P, Aucouturier P. Renal involvement in AL amyloidosis: the facts, the promise and the hope. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24: 2967–9
48. Watanabe T, Saniter T. Morphological and clinical features of renal amyloidosis. *Virchows Arch*. 1975; 366: 125–35
49. Dikman SH, Churg J, Kahn T. Morphologic and clinical correlates in renal amyloidosis. *Hum Pathol*. 1981; 12: 160–9
50. Shiiki H, Shimokama T, Yoshikawa Y, Toyoshima H, Kitamoto T, Watanabe T. Renal amyloidosis: correlations between morphology, chemical types of amyloid protein and clinical features. *Virchows Arch*. 1988; 412: 197–204
51. von Hutten H, Mihatsch M, Lobeck H, Rudolph B, Eriksson M, Ricken C. Prevalence and origin of amyloid in kidney biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 1198–205
52. Hopfer H, Wiech T, Mihatsch MJ. Renal amyloidosis revisited: amyloid distribution, dynamics and biochemical type. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26: 2877–84
53. Sen S, Sarsik B. A proposed histopathologic classification, scoring, and grading system for renal amyloidosis: standardization of renal amyloid biopsy report. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 532–44
54. Nakamoto Y, Hamanaka S, Akihama T, Miura AB, Uesaka Y. Renal involvement patterns of amyloid nephropathy: A comparison with diabetic nephropathy. *Clin Nephrol*. 1984; 22: 188–94
55. Yakupova EI, Bobyleva LG, Vikhlyantsev IM, Bobylev AG. Congo Red and amyloids: history and relationship. *Biosci Rep*. 2019; 39: BSR20181415
56. Steensma DP. “Congo” red: out of Africa? *Arch Pathol Lab Med*. 2001; 125: 250–2
57. Nilsson KP, Ikenberg K, Aslund A, Fransson S, Konradsson P, Ricken C et al. Structural typing of systemic amyloidoses by luminescent-conjugated polymer spectroscopy. *Am J Pathol*. 2010; 176: 563–74
58. Sjölander D, Röcken C, Westermark P, Westermark GT, Nilsson KP, Hammarström P. Establishing the fluorescent amyloid ligand h-FTAA for studying human tissues with systemic and localized amyloid. *Amyloid*. 2016; 23: 98–108
59. Colombat M, Aldigier JC, Rothschild PR, Javaugue V, Desport E, Frouget T et al. New clinical forms of hereditary apoA-I amyloidosis entail both glomerular and retinal amyloidosis. *Kidney Int*. 2020; 98: 195–208
60. Dasari S, Amin MS, Kurtin PJ, Vrana JA, Theis JD, Grogg KL et al. Clinical, biopsy, and mass spectrometry characteristics of renal apolipoprotein A-IV amyloidosis. *Kidney Int*. 2016; 90: 658–64
61. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol*. 2004; 11: 49–63
62. Dember LM. Amyloidosis-associated kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006; 17: 3458–71
63. Herrera GA, Turbat-Herrera EA. Renal diseases with organized deposits: an algorithmic approach to classification and clinicopathologic diagnosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2010; 134: 512–31
64. van Rijswijk MH, van Heusden CW. The potassium permanganate method. A reliable method for differentiating amyloid AA from other

- forms of amyloid in routine laboratory practice. *Am J Pathol.* 1979; 97: 43–58
65. Janssen S, Elema JD, van Rijswijk MH, Limburg PC, Meijer S, Mandema E. Classification of amyloidosis: immunohistochemistry versus the potassium permanganate method in differentiating AA from AL amyloidosis. *Appl Pathol.* 1985;3: 29–38
66. Herrera GA, Paul R, Turbat-Herrera EA, Work J, Viale G, dell’Orto P et al. Ultrastructural immunolabeling in the diagnosis of light-chain-related renal disease. *Pathol Immunopathol Res.* 1986; 5: 170–87
67. Veeramachaneni R, Gu X, Herrera GA. Atypical amyloidosis: diagnosis and challenges and the role of immunoelectron microscopy in diagnosis. *Ultrastruct Pathol.* 2004;28: 75–82
68. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, Leung N, Sethi A, Nasr SH et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. *Kidney Int.* 2012; 82: 226–34
69. Owen-Casey MP, Sim R, Cook HT, Roufosse CA, Gillmore JD, Gilbertson JA et al. Value of antibodies to free light chains in immunoperoxidase studies of renal biopsies. *J Clin Pathol.* 2014; 67: 661–6
70. Gonzalez Suarez ML, Zhang P, Nasr SH, Sathick IJ, Kittanamongkolchai W, Kurtin PJ et al. The sensitivity and specificity of the routine kidney biopsy immunofluorescence panel are inferior to diagnosing renal immunoglobulin-derived amyloidosis by mass spectrometry. *Kidney Int.* 2019; 96: 1005–9
71. Wisniowski B, Wechalekar A. Confirming the Diagnosis of Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2020; 143: 312–21
72. Kebbel A, Ricken C. Immunohistochemical classification of amyloid in surgical pathology revisited. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30: 673–83
73. Picken MM. Amyloidosis-where are we now and where are we heading? *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134: 545–51
74. Murphy CL, Wang S, Williams T, Weiss DT, Solomon A. Characterization of systemic amyloid deposits by mass spectrometry. *Methods Enzymol.* 2006; 412: 48–62
75. Brambilla F, Lavatelli F, Di Silvestre D, Valentini V, Rossi R, Palladini G et al. Reliable typing of systemic amyloidosis through proteomic analysis of subcutaneous adipose tissue. *Blood.* 2012; 119: 1844–7
76. Casadonte R, Kriegsmann M, Deininger SO, Amann K, Paape R, Belau E et al. Imaging mass spectrometry analysis of renal amyloidosis biopsies reveals protein co-localization with amyloid deposits. *Anal Bioanal Chem.* 2015; 407: 5323–31
77. Gilbertson JA, Theis JD, Vrana JA, Lachmann H, Wechalekar A, Whelan C et al. A comparison of immunohistochemistry and mass spectrometry for determining the amyloid fibril protein from formalin-fixed biopsy tissue. *J Clin Pathol.* 2015; 68: 314–7
78. Picken MM. Proteomics and mass spectrometry in the diagnosis of renal amyloidosis. *Clin Kidney J.* 2015; 8: 665–72
79. Winter M, Tholey A, Krüger S, Schmidt H, Röcken C. MALDI-mass spectrometry imaging identifies vitronectin as a common constituent of amyloid deposits. *J Histochem Cytochem.* 2015; 63: 772–9
80. Ogawa M, Shintani-Domoto Y, Nagashima Y, Ode KL, Sato A, Shimizu Y et al. Mass spectrometry-based absolute quantification of amyloid proteins in pathology tissue specimens: Merits and limitations. *PLoS One.* 2020; 15: e0235143
81. Rinschen MM, Saez-Rodriguez J. The tissue proteome in the multi-omic landscape of kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17: 205–19
82. Kyle RA, Linos A, Beard CM, Linke RP, Gertz MA, O’Fallon WM et al. Incidence and natural history of primary systemic amyloidosis in Olmsted County, Minnesota, 1950 through 1989. *Blood.* 1992; 79: 1817–22
83. Panizo N, Rivera F, López-Gómez JM; Spanish Registry of Glomerulonephritis. Decreasing incidence of AA amyloidosis in Spain. *Eur J Clin Invest.* 2013;43: 767–73
84. Hemminki K, Li X, Försti A, Sundquist J, Sundquist K. Incidence and survival in non-hereditary amyloidosis in Sweden. *BMC Public Health.* 2012; 12: 974
85. Janssen S, Van Rijswijk MH, Meijer S, Ruinen L, Van der Hem GK. Systemic amyloidosis: a clinical survey of 144 cases. *Neth J Med.* 1986; 29: 376–85
86. Pinney JH, Smith CJ, Taube JB, Lachmann HJ, Venner CP, Gibbs SD et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br J Haematol.* 2013; 161: 525–32
87. Quock TP, Yan T, Chang E, Guthrie S, Bro-

