

Impacto asistencial de las guías KDIGO 2020 en enfermedades glomerulares

Ana Jarque López, Eduardo Gallego Mora-Esperanza, Manuel Macía Heras

Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

NefroPlus 2020;12(2):20-26

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

Las enfermedades glomerulares (GNF) constituyen un conjunto variado de entidades patológicas cuya incidencia en los últimos años ha aumentado debido tanto al mayor número de biopsias renales que se realizan como a la aplicación de técnicas más precisas y específicas para su análisis. Para su adecuado diagnóstico, es necesaria la combinación de un alto grado de sospecha por parte de los clínicos, una precisa y completa evaluación de la biopsia por parte de los patólogos y disponer de técnicas de laboratorio para detectar la presencia de marcadores inmunológicos para así establecer la estrategia de tratamiento más adecuada. Debemos destacar que, en un alto porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se desconoce su causa y, en la mayoría de los registros de tratamiento renal sustitutivo, las GNF representan entre un 20 y un 25% de las causas de ERC. Sus etiologías incluyen enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores o fármacos, y afectan a individuos de todas las edades, con un mayor impacto como causa de ERC en niños y adultos jóvenes. Sabemos que la progresión de la enfermedad renal no es uniforme en los diferentes tipos de GNF, por lo que un diagnóstico preciso permitirá aplicar el tratamiento adecuado y modificar drásticamente su evolución, mejorando con ello la supervivencia renal y la del paciente. Con el objetivo de facilitar el acceso a las evidencias disponibles sobre el diagnóstico y el tratamiento de estas entidades, en el año 2012 se publicaron las primeras guías KDIGO sobre GNF. Desde entonces, se han producido avances en el conocimiento de su patogenia, diagnóstico y tratamiento, por lo que, en el 2020, se procedió a su actualización. Como novedad, se han añadido *puntos prácticos* (presentados en forma de tablas, figuras o algoritmos). Con ellos se da soporte científico en áreas donde la falta de evidencias dificulta la aportación de recomendaciones más sólidas. Finalmente, todos los capítulos incorporan propuestas y líneas de investigación para promover el conocimiento de las GNF. La revisión que hemos realizado pretende resumir y facilitar el acceso a los aspectos más relevantes y novedosos incluidos en la edición de 2020 de las guías KDIGO de GNF.

Palabras clave: Glomerulonefritis primarias. Glomerulonefritis secundarias. Enfermedades glomerulares. Biopsia renal. Enfermedad renal crónica.

«... Meanwhile, the clinicians stand in confusion, not knowing what to tell patients or relatives.»

JS Cameron. The problem of focal segmental glomerulosclerosis. En: Kincaid-Smith P, D'Apice AJ, Atkins RC, eds. Progress in glomerulonephritis. NY: Wiley, 1979;209-28.

Correspondencia: Manuel Macía Heras

Servicio de Nefrología.
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria.
Ctra. del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.
mmacia25@hotmail.com

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

INTRODUCCIÓN

Recientemente y como suele ser habitual, se ha enviado para su evaluación por la comunidad nefrológica y antes de su publicación el borrador de las nuevas guías KDIGO sobre glomerulonefritis (GNF) (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes GNF*). Sin duda alguna, un acontecimiento que tendrá un importante impacto sobre nuestra práctica asistencial en los próximos años. En el momento actual, en la mayoría de los registros de tratamiento renal sustitutivo (TRS), las GNF representan entre el 20 y el 25% de las causas de enfermedad renal crónica (ERC). Sus etiologías incluyen enfermedades autoinmunes, infecciones, tumores o fármacos, y afectan a individuos de todas las edades, con mayor impacto como causa de ERC en niños y en adultos jóvenes. En 2012 se publicaron las primeras guías KDIGO sobre GNF y desde entonces ha habido

