

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA**GLOMERULONEFRITIS LÚPICA Y OTRAS GLOMERULONEFRITIS AUTOINMUNES***PERFORATING DERMATOSIS IN HEMODIALYSIS*

María Ruiz-Olivares, Guillermo Arturo Cañadas-De la Fuente, José Luis Gómez-Urquiza, Rafael Fernández Castillo

Universidad de Granada, Facultad de Ciencias de la Salud, Ceuta, España

Nefrología, Diálisis y Trasplante 2014; 34 (4) Pág. 230 - 240

RESUMEN

La glomerulonefritis es un término empleado para expresar la proliferación e inflamación endocapilar del glomérulo renal, que clínicamente puede manifestarse de numerosas formas e incluso permanecer asintomática. En su etiología se encuentran múltiples mecanismos, como la participación de microorganismos y parásitos, aunque es destacable el mecanismo autoinmune en el que se identifican varios componentes del sistema inmune, entre ellos el sistema del complemento. Un ejemplo de este último mecanismo es la glomerulonefritis secundaria al Lupus Eritematoso Sistémico (LES), que ha sido objeto de investigación en los últimos años, y en la que se han hecho importantes avances en cuanto al descubrimiento de nuevas moléculas implicadas en el proceso etiopatogénico. Esto ha conseguido abrir una puerta a nuevas terapias que reduzcan la mortalidad y mejoren la calidad de vida. Se ha revisado la fisiopatología, clínica, diagnóstico, pronóstico y tratamientos, incluyendo los emergentes, en cuanto a glomerulonefritis haciendo hincapié en la glomerulonefritis lúpica y otras glomerulonefritis de mecanismo igualmente autoinmune.

PALABRAS CLAVE: glomerulonefritis; enfermedad renal crónica; lupus; autoinmune

INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis abarca un grupo de enfermedades con un comienzo variable, que define su clasificación como aguda, subaguda o crónica, caracterizadas por inflamación y proliferación celular en el glomérulo y otras manifestaciones asociadas, aunque esta definición excluye otras glomerulopatías donde no se dan estos fenómenos, como la esclerosis glomerular, o la formación de nódulos, como la glomerulopatía diabética¹. La glomerulonefritis, por tanto, es una glomerulopatía fundamentalmente inflamatoria, pero hemos de recordar que existen muchos otros tipos de glomerulopatías que no son la glomerulonefritis².

Clínicamente pueden tener distintas manifestaciones en el espectro de la insuficiencia renal¹. Las glomerulonefritis pueden presentarse como consecuencia de numerosas patologías primarias, como infecciones, aunque en la mayoría de los casos el antígeno es desconocido, y pueden reconocerse patrones inmunológicos e histológicos que indican que tienen un origen casi siempre mediado por inmunocomplejos³.

La nefritis lúpica responde a esta última descripción, apareciendo por definición en el seno de un lupus eritematoso sistémico (LES) y en su patogenia intervienen mecanismos inmunológicos en los que participan diferentes elementos del sistema inmune, como las inmunoglobulinas

IgG, IgA, IgM y algunos elementos del sistema del complemento, entre otros, como los receptores tipo Toll³.

En este artículo realizamos una actualización de los conocimientos sobre clasificación y patogenia de las glomerulonefritis, haciendo hincapié en la nefritis lúpica, de etiología autoinmune, y repasando otras de igual origen, así como las novedades en el tratamiento de las mismas, y aquellos frentes de investigación que pueden abrir una puerta en el manejo óptimo de esta entidad.

Concepto Y Fisiopatología De Glomerulonefritis Autoinmune

El término glomerulonefritis hace referencia a un grupo heterogéneo de patologías agudas, subagudas o crónicas, que dan un cuadro clínico característico precedido de una serie de cambios a nivel glomerular. Dicho cuadro se manifiesta de distintas maneras y todas ellas indicativas de la misma entidad, siendo necesario en la mayoría de los casos llegar a un patrón histológico característico⁴.

Se trata de una entidad fácilmente reconocible en distintos contextos de enfermedad tales como procesos malignos tumorales o infecciones víricas, y condiciones endocrino-metabólicas perniciosas como la obesidad⁵.

Sin embargo, se conoce que el mecanismo de producción de las lesiones y la sintomatología es de origen inmune, asociándose al depósito de anticuerpos por parte de las células plasmáticas, entre otros elementos inmunes, en la estructura glomerular⁶. También se han descrito otros mecanismos de frecuencia importante, como reactividad cruzada de anticuerpos frente a antígenos propios que son reconocidos como extraños (paradigma de la autoinmunidad), o por la aparición de autoanticuerpos de forma primaria. La localización de los depósitos, proliferación citológica o lesiones directas, definen la glomerulonefritis clínica e histológicamente. En algunos casos, un anticuerpo puede unirse a los componentes que forman el glomérulo o bien a material que no pertenece al mismo pero que se parece en sus características físicas o mecánicas. Un ejemplo de este antígeno es el autoantígeno de Goodpasture, que se une a anticuerpos dirigidos contra el colágeno tipo IV¹. En el LES,

los complejos histona-ADN se depositan en las estructuras glomerulares y son la diana de anticuerpos antiDNA que son los responsables de producir el daño a dicho nivel⁷. Este evento también es característico de la crioglobulinemia¹.