- der MS. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2: 1046–53
88. Lin HM, Gao X, Cooke CE, Berg D, Labotka R, Faller DV et al. Disease burden of systemic light-chain amyloidosis: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33: 1017–31
89. Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, Gallimore JR, Sabin CA, Gillmore JD et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2361–71
90. Tang W, McDonald SP, Hawley CM, Badve SV, Boudville N, Brown FG et al. End-stage renal failure due to amyloidosis: outcomes in 490 ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 455–61
91. Palladini G, Hegenbart U, Milani P, Kimnich C, Foli A, Ho AD et al. A staging system for renal outcome and early markers of renal response to chemotherapy in AL amyloidosis. *Blood.* 2014; 124: 2325–32
92. Nagai H, Hamada T, Uchida T, Yamagoe S, Suzuki K. Systemic expression of a newly recognized protein, LECT2, in the human body. *Pathol Int.* 1998; 48: 882–6
93. Ha JH, Tu HC, Wilkens S, Loh SN. Loss of bound zinc facilitates amyloid fibril formation of leukocyte cell-derived chemotaxin 2 (LECT2). *J Biol Chem.* 2021;296: 100446
94. Hutton HL, DeMarco ML, Magil AB, Taylor P. Renal leukocyte chemotactic factor 2 (LECT2) amyloidosis in First Nations people in Northern British Columbia, Canada: a report of 4 cases. *Am J Kidney Dis.* 2014; 64: 790–2
95. Goodman DS. Retinol-binding protein, prealbumin, and vitamin A transport. *Prog Clin Biol Res.* 1976; 5: 313–30
96. Wen D, Corina K, Chow EP, Miller S, Janmey PA, Pepinsky RB. The plasma and cytoplasmic forms of human gelsolin differ in disulfide structure. *Biochemistry.* 1996; 35: 9700–9
97. Ahmad M, Esposto J, Golec C, Wu C, Martic-Milne S. Aggregation of gelsolin wild-type and G167K/R, N184K, and D187N/Y mutant peptides and inhibition. *Mol Cell Biochem.* 2021 Online ahead of print
98. Granel B, Serratrice J, Valleix S, Grateau G, Droz D, Lafon J et al. A family with gastrointestinal amyloidosis associated with variant lysozyme. *Gastroenterology.* 2002; 123: 1346–9
99. Granel B, Valleix S, Serratrice J, Chérin P, Texeira A, Disdier P et al. Lysozyme amyloidosis: report of 4 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 2006; 85: 66–73
100. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D’Agati VD et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol.* 2019; 15: 45–9
101. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11: 354–62
102. Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis.* 2008; 52: 1079–83
103. Halimi JM, Gatault P, Longuet H, Barbet C, Bisson A, Sautenet B et al. Major Bleeding and Risk of Death after Percutaneous Native Kidney Biopsies: A French Nationwide Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020; 15: 1587–94
104. Kyle RA, Gertz MA, Greipp PR, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ et al. A trial of three regimens for primary amyloidosis: colchicine alone, melphalan and prednisone, and melphalan, prednisone, and colchicine. *N Engl J Med.* 1997; 336: 1202–7
105. Palladini G, Perfetti V, Obici L, Caccialanza R, Semino A, Adami F et al. Association of melphalan and high-dose dexamethasone is effective and well tolerated in patients with AL (primary) amyloidosis who are ineligible for stem cell transplantation. *Blood.* 2004; 103: 2936–8
106. Cibeira MT, Sancherawala V, Seldin DC, Quillen K, Berk JL, Dember LM et al. Outcome of AL amyloidosis after high-dose melphalan and autologous stem cell transplantation: long-term results in a series of 421 patients. *Blood.* 2011; 118: 4346–52
107. Venner CP, Lane T, Foard D, Rannigan L, Gibbs SD, Pinney JH et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival. *Blood.* 2012; 119: 4387–90
108. Dispenzieri A, Lacy MQ, Zeldenrust SR, Hayman SR, Kumar SK, Geyer SM et al. The activity of lenalidomide with or without dexa-

- methasone in patients with primary systemic amyloidosis. *Blood*. 2007; 109: 465–70
109. Dispenzieri A, Buadi F, Laumann K, LaPlant B, Hayman SR, Kumar SK et al. Activity of pomalidomide in patients with immunoglobulin light-chain amyloidosis. *Blood*. 2012; 119: 5397–404
110. Khouri J, Kin A, Thapa B, Reu FJ, Bumma N, Samarasinghe CJ et al. Daratumumab proves safe and highly effective in AL amyloidosis. *Br J Haematol*. 2019; 185: 342–44
111. Sidiqi MH, Gertz MA. Daratumumab for the treatment of AL amyloidosis. *Leuk Lymphoma*. 2019; 60: 295–301
112. Popkova T, Hajek R, Jelinek T. Monoclonal antibodies in the treatment of AL amyloidosis: co-targeting the plasma cell clone and amyloid deposits. *Br J Haematol*. 2020; 189: 228–38
113. Van Doren L, Lentzsch S. Nonchemotherapy Treatment of Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis. *Acta Haematol*. 2020; 143: 373–80
114. Rezk T, Lachmann HJ, Fontana M, Sachchithanatham S, Mahmood S, Petrie A et al. Prolonged renal survival in light chain amyloidosis: speed and magnitude of light chain reduction is the crucial factor. *Kidney Int*. 2017; 92: 1476–83
115. Yamagata A, Uchida T, Yamada Y, Nakaniishi T, Nagai K, Imakiire T et al. Rapid clinical improvement of amyloid A amyloidosis following treatment with tocilizumab despite persisting amyloid deposition: a case report. *BMC Nephrol*. 2017; 18: 377
116. Fukuda M, Sawa N, Hoshino J, Ohashi K, Motoaki M, Ubara Y. Tocilizumab preserves renal function in rheumatoid arthritis with AA amyloidosis and end-stage kidney disease: Two case reports. *Clin Nephrol*. 2021; 95: 54–61
117. Beirao JM, Malheiro J, Lemos C, Matos E, Beirao I, Pinho-Costa P et al. Impact of liver transplantation on the natural history of oculopathy in Portuguese patients with transthyretin (V30M) amyloidosis. *Amyloid*. 2015; 22: 31–5
118. Gillmore JD, Booth DR, Rela M, Heaton ND, Rahman V, Stangou AJ et al. Curative hepatorenal transplantation in systemic amyloidosis caused by the Glu526Val fibrinogen alpha-chain variant in an English family. *QJM*. 2000; 93: 269–75
119. Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O’Grady J, Hawkins PN, Pepys MB. Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood*. 2007; 109: 1971–4
120. Pinney JH, Hawkins PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem*. 2012; 49: 229–41
121. Zhou P, Ma X, Iyer L, Chaulagain C, Comenzo RL. One siRNA pool targeting the constant region stops light-chain production and causes terminal endoplasmic reticulum stress. *Blood*. 2014; 123: 3440–51
122. Hovey BM, Ward JE, Soo Hoo P, O’Hara CJ, Connors LH, Seldin DC. Preclinical development of siRNA therapeutics for AL amyloidosis. *Gene Ther*. 2011; 18: 1150–6
123. Titze-de-Almeida SS, Brandao PRP, Faber I, Titze-de-Almeida R. Leading RNA Interference Therapeutics Part 1: Silencing Hereditary Transthyretin Amyloidosis, with a Focus on Patisiran. *Mol Diagn Ther*. 2020; 24: 49–59
124. Bezerra F, Saraiva MJ, Almeida MR. Modulation of the Mechanisms Driving Transthyretin Amyloidosis. *Front Mol Neurosci*. 2020; 13: 592644
125. Ohno S, Yoshimoto M, Honda S, Miyachi S, Ishida T, Itoh F et al. The antisense approach in amyloid light chain amyloidosis: identification of monoclonal Ig and inhibition of its production by antisense oligonucleotides in in vitro and in vivo models. *J Immunol*. 2002; 169: 4039–45
126. Brumshtein B, Esswein SR, Salwinski L, Phillips ML, Ly AT, Cascio D et al. Inhibition by small-molecule ligands of formation of amyloid fibrils of an immunoglobulin light chain variable domain. *Elife*. 2015; 4: e10935
127. Ehrnhoefer DE, Bieschke J, Boeddrich A, Herbst M, Masino L, Lurz R et al. EGCG redirects amyloidogenic polypeptides into unstructured, off-pathway oligomers. *Nat Struct Mol Biol*. 2008; 15: 558–66
128. Hora M, Carballo-Pacheco M, Weber B, Morris VK, Wittkopf A, Buchner J et al. Epigallocatechin-3-gallate preferentially induces aggregation of amyloidogenic immunoglobulin light chains. *Sci Rep*. 2017; 7: 41515
129. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, Mereles D, Steen H, Ehlermann P et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101: 805–13
130. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, Buss SJ, Steen H, Altland K et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational

- study. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 6319–25
131. Kisilevsky R, Lemieux LJ, Fraser PE, Kong X, Hultin PG, Szarek WA. Arresting amyloidosis in vivo using small-molecule anionic sulphonates or sulphates: implications for Alzheimer's disease. *Nat Med.* 1995; 1: 143–8
132. Rumjon A, Coats T, Javaid MM. Review of eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012; 5: 37–43
133. Dember LM, Hawkins PN, Hazenberg BP, Gorevic PD, Merlini G, Butrimiene I et al. Eprodisate for AA Amyloidosis Trial Group. Eprodisate for the treatment of renal disease in AA amyloidosis. *N Engl J Med.* 2007; 356: 2349–60
134. Solomon A, Weiss DT, Wall JS. Immunotherapy in systemic primary (AL) amyloidosis using amyloid-reactive monoclonal antibodies. *Cancer Biother Radiopharm.* 2003; 18: 853–60
135. Gertz MA, Landau H, Comenzo RL, Seldin D, Weiss B, Zonder J et al. First-in-Human Phase I/II Study of NEOD001 in patients with light chain amyloidosis and persistent organ dysfunction. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 1097–103
136. Edwards CV, Bhutani D, Mapara M, Radhakrishnan J, Shames S, Maurer MS et al. One year follow up analysis of the phase 1a/b study of chimeric fibril-reactive monoclonal antibody 11-1F4 in patients with AL amyloidosis. *Amyloid.* 2019; 26: 115–6
137. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J.* 2006; 20: 234–9
138. Obici L, Cortese A, Lozza A, Lucchetti J, Gobbi M, Palladini G et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid.* 2012; 19 Suppl 1: 34–6
139. Wixner J, Pilebro B, Lundgren HE, Olsson M, Anan I. Effect of doxycycline and ursodeoxycholic acid on transthyretin amyloidosis. *Amyloid.* 2017; 24: 78–9
140. Merlini G, Ascari E, Amboldi N, Bellotti V, Arbustini E, Perfetti V et al. Interaction of the anthracycline 4'-iodo-4'-deoxydoxorubicin with amyloid fibrils: inhibition of amyloidogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995; 92: 2959–63
141. Giorgetti S, Greco C, Tortora P, Aprile FA. Targeting Amyloid Aggregation: An Overview of Strategies and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2018; 19: 2677
142. Merlini G. Reducing the amyloid burden through immunotherapy: a major therapeutic advance. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26: 1471–3
143. Richards DB, Cookson LM, Berges AC, Barton SV, Lane T, Ritter JM et al. Therapeutic Clearance of Amyloid by Antibodies to Serum Amyloid P Component. *N Engl J Med.* 2015; 373: 1106–14
144. Bollée G, Guery B, Joly D, Snanoudj R, Terrier B, Allouache M et al. Presentation and outcome of patients with systemic amyloidosis undergoing dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3: 375–81
145. Gertz MA, Leung N, Lacy MQ, Dispenzieri A, Zeldenrust SR, Hayman SR et al. Clinical outcome of immunoglobulin light chain amyloidosis affecting the kidney. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24: 3132–7
146. Leung N, Kumar SK, Glavey SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Buadi FK et al. The impact of dialysis on the survival of patients with immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis undergoing autologous stem cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2016; 31: 1284–9
147. Law S, Cohen O, Lachmann HJ, Rezk T, Gilbertson JA, Rowczenio D et al. Renal transplant outcomes in amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant.* 2021; 36: 355–65
148. Angel-Korman A, Stern L, Sarosiek S, Sloan JM, Doros G, Sanchorawala V et al. Long-term outcome of kidney transplantation in AL amyloidosis. *Kidney Int.* 2019; 95: 405–11
149. Heybeli C, Bentall A, Wen J, Alexander MP, Buadi FK, Cosio FG et al. A study from The Mayo Clinic evaluated long-term outcomes of kidney transplantation in patients with immunoglobulin light chain amyloidosis. *Kidney Int.* 2021; 99: 707–15
150. Sarihan I, Caliskan Y, Mirioglu S, Ozluk Y, Senates B, Seyahi N et al. Amyloid A Amyloidosis After Renal Transplantation: An Important Cause of Mortality. *Transplantation.* 2020; 104: 1703–11

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

Xavier Fulladosa

Servicio de Nefrología, Hospital Universitari de Bellvitge, Barcelona

A lo largo del texto hay referencias o enlaces, que corresponden a temas desarrollados en Nefrología al Día y que se accede desde el portal ([https:// www.nefrologiaaldia.org/es](https://www.nefrologiaaldia.org/es))

INTRODUCCIÓN

La gammapatía monoclonal o paraproteinemia es una entidad clínica caracterizada por la presencia de cantidades elevadas de inmunoglobulinas o fracciones de las mismas monoclonales en sangre (paraproteína o proteína M), sintetizadas por clonas de linfocitos B maduros o de células plasmáticas [1] [2].

Los procesos hematológicos linfó o plasmoproliferativos asociados a la producción de paraproteínas pueden ser diversos, y se resumen en la (Tabla 1). Los criterios diagnósticos de la mayoría de estas entidades se han ido actualizando y

consensuando en los últimos años [3] [4] [5], y se basan tanto en las características morfológicas e inmunofenotípicas de las clonas celulares implicadas como en el tipo y cantidad de la paraproteína sintetizada y en su repercusión a nivel de órgano diana (Tabla 2).

El tipo de paraproteína sintetizada puede ser una inmunoglobulina completa o cadenas ligeras o pesadas libres, o una combinación de ambas, tanto como estructuras enteras o como fragmentos truncados más o menos grandes de las mismas.

En condiciones normales, durante el proceso de síntesis de inmunoglobulinas se producen cade-

Tabla 1. Enfermedades hematológicas linfó y plasmoproliferativas habitualmente relacionadas con la producción de paraproteína.

Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS, siglas en inglés)
Mieloma múltiple asintomático o quiescente
Mieloma Múltiple
Leucemia de células plasmáticas
Plasmocitoma solitario (óseo o extramedular)
Linfoma linfoplasmocítico (Macroglobulinemia de Waldenström)
Leucemia linfocítica crónica / Linfoma linfocítico de célula pequeña
Linfoma no Hodgkin de célula B de bajo grado y otros síndromes linfoproliferativos de célula B.
Otras enfermedades relacionadas con la síntesis de proteína M (Síndrome de POEMS...)

Tabla 2. Criterios diagnósticos para mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström.

Mieloma múltiple (MM)			
	Componente monoclonal	Plasmocitosis clonal medular	Eventos definitorios de mieloma **
Gammapatía monoclonal de significado incierto	< 30 g/L	< 10%	No
MM quiescente	≥ 30 g/L (suero) ó ≥ 0,5 g/24h (orina)	≥ 10% i < 60%	No
Mieloma sintomático	Cualquier cantidad*	≥ 10%	Mínimo uno

Macroglobulinemia de Waldenström (MW)			
	Componente monoclonal IgM	Infiltración clonal medular	Clínica relacionada*
Gammapatía monoclonal de significado incierto IgM	< 30 g/L	< 10%	No
MW quiescente	≥ 30 g/L	≥ 10%	No
Macroglobulinemia de Waldenström	Cualquier cantidad	≥ 10%	Si

* Sin especificar cuantía o límite, ya que lo define la lesión de órgano diana.

** Eventos definitorios de mieloma [SLiM-CRAB]: plasmocitosis clonal medular ≥ 60% (Sixty), ratio de cadenas ligeras libres séricas ≥ 100 (siempre que la cadena ligera implicada sea ≥ 100 mg/dL), presencia de > 1 lesión ósea focal (≥ 5 mm) por resonancia Magnética, hiperCalcemia, insuficiencia Renal (secundaria a nefropatía por cilindros de cadenas ligeras), Anemia o lesiones osteolíticas (Bone) [Adaptado de Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. The Lancet Oncology. 2014, 15(12):e538-48]

* Anemia, síntomas constitucionales, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hiperviscosidad, otras lesiones de órgano diana. [Adaptado de Rajkumar SV et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders: Diagnosis and treatment. Mayo Clinic Proceedings. 2006, 81(5):693-703].

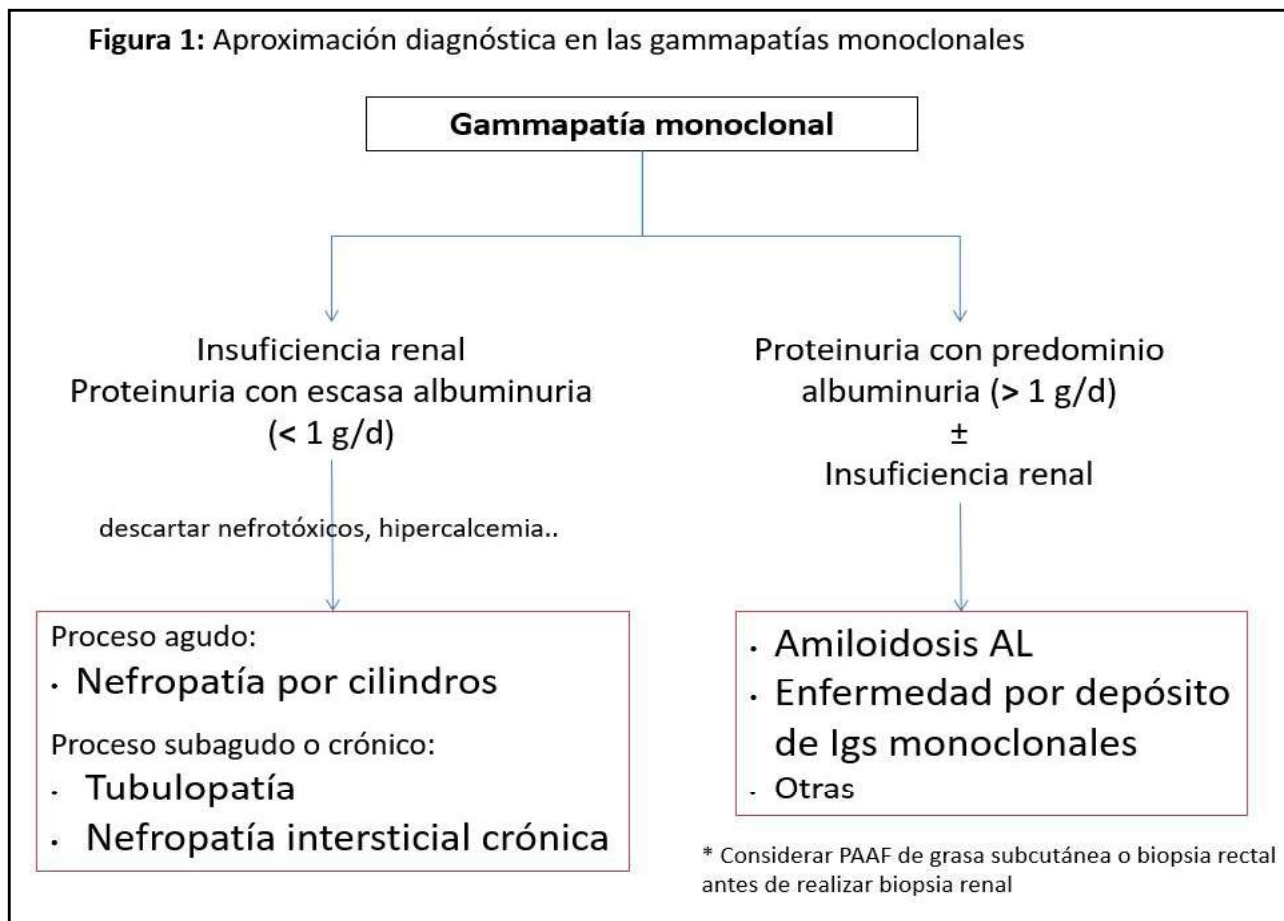
nas ligeras en exceso, las cuales se pueden detectar en suero en cantidades reducidas. Debido a su pequeño tamaño (la cadena κ, monomérica, tiene unos 22.5 kD y la cadena λ, predominantemente dimérica, unos 45 kD) son filtradas libremente en el glomérulo y reabsorbidas y metabolizadas en su totalidad a nivel del túbulo contorneado proximal. Esta relación directa entre el riñón y las cadenas ligeras explica que éste sea uno de los órganos con mayor frecuencia afectado en las gammopatías monoclonales, sobretodo cuando la

paraproteína está compuesta predominantemente por cadenas ligeras.

