



Capítulo 3

Afectación renal en las enfermedades sistémicas

María Ángeles Cobo Caso, Rosa Miquel Rodríguez, Ana González Rinne

1. VASCULITIS SISTÉMICAS

- 1.1. Panarteritis nudosa clásica
- 1.2. Granulomatosis de Wegener
- 1.3. Panarteritis microscópica
- 1.4. Síndrome de Churg-Strauss
- 1.5. Púrpura de Schönlein-Henoch

2. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA: SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU) Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

- 2.1. Definición
- 2.2. Patogenia
- 2.3. Etiología
- 2.4. Manifestaciones clínicas
- 2.5. Tratamiento

3. ESCLERODERMIA

- 3.1. Definición
- 3.2. Manifestaciones clínicas
- 3.3. Tratamiento

4. AFECTACIÓN RENAL EN LAS DISPROTEINEMIAS

- 4.1. Mieloma múltiple
- 4.2. Macroglobulinemia de Waldenström
- 4.3. Amiloidosis
- 4.4. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras
- 4.5. Enfermedad por depósito de cadenas pesadas
- 4.6. Glomerulopatías fibrilar e inmunotactoide

5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

- 5.1. Aspectos generales
- 5.2. Afectación renal
- 5.3. Tratamiento de la nefritis lúpica
- 5.4. Embarazo y nefritis lúpica
- 5.5. Tratamiento sustitutivo renal y nefritis lúpica

6. SÍNDROME DE SJÖGREN

- 6.1. Definición
- 6.2. Manifestaciones renales
- 6.3. Tratamiento

7. ARTRITIS REUMATOIDE

- 7.1. Definición
- 7.2. Manifestaciones renales
- 7.3. Tratamiento

8. CRIOGLOBULINEMIA

- 8.1. Definición
- 8.2. Manifestaciones clínicas
- 8.3. Tratamiento

9. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

- 9.1. Definición
- 9.2. Manifestaciones clínicas
- 9.3. Tratamiento

10. SARCOIDOSIS

- 10.1. Definición
- 10.2. Manifestaciones renales
- 10.3. Tratamiento

11. MANIFESTACIONES RENALES DE LAS HEPATITIS VÍRICAS

- 11.1. Virus de la hepatitis C (VHC)
- 11.2. Virus de la hepatitis B (VHB)

12. MANIFESTACIONES RENALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

13. MEDIDAS TERAPÉUTICAS COMUNES EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

- 13.1. Control de riesgo cardiovascular
- 13.2. Pauta de administración de bolos de ciclofosfamida
- 13.3. Profilaxis de efectos secundarios asociados al tratamiento corticosteroideo e inmunosupresor

14. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. VASCULITIS SISTÉMICAS

Las vasculitis sistémicas son un conjunto de enfermedades que producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Cada entidad afecta de forma predominante a un tipo y tamaño de vaso, así como a determinados órganos de la economía. La afectación renal es frecuente, y la biopsia renal o la de otros órganos afectados permite el diagnóstico en la mayoría de los casos. La clasificación más aceptada es la propuesta en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (**tabla 1**).

La afectación renal en las vasculitis de grandes y medianos vasos es poco frecuente, aunque puede causar hipertensión arterial renovascular o fenómenos isquémico-trombóticos. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófi-

Tabla 1
Clasificación de las vasculitis
(Conferencia de Consenso de Chapel Hill, 1994)

Vasculitis de grandes vasos	Arteritis de células gigantes Arteritis de Takayasu
Vasculitis de vasos medianos	Panarteritis nudosa clásica Enfermedad de Kawasaki
Vasculitis de pequeños vasos	Granulomatosis de Wegener Panarteritis microscópica Síndrome de Churg-Strauss Púrpura de Schönlein-Henoch Vasculitis crioglobulinémica esencial Angitis cutánea leucocitoclástica

Esta clasificación no contempla la vasculitis limitada al riñón o la glomerulonefritis pauci-inmune que presenta afectación exclusivamente renal y tratamiento superponible al de la granulomatosis de Wegener y la panarteritis nudosa microscópica.

lo (ANCA) son negativos. En las vasculitis de pequeños vasos es típica la afectación glomerular, y en las muestras renales suele observarse:

- Inflamación y necrosis en arterias, arteriolas y capilares glomerulares, si bien su ausencia no excluye el diagnóstico.
- Glomerulonefritis necrosante focal (a menudo con semilunas) con patrón de depósito de inmunoglobulinas y complemento típico de cada enfermedad.

Dentro de las vasculitis de pequeños vasos pueden distinguirse las llamadas «vasculitis tipo ANCA», que cursan con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) en suero (**tabla 2**).

Los criterios diagnósticos de estas y otras enfermedades reumáticas pueden consultarse en <http://www.ser.es/practicaClinica/CriteriosDiagnosticos.php>.

1.1. Panarteritis nudosa clásica

1.1.1. Definición

La panarteritis nudosa clásica compromete a arterias de mediano y pequeño calibre. Es típica la formación de aneurismas en los vasos afectados, detectables mediante arteriografía mesentérica o renal. Es más frecuente en varones (relación de 1,5 a 1) y la edad media de presentación es de 40-60 años. En la mayoría de los casos es una enfermedad idiopática, aunque puede asociarse a infección por virus de la hepatitis B (VHB) (generalmente en adictos a drogas parenterales), virus de la hepatitis C (VHC) o a algún tipo de leucemia (leucemia de células peludas).

1.1.2. Manifestaciones clínicas

El síndrome general se presenta con fiebre, astenia, pérdida de peso y artromialgias.

Tabla 2 <i>Frecuencia aproximada y especificidades de ANCA en las vasculitis asociadas a ANCA (%)</i>		
	Porcentaje de ANCA+	Especificidades
Granulomatosis de Wegener	90	Anti-PR3 en el 80-90%
Panarteritis nudosa microscópica	70	Anti-MPO mayoritariamente
Glomerulonefritis pauciinmune	80-90	Anti-MPO en el 75-80%
Síndrome de Churg-Strauss	40-60	Anti MPO en el 70-75%

La mononeuritis múltiple es altamente sugestiva de esta enfermedad y supone la segunda causa de polineuropatía tras la diabetes. Puede afectarse el sistema nervioso central, en forma de convulsiones o accidentes vasculares cerebrales.

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales son frecuentes (dolor, vómitos, hemorragia digestiva). Raramente se produce infarto o perforación intestinal.

Las lesiones cutáneas son variables, con la aparición de nódulos, *livedo reticularis*, púrpura o úlceras.

La afectación de arterias renales puede ocasionar isquemia, activación del sistema renina-angiotensina e hipertensión arterial renovascular, así como infartos o hematomas perirrenales. Ocasionalmente, se observa proteinuria media o microhematuria.

A diferencia de la panarteritis nudosa microscópica, los ANCA son negativos, no existe afectación glomerular y la afección suele respetar el pulmón.

1.1.3. Tratamiento

Sin tratamiento, el 50% de los pacientes fallecen en el primer año. Se recomienda, en caso de afectación leve, la administración de *prednisona*, 1 mg/kg/día durante 4 semanas, con pauta descendente según la respuesta (media de tratamiento: 9 meses). En casos graves, como aquellos que se presentan con insuficiencia renal, o resistentes a los corticosteroides, se añade ciclofosfamida oral (1,5-2 mg/kg/día) durante 6-12 meses.

Es fundamental el control tensional. Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) suelen ser efectivos, pero deben utilizarse con precaución por el riesgo de deterioro de función renal.

El tratamiento de la panarteritis nudosa secundaria a otros procesos debe incluir el abordaje específico de cada enfermedad (antivirales, interferón).

1.2. Granulomatosis de Wegener

1.2.1. Definición

La granulomatosis de Wegener es una vasculitis granulomatosa que afecta a las vías respiratorias superiores e inferiores y al riñón. Los vasos implicados son arterias y venas de pequeño calibre. Afecta a ambos sexos en la edad adulta (media: 55 años).

1.2.2. Manifestaciones clínicas

Como manifestaciones generales se presenta febrícula, astenia, anorexia y pérdida de peso.

La afectación de las vías respiratorias superiores es precoz y suele ser la primera manifestación. Puede aparecer epistaxis, rinoorrea u otorrea purulentas, sinusitis y deformidad del tabique nasal.

En el pulmón pueden existir infiltrados cavitados múltiples bilaterales. Clínicamente la enfermedad se manifiesta por tos, hemoptisis y disnea.

La afectación renal es frecuente (85%), generalmente posterior a las manifestaciones respiratorias. Se caracteriza por hematuria, proteinuria y distintos grados de insuficiencia renal. La biopsia muestra una glomerulonefritis necrosante segmentaria y focal, con ningún o mínimo depósito de inmunoglobulinas o complemento en la inmunofluorescencia, y, en casos avanzados, pueden observarse semilunas.

La enfermedad también puede presentarse con manifestaciones oculares (conjuntivitis, uveítis), cutáneas (púrpura, nódulos subcutáneos, pápulas, úlceras), neurológicas (mononeuritis múltiple, afectación de pares craneales, vasculitis del sistema nervioso central) y cardíacas (pericarditis).