Por otro lado, la activación del complemento a través de la vía clásica o alternativa puede darse en presencia de determinados estímulos como una infección, de forma que la evidencia del depósito del complemento es la llave del diagnóstico de determinadas entidades¹. Se ha observado la formación de patrones que estimulan los receptores Toll-like y el complemento, así como la génesis de monocitos activos circulantes y mediadores de la inflamación, que de forma conjunta dañan el glomérulo. En este proceso no solo intervienen las estructuras inmunológicas ya mencionadas, si no que se han visto implicadas los linfocitos T CD4, los anticuerpos que producen y otras células inmunológicas como las Th17, capaces de producir daño en el glomérulo de forma directa². Recientemente se ha investigado la presencia de sustancias circulantes con diana en el riñón, a través del receptor de la antifosfolipasa A2, que pone de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz en algunos tipos muy frecuentes de glomerulonefritis⁸.

Características Clínicas De Las Glomerulonefritis

El diagnóstico de la glomerulonefritis y su etiología comienza por la sospecha clínica que viene establecida por una serie de síndromes de fácil reconocimiento y estudio.

Por un lado se encuentra el síndrome nefrótico, característico de la patología glomerular que cursa con proteinuria severa, hipoalbuminemia, hiperlipidemia y edemas de tejidos laxos, en su forma básica¹. Puede acompañarse de anomalías de la coagulación, que implica la aparición de complicaciones como trombosis venosa⁹, e incluso otras menos frecuentes, pero de mayor gravedad, como el taponamiento pericárdico, que han sido descritas en algunos casos aislados¹⁰.

Por otro lado está el síndrome nefrítico, caracterizado por la aparición de hematuria, que puede clasificarse como glomerular por sus características (cilindros hemáticos, hematuria dismórfica y/o acantocituria), además de presentar

proteinuria en un rango inferior al nefrótico y acompañado por un aumento de la osmolaridad sérica.

La hematuria es una manifestación frecuente en la enfermedad glomerular. La macrohematuria se asocia al desarrollo de lesión renal con predominio de daño en las células tubulares, pero hay evidencias del impacto negativo que puede acarrear la asociación de la misma a la hematuria glomerular, de forma que es importante valorarla, y no ceñirse de forma imparcial a los valores de proteinuria como marcadores de daño y pronóstico¹¹. Esta hematuria glomerular generalmente se asocia a una tasa de filtración glomerular dentro de los límites normales, y se debe estudiar en el contexto de la proteinuria acompañante, en rango inferior al nefrótico⁷, y de la clínica.

En cuanto al complemento pueden darse dos situaciones, según exista depósito, y por tanto alteración del complemento o sí esta no existe. Puede reconocerse como el prototipo de glomerulonefritis con depósito de C3 la producida por depósitos densos. Además de los patrones ya conocidos, en los últimos años se ha encontrado también esta alteración en el Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), donde se le da un papel especial al factor H del complemento, al factor I, a la MCP, a la trombomodulina o al factor regulador del complemento relacionado con la proteína 5 (CFHR5), describiéndose una alteración en la regulación del C5 asociada a la microangiopatía renal que puede desarrollarse en este síndrome de forma atípica¹². Se han descrito casos de SHU diagnosticados en base a dicha alteración histológica primaria en ausencia de criterios diagnósticos tales como trombocitopenia¹³, con lo que la alteración del complemento podría ser un frente interesante a tener en cuenta, aunque hay que recordar que existe un alto porcentaje de casos de SHUa que cursan con niveles del complemento normales sobre todo cuando se asocia a mutaciones en la MCP¹⁴.

Clasificación De Las Glomerulonefritis

La clasificación de las glomerulonefritis es un ítem que ni siquiera ha sido definido por las Guías Internacionales de Práctica Clínica (KDIGO) de forma concreta¹⁵. De forma esquemá-

tica, puede establecerse una clasificación más o menos clara en cuanto a su evolución, diferenciando tres grandes grupos.

Dentro de las glomerulonefritis agudas, se incluye la glomerulonefritis postinfecciosa, también llamada glomerulonefritis endocapilar. La patogénesis de esta entidad se basa en la presencia de determinados antígenos que inducen la formación de complejos inmunes o bien moléculas que son superantígenos inductores de células T, lo que supone la liberación de factores inflamatorios. Esto ocurre fundamentalmente con la infección por *Staphylococcus Aureus* y *Streptococo Beta-hemolítico*¹⁶. Esta entidad se caracteriza a nivel histológico por el depósito de complemento (C3) y de hipocomplementemia sérica⁷. También se incluyen en el grupo de las agudas las glomerulonefritis rápidamente progresivas o extracapilares, que a su vez pueden clasificarse en glomerulonefritis extracapilares tipo I, II y III.