La demostración de daño renal directamente relacionado con la paraproteína tiene una gran trascendencia clínica, terapéutica y pronóstica en las gammopatías monoclonales, por lo que durante el estudio y seguimiento de las mismas debe monitorizarse de forma sistemática la función renal y la proteinuria (añadiendo albuminuria y sedimento urinario en caso de alteración de los anteriores). La sospecha de nefropatía debe abor-

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

Figura 1: Aproximación diagnóstica en las gammopatías monoclonales



darse desde un punto de vista multidisciplinar, con estrecha colaboración entre el nefrólogo y el hematólogo.

El daño renal causado por la paraproteína puede presentarse de múltiples formas: como fracaso renal agudo, insuficiencia renal crónica, disfunción tubular, o proteinuria ya sea asintomática o como síndrome nefrótico o nefrítico. La forma de presentación dependerá del substrato patológico desarrollado, el cual a su vez estará condicionado por el tipo y cantidad de paraproteína sintetizada. A menudo las manifestaciones clínicas no permiten establecer un diagnóstico específico de la lesión renal subyacente, por lo que es necesaria en la mayoría de los casos la biopsia renal. Este procedimiento, bajo control ecográfico, se ha demostrado seguro en este tipo de pacientes [6]. La (Figura 1) puede ayudar a una primera aproximación diagnóstica en función de la presentación clínica. No debemos olvidar que, aunque no sea la norma, pueden coexistir diferentes patrones patológicos en un mismo paciente con paraproteinemia.

Debemos tener en cuenta que la nefropatía asociada a las gammopatías monoclonales puede ser

la primera manifestación de las mismas, y que no es extraño que se llegue al diagnóstico del trastorno hematológico a partir de los hallazgos obtenidos en el estudio de la nefropatía.

MÉTODOS BÁSICOS DE ESTUDIO DE UNA PARAPROTEÍNA:

Ante la sospecha de una gammopatía monoclonal se debe confirmar y caracterizar la paraproteína, e identificar la clona celular productora.

La principal prueba para documentar la paraproteína es el proteinograma o electroforesis en suero. Ante la detección de una banda monoclonal la inmunofijación permitirá caracterizar su composición. En caso de sospecha de la presencia de una paraproteína en orina la inmunofijación en orina aporta mayor rendimiento sin tener que realizar previamente un proteinograma urinario. Sin embargo, para la detección de cadenas ligeras la electroforesis y la inmunofijación son poco sensibles (el límite de sensibilidad de la inmunofijación ronda los 100-150 mg/L) y no proporcionan resultados cuantitativos. En la actualidad se dis-

pone de métodos de inmunoensayo (inmunonefelometría) que permiten detectar y cuantificar incluso cantidades pequeñas de cadenas ligeras libres κ y λ de forma independiente (nivel de sensibilidad hasta 2-4 mg/L), permitiendo calcular así la ratio entre ambas (κ/λ) [7] [8]. Estos estudios tienen una especial utilidad para detectar y cuantificar las cadenas ligeras libres monoclonales en suero en casos en los cuales existe una alta sospecha de un proceso linfó o plasmoproliferativo sin alteraciones en la electroforesis ni en la inmunofijación, como puede pasar en casos oligosecretores de mieloma múltiple, de amiloidosis sistémica AL o de enfermedad por depósito de cadenas ligeras [9] [10].

Tras la detección de la paraproteína en suero u orina es necesaria la identificación de la clona celular responsable de la misma mediante la realización de un aspirado de médula ósea o biopsia ósea. En caso de normalidad de la misma deberá extenderse el estudio para descartar plasmocitoma o linfoma mediante una TAC toracoabdominal o un PET-TAC 18-FDG, y obtención de muestra para estudio histológico de la adenopatía o zona patológica siempre que sea posible.

MECANISMOS DE DAÑO RENAL Y TIPOS DE NEFROPATÍA EN LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES.

El tipo de repercusión sistémica en las gammapatías monoclonales, y concretamente en el riñón los mecanismos de daño y compartimento afectado, dependerá de la cantidad de paraproteína sintetizada así como también, en gran parte, del tipo de inmunoglobulina y de su estructura y características morfológicas y fisicoquímicas [11] [12]. Por ejemplo, a nivel renal las cadenas ligeras κ están implicadas de forma predominante en el desarrollo de tubulopatía proximal (concretamente el subgrupo $V\kappa1$) [13] y de enfermedad por depósitos de cadenas ligeras (principalmente el subgrupo $V\kappa4$) [14], mientras que en los casos de amiloidosis AL predomina la participación de las cadenas ligeras λ (subgrupo $V\lambda6$) [15].

Los mecanismos de daño renal son diver-

sos, y determinan la expresión clinicopatológica de cada una de las nefropatías específicas [2] [16] [17] (**Tabla 3**).

Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras. Riñón de mieloma

Se produce por la precipitación de las cadenas ligeras a nivel intratubular. Las cadenas ligeras sobreproducidas, filtradas en el glomérulo, sobrepasan la capacidad de reabsorción y metabolismo de las células tubulares proximales llegando en grandes cantidades a nivel del asa ascendente de Henle y túbulo distal donde, en determinadas circunstancias y tras unirse a la proteína de Tamm-Horsfall, precipitan en forma de cilindros. Estos cilindros dificultan el flujo tubular y generan una reacción inflamatoria local y del área intersticial circundante [18]. El resultado es el desarrollo de insuficiencia renal de evolución variable con diuresis conservada, pero que puede ser severa y de rápida instauración, incluso oligoanúrica. El fracaso renal a menudo se desencadena por factores precipitantes como situaciones de depleción de volumen de cualquier causa, hipercalcemia, la toma de diuréticos o de antiinflamatorios no esteroideos, o la realización de exploraciones con contrastes iodados endovenosos.

Esta entidad se asocia principalmente al mieloma múltiple (clásicamente se la ha denominado “riñón de mieloma”), aunque puede presentarse en otras enfermedades linfoproliferativas con alta masa tumoral y siempre que se sinteticen grandes cantidades de cadenas ligeras. La insuficiencia renal se suele acompañar de la clínica de la enfermedad hematológica subyacente, si bien no es raro que la manifestación renal sea la primera en generar la consulta. Es por ello que ante todo fracaso renal agudo o subagudo acompañado de anemia con un sedimento normal y proteinuria importante sin o escasa albuminuria debe estudiarse la existencia de una paraproteína, tanto en sangre como en orina. La cuantificación de cadenas ligeras libres en suero puede ser de gran ayuda. La probabilidad de nefropatía por cilindros de cadenas ligeras es muy alta ante un fracaso renal agudo con una concentración elevada de cadenas ligeras libres en suero (mayor o igual a 500 mg/L) [19] [20] [21]. El diagnóstico definitivo se obtiene con la realización de una biopsia renal, siempre que la situación clínica del paciente lo