importantes avances en el conocimiento de su patogenia, diagnóstico y tratamiento, lo que no solo ha hecho necesaria su actualización, sino también el planteamiento de un cambio de formato, que, sin perder el esquema común de estas guías, ofreciera una serie de ventajas sobre la anterior. Como aproximación inicial, se han mantenido la mayoría de los temas incluidos en la primera edición, pero se ha ampliado el capítulo dedicado a los principios generales en el manejo de las GNF y que incluye los tratamientos de soporte comunes a todas las GNF. Como novedad, este capítulo está enlazado con otras guías KDIGO (p. ej., guías de manejo de la hipertensión asociada con la ERC), lo que de manera sencilla amplía el acceso a la información disponible. Asimismo, debido a diversos factores (p. ej., disponibilidad de espacio, falta de evidencias, etc.), algunas GNF no se han incluido en estas guías (fibrilar, inmunotactoide o por IgM) y también se han excluido otras entidades de etiología no inmune (síndrome de Alport, amiloidosis o microangiopatías trombóticas). Otra novedad y en relación con aquellas áreas donde la falta de evidencias dificulta la aportación de recomendaciones firmes, estas se sustituyeron por *puntos prácticos* (presentados en forma de tablas, figuras o algoritmos), cuya información está basada en estudios menos consistentes (p. ej., análisis retrospectivos, registros y opiniones de expertos). Por último, cada capítulo incorpora propuestas y líneas de trabajo que tienen como objetivo promover y facilitar investigaciones en el ámbito de las GNF. En el presente resumen haremos una valoración de los aspectos más relevantes en la atención a los pacientes con enfermedades glomerulares. Debido a la extensión de la guía y para facilitar el seguimiento, hemos considerado más práctico mantener la misma estructura de temas.

PRINCIPIOS GENERALES EN EL MANEJO DE LAS ENFERMEDADES GLOMERULARES

Consideramos que este capítulo es de máximo interés, pues afronta de manera consistente y con referencias prácticas la importancia que tiene optimizar el manejo de todas las situaciones patológicas asociadas a las GNF, que no solo van a determinar su pronóstico, sino también la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

Aspectos diagnósticos

La biopsia renal (BR) sigue siendo la herramienta fundamental para la evaluación diagnóstica de todas las GNF, pero en ocasiones no es imprescindible para iniciar el tratamiento. La coordinación con los nefropatólogos es fundamental para que el procesamiento y valoración de la muestra cumplan los estándares de calidad necesarios. Se deberá considerar rebiopsiar en aquellos casos donde los hallazgos pudieran tener un impacto sobre la estrategia de tratamiento o permitan estimar el pronóstico. La valoración de la hematuria, morfología de los hematíes y presencia de cilindros es necesaria en todo tipo de GNF, por lo que sería muy útil disponer de microscopio para la valoración en fresco de sedimento. En algunas GNF (p. ej., nefropatía por IgA), la hematuria tiene valor pronóstico, por lo que se debe monitorizar.

Manejo de situaciones asociadas

En el caso de los edemas, la restricción de sal, el reposo y los diuréticos de asa son la primera elección. En casos resistentes se deben combinar varios diuréticos o asociar la administración de albúmina. Se debe evitar la depleción de volumen, sobre todo, en niños y ancianos. La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo que mayor impacto tiene sobre la progresión de la ERC. Su manejo debe ser óptimo y el tratamiento de elección es el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Estos fármacos se deben evitar en situaciones de deshidratación y su dosis se debe reducir o suspender si la función renal empeora más del 20% del valor basal o existe hiperpotasemia refractaria. Tampoco se deben utilizar como tratamiento inicial en aquellos pacientes que debutan con síndrome nefrótico (SN) grave o en aquellos con una podocitopatía (p. ej., cambios mínimos, SN sensible a esteroides o glomeruloesclerosis segmentaria y focal [GSF] primaria) sin HTA, ya que es probable que respondan a la inmunosupresión (IS) de manera precoz. En relación con el manejo de la hiperlipidemia hay menos evidencias, pues su tratamiento está determinado por la presencia de más factores de riesgo cardiovascular. En estos pacientes se debe iniciar tratamiento con estatinas y, en caso de intolerancia, se deben considerar otros hipolipidemiantes (ensayos con inhibidores de PCSK9).