Clásicamente, la tipo I se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-membrana basal glomerular (anti-MBG), y puede originar un síndrome reno-pulmonar (Síndrome de Goodpasture). La tipo II suele ser secundaria a alguna enfermedad sistémica, y la tipo III, con vasculitis (y por tanto con presencia de p-ANCA y c-ANCA de forma habitual) con una inmunofluorescencia negativa. A pesar de este último dato, las guías de práctica clínica internacionales proponen un tratamiento inmunosupresor en base a su etiología autoinmune¹⁵.

La pérdida de la función renal se produce en un período corto de tiempo, y a nivel histológico se observa ocupación del glomérulo con material de filtrado (semilunas) que si se fibrosan llevan a la pérdida de la nefrona¹.

Por otro lado, se encuentran las glomerulonefritis crónicas entre las que hay una gran cantidad de entidades. De ellas se destacan las glomerulonefritis de cambios mínimos, esclerosante focal y segmentaria, membranosa, mesangial por IgA y mesangioproliferativa, estas dos últimas caracterizadas por manifestarse histológicamente con proliferación de elementos glomerulares.

De todas ellas, a destacar la glomerulonefritis mesangial por IgA, por su asociación a cuadros infecciosos, sobre todo infecciones virales

con puerta de entrada a través de las mucosas. Histológicamente se caracteriza por proliferación mesangial y focal acompañada de depósitos difusos mesangiales de IgA, y a menudo IgG, C3 y C5b-9. A pesar de que se ha demostrado la presencia de inmunocomplejos circulantes, no se han identificado antígenos exógenos concretos de forma sistemática. Los depósitos de complemento pueden ser utilizados para conocer tanto la severidad de la enfermedad como su pronós-

tico². Actualmente no hay un tratamiento específico establecido para la misma; sin embargo, se investiga la utilización de inmunosupresión y tratamiento con esteroides. Los resultados no son concluyentes, pero sí prometedores¹⁷.

Otra forma de clasificación altamente útil desde el punto de vista clínico se basa en el reconocimiento de las entidades en base a su expresión analítica y sintomática. (**Tabla 1**)

Tabla 1

Clasificación de las glomerulonefritis según hallazgos analíticos y clínicos

	Consumo de complemento	Sd. Nefrítico	Sd. Nefrótico	Presencia de hematuria
GN. Primarias	GN. Endocapilar. GN. Extracapilar tipo II. GN. Mesangiocapilar	GN. Endocapilar. GN. Extracapilar I, II, III	GN. Cambios mínimos. GN. Membranosa. GN. Focal y Segmentaria GN. Mesangiocapilar	GN. IgA GN. Endocapilar GN. Extracapilar I, II, III. GN. Mesangiocapilar
GN. secundarias	Crioglobulinemia LES	Crioglobulinemia LES	Diabetes Mellitus Amiloidosis	

Glomerulonefritis Lúpica. Actualización Sobre Diagnóstico, Pronóstico Y Tratamiento

Numerosos procesos pueden ser el origen de la glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos, desarrollándose una gran variedad de patrones histológicos diferenciados. Destaca la nefritis lúpica, cuya base patogénica asienta en el ya conocido LES. Por otro lado, la identificación de patrones inmunológicos renales característicos de esta etiología, el lupus eritematoso sistémico, pero en ausencia de la misma, establece una serie de nefritis conocidas como nefritis Lupus-Like³.

Definido el LES como una enfermedad au-

toinmunitaria con presencia a nivel analítico de hipocomplementemia y una gran variedad de diferentes autoanticuerpos, la nefritis lúpica se consolida como su manifestación a nivel renal, en aproximadamente una mitad de los casos de la enfermedad sistémica, aunque en todo caso de enfermedad sistémica existen lesiones renales. Por ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) identifica seis distintas clases de glomerulonefritis lúpica, distinguiendo en la clase I los riñones con depósitos sólo ostensibles a las técnicas de inmunofluorescencia (IF) o de microscopio electrónico y los que tienen un re-

sultado normal en todas las técnicas (clases IB y IA respectivamente)¹⁸. La patogénesis de esta entidad se origina en distintos mecanismos que explican su variedad histológica, bien recogida en la clasificación definida en 2003 por la International Society of Nephrology (ISN) y la Renal Pathology Society (RPS), y que establece seis clases histológicas según su grado de gravedad, siendo frecuente la evolución de una forma a otra¹⁹.

Actualmente se reconoce que la patogenia de esta enfermedad se ve influenciada por reguladores epigenéticos, como los micro-RNAS, que juegan un importante papel en la activación de la inmunidad innata, y que podrían ser tomados en cuenta de cara a intervenciones terapéuticas a este nivel en un futuro²⁰. Por otro lado, se ha demostrado la presencia de componentes del complemento en las biopsias renales de pacientes afectados de LES, como el Mannan-binding-lectin (MBL) y el Ficolin-2 (FCN-2)²¹, presentes en la vía MB-lectina de activación del complemento y mediada por la unión de lectina y manosas antigénicas.