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

Tabla 3: MECANISMOS DE DAÑO RENAL Y TIPOS DE NEFROPATÍA EN LAS GAMMAPATÍAS MONOCLONALES

Mecanismo de daño renal	Nefropatía relacionada
Mecanismo directo con depósito de la paraproteína	
Precipitación y formación de cilindros proteicos en la luz del túbulo distal	Nefropatía por cilindros de cadenas ligeras
...con depósitos organizados fibrilares	
Depósito de la paraproteína en forma de fibrillas (7-12 nm) en mesangio, membrana basal, intersticio y/o vasos	Amiloidosis AL * &
Depósito de la paraproteína en forma de fibrillas (15-25 nm) en mesangio y membrana basal glomerular	Glomerulopatía fibrilar monoclonal *
...con depósitos organizados microtubulares	
Depósito de la paraproteína en forma de microtubulos (17-52 nm) en membranas basales y mesangio	Glomerulopatía inmunotóxica *
Relacionada a depósito de crioglobulina tipo I o tipo II	Glomerulonefritis crioglobulinémica * &
...con depósitos organizados tipo inclusiones microcristalinas	
Lesión directa de las cadenas ligeras sobre el epitelio tubular proximal	Tubulopatía proximal por cadenas ligeras (Síndrome de Fanconi) *
Depósitos de cristales de cadenas ligeras en histiocitos y epitelio tubular proximal	Histiocitosis por depósito de cristales * &
Depósito en forma de pseudotrombos arteriolares i en capilares glomerulares	Glomerulonefritis cristaloglobulinémica (anocrystaloglobulinémica) * &
...con depósitos no organizados	
Depósito de cadenas ligeras (y/o pesadas) en las membranas basales glomerulares y tubulares	Nefropatía por depósito de inmunoglobulinas monoclonales * &
Depósitos granulares glomerulares mesangiales y subepiteliales de inmunoglobulinas monoclonales intactas	Glomerulonefritis membranoproliferativa con depósito de inmunoglobulinas monoclonales *
Mecanismo indirecto sin depósito de la paraproteína	
Trastorno adquirido de la regulación de la vía alterna del complemento por un efecto directo de la inmunoglobulina monoclonal que actuaría como C3 <i>regulator factor</i> o un anticuerpo anti-factor H	Glomerulopatía C3 *
La inmunoglobulina monoclonal actuaría como autoanticuerpo contra proteínas reguladoras del complemento (?)	Microangiopatía trombótica * &
Otros	
Daño glomerular y capilar por hiperviscosidad, en la macroglobulinemia de Waldenström y algunos mielomas IgA o IgG	Nefropatía por hiperviscosidad &
Daño tubulointersticial crónico por lesión tubular de la cadena ligera	Nefropatía tubulointersticial crónica *
Por depósito de IgA monoclonal, en mieloma IgA	Nefropatía IgA * [v Síndrome de Schönlein-Henoch * &]
Infiltración intersticial por células plasmáticas	Nefropatía intersticial por infiltración de células plasmáticas

* Lesiones o nefropatías que pueden asociarse a una **Gammapatía monoclonal de significado renal**. & Enfermedades con potencial afectación multigénica/sistémica

permita, no solo para establecer el diagnóstico de certeza sino también como elemento pronóstico en función del daño crónico ya instaurado. El número y extensión de los cilindros tubulares y el daño crónico tubulointersticial se han correlacionado de forma inversa con la recuperación de la función renal [22].

Histológicamente se caracteriza por un daño tubular difuso, tanto a nivel del túbulo proximal como distal, con la presencia característica en

los túbulos distales de cilindros intratubulares de tinción eosinofílica, irregulares, angulados y con líneas de fractura, a menudo generando a su alrededor una reacción inflamatoria tipo cuerpo extraño con monocitos y células gigantes multinucleadas. En el intersticio aparece un grado variable de infiltrado linfocitario, mientras que los glomerulos y los vasos no están afectados. Los cilindros intratubulares suelen ser positivos en la inmunofluorescencia para la cadena ligera mono-

clonal κ o λ implicada.

El tratamiento se fundamenta, tras la corrección del factor desencadenante si lo hubiera, en la reducción de la carga de paraproteína, mediante el bloqueo de la síntesis con tratamiento quimioterápico. Como tratamiento adyuvante se puede valorar la utilización de técnicas de eliminación de cadenas ligeras libres circulantes con diversos métodos de depuración extrarenal [23] [24]. La rapidez en la actuación es un factor determinante, ya que la demora en el diagnóstico y en la instauración de tratamiento se relaciona con un peor pronóstico renal [25].

El tratamiento quimioterápico de primera línea se basa en pautas de alta eficacia y rapidez de acción con dosis altas de dexametasona y bortezomib, habitualmente en forma de triple terapia asociado a fármacos no nefrotóxicos y que puedan administrarse de forma segura en situación de insuficiencia renal (talidomida o ciclofosfamida principalmente) [21] [26]. Sin embargo un reciente estudio randomizado cuestiona la utilidad de añadir un tercer fármaco (ciclofosfamida) en pacientes sin requerimiento de diálisis, no pudiendo demostrar una mayor eficacia en términos de recuperación de la función renal y en cambio con un mayor riesgo de efectos secundarios, principalmente infecciosos, en estos pacientes habitualmente frágiles [27].

El bortezomib, un inhibidor del proteasoma, ha demostrado en diversos estudios ser eficaz en controlar la actividad del mieloma y mejorar la función renal [28] [29] [30] [31]. Además de su efecto quimioterápico sobre las células plasmáticas, se postula que pueda tener un efecto de bloqueo sobre el efecto proinflamatorio y profibrótico que generan las cadenas ligeras a nivel tubular [32]. Actúa de forma rápida, y su farmacocinética no se ve afectada en caso de insuficiencia renal. En los pacientes con requerimiento de tratamiento renal sustitutivo su administración es segura, aunque al ser una molécula de pequeño tamaño se recomienda su administración tras la sesión de hemodiálisis [33].

Los fármacos inmunomoduladores talidomina y lenalidomida también se consideran fármacos eficaces en el tratamiento del mieloma múltiple con afectación renal, ya sea asociados a bortezomib y dosis altas de dexametasona, o como alternativa cuando el bortezomib no se pueda administrar. La lenalidomida, sin embargo, ve li-

mitado su uso en esta situación debido a su eliminación renal, requiriendo ajuste de dosis [34]. La pomalidomida, un inmunomodulador de tercera generación, no tiene excreción renal significativa por lo que se postula como una droga potencialmente utilizable en esta indicación.

Actualmente existen nuevos fármacos cuya farmacocinética no se ve alterada de forma significativa en insuficiencia renal, como los nuevos inhibidores del proteasoma, carfilzomib e ixazomib, que han emergido como alternativas a bortezomib, panobinostat o anticuerpos monoclonales como daratumumab (anti-CD38) o elotuzumab (anti-SLAMF7). Sin embargo, hoy por hoy aún la experiencia es muy limitada en este tipo de pacientes.

En los casos que se haya alcanzado al menos una remisión parcial con el tratamiento de inducción, y que por edad y situación clínica sea factible, debe plantearse la posibilidad de trasplante de progenitores hematopoyéticos.

La eliminación de las cadenas ligeras mediante técnicas de depuración extrarenal se ha considerado una opción terapéutica desde hace tiempo, con una sólida base teórica, siempre asociada a la quimioterapia. La plasmaféresis ha sido la técnica clásicamente utilizada, estando actualmente en discusión su efectividad tras los diversos estudios realizados con resultados discordantes [35] [36] [37], manteniendo su indicación dentro de la categoría II según la Sociedad Americana de Aféresis, con un grado de evidencia 2B, y principalmente en los casos de estados de hiperviscosidad en mieloma múltiple y macroglobulinemia de Waldenström, dentro de la categoría I con un grado de evidencia 1B [38]. Se consideraba que podría quedar definitivamente desplazada por la aparición en la última década de las nuevas membranas de diálisis “high cut-off” con un tamaño de poro lo suficientemente grande (aproximadamente 50 kd) como para permitir el aclaramiento de las cadenas ligeras [39] [40], con unos estudios iniciales prometedores [41]. Dos estudios controlados europeos recientes utilizando membranas de diálisis “high cut-off” en pacientes con fracaso renal agudo por nefropatía por cilindros de cadenas ligeras (confirmada con biopsia renal) con requerimiento de diálisis y bajo tratamiento concomitante con quimioterapia basada en bortezomib, han aportado sin embargo, resultados poco concluyentes y que no permiten

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

afianzar esta terapia de forma sólida y definitiva. El estudio MYRE [42] comparó pautas de tratamiento sustitutivo renal intensiva (sesiones de 5 horas, durante 8 días consecutivos), un grupo con un filtro high cut-off (Theralite®, 2.1 m², Gambro) otro grupo con un filtro de alto flujo convencional. No se consiguió el objetivo primario de recuperación de función renal a los 3 meses, sin diferencias entre los dos grupos, aunque sí se obtuvo una diferencia significativa en el grupo con el filtro de high cut-off en cuanto a recuperación de función renal a más largo plazo, a los 6 (56.5 vs 35.4%) y 12 meses (60.9 vs 37.5%), sin diferencias de mortalidad a los 12 meses de seguimiento. El estudio EuLITE [43] comparó pautas con sesiones de hemodiálisis más largas, de 8 horas, durante 8 días consecutivos seguidas de sesiones a días alternos, un grupo con dos filtros high cut-off en serie (HCO 1100®, 1.1 m², Baxter-Gambro) y otro grupo con un filtro de alto flujo convencional. No se consiguió el objetivo primario de recuperación de función renal a los 3 meses, sin diferencias entre los dos grupos, ni tampoco a más largo plazo, y en cambio se observó una mayor incidencia de infecciones pulmonares a los 3 meses y una menor supervivencia global a los 2 años de seguimiento en los pacientes tratados con el filtro de high cut-off. Estos resultados permiten confirmar que las terapias de reemplazo renal con membranas “high cut-off” mejoran la depuración de cadenas ligeras patogénicas en los pacientes con insuficiencia renal aguda por nefropatía por cilindros, y aunque según el estudio MYRE parece que puedan favorecer la recuperación de la función renal más allá de los 3 meses de seguimiento, no han demostrado que mejoren la supervivencia del paciente a largo plazo, con potencial mayor riesgo de infecciones. La utilización de otras membranas, como el polimetilmetaacrilato (PMMA) [44], o de otras técnicas de depuración extrarenal, como la hemodiafiltración con regeneración de ultrafiltrado [45] [46], ambas con un efecto adsorptivo relevante sobre las cadenas ligeras libres en suero, han mostrado eficacia variable en términos de reducción de la carga de cadenas ligeras en sangre en pacientes con requerimiento concomitante de tratamiento sustitutivo renal, sin pérdida significativa de albúmina, aunque carecen de estudios randomizados que sustenten su utilización en términos de recuperación de función renal o de supervivencia

del paciente.