En el 90% de los casos se encuentran ANCA positivos, generalmente con patrón citoplasmático y especificidad para la proteinasa 3 (PR3). La utilidad de los ANCA en la monitorización de la enfermedad y la predicción de recidivas es controvertida.

1.2.3. Tratamiento

Debe ser precoz, antes de que las lesiones sean irreversibles. Sin tratamiento, el 90% de los pacientes fallecen en 2 años. La pauta más aceptada en la granulomatosis de Wegener con afectación renal es la combinación de corticosteroides y ciclofosfamida como terapia de inducción (>85% de remisiones), seguido de un tratamiento de mantenimiento con azatioprina y esteroides a dosis bajas.

- Ciclofosfamida: puede utilizarse por vía oral (1,5-2 mg/kg/día) o intravenosa (bolos mensuales de 0,5-1 g/m²) hasta la remisión clínica (habitualmente 6 meses). La vía intravenosa tiene como ventaja provocar menos efectos secundarios, pero se asocia con un mayor porcentaje de recidivas.
- Corticosteroides: se administran en una dosis inicial de 1 mg/kg/día por vía oral durante 2-4 semanas, con pauta de descenso ajustada a la respuesta clínica (habitualmente 20 mg/día al tercer mes y suspensión en 6-18 meses). En casos graves, el tratamiento se inicia con bolos de metilprednisolona de 10-15 mg/kg/día durante 3 días.
- Azatioprina: es el fármaco de elección como tratamiento de mantenimiento una vez controlada la fase aguda. La dosis inicial es de 2 mg/kg/día, con pauta descendente posterior (1,5 mg/kg/día al 6.º mes y reducción progresiva hasta completar 18-24 meses).

- Metotrexato: puede utilizarse como alternativa durante la fase de mantenimiento en casos leves sin insuficiencia renal (creatinina < 2 mg/dl).
- Cotrimoxazol: su eficacia como tratamiento de mantenimiento no ha sido demostrada.
- Plasmaféresis: su indicación se limita a tres situaciones: insuficiencia renal rápidamente progresiva (creatinina > 5,7 mg/dl o necesidad de diálisis), hemorragia pulmonar o presencia de anticuerpos antimembrana basal glomerular (AMBG). En los dos primeros casos la pauta es de 7 sesiones en 2 semanas (60 ml/kg/sesión), con reposición con albúmina en el primer supuesto y con plasma fresco congelado en el segundo. En el tercer caso, se pautan sesiones cada 24-48 h (4 l/sesión), con reposición con albúmina hasta la reducción importante o normalización del título de anticuerpos.
- En casos refractarios al tratamiento puede utilizarse rituximab, micofenolato, inmunoglobulinas, timoglobulina, 15-desoxispergualina o infliximab.

Las recidivas (en torno al 50%) se tratan aumentando la dosis de corticosteroides e inmunosupresores (en casos leves con sedimento activo y función renal estable) o reiniciando la terapia de inducción (en casos graves con insuficiencia renal progresiva). Aunque menos frecuente, la enfermedad puede recidivar en diálisis o tras el trasplante renal, en cuyo caso se aconseja la reintroducción de ciclofosfamida y suspender la administración de alguno de los inmunosupresores.

1.3. Panarteritis microscópica

La patogenia, los hallazgos clínicos e histológicos y el tratamiento de la panarteritis microscópica son superponibles a los de la granulomatosis de Wegener, aunque con algunas diferencias:

- Los granulomas (típicos de la granulomatosis de Wegener) nunca aparecen en la panarteritis microscópica.
- La especificidad de los ANCA en la panarteritis microscópica es fundamentalmente antimieloperoxidasa (anti-MPO), mientras que en la granulomatosis de Wegener es anti-PR3.
- El porcentaje de recidivas es menor en la panarteritis microscópica que en la granulomatosis de Wegener.

1.4. Síndrome de Churg-Strauss

1.4.1. Definición

El síndrome de Churg-Strauss se caracteriza por una granulomatosis alérgica y vasculitis. Afecta por igual a ambos sexos y la edad media de comienzo se sitúa en los 48 años.

1.4.2. Manifestaciones clínicas

- Manifestaciones alérgicas: asma, rinitis alérgica y eosinofilia.
- Manifestaciones cutáneas: nódulos subcutáneos, púrpura y/o exantema macular o papular.
- Manifestaciones cardíacas (pericarditis, miocardiopatía) o pulmonares (infiltrados).
- Alteraciones neurológicas: mononeuropatía o polineuropatía y accidente vascular cerebral.
- Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal y hemorragia digestiva.
- Afectación renal (25%): glomerulonefritis segmentaria y focal, ocasionalmente con fenómenos necróticos y semilunas.

En un 40-60% de los casos los ANCA son positivos, generalmente anti-MPO.

1.4.3. Tratamiento

Como tratamiento inicial, se recomienda utilizar prednisona. La dosis (0,5-1,5 mg/kg/día) y pauta de descenso dependerá de la gravedad y la evolución clínica. En casos refractarios, las alternativas consisten en administrar ciclofosfamida, azatioprina, inmunoglobulinas, micofenolato o rituximab.

1.5. Púrpura de Schönlein-Henoch

1.5.1. Definición

La púrpura de Schönlein-Henoch es una vasculitis de pequeño vaso caracterizada por el depósito de inmunocomplejos de IgA en piel y riñón. Afecta sobre todo a niños de 3-15 años.

1.5.2. Manifestaciones clínicas

Es frecuente la típica tetrada:

- Púrpura: palpable, simétrica y de predominio en extremidades inferiores. Aparece en casi todos los pacientes. La biopsia cutánea muestra una vasculitis leucocitoclástica con depósitos de IgA.
- Artralgias: más frecuentes en rodillas y tobillos.
- Dolor abdominal: refleja un fenómeno de vasculitis local y puede asociarse a hemorragia digestiva.
- Afectación renal (20-50%): es frecuente la presencia de hematuria y proteinuria, y en casos graves, insuficiencia renal aguda, hipertensión arterial o síndrome nefrótico. Histológicamente es superponible a la nefropatía IgA: se observa glomerulonefritis proliferativa mesangial con depósitos mesangiales de IgA y, en casos graves, semilunas.

1.5.3. Tratamiento

La mayoría de los episodios se resuelven espontáneamente. El tratamiento de casos más graves (proteinuria intensa, insuficiencia renal con semilunas en la biopsia) no está definido, aunque se recomienda la administración de cor-

ticosteroides (bolos de 250-1.000 mg/día seguidos de pauta descendente con prednisona durante al menos 3 meses) asociados o no a azatioprina o ciclofosfamida. Las recaídas tras el trasplante renal se dan en un 35% de los casos, y son más frecuentes en el trasplante de donante emparentado.

2. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA: SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO (SHU) Y PÚRPURA TROMBÓTICA TROMBOCITOPÉNICA (PTT)

2.1. Definición

El síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica son entidades distintas que comparten mecanismos patogénicos y manifestaciones clínicas e histológicas comunes. Clínicamente cursan con anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. En el primero predomina la afectación renal, es más frecuente en niños y suele precederse de un episodio de diarrea, mientras que la púrpura trombótica trombocitopénica es más frecuente en adultos, generalmente se acompaña de fiebre y en ella predomina la afectación neurológica.

2.2. Patogenia

El síndrome hemolítico urémico y púrpura trombótica trombocitopénica tienen en común un aumento de la agregación plaquetaria que da lugar a la formación de trombos plaquetarios intravasculares. Los mecanismos implicados son varios:

- Lesión del endotelio vascular (por fármacos, virus, toxinas, factores inmunológicos, estimulación de endotelina y secreción de factor de necrosis tumoral [TNF]).
- Presencia de un factor estimulante de agregación plaquetaria, como el aumento de la concentración del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1).
- Déficit de un factor inhibidor de la agregación plaquetaria.

Recientemente se han descrito factores genéticos implicados en la patogenia de los casos atípicos de síndrome hemolítico urémico a través de la desregulación de la vía alterna del complemento. Las principales alteraciones descritas afectan a distintas proteínas responsables de frenar su activación (PCC, proteínas de control del complemento) y que están codificadas por genes situados en la región 1q32 del cromosoma 1: factor H (mutaciones, déficit, anticuerpos antifactor H), factor I y cofactor proteico de membrana (MCP), o en el factor B o C3. El síndrome hemolítico urémico asociado a mutaciones en el factor H tiene peor pronóstico, por su evolución con hipertensión arterial, insuficiencia renal y alta tasa de recurrencia.

El ADAMTS13 es una metaloproteasa responsable de la escisión de multímeros ultralargos del factor von Willebrand en los de tamaño normal. Su déficit causa la acumulación de estos multímeros que aumentan la adhesión y agregación plaquetaria, con la consecuente formación de trombos en los vasos afectados. Este déficit puede ser congénito (mutaciones más frecuentes en la región 9q34) o adquirido (autoanticuerpos contra componentes de la metaloproteasa), y constituye una posible causa de púrpura trombótica trombocitopénica.