Diagnóstico

Lo más importante en cuanto a esta variabilidad en la patogenia y en la histología es que cada clase va a suponer un tratamiento y pronóstico distinto, y se ha comprobado la utilidad de la biopsia renal tanto en el diagnóstico como en el enlentecimiento y la progresión de la glomerulonefritis, cuando las biopsias son seriadas, al permitir cambios en la inmunosupresión²². Hasta ahora la correlación entre la clínica y la histología había estado en duda, y aunque estudios recientes han encontrado que en determinadas glomerulonefritis como la mesangiocapilar IgA, los depósitos y la proliferación endocapilar se puede asociar a mayor gravedad, en el caso de la nefropatía mesangial por LES no se aconseja incluir la intensidad de los depósitos como un dato sistemático en los informes anatomopatológicos de la biopsia²³.

La biopsia se indica por consenso en todo paciente diagnosticado de LES que presente en el desarrollo de su enfermedad proteinuria, hematuria, sedimento activo y/o insuficiencia renal, tomando la hematuria aislada de forma precavi-

da al poder presentarse de forma inespecífica en multitud de procesos independientes al LES¹⁹. A este respecto, se ha observado recientemente un aumento de la incidencia en niños con síntomas de LES, pero sin un número de criterios diagnósticos suficientes para determinar el desarrollo de una nefritis lúpica. Por tanto, se establece la importancia de prescribir un tratamiento apropiado a todos los niños, aun en ausencia de dichos criterios para el diagnóstico de la enfermedad de base, la cual podría desarrollarse de igual modo años después²⁴.

La biopsia renal es el procedimiento de elección en el diagnóstico de la nefritis lúpica. Recientemente Frieri, Samih, et col. muestran en un trabajo experimental basado en técnicas de marcación inmunohistoquímica, un notable aumento en la expresión de RTL 9 en glomérulos y en menor medida en túbulos y una expresión aumentada de VEGF en túbulos de Receptor Toll-Like 9 en los glomérulos y túbulos de pacientes con LES, así como de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), (se valoró la expresión de RTL 9 y VEGF en las células de glomérulos y túbulos, en un total de 8 biopsias de LES vs 10 de controles); sin encontrarse asociación entre la gravedad de la nefritis lúpica (clase histológica) y la intensidad de expresión de estos receptores Toll-like. Es la primera vez que se encuentra asociación a este respecto, lo que implica una promesa de futuros avances en las opciones terapéuticas²⁵.

Por otro lado, también se ha valorado el papel de las células T urinarias en comparación con los marcadores tradicionales de actividad de la nefritis lúpica en pequeñas series de pacientes. Se demostró la ausencia de células T CD8 durante los períodos de remisión, de forma que podríamos encontrarnos ante un marcador de actividad renal más potente que la proteinuria, hematuria o sedimento, aunque debe seguir estudiándose²⁶.

Pronóstico

Como ya se ha mencionado, la variabilidad histológica del glomérulo en esta entidad, en base a sus numerosos mecanismos patogénicos hace que su correcta caracterización mejore el conocimiento de los mismos, y se genere un im-

portante frente de acciones terapéuticas focalizadas en ellos, que garantizan una mejoría de la supervivencia de estos pacientes²⁷.

A pesar de que los avances son patentes, analizando la supervivencia de estos enfermos, aún podemos asociar una mayor mortalidad a los mismos, hasta seis veces más según Desmond-Yad, Colin Tang et col., en comparación con la población general. De estos, los que desarrollan enfermedad renal terminal tienen hasta 26 veces más exceso de riesgo, que es más de dos veces el riesgo que actualmente podríamos asociar a patología cardiovascular en pacientes diagnosticados de LES, y por tanto habla a favor de la importancia en la detección no sólo de la patología, si no de sus características histológicas de forma precoz²⁸.

El pronóstico además varía de forma importante en base al tratamiento recibido, de forma que podemos asociar una mayor o menor tasa de supervivencia así se usen fármacos de distintas

familias, o técnicas como la diálisis. En cuanto a ésta última, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas relativas a supervivencia en 5 años, entre la diálisis en pacientes con una actividad de enfermedad de 8 según el non-renal-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (nr-SLEDAI) y pacientes con una actividad mayor de 8 según el mismo evaluador nr-SLEDAI, siendo favorable para el primer grupo²⁹. En cualquier caso, la búsqueda de nuevos tratamientos se orienta a encontrar la forma de aumentar la supervivencia del paciente.