Prevención y manejo de complicaciones

En el caso de los estados de hipercoagulabilidad y de fenómenos trombóticos presentes en el SN de las GNF membranosas (no hay evidencias en otras GNF), se propone un algoritmo para iniciar la profilaxis que tiene en cuenta la concentración de albúmina sérica (AS) y el riesgo de sangrado. En pacientes con eventos tromboembólicos se usarán anticoagulantes durante 6-12 meses o mientras dure el SN. Se hará anticoagulación profiláctica en pacientes con AS < 2-2,5 g/dl y que, además, presenten proteinuria > 10 g/d, un índice de masa corporal (IMC) > 35 kg/m², predisposición genética, insuficiencia cardiaca de grado III o IV de la New York Heart Association (NYHA), cirugía ortopédica o abdominal reciente, o inmovilización prolongada. Se debe tener en cuenta que la warfarina se une a la albúmina y la concentración de esta puede afectar a su eficacia; el objetivo es un índice internacional racionalizado (INR) entre 2 y 3. Estas recomendaciones, junto con el empleo de nuevos anticoagulantes (p. ej., inhibidores de factor Xa) y el efecto de las concentraciones de albúmina en la dosificación de estos fármacos, no están basadas en ensayo clínicos. Las infecciones constituyen una de las complicaciones más graves en el SN y el empleo de IS hace a estos pacientes más vulnerables. Como medidas de prevención destacan la vacunación frente a neumococos en pacientes con SN o ERC, y la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol en pacientes en tratamiento con altas dosis de esteroides o con otros IS (rituximab [RTX] o ciclofosfamida [CF]). Se debe realizar la detección de tuberculosis, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y sífilis cuando sea necesario, y de *Strongyloides* en aquellos pacientes de áreas tropicales. Al mismo tiempo hay que minimizar la dosis de IS e individualizar los regímenes en función de los riesgos de cada paciente.

NEFROPATÍA POR IGA Y VASCULITIS POR IgA (PÚRPURA DE SCHOENLEIN-HENOCH)

La nefropatía por IgA (NIgA) es la forma más frecuente de GNF primaria. Puede ser muy heterogénea en su forma de presentación y en los hallazgos patológicos. Al tener una tasa de progresión muy lenta, se pone de relieve el papel del tratamiento de soporte frente al empleo de estrategias con IS. En el momento actual, no existen marcadores séricos o urinarios para el diagnóstico y pronóstico de esta entidad. Se recomienda el empleo de la nueva versión de la clasificación MEST-C de Oxford, que incorpora datos clínicos recogidos en el momento de la biopsia (tasa de filtrado glomerular estimado [TFGe], edad, raza, proteinuria, tratamiento con bloqueantes del SRAA, tensión arterial sistólica y diastólica) y que se pueden utilizar mediante una herramienta informática (QxMD) que permite conocer el riesgo de pérdida de función renal (por el momento, no es útil para tomar decisiones terapéuticas). Una vez que se ha establecido el diagnóstico de NIgA y antes de decidir la estrategia terapéutica (cuya finalidad es la reducción de la proteinuria basada en el tratamiento de soporte), se deben excluir causas secundarias (vasculitis por IgA o formas asociadas a infecciones víricas, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedades autoinmunes o cirrosis hepática, IgA con GNF posinfecciosa). En pacientes con mayor riesgo de progresión hacia ERC, definido como la persistencia de la proteinuria > 1 g/24 h tras 90 días de tratamiento de soporte optimizado, se deben valorar los esteroides y establecer el balance riesgo/beneficio. Si la TFGe es < 30 ml/m/1,73 m², se debe maximizar el tratamiento de soporte, pero, si es > 30 ml/m/1,73 m², se debe plantear el uso de esteroides previa estratificación de los riesgos de toxicidad (edad avanzada, síndrome metabólico, obesidad mórbida, TFGe < 50 ml/m/1,73 m² e infección latente). Su uso no estaría justificado en determinadas situaciones (diabetes, IgA secundarias, úlcera péptica activa, IMC > 30 kg/m² o enfermedad psiquiátrica no controlada). En la actualidad, ningún IS estaría indicado, salvo el micofenolato mofetilo (MMF) en población china, donde ha mostrado un efecto beneficioso. Este mensaje está basado en los resultados de los ensayos STOP-IgA y TESTING.