2.3. Etiología

El síndrome hemolítico urémico típico se caracteriza por el antecedente de un episodio de diarrea. Con frecuencia se aísla una toxina derivada de *Escherichia coli* (especialmente del tipo O157:H7), que puede ser la causa de la lesión del endotelio vascular. Otras posibles causas son: neoplasias, lupus, síndrome antifosfolípido, problemas obstétricos, rechazo hiperagudo postrasplante renal, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infecciones por neumococos. También se asocia con distintas drogas y fármacos, quinina, ticlopidina, quimioterápicos (mitomicina C, bleomicina con cisplatino), anticonceptivos orales e inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus y OKT-3).

2.4. Manifestaciones clínicas

- Generales: cefalea, astenia.
- Hematológicas: trombocitopenia, tendencia al sangrado (hematuria, epistaxis y púrpura cutánea), anemia hemolítica (prueba de Coombs negativa), descenso de haptoglobina, esquistocitos en sangre periférica y aumento de la lactato deshidrogenasa (LDH) y la bilirrubina.
- Neurológicas: confusión, convulsiones y déficit focales (más frecuentes en la púrpura trombótica trombocitopénica).
- Renales: más frecuentes y graves en el síndrome hemolítico urémico. En el 90% de los casos aparece hematuria y/o proteinuria y, en un 40-80%, insuficiencia renal. En la mitad de los casos se observa hipocomplementemia. La biopsia muestra microangiopatía trombótica: trombos plaquetarios en luces de capilares y arteriolas, depósito subendotelial de material fibrinoide en asas capilares e hipertrofia de la íntima de arterias interlobares en «capas de cebolla».
- Cardíacas: arritmia, muerte súbita, infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca.

2.5. Tratamiento

El síndrome hemolítico urémico típico del niño asociado a diarrea tiene un buen pronóstico y la mayoría sólo precisa tratamiento de soporte. Están

contraindicados los antibióticos y antiperistálticos, que pueden agravar el cuadro.

En el adulto, la alta gravedad del cuadro exige un tratamiento precoz (incluso sin confirmación diagnóstica), con plasmaféresis diaria y reposición al 100% de plasma fresco congelado hasta la normalización de las cifras de plaquetas, LDH y haptoglobina. En casos graves, se incrementa el número de las sesiones a dos diarias. El tratamiento concomitante con corticosteroides (1 mg/kg/día) está indicado en aquellos casos en los que no se ha determinado una causa desencadenante (diarreas, fármacos), cuando el recuento plaquetario no aumenta tras varias sesiones de plasmaféresis o cuando la trombocitopenia empeora tras la reducción o el cese de las plasmaféresis. Los casos refractarios o recurrentes pueden tratarse con rituximab.

Tras inicio del tratamiento, las manifestaciones neurológicas suelen mejorar a los 2 o 3 días, junto con los valores de LDH. La cifra de plaquetas se normaliza generalmente a los 5 días, y la función renal empieza a mejorar a la semana. La transfusión de plaquetas puede empeorar el cuadro, por lo que está contraindicada salvo en casos con elevado riesgo de sangrado.

En el síndrome hemolítico urémico familiar, frente a la plasmaféresis, resulta más efectivo tratar el déficit de factores mediante la administración de plasma fresco (tratado con azul de metileno y fototerapia) o de criosobrenadante que los contenga. Otra alternativa consiste en el tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas para frenar la activación del complemento mediante la formación de inmunocomplejos IgG-C3b.

En la actualidad, el trasplante renal en los pacientes con **síndrome hemolítico urémico con base genética sólo está indicado en los casos con mutación en MCP**. Se desaconseja en casos con mutaciones de factor H, B o I por su alta tasa de recidiva. En estos casos se ha propuesto, aún con pobres resultados, el trasplante hepatorenal.

En las posibles opciones terapéuticas de futuro se contempla el uso de proteínas recombinantes de las diferentes PCC o la utilización de inhibidores específicos del complemento o de sus receptores (CR): pexelizumab y eculizumab (anticuerpos frente a C5) y TP10 (inhibidor de CR1).

3. ESCLERODERMIA

3.1. Definición

La esclerodermia es una enfermedad del colágeno y vascular que se caracteriza por la proliferación excesiva de tejido colágeno que afecta de forma

predominante a la piel, el aparato digestivo, el riñón, el pulmón y el corazón. Es más frecuente en mujeres (relación de 3 a 1) y la edad media de inicio es de 35-45 años. La afectación renal es característica de las formas sistémicas, pero no de las localizadas.

3.2. Manifestaciones clínicas

- Cutáneas: fenómeno de Raynaud (90-95%), edemas en pies y manos, esclerodactilia, úlceras cutáneas, calcinosis subcutánea y teleangiectasias.
- Digestiva: afectación esofágica (70%) con pirosis y disfagia. Cuadros obstructivos por alteración de la motilidad y malabsorción o diarrea por sobrecrecimiento bacteriano.
- Articulares (50%): predominan en codos y rodillas.
- Cardiopulmonares: en algunos casos fibrosis pulmonar (disnea de esfuerzo, crepitantes y patrón restrictivo), hipertensión pulmonar, arritmias, miocardiopatía o pericarditis.
- Renales (50-80%): indicador de mal pronóstico; supone la causa más frecuente de muerte. Generalmente se presentan como proteinuria de rango no nefrótico, hipertensión arterial y/o insuficiencia renal. Los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía son: afectación cutánea difusa, raza negra, meses fríos y dosis altas de esteroides.
- Crisis renal esclerodérmica: es una complicación grave que aparece generalmente dentro de los 5 años tras el diagnóstico de la enfermedad. Es más frecuente en pacientes con afectación cutánea difusa y con anticuerpos anti-ARN polimerasa III. Cursa con hipertensión arterial acelerada-maligna moderada-grave, anemia hemolítica microangiopática, trombopenia, insuficiencia renal aguda, proteinuria y/o microhematuria. Los niveles de renina plasmática están muy elevados. En su patogenia está implicada la lesión de la célula endotelial como factor inicial. La endotelina 1 parece ser responsable de las lesiones vasculares y de la fibrosis en la esclerodermia. La biopsia muestra una afectación predominante de arterias interlobares y arcuatas que presentan una reducción importante del calibre de la luz debido a un engrosamiento de la íntima por depósito de un material mucinoso y a una proliferación concéntrica de las células musculares lisas de la capa media, en forma de «capas de cebolla». En las arteriolas aferentes se aprecian trombos de fibrina y áreas de necrosis fibrinoide que pueden extenderse a los glomérulos. Ocasionalmente pueden observarse semilunas.

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). En el síndrome CREST (asociación de calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, esclero-

dactilia, afectación esofágica y teleangiectasias) son bastante específicos los anticuerpos anticentrómero y suele haber poca afectación renal.

3.3. Tratamiento

El tratamiento general comprende el control de los síntomas y la utilización de fármacos antifibróticos como D-penicilamina y colchicina. La eficacia de fármacos inmunosupresores no está demostrada. A nivel renal, es fundamental el control estricto de la presión arterial. Los IECA son el tratamiento de elección (reducen la presión arterial en un 90%), ya que han demostrado un aumento espectacular de la supervivencia de los pacientes.

Los antagonistas de los receptores de la endotelina resultan beneficiosos en el tratamiento de las úlceras digitales y la hipertensión pulmonar.

Como expectativas futuras se plantea el uso de fármacos antagonistas del TNF, antagonistas de interacciones entre moléculas de adhesión (efalizumab), antagonistas del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) e inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) (imatimib).

Tras el trasplante renal, la enfermedad recurre en un bajo porcentaje de casos.

4. AFECTACIÓN RENAL EN LAS DISPROTEINEMIAS

La presencia de proteínas anómalas en sangre puede producir lesión renal. Así ocurre en enfermedades como el mieloma múltiple, la amiloidosis y enfermedades por depósito de cadenas de inmunoglobulinas.

4.1. Mieloma múltiple

4.1.1. Definición

El mieloma múltiple consiste en la proliferación clonal de células plasmáticas que conlleva la producción en exceso de un determinado tipo de inmunoglobulina o de una de sus fracciones (componente M). Predomina en varones (relación de 2 a 1) y generalmente en mayores de 50 años.

4.1.2. Manifestaciones clínicas

- Generales: síndrome constitucional, dolores óseos, fracturas patológicas, hipercalcemia (v. cap. 11), anemia grave, trombopatía, síndrome de hiperviscosidad y velocidad de sedimentación globular (VSG) acelerada (generalmente > 100 en la 1.^a hora).
- Renales ($> 50\%$): relacionadas con mal pronóstico. Se debe al exceso de producción de cadenas ligeras. Pueden afectarse varios compartimentos renales.