Tratamiento

Partiendo del tratamiento actual, aceptado en consenso y expresado en las distintas guías clínicas, el manejo de la nefritis lúpica se realiza tal y como se muestra en la Tabla 2 de forma resumida. (**Tabla 2**)

Tabla 2

Resumen del tratamiento de la Nefritis Lúpica, e indicación de la inmunosupresión en base a la clasificación histológica de la ISN y la RPS^{19,30}

Corticoides	<ul style="list-style-type: none"> • Corticoides orales a dosis y tiempo mínimos • En caso de formas graves, bolos intravenosos de metilprednisolona
Hidroxicloroquina	<ul style="list-style-type: none"> • A largo plazo en pacientes con nefritis lúpica sin contraindicación • Requiere monitorización oftalmológica anual para dosis acumuladas de más de 1000 gramos
Antiproteinúricos	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA) • Se recomienda la pérdida de peso a pacientes obesos
Gastroprotección	<ul style="list-style-type: none"> • En concomitancia de tratamiento con corticoides y AINES • Antecedentes personales de úlcera o hemorragia gastrointestinal
Protección ósea	<ul style="list-style-type: none"> • Si se realiza tratamiento con corticoides, Vit. D y Calcio. • Se añadirán bifosfonatos para pacientes con edad >50 años o menos pero con fracturas previas

Continuación Tabla 2

INMUNOSUPRESIÓN	<p>Clase I:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No inmunosupresión. <p>Clase II:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No inmunosupresión. • Si apareciese proteinuria o insuficiencia renal, se probaría con corticoides, con o sin Azatioprina ó Micofenolato, durante 6-12 meses. <p>Clase III-IV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Corticoides vía oral + Ciclofosfamida ó Micofenolato. • Si deterioro de la función renal agudo, necrosis fibrinoide o semilunas fibrosas, glucocorticoides intravenosos, con preferencia por Ciclofosfamida como inmunosupresor. <p>Clase V:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prednisona + Uno: Ciclofosfamida, Anticalcineurínicos (Tacrolimus, Ciclosporina), Micofenolato ó Azatioprina. • Si coexiste con histología III-IV, se recomienda tratamiento de estas últimas. <p>Clase VI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Irreversible. • No requiere tratamiento inmunosupresor.
-----------------	--

Por tanto, el tratamiento de la nefritis lúpica consiste en una terapia de inducción y mantenimiento, así como prevención de recaídas. El mantenimiento a largo plazo de tratamiento intravenoso con ciclofosfamida es efectivo, pero muy tóxico, siendo la asociación de micofenolato y azatioprina superior en eficacia y con una toxicidad reducida. Esto podemos afirmarlo gracias a que recientemente se han realizado estudios, como el ALMS y el MAINTAIN, que son capaces de aportar importante información comparativa entre los distintos fármacos y sus combinaciones así como información sobre efectos, dosis y duración del tratamiento con cada uno de ellos³¹.

Estos tratamientos, y los que van apareciendo, ayudan a reducir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo es necesario el correcto seguimiento de los mismos para evitar o manejar de forma correcta las complicaciones del tratamiento y evitar el daño de otros órganos³².

Otras Patologías Autoinmunes Que Asocian Glomerulonefritis

Entre las más características, podemos incluir la enfermedad de Goodpasture, o enfermedad de anticuerpos anti-membrana basal, como también se la conoce, la cual es una en-

fermedad autoinmune en la que se observan títulos altos de dichos anticuerpos, asociado a glomerulonefritis rápidamente progresiva y hemorragia pulmonar³³. La enfermedad es causada por anticuerpos contra el dominio de la cadena alfa 3 para el colágeno tipo IV, que contiene los epítomos E(A) y E(B), y se asocia fuertemente al HLA-DRB1*15:01³⁴. Los anticuerpos anti-membrana basal son por lo general inmunoglobulinas G subclase 1, y por tanto en su detección es útil la técnica de ELISA, así como otras técnicas de detección específicas en la biopsia renal³⁵. En el estudio de esta patología se ha encontrado la participación de células T reactivas, y por tanto podrían convertirse en diana para el desarrollo de nuevas terapias³³. Actualmente, se prefiere un tratamiento con inmunosupresión en pacientes afectados de esta patología, mediante el uso de fármacos como micofenolato mofetil, corticosteroides o ciclofosfamida, siendo la plasmaféresis la base del tratamiento y adjuntándose los inmunosupresores según la necesidad³⁶, aunque en base a la participación de las células T CD8, se han realizado estudios que demostraron el beneficio de la terapia con anticuerpos monoclonales anti CD8 (OX8) en el tratamiento y prevención de esta grave patología, gracias a la reducción del depósito de los anticuerpos en la membrana basal, aunque en principio no reducen su título circulante³⁷.