Sea como sea lo que está claro es que el tratamiento debe ser precoz ya que la probabilidad de recuperación de la función renal depende, además del grado de daño crónico ya instaurado en el riñón, de la cantidad y rapidez en conseguir la reducción de la concentración plasmática de cadenas ligeras [47].

Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (cadenas ligeras, cadenas pesadas o cadenas ligeras y pesadas).

Se caracteriza por el depósito a nivel de las membranas basales de diversos tejidos de inmunoglobulinas monoclonales, tanto enteras como subunidades de las mismas, habitualmente cadenas ligeras (enfermedad por depósito de cadenas ligeras) aunque también pesadas (enfermedad por depósito de cadenas pesadas) o una combinación de ligeras y pesadas.

Suele aparecer en casos de mieloma múltiple, aunque también en casos aparentemente más indolentes como la gammopatía monoclonal de significado incierto [48]. La cadena ligera principalmente implicada suele ser la κ [14].

Debe considerarse una enfermedad sistémica ya que los depósitos de cadena ligera pueden detectarse además de en el riñón, donde aparecen prácticamente siempre, en órganos como el hígado, el corazón, el bazo... dando una clínica muy variable, desde asintomático hasta disfunciones severas de los órganos afectados [48]. A nivel renal se manifiesta clínicamente como proteinuria, habitualmente de rango nefrótico, e insuficiencia renal en grado variable, con microhematuria aproximadamente en 2/3 de los pacientes. En los casos de enfermedad por depósito de cadenas pesadas la hipocomplementemia es frecuente.

Por la presentación clínica el diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con la amiloidosis AL.

Para el diagnóstico es imprescindible la biopsia renal donde se observa el característico patrón de glomerulopatía esclerosante nodular y engrosamiento de la membrana basal tubular, rojo congo negativo, con una inmunofluorescencia positiva lineal en membranas basales glomerulares y principalmente tubulares (dato imprescindible para

el diagnóstico) para una cadena ligera monotípica, o una cadena pesada o una cadena pesada y una ligera específicas. A nivel ultraestructural se observan depósitos electrondensos granulares puntiformes en la membrana basal tubular y a lo largo de la membrana basal glomerular, y depósitos finamente granulares “no fibrilares” en el mesangio [49].

Las lesiones esclerosantes renales se deben a la capacidad del depósito de cadena ligera de estimular la síntesis de matriz extracelular por parte de la células adyacentes, principalmente las mesangiales [50].

Las lesiones pueden ser reversibles [51] siempre que se consiga reducir la inmunoglobulina monoclonal. Por ello en los pacientes que su situación clínica lo permita debe intentarse el tratamiento quimioterápico, con pautas basadas en bortezomib [52], o plantear el trasplante de precursores hematopoyéticos siempre en estrecha colaboración con el hematólogo [53] [54].

Amiloidosis AL

Es una enfermedad sistémica de depósito extracelular en diversos órganos de material fibrilar compuesto por cadenas ligeras. La cadena ligera mayoritariamente implicada es la λ , en concreto del subgrupo $V\lambda 6$ [15], dato que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial con la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, donde predomina la κ .

La amiloidosis AL (antiguamente llamada amiloidosis primaria) puede aparecer en el seno de una gammopatía monoclonal ya conocida, mieloma múltiple sintomático o quiescente o gammopatía monoclonal de significado incierto, aunque es frecuente que sea la primera manifestación, detectando la presencia de banda monoclonal en sangre u orina posteriormente en su estudio. Aproximadamente en un 10% de casos no se detecta banda monoclonal en sangre u orina mediante electroforesis o inmunofijación. En estos casos es útil la determinación de cadenas ligeras libres en suero, con mayor sensibilidad para detectar pequeñas elevaciones monoclonales no detectables por otros métodos [55].

Las manifestaciones clínicas son muy parecidas a las de la enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales, con diversas potenciales manifestaciones sistémicas (miocardiopatía, polineuropatía..), siendo principalmente la afec-

tación cardíaca la que determina el pronóstico. A nivel renal la proteinuria de origen glomerular es la principal manifestación, pudiendo llegar a desarrollar síndrome nefrótico florido, e insuficiencia renal de grado variable. Característicamente los riñones presentan un tamaño aumentado en las pruebas de imagen.

Ante la sospecha de esta entidad, y debido a un potencial mayor riesgo de sangrado ante pruebas cruentas como una biopsia renal, se aconseja el estudio de muestras histológicas de fácil acceso, como la punción-aspiración con aguja fina o biopsia de grasa subcutánea, la biopsia de glándulas salivares o la biopsia de mucosa rectal, en búsqueda del material de depósito rojo congo positivo. Este aspecto hoy en día está en discusión, con series que no encuentran mayor riesgo de sangrado en estos pacientes al realizar una biopsia renal bajo control ecográfico si no presentan alteraciones importantes de la hemostasia [56].

En el estudio anatomopatológico renal destacan los depósitos glomerulares mesangiales y en membranas basales de un material amorfo, acelular y eosinófilo, que no tiñe con la tinción de PAS y sí en cambio presenta la característica tinción rojo congo positiva con birrefringencia verde manzana a la luz polarizada. Los depósitos pueden también estar presentes en los vasos y en los túbulos e intersticio, e incluso en ocasiones predominando en estos compartimentos. La inmunofluorescencia es importante para poder discernir el tipo de amiloide, siendo aquí los depósitos positivos para la cadena ligera monoclonal implicada, habitualmente λ . En el estudio ultraestructural los depósitos están compuestos de fibrillas pequeñas, de 8-12 nm de diámetro de distribución desordenada.

Ante el diagnóstico de amiloidosis AL siempre debe realizarse estudio de gammopatía monoclonal si no es conocida previamente, buscando la paraproteína en sangre y orina, utilizando entre otros la cuantificación de cadenas ligeras libres en suero.

El tratamiento de la amiloidosis AL debe focalizarse en erradicar la discrasia de células plasmáticas subyacente. Solamente bloqueando la síntesis de la paraproteína con una respuesta hematológica completa y sostenida en el tiempo se puede prever una mejoría de la afectación y disfunción de los diferentes órganos afectados. El tratamiento quimioterápico debe plantearse en estrecha re-

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

lación multidisciplinar con el hematólogo. En los pacientes jóvenes (< 65 años) con un estado general conservado y sin contraindicaciones para el mismo debe plantearse la posibilidad de trasplante de precursores hematopoyéticos tras un tratamiento quimioterápico intenso. En los pacientes no candidatos a trasplante se han ensayado diversas pautas de quimioterapia con altas dosis de dexametasona junto a melfalan o ciclofosfamida i/o bortezomib. Actualmente las pautas con bortezomib junto a ciclofosfamida y dexametasona se consideran las de primera opción, principalmente en pacientes con insuficiencia renal [57]. Pautas con inmunomoduladores (lenalidomida y pomalidomida) o daratumumab se reservan para los casos refractarios o recidivantes [58].

Tubulopatía proximal (Síndrome de Fanconi) por cadenas ligeras.

Se caracteriza por daño tubular proximal con depósitos de cristales intracelulares de cadenas ligeras. Las cadenas ligeras son predominantemente de tipo κ , aunque también hay casos descritos con cadenas ligeras λ . Su específica patogenicidad viene determinada por la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera y las características fisicoquímicas resultantes que le confieren una particular resistencia a las proteasas de los lisosomas de las células tubulares proximales [13]. Las células tubulares proximales, en su intento de reabsorber y metabolizar las cadenas ligeras filtradas son incapaces de degradarlas correctamente y en consecuencia se acumulan, cristalizan y precipitan en el citoplasma provocando su daño y disfunción.

Es una complicación poco frecuente, presentándose la mayor parte de los casos en pacientes con mieloma múltiple, a menudo en los de poca expresión clínica (asintomático o quiescente), aunque también pueden aparecer en casos de gammapatía monoclonal de significado incierto o de otros procesos linfoproliferativos con paraproteinemia.

La clínica suele ser inicialmente poco expresiva, y no es raro que se diagnostique de forma tardía tras años de evolución en un estudio de disfunción renal, o de astenia o dolores óseos, relacionados más con las alteraciones metabólicas que provoca que con la enfermedad hematológica de base. Su cortejo biológico es el propio

del síndrome de Fanconi adquirido, no siempre completo, con hiperaminoacidúria, glucosuria normoglicémica, hiperfosfaturia con hipofosfatemia, hiperuricosuria con hipofosfatemia, hipokaliemia, acidosis metabólica tubular tipo II y disfunción renal en grado variable, habitualmente leve o moderada. La hipofosfatemia mantenida a lo largo del tiempo provoca que muchos de estos pacientes desarrollen osteomalacia, manifestando síntomas propios de la misma como dolores óseos difusos y fracturas recurrentes, siendo en ocasiones la primera manifestación de la enfermedad y que lleva al diagnóstico de la enfermedad plasmocitoma o linfoproliferativa tras el estudio de la misma.