- Afectación tubulointersticial:
 - «Riñón del mieloma»: lo más frecuente (40-60% casos). Insuficiencia renal aguda o crónica por precipitación de cadenas ligeras intratubulares que forman cilindros que causan obstrucción y lesión tubular.
 - Tubulopatía aguda asociada a cadenas ligeras: su acumulación en las células tubulares proximales origina disfunción tubular con filtrado glomerular normal. Puede cursar con síndrome de Fanconi.
 - Tubulopatía inflamatoria asociada al depósito intersticial de cadenas ligeras: infiltrado intersticial por linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos asociado a lesión tubular activa.
- Afectación glomerular:
 - Amiloidosis primaria (10-15% de los casos): predomina el depósito de cadenas lambda.
 - Enfermedad por depósito de cadenas ligeras: predomina el depósito de cadenas kappa.
 - Otros fenómenos asociados: crioglobulinemia de tipo I. Se han descrito casos de glomerulonefritis membranoproliferativa o rápidamente progresiva sin relación probada con el mieloma.
- Otros mecanismos de lesión renal.
 - Hipercalcemia: produce vasoconstricción renal, aumento de la toxicidad de las cadenas ligeras y diabetes insípida nefrogénica, que puede asociarse a deshidratación por poliuria intensa.
 - Hiperuricemia: es frecuente y puede contribuir a la lesión renal, aunque el síndrome de lisis tumoral es raro.
 - Síndrome de hiperviscosidad.
 - Nefrotoxicidad asociada al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), quimioterapia o contrastes yodados, todo lo cual puede ser potenciado por depleción de volumen.

4.1.3. Diagnóstico

En un 98% de los casos se detecta la proteína monoclonal en exceso mediante inmunoelectroforesis en sangre o inmunofijación en orina.

En la proteinuria de Bence-Jones se detectan cadenas ligeras de inmunoglobulinas en orina (niveles normales <30 mg/dl). Las tiras reactivas no detectan cadenas ligeras (sólo albúmina), por lo que debe utilizarse el método del ácido sulfosalicílico.

La confirmación diagnóstica se realiza mediante aspirado-biopsia de médula ósea, que muestra más de un 10% de células plasmáticas.

4.1.4. Tratamiento

El objetivo primordial es reducir la producción de cadenas ligeras.

Dependiendo de la edad y la comorbilidad asociada, los pacientes pueden ser subsidiarios de trasplante de médula ósea o precursores hematopoyéticos. En este caso, se emplean regímenes iniciales con dexametasona y derivados de la talidomida, bortezomib o terapia con vincristina, doxorubicina y dexametasona (VAD). En los pacientes no candidatos a trasplante, se ha empleado melfalán y prednisona asociados o no a talidomida o bortezomib.

La plasmaféresis puede reducir la concentración de paraproteína en sangre rápidamente, hasta que los agentes quimioterápicos comiencen a ejercer su efecto.

Es fundamental corregir la hipercalcemia, mantener una hidratación adecuada y evitar los nefrotóxicos. Los diuréticos de asa deben utilizarse con precaución en la hipercalcemia, ya que pueden favorecer la precipitación de cadenas ligeras.

En uso experimental, la colchicina ha demostrado reducir la formación de cilindros intratubulares.

4.2. Macroglobulinemia de Waldenström

4.2.1. Definición

La macroglobulinemia de Waldenström es una neoplasia de células linfoplasmáticas que secretan IgM en exceso. Afecta a ambos sexos y la edad media de comienzo es de 64 años.

4.2.2. Manifestaciones clínicas

- Generales: fiebre, astenia, pérdida de peso. Es frecuente la neuropatía sensitivomotora de predominio en extremidades inferiores.
- Hematológicas: anemia, diátesis hemorrágica, hepatosplenomegalia y linfadenopatías.
- Síndrome de hiperviscosidad: cefalea, somnolencia, alteraciones visuales, vértigo, nistagmo, hipoacusia, convulsiones y coma. Ocasionalmente, insuficiencia cardíaca congestiva por expansión del volumen.
- Renales: son infrecuentes y pueden deberse a infiltración del parénquima renal por células linfoplasmocitoides (lo más frecuente), amiloidosis, hiperviscosidad, enfermedad glomerular por depósito de inmunocomplejos y activación del complemento o enfermedad por depósito de cadenas ligeras. Histológicamente se observa un material amorfo eosinófilo dentro de la luz capilar compuesto de IgM, aunque también pueden encontrarse depósitos de amiloide.

4.2.3. Tratamiento

Es el de la enfermedad de base: quimioterapia, fundamentalmente con rituximab en monoterapia o asociado a otros agentes. En casos de hipervis-

cosidad grave se recomienda plasmaféresis, con sesiones diarias hasta la mejoría del proceso.

4.3. Amiloidosis

4.3.1. Definición

Las amiloidosis son un grupo de enfermedades que tienen en común el depósito tisular de proteína amiloide. Ésta se define por su resistencia a la proteólisis, su configuración tridimensional en láminas β plegadas y su afinidad por la tinción con rojo Congo. Los subtipos son la amiloidosis primaria (AL: de cadenas ligeras), amiloidosis secundaria (AA: de amiloide A), amiloidosis de diálisis ($A\beta_2M$: β_2 -microglobulina) y amiloidosis hereditarias por mutaciones en genes de ciertas proteínas séricas (transtiretina, apolipoproteína A1 u otras).

La afectación renal es típica de la amiloidosis primaria (se asocia a discrasias de células plasmáticas) y de la secundaria (se asocia a enfermedades crónicas inflamatorias, infecciosas o hereditarias, como la fiebre mediterránea familiar).

4.3.2. Manifestaciones clínicas

Pueden afectarse uno o varios órganos:

- Afectación renal: proteinuria, frecuentemente en rango nefrótico, edemas y, a largo plazo, insuficiencia renal. En ocasiones, el depósito de amiloide predomina en vasos o túbulos más que en el glomérulo, cursando con insuficiencia renal y mínima proteinuria o disfunción tubular (acidosis tubular distal, diabetes insípida nefrogénica). La biopsia muestra un depósito hialino difuso en glomérulos (mesangial y en asas capilares), que también puede observarse en arteriolas y membrana basal de los túbulos.
- Afectación cardíaca: disfunción sistólica o diastólica con manifestaciones clínicas de insuficiencia cardíaca, síncope por arritmias o accidentes isquémicos por acumulación de amiloide en las coronarias. Es más frecuente en la amiloidosis primaria y comporta mal pronóstico.
- Hepatosplenomegalia, sangrado digestivo y alteraciones de la motilidad intestinal.
- Síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica e hipotensión ortostática (disfunción del sistema nervioso autónomo).
- Otros: afectación cutánea o subcutánea, afectación articular, invasión pleural, nódulos pulmonares y alteraciones de la coagulación.

El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia de los órganos afectados. La biopsia renal o hepática permite el diagnóstico en el 90% de los casos. La biopsia de grasa abdominal es positiva en un 60-80% y la biopsia rectal en un 50-80%. La biopsia de médula ósea es útil en un 30-80% de

los casos en la amiloidosis primaria (suele asociarse a biopsia de grasa abdominal) y en un 80-90% en la fiebre mediterránea familiar. La de glándulas salivales es positiva en el 50% de los casos.

En la amiloidosis primaria (AL) la inmunolectroforesis en sangre y orina permite detectar las cadenas ligeras en exceso de carácter monoclonal.

Algunos centros emplean técnicas isotópicas, útiles en el diagnóstico de extensión y seguimiento de la enfermedad.

4.3.3. Tratamiento

La supervivencia media de los pacientes con amiloidosis primaria es de 18 meses. El tratamiento inicial de los pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos incluye melfalán y dexametasona o regímenes con VAD. La toxicidad de la quimioterapia es mayor que en el mieloma por la peor reserva funcional de los órganos afectados.

En la amiloidosis secundaria, el control de la enfermedad de base permite en muchos casos detener o revertir el depósito de amiloide, reducir la proteinuria y normalizar la función renal. La colchicina puede mejorar los síntomas y estabilizar la función renal en la fiebre mediterránea familiar con proteinuria no nefrótica. En la amiloidosis secundaria, el eprodisato parece ralentizar la progresión de la insuficiencia renal.

4.4. Enfermedad por depósito de cadenas ligeras

Se distingue de la amiloidosis primaria porque los depósitos adoptan una forma granular, en vez de fibrilar y no tienen las características típicas de la tinción del amiloide. Tampoco se detecta el componente *P* o *SAP*. El depósito se compone de fragmentos de la región constante de cadenas ligeras, generalmente tipo *kappa*, que produce inmunofluorescencia muy positiva. Puede asociarse al mieloma múltiple, linfoma o macroglobulinemia de Waldenström.

Clínicamente cursa con insuficiencia renal y proteinuria (habitualmente no nefrótica), posiblemente por la localización de los depósitos: predominan en la membrana basal del túbulo y en la cápsula de Bowman más que en el glomérulo.

4.5. Enfermedad por depósito de cadenas pesadas

Se caracteriza por la producción de una cadena pesada monoclonal anómala (más frecuente la de tipo α), ocasionalmente acompañada de la producción de cadenas ligeras, que puede ser detectada en sangre y orina. La inmunofluorescencia puede mostrar el depósito renal de cadenas pesadas,

en forma tubular o granular. El cuadro clínico es similar al descrito para las cadenas ligeras y ambas requieren tratamiento con quimioterapia.