La nefropatía por depósitos de IgA es la causa más común de glomerulonefritis primaria en nuestro medio³⁸. Su etiología actualmente es desconocida, aunque estudios recientes han mostrado que el déficit de galactosa IgA1 (GdIIgA1) tiene un importante papel en su patogénesis e incluso se plantea su utilización como biomarcador de la enfermedad³⁹. Aunque actualmente se prefiere la biopsia, para la cual además se han desarrollado numerosos sistemas de puntaje que permiten su clasificación, y aunque no hay consenso sobre cuál es el mejor³⁸, actualmente se propone la Clasificación de Oxford que identifica cuatro lesiones histológicas como factores pronósticos independientes: Hiper celularidad mesangial (M), hiper celularidad endocapilar (E), glomerulosclerosis segmentaria (S) y atrofia tubular o fibrosis intersticial (T), constituyendo los criterios MEST o score MEST⁴⁰. Además de la biopsia y la utilización de biomarcadores, se

está empezando a emplear la genómica para conocer los mecanismos patogénicos y la progresión a la nefritis por IgA. En este aspecto, existe controversia sobre el papel de la enzima convertidora de la angiotensina, cuyos diferentes polimorfismos se han asociado a una mejor o peor respuesta a diferentes fármacos y dosis, y se han observado también que existen numerosos haplotipos que pueden tener un papel importante en el desarrollo de la patología, destacando en su estudio los locus 17p13, 8p23, 22q12, 1q32 y 6p21 identificados con técnicas de microarray⁴¹. El tratamiento de esta glomerulonefritis es, como es esperable, mediante el uso de fármacos inmunosupresores, entre los que destacan corticosteroides, azatioprina, habiéndose observado que en pacientes con nefropatía IgA que hayan ya desarrollado una insuficiencia renal, la adición de azatioprina es más efectiva que el tratamiento sólo con esteroides. También tienen importancia a este respecto fármacos como el micofenolato mofetil, combinado con los ya mencionados⁴². Sin embargo, a pesar de que el micofenolato reduce la proteinuria un 30%, aproximadamente, y mejora la supervivencia en pacientes asiáticos con lesiones histológicas de forma probada, no se han demostrado estos resultados en la población caucásica con enfermedad más avanzada, de forma que la elección de un tratamiento inmunomodulador ideal sigue siendo controvertido⁴³.

Además existe evidencia de que la combinación de terapia con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y bloqueadores del receptor de la angiotensina (ARB) podría aportar importantes beneficios en la reducción de la proteinuria diaria, aunque los efectos a largo plazo de estos fármacos se desconocen y aún debe valorarse su seguridad⁴⁴.

En cuando a las glomerulonefritis con participación de anticuerpos tipo ANCA, hasta ahora los ensayos clínicos realizados han considerado que las vasculitis asociadas a los ANCA son entidades únicas y concretas, aunque en el futuro podrían clasificarse a los pacientes en base a los subtipos de dichos anticuerpos o distintas manifestaciones orgánicas, y según la severidad de la enfermedad, obteniéndose un amplio abanico de patologías distintas⁴⁵. Entre ellas, actualmente destaca la implicada en la enfermedad de Wegener, una enfermedad granulomatosa asociada

a poliangeítis. Esta patología tiene cierta asociación con el subtipo PR3-ANCA (o c-ANCA) aunque también pueden encontrarse casos con MPO-ANCA, y en ella se ve involucrado el tracto respiratorio superior en un alto porcentaje de pacientes (en algunas series hasta un 56%)⁴⁶. No es una patología especialmente frecuente en la infancia, aunque se ha visto que en casos de pacientes jóvenes se encuentra fallo renal en un alto porcentaje de casos y un elevado número de ellos pueden mostrar glomerulonefritis necrotizante. Queda, por tanto, relacionada la presencia de los ANCA y la afectación renal en distintas esferas de la clínica, aunque esta asociación se ha demostrado más fuerte en los pacientes con poliangeítis microscópica, entidad de la que también son característicos estos hallazgos inmunológicos, que en los pacientes con granulomatosis de Wegener⁴⁷. A pesar de que los ANCA son positivos en un gran porcentaje de pacientes, incluso en períodos de remisión o enfermedad residual, no se ha observado una asociación rígida entre la clínica y los hallazgos inmunológicos en casi un 25% de los pacientes según algunos estudios, y por tanto no sería adecuado basar el tratamiento y el manejo de la enfermedad tan solo en el nivel de ANCA⁴⁸. Actualmente, el tratamiento de estas vasculitis que pueden afectar al riñón, se basa en la introducción de terapia inmunosupresora en dos fases, inducción y remisión, para tratar rápidamente y prevenir recurrencias. Como en el resto de patologías donde se plantea el uso de estos fármacos, debe establecerse un balance entre eficacia y toxicidad⁴⁵. Se ha demostrado que el Rituximab es efectivo en el tratamiento de la granulomatosis de Wegener, superior a la ciclofosfamida, sobre todo en inducir la remisión y tratar recaídas, aunque el impacto renal de este fármaco aún se desconoce y su uso en niños no ha sido del todo contrastado⁴⁹. En estos casos de Wegener pediátrico se ha demostrado que el tratamiento con metilprednisolona, ciclofosfamida y plasmaféresis inducen una remisión extra-renal y serológica de la enfermedad a nivel inmunológico y una estabilización y mejora de la función renal⁵⁰.