Existen situaciones poco frecuentes relacionadas con la forma de presentación o los hallazgos histológicos que acompañan al depósito mesangial de IgA. Así, la presencia de SN es poco frecuente y se puede acompañar tanto de podocitopatía, similar a cambios mínimos, como de un patrón de GNF membranoproliferativa; en ambas, el tratamiento será el mismo que en esas entidades. En otras ocasiones puede estar relacionada con una GSF secundaria (p. ej., obesidad o HTA). Puede presentarse como fracaso renal agudo (FRA), en el contexto de hematuria grave e infección respiratoria, o bien sin hematuria, en cuyo caso se debe plantear el diagnóstico de una GNF rápidamente progresiva (GNFRP) con semilunas y el tratamiento serían los IS. Se debe valorar una nueva biopsia si el daño renal se mantiene después de 2 semanas tras la resolución de la hematuria y tras excluir causas reversibles de este. En relación con las vasculitis por IgA (VNIgA), en adultos se deben descartar causas secundarias y cáncer. Debe valorarse el empleo de IS junto con esteroides si hay un riesgo elevado de progresión. Como áreas de

investigación en la NIgA, se plantean la utilidad de la herramienta de predicción de progresión y la búsqueda de marcadores pronóstico. En relación con el tratamiento hay varios ensayos en marcha con fármacos que actúan sobre varias moléculas del complemento. Para el caso de la VNIgA, hay ensayos con agentes biológicos («Biologics in refractory vasculitis» [BIOVAS]), además del empleo de RTX.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (GNM)

Como novedad en pacientes con presentación clínica clásica y serología compatible (anticuerpos antirreceptores de fosfolipasa A2 [aNTI-PLA2R]) y TFGe > 60 ml/min/1,73 m², la BR no es imprescindible para el diagnóstico. En el caso de los anticuerpos antitrombospondina (THSD7A), no existen suficientes datos. La BR estará indicada en ausencia de PLA2R (falsos negativos o fases precoces de la GNM), anomalías serológicas (anticuerpos antinucleares [ANA] positivos), el inicio de los IS o falta de respuesta a estos, o si hay deterioro del filtrado glomerular (FG). En todos los casos es necesario descartar enfermedades asociadas, independientemente de los PLA2R o TSHDA. Dada la posibilidad de remisión espontánea, antes del tratamiento se debe establecer el riesgo de pérdida de función renal, que podrá ser bajo, moderado, alto y muy alto. Es razonable esperar 6 meses para iniciar el tratamiento con IS, salvo en aquellos pacientes con SN grave sin respuesta al tratamiento de soporte o con deterioro de la función renal. En quienes precisan IS se recomiendan los inhibidores de la calcineurina (ICN), si bien la supresión rápida favorece la recidiva. Como novedades en los pacientes con, al menos, un factor de riesgo de progresión o con alguna complicación del SN (FRA, infección o evento trombótico) se recomienda asociar RTX y esteroides a ICN, aunque la CF es la única que ha demostrado beneficio. En relación con el efecto del RTX, la depleción de células B es insuficiente para evaluar su eficacia. Por tanto, deben considerarse dosis extra incluso con depleción grave. Ante las recidivas, se debe repetir ciclo de CF o asociar RTX o ICN. La resistencia se define como la persistencia del SN o el aumento de los PLA2R tras IS y hay que esperar 6-12 meses tras la desaparición de los PLA2R para confirmar la resistencia. En el seguimiento se debe valorar: adherencia, niveles de IgG, niveles de ICN, leucopenia en CF, anticuerpos anti-RTX y si persiste la proteinuria con AS normal, considerar una GSF secundaria y rebiopsiar. En este caso, se recomienda una segunda línea de tratamiento (RTX o CF), según la gravedad del deterioro del filtrado. Si se usa RTX, hay que monitorizar PLA2R a los 3 meses; en caso de CF, no hay que exceder de 25 g, aunque dependerá del balance riesgo-beneficio. Si persiste la resistencia, debe remitirse al paciente a centros especializados para tratamientos experimentales (bortezomib, daratumumab y belimumab). Es fundamental calcular el riesgo de trombosis/hemorragia y su tratamiento. En relación con la variación de los niveles de PLA2R, su presencia previa al trasplante aumenta la probabilidad de recidiva (50%). En el seguimiento postrasplante, se deben monitorizar la proteinuria y los PLA2R. Su aumento o su aparición si eran negativos podrían predecir la recidiva, por lo que se debe realizar una BR. Se recomienda maximizar la terapia antiproteinúrica y, si la proteinuria es > 1 g/d, debe tratarse con RTX. En relación con las áreas de investigación, hay que mejorar la utilidad de los PLA2R

y THSD7A, el recuento de linfocitos B (linfocitos B de memoria y fenotipos de linfocitos T) para predecir evolución y respuesta, los modelos para estimar el riesgo de progresión, las dosis óptimas y la duración de ICN o RTX según perfil de riesgo, la puntuación de riesgo genético y clínico de recurrencia postrasplante y conocer la eficacia de la terapia dirigida contra células plasmáticas o antígeno.