4.6. Glomerulopatías fibrilar e inmunotactoide

Están caracterizadas por el depósito de fibrillas no amiloideas (negativas a la tinción con rojo Congo y de mayor diámetro) derivadas de inmunoglobulinas. Para su diagnóstico es imprescindible la microscopia electrónica. En su mayoría son idiopáticas, pero se ha descrito la presencia de paraproteína monoclonal y ciertas asociaciones con el VHC y otros trastornos hematológicos o autoinmunes. Suelen estar limitadas al riñón, donde provocan proteinuria (60% nefrótica), hematuria, hipertensión arterial e insuficiencia renal progresiva.

5. LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

5.1. Aspectos generales

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica que puede afectar a cualquier órgano o sistema. En su patogenia confluyen factores genéticos, ambientales y hormonales que desencadenan una respuesta inmunitaria anómala.

Afecta principalmente a mujeres (relación 8-9 a 1) de edad joven (media 17-35 años), aunque puede aparecer a cualquier edad.

El diagnóstico se establece por los criterios de la American Rheumatism Association (ARA). La presencia de 4 criterios o más en algún momento de la evolución confiere una especificidad y una sensibilidad de 96% (**tabla 3**). No obstante, existen casos incuestionables que no reúnen los criterios exigidos.

En la **tabla 4** se muestran los parámetros serológicos más relevantes del lupus eritematoso sistémico y su importancia clínica.

5.2. Afectación renal

Constituye una causa importante de morbimortalidad. Clínicamente aparece en el 40-60% de los casos de lupus eritematoso sistémico, aunque las lesiones histológicas aparecen hasta en un 90%.

La nefritis lúpica es extremadamente variable en su presentación clínica e histológica. Aunque las manifestaciones clínicas pueden orientar al tipo de nefropatía, es fundamental la realización de biopsia renal para determinar el tipo de nefritis, su pronóstico y la actitud terapéutica.

Tabla 3
Criterios de lupus eritematoso sistémico
(American Rheumatism Association, modificados en 1997)

1. Exantema malar
2. Lupus discoide
3. Fotosensibilidad
4. Úlceras orales
5. Serositis
6. Artritis
7. Afectación renal: proteinuria >500 mg/día (o más de 3+) o cilindros celulares, granulares o mixtos
8. Trastornos neurológicos: convulsiones o psicosis
9. Trastornos hematológicos: anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia o trombocitopenia
10. ANA positivos
11. Anti-dsADN positivos, anti-Sm positivos o anticuerpos antifosfolípido positivos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico, VDRL falsamente positivo)

Tabla 4
Parámetros serológicos del lupus eritematoso sistémico (LES)

	Incidencia (%)	Asociaciones
Descenso de C3, C4, CH50	Variable	Actividad
ANA	>95	Si son negativos: diagnóstico improbable de LES
Anti-dsADN	75	Actividad. Nefropatía. Específico de LES
Antihistona	70	Más frecuente en LES inducido por fármacos
Anti -SM	25	Específico de LES
Anti -RNP	27	También positivo en la enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerodermia
Anti-RO (SSA)	30	Déficit de C2, lupus neonatal, síndrome de Sjögren
Anti -LA (SSB)	15	Lupus neonatal, síndrome de Sjögren

5.2.1. Afectación glomerular

La **tabla 5** muestra la clasificación de la nefritis lúpica según la International Society of Nephrology (ISN), así como las manifestaciones clínicas más frecuentes. Sin embargo, no existe una correlación exacta entre el tipo de lesión y su manifestación clínica. Además, debe considerarse que no son in-

Tabla 5

Clasificación de la nefritis lúpica según la International Society of Nephrology (2003)

Clase (incidencia)	Subclase	Microscopio óptico	Inmunofluorescencia/ microscopio electrónico	Manifestaciones clínicas
Clase I (< 10%): nefritis lúpica mesangial mínima		Normal	Depósitos inmunes mesangiales	Ninguna
Clase II (10-15%): nefritis lúpica mesangial proliferativa		Hiper celularidad mesangial o expansión de matriz mesangial	Depósitos mesangiales Posibles depósitos subendoteliales o subepiteliales no visibles en el microscopio óptico	Microhematuria, proteinuria leve o moderada Muy raro: insuficiencia renal, hipertensión arterial, síndrome nefrótico
Clase III (10-20%): nefritis lúpica focal*		Glomerulonefritis focal segmentaria o global, endocapilar o extracapilar que afecta a < 50% de los glomérulos con o sin lesiones mesangiales	Depósitos subendoteliales focales con o sin lesiones mesangiales	Microhematuria, proteinuria moderada Insuficiencia renal, hipertensión arterial y síndrome nefrótico ocasionales
	A	Lesiones activas (proliferación focal)		
	A/C	Lesiones activas y crónicas		
	C	Lesiones crónicas inactivas (esclerosis focal)		
Clase IV (40-60%): nefritis lúpica difusa**		Glomerulonefritis difusa endocapilar o extracapilar que afecta a > 50% de los glomérulos* con o sin lesiones mesangiales	Depósitos subendoteliales difusos con o sin lesiones mesangiales	Proteinuria importante, sedimento activo Insuficiencia renal, hipertensión arterial, síndrome nefrótico

	IV-S (A)	Lesiones activas con proliferación segmentaria		Hipocomplementemia, nADN positivo a títulos altos
	IV-G (A)	Lesiones activas con proliferación global		
	IV-S (A/C)	Lesiones activas y crónicas con proliferación segmentaria y esclerosis		
	IV-G (A/C)	Lesiones activas y crónicas con proliferación global y esclerosis		
	IV-S (C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis segmentaria		
	IV-G (C)	Lesiones crónicas inactivas con esclerosis global		
Clase V (10-20%): nefritis lúpica membranosa		Engrosamiento difuso de membrana de capilar glomerular	Depósitos subepiteliales globales o segmentarios con o sin lesiones mesangiales	Proteinuria importante, síndrome nefrótico frecuente Hematuria e hipertensión arterial posibles. Creatinina normal o levemente elevada
Clase VI (4%): nefritis lúpica con esclerosis avanzada		Esclerosis global de $\geq 90\%$ de los glomérulos		Insuficiencia renal progresiva, proteinuria, hipertensión arterial con o sin microhematuria

**Indicar proporción de glomérulos con lesiones activas y escleróticas.*

***Indicar proporción de glomérulos con necrosis fibrinoide o semilunas y lesiones tubulointersticiales o vasculares.*

frecuentes los casos de solapamiento entre las distintas clases de nefropatía.

La forma histológica más frecuente y agresiva es la tipo IV. Su expresión clínica (hematuria y proteinuria, y con frecuencia síndrome nefrótico, hipertensión arterial y/o insuficiencia renal) puede ser indistinguible de la del tipo III. La de tipo V (membranosa) se presenta generalmente como un síndrome nefrótico.

En la evolución de la nefritis lúpica existe la posibilidad de transformaciones de unas formas histológicas a otras en un 10-20% de los casos, bien de forma espontánea o como consecuencia del tratamiento, siendo lo más frecuente la evolución hacia una forma más grave. Por tanto, debe mantenerse una actitud de alerta ante cambios en el sedimento, la proteinuria o la función renal que puedan orientar a la transformación de una forma leve a otra más grave. Cabe destacar que histológicamente el único hallazgo relativamente específico de nefropatía lúpica es la presencia de estructuras tubuloreticulares en las células endoteliales glomerulares, ya que sólo aparecen en la nefritis lúpica y la nefropatía por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

5.2.2. Afectación tubulointersticial

Puede presentarse aislada o asociada a alteraciones glomerulares. Clínicamente puede presentarse con insuficiencia renal leve, alteración del sedimento (hematíes, leucocitos) y/o signos de disfunción tubular (acidosis tubular renal tipo 1, defectos de concentración, hiperpotasemia e hipopotasemia).

5.2.3. Lesiones vasculares y trombóticas

La afectación vascular es frecuente en la nefritis lúpica y condiciona negativamente el pronóstico. Las lesiones más frecuentes son:

- Depósitos vasculares de complejos inmunes, generalmente benignos, pero que ocasionalmente pueden producir necrosis fibrinoide e hipertensión arterial.
- Microangiopatía trombótica y trombosis de vena o arteria renal, generalmente asociadas a síndrome antifosfolípido.

5.2.4. Indicaciones de biopsia renal

Dadas las implicaciones pronósticas y terapéuticas y la ausencia de correlación exacta entre las manifestaciones clínicas y la afectación histológica, se recomienda realizar biopsia renal en las siguientes situaciones:

- Proteinuria superior a 500 mg/día.
- Sedimento activo: hematuria, piuria, cilindros.
- Deterioro de función renal.

Por otro lado, se recomienda repetir la biopsia en pacientes con nefropatía previamente documentada, si existe sospecha de transición a otros tipos

de nefritis (deterioro de función renal y/o aumento llamativo de la proteinuria no concordantes con la evolución).