CONCLUSIONES

Actualmente, la importancia de las glomeru-

lonefritis reside en su etiopatogenia, de forma que numerosos autores dedican sus artículos a repasar los diferentes mecanismos que se encuentran detrás de estas patologías, haciéndose especialmente relevante el estudio de los mecanismos inmunológicos implicados, que gracias a las nuevas terapias pueden ser controlados y revertidos. En el caso de la nefritis lúpica, el estudio de todos estos elementos no solo actúa en beneficio de la salud renal, si no que debido a la alta prevalencia de daños renales en pacientes con la patología sistémica, supone un avance en términos de supervivencia y calidad de vida. Así pues, los fármacos inmunomoduladores se definen como la base de la terapéutica, abriéndose la ventana a otras muchas moléculas en investigación, además de a una gran cantidad de técnicas de detección y diagnóstico serológico e inmunológico que permitirían olvidar las técnicas más invasivas y agresivas.

BIBLIOGRAFÍA

1. León Castro A, Huertas JF, Hurtado JS. Glomerulonefritis aguda con énfasis en compromiso rápidamente progresivo. *Colomb Médica* 2011; 42: 536-48.
2. Couser, W. G. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 381-399.
3. Pirkle JL, Freedman BI, Fogo, AB. Immune Complex Disease with a Lupus-like Pattern of Deposition in an Antinuclear Antibody-Negative Patient. *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 159-164.
4. Fernández Castillo R, Fernández Gallegos R, Cañadas De la Fuente GA, González Jiménez E, El Hamed H. Pioderma gangrenoso en un paciente con insuficiencia renal crónica sobre fistula arteriovenosa secundaria a granulomatosis de Wegener. Estudio de un caso. *Rev Nefrol Dial Tras* 2012; 32: 222.
5. Jhaveri KD, Shah HH, Calderon K, Campenot ES, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney Int* 2013; 84: 4-44.
6. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 2011-17.
7. Argote E, Castro AL, Otero LM. Glomerulonefritis. *Colomb Medica* 2011; 42: 536-548.
8. Kowalewska, J. Pathology of recurrent diseases in

kidney allografts: membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis. *Curr Opin Organ Transplant* 2013; 18: 313-18.

9. Barbano B, Gigante A, Amoroso A, Cianci R. Thrombosis in Nephrotic Syndrome. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39: 469-76.

10. Namdev S, Krishnamurthy S, Biswal N, Jagadisan B. Pericardial Tamponade in Nephrotic Syndrome: An Uncommon Complication. *Indian J Pediatr* 2013; 80: 598-600.

11. Moreno JA, Martin-Cleary C, Gutierrez E, et al. Haematuria: the forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27: 28-U523.

12. Pickering M, Cook HT. Complement and glomerular disease: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2011; 20: 271-77.

13. Marovelli L, Larzábal I, Zopi E, Carreño CA, Winkel M, Miserendino D. Microangiopatía trombótica atrombocitopénica: un diagnóstico no realizado con los criterios actuales. *Rev Nefrol Dial Traspl* 2012; 32: 47-50.

14. Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1957-72.

15. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2: 139-274.

16. Spaulding AR, Salgado-Pabon W, Kohler PL, Horswill AR, Leung DYM, Schlievert PM. Staphylococcal and Streptococcal Superantigen Exotoxins. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 422-47.

17. Samuels JA, Strippoli GFM, Craig JC, Schena FP, Molony DA. Immunosuppressive agents for treating IgA nephropathy. *Cochrane Database of Systematic Review* 2003; 4: CD003965.

18. Goch D, Verna M. Nefropatía lúpica: Revisión. *Revista de posgrado de la VIa Cátedra de Medicina* 2003; 125: 7-9.

19. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, et al. Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del Grupo de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas (GEAS) de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (S.E.N.). *Nefrología* 2012; 32: 1-35.

20. Chafin CB, Reilly CM. MicroRNAs Implicated in the Immunopathogenesis of Lupus Nephritis. *Clin Dev Immunol* 2013; Article ID 430239.

21. Nisihara RM, Magrini F, Mocelin V, Messias-Reason IJ. Deposition of the lectin pathway of complement in renal biopsies of lupus nephritis patients. *Hum Immunol* 2013; 74: 907-10.

22. Polanco Flores NA, Soto Abraham MV, Rodríguez Castellanos FE. Utilidad de la Biopsia Renal Seriada en Nefropatía Lúpica. *Rev Nefrol Dial Tras* 2013; 33: 16-24.

23. Rodríguez Ospino HE, Gonzalez Paganti L, Lobo J. Nefropatía Mesangial Primaria por IgA e IgM. *Rev Nefrol Dial Tras* 2013; 33: 75-84.

24. Ruggiero B, Vivarelli M, Gianviti A, Benetti E, Peruzzi L, Barbano G, et al. Lupus Nephritis in Children and Adolescents: Results of the Italian. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 1487-96.