A nivel histológico en la microscopía óptica a menudo aparecen lesiones inespecíficas de daño tubular, siendo necesario para el diagnóstico el estudio ultraestructural para observar los cristales intracelulares romboidales o trapezoidales de cadenas ligeras en las células tubulares proximales [59].

El tratamiento y manejo de esta entidad es controvertido. Depende en gran manera de la entidad de la enfermedad hematológica de base y de la repercusión clínica del trastorno metabólico provocado. Sin duda la solución definitiva para controlar el daño tubular continuo es controlar la síntesis de paraproteína y evitar su llegada en grandes cantidades al túbulo proximal. Reduciendo la carga de cadena ligera que llega al túbulo proximal este puede regenerarse y mejorar el síndrome de Fanconi. En casos leves, sin insuficiencia renal y sin manifestaciones clínicas importantes secundarias a los trastornos metabólicos y óseos, se considera que su evolución suele ser indolente, y que no justifica un tratamiento quimioterápico [60]. En aquellos casos en que el trastorno plasmoproliferativo no cumple criterios de tratamiento, el desarrollo de insuficiencia renal o clínica derivada de las alteraciones metabólicas, como osteomalacia sintomática, deben considerarse “lesión de órgano diana” y por lo tanto deberían ser criterios de tratamiento quimioterápico, siempre sopesando en cada paciente el riesgo-beneficio del mismo [61].

Las alteraciones metabólicas que aparecen se tratan con suplementación de bicarbonato, potasio y fósforo según requerimientos, y si la osteomalacia está instaurada puede ser de utilidad la adición de vitamina D. Debe tenerse en cuenta

que, a pesar de un tratamiento eficaz sobre la enfermedad hematológica, la recuperación de los trastornos metabólicos suele ser muy lenta.

GAMMAPATIA MONOCLONAL DE SIGNIFICADO RENAL

Desde el punto de vista estrictamente hematológico, solamente tienen indicación de tratamiento aquellos procesos linfoproliferativos con criterios de malignidad (mieloma múltiple sintomático, macroglobulinemia de Waldenström o leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de célula pequeña). Aunque estas enfermedades son las que habitualmente se relacionan a cargas mayores de paraproteínas y a mayor riesgo de lesión renal, la nefropatía relacionada a paraproteína puede aparecer también en aquellos casos de procesos hematológicamente benignos o asintomáticos.

Para poder identificar y englobar estos casos se acuñó el término “gammapatía monoclonal de significado renal” [62]. Se define como aquellos procesos linfoproliferativos monoclonales de célula B o plasmoproliferativos de bajo grado o indolentes, que no requieren de entrada tratamiento desde el punto de vista hematológico, pero que son responsables de lesión renal a través de la síntesis de paraproteína. Dentro de estas entidades se incluyen la gammapatía monoclonal de significado incierto (no-IgM, IgM o de cadena ligera), mieloma quiescente o smouldering, macroglobulinemia de Waldenström indolente o smouldering, linfocitosis B monoclonal y linfomas de bajo grado.

El espectro de nefropatías englobadas dentro de este concepto es amplio y se pueden clasificar según el tipo y características del depósito o del mecanismo patogénico de la paraproteína [63] [64] (Tabla 3). La mayoría de las nefropatías descritas anteriormente pueden presentarse como una gammapatía monoclonal de significado renal, excepto la nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, que forma parte de los eventos definitorios de mieloma múltiple sintomático, igual como pasa con las lesiones por hiperviscosidad, que definen lesión de órgano diana en la macroglobulinemia de Waldenström.

Estos procesos requieren ser abordados desde el punto de vista terapéutico con un tratamiento dirigido a controlar la clona celular y la produc-

ción de la paraproteína para evitar una progresiva evolución de la nefropatía a enfermedad renal terminal [61].

BIBLIOGRAFIA

1. Glavey S V., Leung N. Monoclonal gammopathy: The good, the bad and the ugly. Vol. 30, Blood Reviews. 2016. p. 223–231.
2. Sethi S, Rajkumar SV, D’Agati VD. The Complexity and Heterogeneity of Monoclonal Immunoglobulin–Associated Renal Diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2018 Jul;29(7):1810–1823. Available from: <http://www.jasn.org/lookup/doi/10.1681/ASN.2017121319>
3. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, Blade J, Merlini G, Mateos MV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e538–548.
4. Berenson JR, Anderson KC, Audell RA, Boccia R V., Coleman M, Dimopoulos MA, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance: a consensus statement. *Br J Haematol.* 2010 May;150(1):28–38. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2141.2010.08207.x>
5. Kyle RA, Durie BGM, Rajkumar S V, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia.* 2010 Jun;24(6):1121–1127. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20410922>
6. Fish R, Pinney J, Jain P, Addison C, Jones C, Jayawardene S, et al. The incidence of major hemorrhagic complications after renal biopsies in patients with monoclonal gammopathies. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Nov;5(11):1977–1980.
7. Jenner E. Serum free light chains in clinical laboratory diagnostics. *Clin Chim Acta.* 2013 Aug 30;434(13):10.
8. Katzmann JA, Kyle RA, Benson J, Larson DR, Snyder MR, Lust JA, et al. Screening panels for detection of monoclonal gammopathies. *Clin Chem.* 2009 Aug;55(8):1517–1522.
9. Bird J, Behrens J, Westin J, Turesson I, Drayson M, Beetham R, et al. UK Myeloma

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

- Forum (UKMF) and Nordic Myeloma Study Group (NMSG): guidelines for the investigation of newly detected M-proteins and the management of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS). *Br J Haematol*. 2009 Oct;147(1):22–42.
10. Dispenzieri A, Kyle R, Merlini G, Miguel JS, Ludwig H, Hajek R, et al. International Myeloma Working Group guidelines for serum-free light chain analysis in multiple myeloma and related disorders. *Leukemia*. 2009 Feb;23(2):215–224.
11. Solomon A, Weiss DT, Kattine AA. Nephrotoxic potential of Bence Jones proteins. *N Engl J Med*. 1991 Jun 27;324(26):1845–1851. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1904132>
12. Ronco PM, Aucouturier P. The molecular bases of plasma cell dyscrasia-related renal diseases. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14 Suppl 1:4–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10048436>
13. Messiaen T, Deret S, Mougenot B, Bridoux F, Dequiedt P, Dion JJ, et al. Adult Fanconi syndrome secondary to light chain gammopathy. Clinicopathologic heterogeneity and unusual features in 11 patients. *Med (Baltimore)*. 2000 May;79(3):135–154.
14. Denoroy L, Deret S, Aucouturier P. Overrepresentation of the V kappa IV subgroup in light chain deposition disease. *Immunol Lett*. 1994 Sep;42(1–2):63–66.
15. Ozaki S, Abe M, Wolfenbarger D, Weiss DT, Solomon A. Preferential expression of human lambda-light-chain variable-region subgroups in multiple myeloma, AL amyloidosis, and Waldenström's macroglobulinemia. *Clin Immunol Immunopathol*. 1994 May;71(2):183–189.
16. Markowitz GS. Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol*. 2004 Jan;11(1):49–63.
17. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15:45–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510265/>
18. Basnayake K, Stringer SJ, Hutchison CA, Cockwell P. The biology of immunoglobulin free light chains and kidney injury. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1289–1301.
19. Yadav P, Leung N, Sanders PW, Cockwell P. The use of immunoglobulin light chain assays in the diagnosis of paraprotein-related kidney disease. *Kidney Int*. 2015;87(4):692–697.
20. Yadav P, Sathick IJ, Leung N, Brown EE, Cook M, Sanders PW, et al. Serum free light chain level at diagnosis in myeloma cast nephropathy—a multicentre study. *Blood Cancer J*. 2020 Mar 1;10(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127527/>
21. Dimopoulos MA, Sonneveld P, Leung N, Merlini G, Ludwig H, Kastiris E, et al. International Myeloma working group recommendations for the diagnosis and management of Myeloma-Related Renal Impairment. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1544–1557.
22. Royal V, Leung N, Troyanov S, Nasr SH, Écotière L, LeBlanc R, et al. Clinicopathologic predictors of renal outcomes in light chain cast nephropathy: A multicenter retrospective study. *Blood*. 2020 May 21;135(21):1833–1846. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32160635/>
23. Hutchison CA, Blade J, Cockwell P, Cook M, Drayson M, Femand JP, et al. Novel approaches for reducing free light chains in patients with myeloma kidney. *Nat Rev Nephrol*. 2012 Feb 21;8(4):234–243. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrneph.2012.14>
24. Gavriatopoulou M, Terpos E, Kastiris E, Dimopoulos MA. Current treatments for renal failure due to multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Nov;17(16):2165–2177.
25. Bridoux F, Leung N, Belmouaz M, Royal V, Ronco P, Nasr SH, et al. Management of acute kidney injury in symptomatic multiple myeloma. *Kidney Int*. 2021 Jan [cited 2021 Mar 3];99(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33440212/>
26. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, Atanackovic D, Biermann JS, Castillo J, et al. NCCN Guidelines Insights: Multiple Myeloma, Version 3.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jan 1;16(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29295877>
27. Bridoux F, Arnulf B, Karlin L, Blin N, Rabot N, Macro M, et al. Randomized trial comparing double versus triple bortezomib-based regimen in patients with multiple myeloma and acute kidney injury due to cast nephropathy. *J*