5.3. Tratamiento de la nefritis lúpica

En la actualidad no existe un consenso universal para el tratamiento de la nefritis lúpica. La decisión se basa fundamentalmente en el tipo histológico, la agresividad de la nefropatía (índices de actividad) y la reversibilidad de las lesiones (índices de cronicidad: glomerulosclerosis, fibrosis intersticial, atrofia tubular). Además, la elección terapéutica debe contemplar otros aspectos como la edad, la raza y las preferencias, y expectativas del paciente.

- Las formas histológicas leves (clases I, II y V) no requieren más tratamiento que el necesario para controlar las manifestaciones extrarrenales. No obstante, en la glomerulonefritis membranosa que cursa con síndrome nefrótico grave, insuficiencia renal y/o proliferación asociada se recomienda utilizar pautas similares a las del tipo IV.
- Dentro de la clase III, si la afectación no es grave (<25% de glomérulos afectados, función renal estable, sin hipertensión arterial ni síndrome nefrótico), puede utilizarse un ciclo corto de esteroides (p. ej., 60 mg/día durante 1 semana, 30 mg a días alternos durante 3 meses). En casos graves (>40% de glomérulos afectados, áreas de necrosis, semilunas y depósitos subendoteliales) o que cursen con proteinuria nefrótica e hipertensión arterial, el tratamiento es igual al de la de tipo IV.
- Las formas histológicas graves (clase IV y clases III y V con afectación grave) deben ser tratadas con corticosteroides e inmunosupresores. En la actualidad existen distintas opciones terapéuticas. El tratamiento inmunosupresor ideal es aquel que permita conseguir un adecuado control de la enfermedad con los menores efectos secundarios posibles. Sin embargo, no existen suficientes evidencias de la superioridad de ninguna de estas alternativas. El esquema terapéutico consta de dos fases: una primera fase cuyo objetivo es alcanzar una respuesta completa o parcial (tratamiento de inducción) y una segunda fase cuyo objetivo es mantener esta respuesta con el menor riesgo de recaídas (tratamiento de mantenimiento).

5.3.1. Tratamiento de inducción (3-6 meses)

Se basa en la combinación de corticosteroides e inmunosupresores (ciclofosfamida o micofenolato):

- Corticosteroides: prednisona, 0,5-1 mg/kg/día durante 4 semanas con pauta de descenso posterior según la respuesta, hasta alcanzar dosis de 10-20 mg/día al 6.º mes. En caso de insuficiencia renal aguda o gran actividad en la biopsia, se comienza con bolos de metilprednisolona de 0,5-1 g/día durante 3 días.

- Ciclofosfamida: se administra en bolos intravenosos. Puede utilizarse el protocolo clásico del National Institutes of Health (NIH) (bolos mensuales de 0,5-1 g/m² durante 6 meses) o el protocolo Euro-Lupus (bolos quincenales de 500 mg, 6 dosis totales). La pauta de administración puede consultarse en el apartado 13.2 (Pauta de administración de bolos de ciclofosfamida).
- Micofenolato: dosis inicial de 500 mg/12 h. Esta dosis se incrementa progresivamente en 500 mg/semana, hasta 3 g/día si el paciente lo tolera.

La elección entre ciclofosfamida o micofenolato debe individualizarse. En general, se prefiere utilizar el segundo en pacientes de raza negra o hispana y en mujeres jóvenes. La ciclofosfamida es de elección en pacientes con enfermedad grave: insuficiencia renal progresiva o semilunas en la biopsia. En cualquier caso, ante una evolución no satisfactoria, debe plantearse el cambio de uno a otro inmunosupresor.

5.3.2. Tratamiento de mantenimiento

Tras la fase de inducción se aconseja un tratamiento de mantenimiento mínimo de 18-24 meses. Las alternativas más aceptadas en la actualidad son: azatioprina (2 mg/kg, máximo 200 mg/día) o micofenolato (1-2 g/día). El micofenolato es de elección en aquellos casos en los que se haya utilizado con éxito en la inducción. Si la inducción se ha realizado con ciclofosfamida, se aconseja iniciar la administración de azatioprina o micofenolato tras 2-4 semanas del último bolo, siempre que la cifra de leucocitos sea superior a 4.000 y la de neutrófilos superior a 1.500 células/μl. La dosis de prednisona debe reducirse a la mínima necesaria para el control de la enfermedad (habitualmente 0,05-0,2 mg/kg/día).

5.3.3. Otras opciones terapéuticas

En pacientes con nefritis lúpica refractaria a los tratamientos mencionados puede utilizarse rituximab (375 mg/m²/semana, durante 4 semanas) o ciclosporina (3-5 mg/kg/día).

La plasmaféresis no está indicada salvo en situaciones especiales: pacientes con alto porcentaje de semilunas en la biopsia en los que el cuadro se inicia con insuficiencia renal aguda y necesidad de diálisis (especialmente si presentan ANCA positivos) o con microangiopatía trombotica asociada a anticuerpos antifosfolípido.

5.3.4. Recidivas

Se estima que la mitad de los pacientes con nefritis lúpica proliferativa presentan recidivas. El riesgo es mayor en los pacientes en que el inicio del cuadro fue más agresivo y en los que la respuesta al tratamiento fue tardía y/o incompleta. La recidiva debe sospecharse en pacientes estables en los que aparezca una activación del sedimento, aumento de la proteinuria y/o

ascenso de las cifras de creatinina, acompañados de actividad serológica (aumento de título de anticuerpos antinucleares [ANA] y ácido desoxirribonucleico nuclear [nADN], hipocomplementemia). Las recaídas empeoran el pronóstico renal y deben tratarse precozmente, aumentando la dosis de corticosteroides y reiniciando o sustituyendo el fármaco inmunosupresor.

5.3.5. Pronóstico

Las formas histológicas leves (I y II) generalmente cursan con buen pronóstico sin deterioro del filtrado glomerular. La nefritis lúpica tipo V también suele tener buena evolución, salvo en casos de insuficiencia renal grave o progresiva, síndrome nefrótico persistente o transición a una forma proliferativa.

El pronóstico en la nefritis lúpica tipos III y IV es difícil de establecer, ya que depende del porcentaje de glomérulos afectados (la biopsia aporta información limitada), la actividad y cronicidad de las lesiones, la demora en inicio del tratamiento y la respuesta a éste. En su progresión también influyen factores hemodinámicos y vasculares (hiperfiltración, hipertensión intraglomerular, lesión tubulointersticial).

Otros factores considerados de mal pronóstico son la presencia de insuficiencia renal, síndrome nefrótico, hipertensión arterial y/o anemia (hematocrito < 26%) en el momento del diagnóstico, así como la raza (negra e hispana).

5.4. Embarazo y nefritis lúpica

El embarazo en mujeres con nefritis lúpica se asocia a mayor riesgo de complicaciones fetales y maternas (preeclampsia, empeoramiento de la nefropatía). Este riesgo es mayor en caso de lupus eritematoso sistémico activo, hipertensión arterial o insuficiencia renal anterior a la concepción. Los fármacos de elección en este período son los corticosteroides, la azatioprina y/o la ciclosporina, debiendo evitarse la ciclofosfamida y el micofenolato por su efecto teratógeno.

5.5. Tratamiento sustitutivo renal y nefritis lúpica

Los pacientes en diálisis presentan generalmente una fase quiescente del lupus eritematoso sistémico. Asimismo, la supervivencia de estos enfermos es similar a la del resto de pacientes en tratamiento sustitutivo.

Tras el trasplante renal, la recurrencia de la nefritis lúpica es rara (< 10%). No obstante, antes de la inclusión en lista de espera de trasplante se aconseja la ausencia de actividad clínica y serológica, con necesidad de dosis bajas de esteroides (prednisona < 10 mg/día).

6. SÍNDROME DE SJÖGREN

6.1. Definición

El síndrome de Sjögren es una enfermedad crónica autoinmune caracterizada por infiltración linfocitaria de glándulas salivales, lacrimales y parótidas, cuya expresión clínica fundamental es el «síndrome seco». Los anticuerpos anti-Ro (SSA) y anti-La (SSB) son muy específicos de esta enfermedad. Puede ser primario o secundario (artritis reumatoide, colagenosis).

6.2. Manifestaciones renales

Aparecen en un 2-67% de los casos:

- Nefritis intersticial: la biopsia muestra un infiltrado tubulointersticial de linfocitos y células plasmáticas. Clínicamente, se traduce en una ligera insuficiencia renal con sedimento normal y, ocasionalmente, proteinuria tubular o tubulopatías como:
 - Acidosis tubular renal tipo 1 (25%).
 - Diabetes insípida nefrogénica (40-50%).
 - Síndrome de Fanconi (raro).
- Otros: hipopotasemia, hipercalciuria, hipocitruuria, déficit de concentración urinaria.

En ocasiones, la asociación de nefritis intersticial y uveítis plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades, como la sarcoidosis o el síndrome TINU (nefritis tubulointersticial y uveítis).