25. Frieri M, Samih MA, Dzhindzhikhashvili M, Liu H, Balsam L, Rubinstein S. Toll-like receptor 9 and vascular endothelial growth factor levels in human kidneys from lupus nephritis patients. *J Nephrol* 2012; 25: 1041-46.

26. Dolff S, Abdulahad WH, Arends S, et al. Urinary CD8(+) T-cell counts discriminate between active and inactive lupus nephritis. *Arthritis Res Ther* 2013; 15: R36.

27. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis. Classification, prognosis, immunopathogenesis and treatment. *Rheum Dis Clin N Am* 1994; 20: 213-42.

28. Yap DYH, Tang CSO, Ma MKM, Lam MF, Chan TM. Survival analysis and causes of mortality in patients with lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl* 2012; 27: 3248-54.

29. Ribeiro FM, Fabris CL, Bendet I, Lugon JR. Survival of lupus patients on dialysis: a Brazilian cohort. *Rheumatology* 2013; 52: 494-500.

30. Markowitz GS, D'Agati VD. The ISN/RPS 2003 classification of lupus nephritis: An assessment at 3 years. *Kidney Int* 2007; 71: 491-95.

31. Morris HK, Canetta PA, Appel GB. Impact of the ALMS and MAINTAIN trials on the management of lupus nephritis. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 1371-76.

32. Richey M. The management of lupus nephritis. *Nurs Pract* 2014; 39: 1-6.

33. Cui Z, Zhao MH. Advances in human anti-glomerular basement membrane disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 697-705.

34. Ooi JD, Chang J, O'Sullivan KM, et al. The HLA-DRB1*15:01- Restricted Goodpasture's T Cell Epitope Induces GN. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 419-431.

35. Ohlsson S, Herlitz H, Selga D, et al. Circulating Anti-Glomerular Basement Membrane Antibodies With Predominance of Subclass IgG4 and False-Negative Immunoassay Test Results in Anti-Glomerular Basement Membrane Disease. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 289-93.

36. Mori M, Nwaogwugwu U, Akers GR, McGill RL. Anti-glomerular basement membrane disease treated with mycophenolate mofetil, corticosteroids, and plasmapheresis. *Clin Nephrol* 2013; 80: 67-71.

37. Reynolds J, Norgan VA, Bhambra U, Smith J, Cook

HT, Pusey CD. Anti-CD8 monoclonal antibody therapy is effective in the prevention and treatment of experimental autoimmune glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 359-69.

38. Kalantari S, Rutishauser D, Samavat S, Nafar M, Mahmudieh L, Rezaei-Tavirani M. Urinary Prognostic Biomarkers and Classification of IgA Nephropathy by High Resolution Mass Spectrometry Coupled with Liquid Chromatography. *Plos One* 2013; 8(12): e80830.

39. Nakata J, Suzuki Y, Suzuki H, Sato D, Kano T, Horikoshi S, et al. Experimental evidence of cell dissemination playing a role in pathogenesis of IgA nephropathy in multiple lymphoid organs. *Nephrol Dial Transpl* 2013; 28: 320-26.

40. Roberts ISD. Oxford classification of immunoglobulin A nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hyper* 2013; 22: 281-86.

41. Woo KT, Lau YK, Choong HL, et al. Genomics and disease progression in IgA nephritis. *Ann Acad Med Singap* 2013; 42: 674-80.

42. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol* 2013; 26: 86-93.

43. Tang SCW, Leung JCK, Lai KN. Immunomodulatory agents against IgA Nephropathy. *Adv Otorhinolaryngol* 2011; 72: 45-9.

44. Cheng J, Zhang X, Tian J, Li Q, Chen J. Combi-

nation therapy an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for IgA nephropathy: a meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 917-923.

45. Schonermarck U, Gross WL, de Groot K. Treatment of ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Nephrol* 2014; 10: 25-36.

46. Harabuchi Y, Kishibe K, Komabayashi Y. Clinical manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) in the upper respiratory tract seen by otolaryngologists in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 663-66.

47. Siomou E, Tramma D, Bowen C, Milford DV. ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features-outcome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1911-20.

48. Thai LH, Charles P, Resche-Rigon M, Desseaux K, Guillemin L. Are anti-proteinase-3 ANCA a useful marker of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) relapses? Results of a retrospective study on 126 patients. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 313-18.

49. Malina M, Schaefer B, Waldherr R, Wuhl E, Schaefer F, Schmitt CP. Late recovery of renal function by rituximab in a patient with Wegener's granulomatosis. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 511-14.

50. Siomou E, Tramma D, Bowen C, Milford DV. ANCA-associated glomerulonephritis/systemic vasculitis in childhood: clinical features-outcome. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 1911-20.

Recibido en su forma original: 26 de marzo de 2014
En su forma corregida: 6 de abril de 2014
Aceptación final: 2 de julio de 2014
Rafael Fernández Castillo Universidad de Granada, Facultad de Ciencias de la Salud, Ceuta, España
e-mail: rafaelfernandez@ugr.es