- Clin Oncol. 2020 Aug 10;38(23):2647–2657. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32574117/>
28. Blade J, Sonneveld P, San Miguel JF, Sutherland HJ, Hajek R, Nagler A, et al. Pegylated liposomal doxorubicin plus bortezomib in relapsed or refractory multiple myeloma: efficacy and safety in patients with renal function impairment. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2008 Dec;8(6):352–355.
29. Dimopoulos MA, Roussou M, Gavriatopoulou M, Zagouri F, Migkou M, Matsouka C, et al. Reversibility of renal impairment in patients with multiple myeloma treated with bortezomib-based regimens: identification of predictive factors. *Clin Lymphoma Myeloma*. 2009 Aug;9(4):302–306.
30. Ludwig H, Adam Z, Hajek R, Greil R, Tothova E, Keil F, et al. Light chain-induced acute renal failure can be reversed by bortezomib-doxorubicin-dexamethasone in multiple myeloma: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4635–4641.
31. Ludwig H, Drach J, Graf H, Lang A, Meran JG. Reversal of acute renal failure by bortezomib-based chemotherapy in patients with multiple myeloma. *Haematologica*. 2007 Oct;92(10):1411–1414.
32. Ying W-Z, Wang P-X, Aaron KJ, Basnayake K, Sanders PW. Immunoglobulin light chains activate nuclear factor-kappaB in renal epithelial cells through a Src-dependent mechanism. *Blood*. 2011 Jan 27;117(4):1301–1307. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21098396>
33. San Miguel J, Blade J, Boccadoro M, Cavenagh J, Glasmacher A, Jagannath S, et al. A practical update on the use of bortezomib in the management of multiple myeloma. *Oncologist*. 2006 Jan;11(1):51–61.
34. Chanan-Khan AA, San Miguel JF, Jagannath S, Ludwig H, Dimopoulos MA. Novel therapeutic agents for the management of patients with multiple myeloma and renal impairment. *Clin Cancer Res*. 2012 Apr 15;18(8):2145–2163.
35. Clark WF, Stewart AK, Rock GA, Sternbach M, Sutton DM, Barrett BJ, et al. Plasma exchange when myeloma presents as acute renal failure: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2005 Dec 6;143(11):777–784.
36. Leung N, Gertz MA, Zeldenrust SR, Rajkumar S V, Dispenzieri A, Fervenza FC, et al. Improvement of cast nephropathy with plasma exchange depends on the diagnosis and on reduction of serum free light chains. *Kidney Int*. 2008 Jun;73(11):1282–1288.
37. Favà A, Fulladosa X, Montero N, Draibe J, Torras J, Gomà M, et al. Treatment of multiple myeloma with renal involvement: the nephrologist's view. *Clin Kidney J*. 2018; 11(6):777-785.
38. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquino N, Balogun RA, Klingel R, Meyer E, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Eighth Special Issue. *J Clin Apher*. 2019 Jun 1;34(3):171–354. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31180581/>
39. Hutchison CA, Cockwell P, Reid S, Chandler K, Mead GP, Harrison J, et al. Efficient removal of immunoglobulin free light chains by hemodialysis for multiple myeloma: in vitro and in vivo studies. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar;18(3):886–895.
40. Gondouin B, Hutchison CA. High cut-off dialysis membranes: current uses and future potential. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2011 May;18(3):180–187.
41. Hutchison CA, Heyne N, Airia P, Schindler R, Zickler D, Cook M, et al. Immunoglobulin free light chain levels and recovery from myeloma kidney on treatment with chemotherapy and high cut-off haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Oct;27(10):3823–3828.
42. Bridoux F, Carron P-L, Pegourie B, Almartine E, Augeul-Meunier K, Karras A, et al. Effect of High-Cutoff Hemodialysis vs Conventional Hemodialysis on Hemodialysis Independence Among Patients With Myeloma Cast Nephropathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Dec 5;318(21):2099–2110. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.17924>
43. Hutchison CA, Cockwell P, Moroz V, Bradwell AR, Fifer L, Gillmore JD, et al. High cutoff versus high-flux haemodialysis for myeloma cast nephropathy in patients receiving bortezomib-based chemotherapy (EuLITE): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2019 Apr 1;6(4):e217–e228. Available from: ht-

Nefropatía Asociada a Gammopatías Monoclonales

[tps://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872075/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30872075/)

44. Szymczak M, Zielińska D, Musiała A. The use of different dialysis membranes in therapy of patients with multiple myeloma. *Polim Med.* 2019; 49:67–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32544311/>

45. Pendón-Ruiz de Mier MV, Ojeda R, Álvarez-Lara MA, Navas A, Alonso C, Caballero-Villarraso J, et al. Hemodiafiltration with ultrafiltrate regeneration reduces free light chains without albumin loss in multiple myeloma patients. *BMC Nephrol.* 2020; 21:227. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12882-020-01885-8>

46. Menè P, Giammarioli E, Fofi C, Antolino G, Verde GL, Tafuri A, et al. Serum Free Light Chains Removal by HFR Hemodiafiltration in Patients with Multiple Myeloma and Acute Kidney Injury: a Case Series. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(4):1263–1272. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000492408>

47. Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, et al. Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2011 Jun;22(6):1129–1136.

48. Ronco P, Plaisier E, Mougenot B, Aucouturier P. Immunoglobulin light (heavy)-chain deposition disease: from molecular medicine to pathophysiology-driven therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006 Nov;1(6):1342–1350.

49. Bridoux F, Javaugue V, Bender S, Leroy F, Aucouturier P, Debais-Delpech C, et al. Unravelling the immunopathological mechanisms of heavy chain deposition disease with implications for clinical management. *Kidney Int.* 2017 Feb 1;91(2):423–434. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27773425>

50. Ronco P, Plaisier E, Aucouturier P. Monoclonal immunoglobulin light and heavy chain deposition diseases: molecular models of common renal diseases. *Contrib Nephrol.* 2011;169:221–31:221–231.

51. Komatsuda A, Wakui H, Ohtani H, Kodama T, Miki K, Imai H, et al. Disappearance of nodular mesangial lesions in a patient with light chain nephropathy after long-term chemotherapy. *Am J Kidney Dis.* 2000 Mar;35(3):E9.

52. Cohen C, Royer B, Javaugue V, Szalat R, El Karoui K, Caulier A, et al. Bortezomib produces high hematological response rates with prolonged renal survival in monoclonal im-

munoglobulin deposition disease. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1135–1143. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0085253815609930>

53. Royer B, Arnulf B, Martinez F, Roy L, Flageul B, Etienne I, et al. High dose chemotherapy in light chain or light and heavy chain deposition disease. *Kidney Int.* 2004 Feb;65(2):642–648.

54. Firkin F, Hill PA, Dwyer K, Gock H. Reversal of dialysis-dependent renal failure in light-chain deposition disease by autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2004 Sep;44(3):551–555.

55. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol.* 1995 Jan;32(1):45–59.

56. Soares SM, Fervenza FC, Lager DJ, Gertz MA, Cosio FG, Leung N. Bleeding complications after transcutaneous kidney biopsy in patients with systemic amyloidosis: single-center experience in 101 patients. *Am J Kidney Dis.* 2008 Dec;52(6):1079–1083.

57. Gavriatopoulou M, Musto P, Caers J, Merlini G, Kastiris E, van de Donk N, et al. European myeloma network recommendations on diagnosis and management of patients with rare plasma cell dyscrasias. *Leukemia.* 2018 Sep 23;32(9):1883–1898. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41375-018-0209-7>

58. Merlini G, Dispenzieri A, Santhorawala V, Schönland SO, Palladini G, Hawkins PN, et al. Systemic immunoglobulin light chain amyloidosis. *Nat Rev Dis Prim.* 2018 Oct 25;4:38. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41572-018-0034-3>

59. Stokes MB, Valeri AM, Herlitz L, Khan AM, Siegel DS, Markowitz GS, et al. Light Chain Proximal Tubulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics in the Modern Treatment Era. *J Am Soc Nephrol.* 2016 May 1;27(5):1555–1565. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1681/ASN.2015020185>

60. Ma CX, Lacy MQ, Rompala JF, Dispenzieri A, Rajkumar S V, Greipp PR, et al. Acquired Fanconi syndrome is an indolent disorder in the absence of overt multiple myeloma. *Blood.* 2004 Jul 1;104(1):40–42.

61. Femand J-P, Bridoux F, Kyle RA, Kas-

tritis E, Weiss BM, Cook MA, et al. How I treat monoclonal gammopathy of renal significance (MGRS). *Blood*. 2013;122(22):3583–3590. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24108460>

62. Leung N, Bridoux F, Hutchison CA, Nasr SH, Cockwell P, Fermand JP, et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood*. 2012 Nov 22;120(22):4292–4295.

63. Caravaca-Fontán F, Gutiérrez E, Delgado Lillo R, Praga M. Gammopatías monoclonales de significado renal. *Nefrología*. 2017 Sep;37(5):465–477. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28946960>

64. Leung N, Bridoux F, Batuman V, Chaidos A, Cockwell P, D'Agati VD, et al. The evaluation of monoclonal gammopathy of renal significance: a consensus report of the International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group. *Nat Rev Nephrol*. 2019; 15(1):45–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30510265/>