La afectación glomerular es rara. Se han descrito casos de glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa.

6.3. Tratamiento

Los casos de nefritis intersticial con insuficiencia renal progresiva (sin lesión irreversible en la biopsia) se tratan con corticosteroides. Los demás casos requieren tratamiento específico de la tubulopatía.

7. ARTRITIS REUMATOIDE

7.1. Definición

La artritis reumatoide es una poliartritis inflamatoria crónica que afecta especialmente a articulaciones periféricas y de forma simétrica. Se acompaña de manifestaciones sistémicas en aproximadamente un 65% de los casos,

con anemia, pérdida de peso y aumento de la VSG. El factor reumatoide es positivo en el 70% de los enfermos.

7.2. Manifestaciones renales

Son muy variadas. Pueden deberse a la propia enfermedad o al tratamiento recibido:

- Glomerulonefritis membranosa, asociada a la propia enfermedad y, con menos frecuencia, a los tratamientos utilizados (sales de oro, D-penicilamina). En este caso, remite al suspender la administración del fármaco, aunque pueden transcurrir varios meses desde de la retirada de éste hasta la remisión.
- Amiloidosis secundaria (5-20% de los casos).
- Glomerulonefritis proliferativa mesangial, en ocasiones con depósitos de IgA.
- Vasculitis reumatoide. Ocurre en fases de actividad de la enfermedad y suelen coexistir datos de vasculitis a otros niveles. Los ANCA pueden ser positivos y existe hipocomplementemia. Las manifestaciones renales y su tratamiento son los mismos que en las vasculitis de pequeño vaso tipo Wegener.
- Nefropatía por analgésicos.
- Adelgazamiento de la membrana basal glomerular.

7.3. Tratamiento

Los tratamientos actuales combinan fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexato (actual estándar de referencia), leflunomida, talidomida, las tradicionales sales de oro y D-penicilamina (menos utilizadas en la actualidad), junto a terapias biológicas frente a moléculas implicadas en la inflamación, como anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab) y anti-interleucina 1 (anti-IL-1) (anakinra). También se han descrito resultados beneficiosos con rituximab.

8. CRIOGLOBULINEMIA

8.1. Definición

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas que precipitan con el frío y se disuelven con el calor. Se distinguen 3 tipos:

- Crioglobulinas tipo I (5-25%): inmunoglobulinas de carácter monoclonal. Se asocian con frecuencia a mieloma o macroglobulinemia de Waldenström.
- Crioglobulinas tipo II (crioglobulinemia mixta esencial) (40-60%): la IgG es policlonal y la IgM monoclonal con actividad de factor reumatoide. En un 80-95% de los casos se asocian a VHC, y menos frecuentemente al VHB, al virus de Ebstein-Barr o al VIH.

- Crioglobulinas tipo III (40-50%): ambos componentes, IgG e IgM, son de carácter policlonal. Se asocian a VHC en un 50% de los casos. También se ha descrito asociada a enfermedades inflamatorias crónicas, enfermedades autoinmunes y procesos linfoproliferativos.

8.2. Manifestaciones clínicas

- Generales: la crioglobulinemia tipo I produce signos relacionados con hiperviscosidad o trombosis (síndrome de Raynaud, isquemia digital) además de púrpura (vasculitis). Las crioglobulinemias tipos II y III dan lugar a manifestaciones clínicas inespecíficas con síndrome constitucional, artralgias, neuropatía periférica y púrpura palpable. Se caracterizan, además, por hipocomplementemia, sobre todo a expensas de C4.
- Renales: según el tipo de crioglobulinemia, la afectación renal puede deberse a depósitos de inmunocomplejos (crioglobulinemia mixta) o con menos frecuencia a enfermedad trombótica (crioglobulinemia tipo I). Las distintas causas subyacentes explican la alta variabilidad clínica. La proteinuria o la hematuria aisladas son más frecuentes que el síndrome nefrótico, el síndrome nefrítico o la insuficiencia renal aguda.

La biopsia renal suele mostrar una glomerulonefritis membranoproliferativa (más típica en la crioglobulinemia mixta) con datos específicos como un extenso infiltrado de leucocitos (monocitos y macrófagos), trombos capilares intraluminales, engrosamiento de la membrana basal glomerular, depósito de IgM en asas capilares y depósitos subendoteliales en «huella dactilar» en el microscopio electrónico.

8.3. Tratamiento

El tratamiento de las crioglobulinemias secundarias es el de la enfermedad de base.

Los casos graves con afectación renal grave se tratan con corticosteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Se emplean bolos de metilprednisolona de 1 g/día durante tres días seguidos de prednisona oral a dosis convencionales. La plasmaféresis se efectúa con intercambios de volumen plasmático a días alternos hasta la resolución de los parámetros clínicos (púrpura, función renal). Los cambios en el porcentaje del criocrito no parecen correlacionarse con la actividad clínica. La reposición se realiza con albúmina calentada previamente a la infusión.

Los casos asociados a infección por VHC se tratan con interferón y ribavirina (v. apartado 11.1. Virus de la hepatitis C).

Los casos refractarios pueden beneficiarse del tratamiento con rituximab.

9. SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

9.1. Definición

El síndrome antifosfolípido puede ser primario o secundario a enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), fármacos o infecciones. Se define por la aparición de accidentes vasculares trombóticos (uno o más episodios de trombosis venosa, arterial o de pequeño vaso) y/o morbilidad en el embarazo (muerte fetal ≥ 10 semanas sin causa identificable; uno o más partos prematuros antes de la semana 34 por eclampsia, preeclampsia o insuficiencia placentaria, o más de dos pérdidas embrionarias de < 10 semanas sin causa aparente), coincidiendo todo ello con la presencia de alguno de los siguientes anticuerpo antifosfolípido (aFL):

- Anticoagulante lúpico.
- Anticuerpo anticardiolipina.
- Anticuerpo anti- β_2 -glucoproteína I.

La prueba de aFL debe ser positiva en, al menos, dos ocasiones con una diferencia superior a 8 semanas. El diagnóstico de síndrome antifosfolípido requiere la presencia de al menos un hallazgo clínico y uno de laboratorio durante la enfermedad.

9.2. Manifestaciones clínicas

Además de las manifestaciones clínicas mencionadas, otras manifestaciones asociadas a los aFL, aunque no forman parte de la definición del síndrome, son: *livedo reticularis*, trombocitopenia y valvulopatías cardíacas.

En el 25% de los casos el síndrome antifosfolípido primario afecta al riñón. Las manifestaciones clínicas resultantes de la presencia de trombos en glomérulos y vasos pequeños (con sus lesiones histológicas reactivas a nivel glomerular, vascular e intersticial) es variable: sedimento activo, proteinuria en rango variable, hipertensión arterial e insuficiencia renal aguda-subaguda. Ocasionalmente, la trombosis puede afectar a arteria o vena renales. También se han descrito nefropatía por cambios mínimos o glomerulonefritis membranosa, aunque se desconoce si se trata de procesos relacionados o independientes de los aFL.

En el 0,8% de los casos puede haber fallo multiorgánico por oclusiones vasculares múltiples, que da lugar al llamado síndrome antifosfolípido catastrófico.

9.3. Tratamiento

Ante un evento trombótico se recomienda la administración inmediata de heparina y posteriormente anticoagulación oral indefinida (razón internacio-

nal normalizada [INR]: 2,0 a 3,0). En pacientes sin antecedentes trombóticos, se recomienda antiagregación plaquetaria. Los casos de insuficiencia renal aguda pueden responder a plasmaféresis, corticosteroides y anticoagulación crónica. Existen evidencias limitadas del beneficio de la cloroquina en el síndrome antifosfolípido.

En el síndrome antifosfolípido catastrófico se recomienda identificar y corregir posibles causas (p. ej., sepsis), tratamiento con heparina (posteriormente anticoagulación oral) y corticosteroides a dosis altas. Si hay datos de microangiopatía trombótica, hay que asociar plasmaféresis, suplementando, si es preciso, con inmunoglobulinas intravenosas.

10. SARCOIDOSIS

10.1. Definición

La sarcoidosis es una enfermedad sistémica de etiología desconocida caracterizada por la presencia de granulomas no caseificantes en los órganos afectados.

10.2. Manifestaciones renales

- Hipercalcemia (10-20% de los casos) e hipercalciuria (50% de los casos). Son las manifestaciones más frecuentes. Están mediadas por la síntesis de calcitriol en los macrófagos del granuloma, que conduce a un aumento de la absorción intestinal de calcio. Puede ocasionar nefrocalcinosis, nefrolitiasis, uropatía obstructiva, infecciones urinarias e insuficiencia renal crónica.
- Nefritis intersticial granulomatosa. Puede producir piuria estéril, proteinuria tubular, déficit de concentración urinaria e insuficiencia renal moderada.
- Enfermedad glomerular (rara). Se han descrito varios tipos de glomerulonefritis: membranosa, por IgA, proliferativa, extracapilar, de cambios mínimos y glomerulosclerosis focal. Las manifestaciones clínicas renales son superponibles a las de las glomerulopatías primarias.
- Fibrosis retroperitoneal con angitis de arteria renal o sin ella (infrecuente).

10.3. Tratamiento

La hipercalcemia responde bien a dosis bajas de corticosteroides (10-20 mg/día). La infiltración granulomatosa y las glomerulopatías precisan dosis altas de corticosteroides.

11. MANIFESTACIONES RENALES DE LAS HEPATITIS VÍRICAS

11.1. Virus de la hepatitis C (VHC)

Se desconoce la prevalencia exacta de nefropatía en pacientes con infección por VHC. Se han descrito básicamente tres tipos de afectación renal:

- Crioglobulinemia (tipo II o III).
- Glomerulonefritis membranoproliferativa tipo I con o sin crioglobulinemia.
- Glomerulonefritis membranosa.

Otras formas de afectación glomerular asociadas a la infección por VHC incluyen: nefropatía por IgA, glomerulonefritis posinfecciosa, nefropatía membranosa, microangiopatía trombótica, glomerulosclerosis focal y segmentaria y glomerulopatías fibrilares o inmunotactoides.

Las pruebas de función hepática pueden ser normales o estar alteradas. Las manifestaciones clínicas son similares a las de las formas primarias de estas enfermedades y se revisan en los capítulos correspondientes. El tratamiento es el propio de la infección por VHC con fármacos antivirales: interferón estándar o pegilado asociado a ribavirina. En caso de insuficiencia renal se recomienda interferón pegilado α -2a (de metabolización hepática y renal) a dosis de 135 μ g/semana, y si el aclaramiento de creatinina es inferior a 50 ml/min se desaconseja utilizar rivabirina por el riesgo de anemia hemolítica grave.

11.2. Virus de la hepatitis B (VHB)

La afectación renal es rara en la infección aguda (glomerulonefritis posinfecciosa). En portadores crónicos del virus puede observarse:

- Glomerulonefritis membranosa. Es más frecuente en niños, y un alto porcentaje cursa con remisión espontánea. En adultos, esta evolución es menos frecuente. El HbsAg es el principal antígeno implicado. Las cifras de complemento pueden ser normales o bajas.
- Glomerulonefritis membranoproliferativa. Es la más frecuente en adultos. Se caracteriza por depósitos de inmunocomplejos en el mesangio y en el espacio subendotelial. Están implicados los antígenos HbeAg y HbsAg. La hipocomplementemia es frecuente.
- Panarteritis nudosa. Es más frecuente en adultos. Se manifiesta meses después de de la infección por VHB. Clínicamente cursa con hipertensión arterial, microhematuria, proteinuria e insuficiencia renal. Se observa hipocomplementemia en un 20% de los casos.
- Menos frecuentes son las glomerulonefritis proliferativa mesangial, de cambios mínimos y nefropatía por IgA.

En todos los casos suelen ser positivos los HBsAg y HbcAc. En un 80% de los casos es positivo el HBeAg, que se asocia a actividad renal. Las pruebas de función hepática pueden ser normales o estar alteradas.

El tratamiento de estas glomerulonefritis incluye fármacos antivirales: interferón, lamivudina o entecavir (este último se asocia a menos resistencias). Se recomienda evitar los corticosteroides y los inmunosupresores por el riesgo de aumentar la carga viral, salvo en pacientes con vasculitis o glomerulonefritis rápidamente progresiva, en los que están indicados cursos cortos de corticosteroides y/o inmunosupresores (2-3 semanas) seguidos de interferón. Los casos de vasculitis con manifestaciones sistémicas graves se tratan también con plasmaféresis.

12. MANIFESTACIONES RENALES DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH)

La afectación renal en pacientes con VIH es frecuente y variada:

- Glomerulosclerosis focal colapsante. Es la manifestación más frecuente, típica y de peor pronóstico. Cursa con proteinuria masiva y deterioro rápido de la función renal. Aunque no existe tratamiento eficaz demostrado, se recomienda utilizar terapia antirretroviral altamente activa (HAART) e IECA.
- Afectación renal asociada a situaciones comórbidas (infecciones, fármacos):
 - Insuficiencia renal aguda secundaria a sepsis o fármacos.
 - Nefrolitiasis (indinavir), depósito intratubular de cristales (sulfamidas, aciclovir), síndrome de Fanconi (tenofovir).
 - Glomerulonefritis posinfecciosa.
 - Glomerulopatías aisladas o asociadas a coinfección por VHC/VHB (nefropatía por IgA, glomerulonefritis *lupus-like*, membranosa o membranoproliferativa).
 - Nefritis intersticial (citomegalovirus, cotrimoxazol).
 - Púrpura trombótica trombocitopénica.
 - Trastornos hidroelectrolíticos.
 - Amiloidosis secundaria a infección crónica.

El tratamiento en estos casos es el propio de cada trastorno.

13. MEDIDAS TERAPÉUTICAS COMUNES EN LAS ENFERMEDADES SISTÉMICAS

Independientemente del tipo de enfermedad, existen aspectos comunes de tratamiento que incluyen el abordaje global de factores de riesgo cardiovas-

cular (en todos los casos), la pauta de administración de bolos de ciclofosfamida (para aquellas afecciones que lo requieran) y la prevención de posibles efectos secundarios asociados al tratamiento.

13.1. Control de riesgo cardiovascular

Los objetivos terapéuticos son:

- Control de presión arterial < 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg en caso de proteinuria > 500 mg/día).
- Reducción de la proteinuria conteniendo como objetivo la cifra de < 300 mg/día con IECA y/o ARA II.
- Control lipídico: lipoproteínas de baja densidad (LDL) < 100 mg/dl y de alta densidad (HDL) > 40 mg/dl.

13.2. Pauta de administración de bolos de ciclofosfamida

La ciclofosfamida se administra en 250 ml de suero salino al 0,9% en 30-60 min.

Como prevención de la cistitis hemorrágica, se recomienda una pauta de hidratación y mercaptoetano-sulfonato sódico (MESNA). Si se administra en hospital de día: 1.000 ml de suero salino fisiológico en 2-3 h antes de la ciclofosfamida y MESNA, con un 60% de la dosis de ciclofosfamida incluida en la fluidoterapia. Deben evitarse los sueros hipotónicos por el riesgo de hiponatremia, ya que la ciclofosfamida estimula la hormona antidiurética (ADH).

Se administran antieméticos (p. ej., ondasetrón, 8 mg por vía intravenosa antes de la ciclofosfamida).

En pacientes edematosos, con hipertensión arterial no controlada o insuficiencia cardíaca, se realiza una pauta más lenta de hidratación, valorando la posibilidad de administrar diuréticos por vía intravenosa y lavados vesicales.

Debe aconsejarse al paciente una adecuada ingesta hídrica y tratamiento antiemético sintomático en su domicilio.

La ciclofosfamida requiere un ajuste de dosis según la edad y la función renal, atendiendo al esquema de la **tabla 6**.

13.3. Profilaxis de efectos secundarios asociados al tratamiento corticosteroideo e inmunosupresor

- Profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol (800/160 mg/48 h) en pacientes que reciben ciclofosfamida.

Tabla 6
Ajuste de dosis de ciclofosfamida por edad y aclaramiento de creatinina.
Porcentaje de reducción de la dosis

		Edad (años)		
		< 60	60-70	> 70
Aclaramiento de creatinina	>25 ml/min	100%	85%	65%
	<25 ml/min	85%	65%	50%

A los 7-10 días del bolo, realizar hemograma de control: si la cifra de leucocitos es <4.000 o la de neutrófilos es <1.500, la siguiente dosis se reduce 0,25 g/m².

Como ejemplo, a un paciente de más de 70 años con aclaramiento <25 ml/min se le administraría un 50% de la dosis total.

- Prevención de osteoporosis con suplementos de calcio (1.200 mg/día) y vitamina D (800 UI/día) durante el tratamiento con corticosteroides.
- Leuprolida *depot*. Análogo de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que reduce de forma significativa las cifras de insuficiencia gonadal (5% frente a 30%) en mujeres jóvenes tratadas con ciclofosfamida. Se administra a dosis de 3,75 mg mensualmente durante el tratamiento con ciclofosfamida.

14. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- European Vasculitis Study Group (EUVAS). Trials, guidelines, publications, nomenclature. Disponible en: <http://www.vasculitis.org/>
- EUVAS. The European League Against Rheumatism. Recommendations. Disponible en: <http://www.eular.org/recommendations>
- Factores genéticos en la microangiopatía trombótica (púrpura trombótica trombocitopénica y síndrome hemolítico urémico). Board Nefrología. Disponible en: <http://www.senefro.org>
- 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.
- Houssiau FA, Ginzler EM. Current treatment of lupus nephritis. *Lupus* 2008;17:426-30.
- Perico N, Cattaneo D, Bikbov B, Remuzzi G. Hepatitis C infection and chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:207-20.
- Sociedad Española Reumatología. Criterios diagnósticos y clasificación de Enfermedades Reumáticas. Disponible en: http://www.ser.es/practicaClinica/Criterios_Diagnosticos.php