GLOMERULONEFRITIS POR CAMBIOS MÍNIMOS (GCM) EN ADULTOS

Su etiología, aunque desconocida, se asocia a una desregulación de los linfocitos T contra los podocitos y el efecto de los linfocitos B (LB). La BR es necesaria para el diagnóstico. Los esteroides son la primera recomendación, salvo en situaciones de contraindicación o intolerancia, durante 4-16 semanas y descenso posterior hasta 24 semanas (dosis altas i.v. no muestran ventajas). En las formas corticosisibles, el pronóstico es excelente y es incierto en las formas resistentes (10-20%; en ocasiones subyace GSF). Si hay recaídas frecuentes o corticodependencia (10-30%), se recomienda la inducción con esteroides y posteriormente, valorando riesgo-beneficio, usar CF. Como alternativa en quienes ya se ha usado, deben administrarse ICN o RTX, y dejar el MMF como última opción. Son necesarios estudios sobre la duración óptima de esteroides y las pautas de descenso adecuadas, biomarcadores que valoren la sensibilidad/resistencia a esteroides y la morbilidad de su uso prologado, así como la duración adecuada del resto de IS, incluido el levamisol.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL (GSF) EN ADULTOS

Se propone una nueva clasificación donde desaparece el término idiopática. La GSF primaria es aquella con síndrome clínico-patológico con lesiones de GSF y, en el microscopio electrónico, borramiento difuso podocitario y SN, atribuible a un factor circulante de permeabilidad. Esta forma recurre rápidamente después del trasplante y puede ser tratada con plasmaféresis (PF). La GSF es secundaria a drogas, virus y trastornos adaptativos. Las formas genéticas, asociadas a mutaciones en la membrana basal glomerular o en podocitos, generalmente de pacientes jóvenes, con historia familiar, a veces se han asociado a hallazgos sindrómicos y son resistentes a IS. Por último, se encuentra la GSF sin causa secundaria identificable, sin SN, sin alteración genética y sin borramiento difuso de podocitos. Los estudios genéticos solo se realizarán a pacientes seleccionados, aunque está por definir el papel de estos estudios (p. ej., minimizar efectos secundarios de IS, repercusión en la evolución postrasplante y para el consejo genético). El tratamiento de las formas secundarias y de etiología incierta será la terapia de soporte y de la causa. En las formas primarias, el tratamiento son los esteroides hasta remisión o un máximo de 16 semanas, y descenso progresivo, con mantenimiento de, al menos, 6 meses, sin determinar su duración óptima. Si hay intolerancia a esteroides o contraindicación, se usarán los ICN, un mínimo de 6 meses con descenso hasta 12 meses. El mismo esquema se seguirá en las corticorresistentes. Dado el alto porcentaje de recaídas tras supresión, se recomienda asociar a esteroides a

dosis bajas, si bien no hay evidencias que lo sustenten, por lo que se debe valorar el coste-beneficio. No hay estudios que comparen ICN, pero parece que hay mejores resultados con tacrolimús. En los casos de resistencia/intolerancia a ICN, se pueden usar RTX, hormona adrenocorticotrófica (ACTH) o MMF. En casos complejos, cuando todas las opciones han fallado, se recomienda rebiopsiar o remisión a centros especializados. Como áreas de interés estarían estudios sobre eficacia y efectos secundarios de esteroides diarios frente a alternos, duración de tratamiento, tasas de remisión/recidiva frente a efectos adversos en terapias cortas/largas, eficacia y tiempo de tratamiento con ICN con/sin esteroides en GSF primarias resistentes.

GLOMERULONEFRITIS ASOCIADAS A INFECCIONES

Este apartado está dedicado a las GNF asociadas a infecciones bacterianas, víricas, fúngicas, de protozoos y helmínticas. Respecto a la GN asociada a infecciones bacterianas, la incidencia de los distintos gérmenes no se ha modificado (estreptococos: 28-47%; estafilococos: 12-24%, y gérmenes gramnegativos: 22%), pero es conveniente disponer del diagnóstico bacteriológico. La BR es fundamental en casos dudosos y en aquellos con persistencia de anormalidades urinarias o deterioro del filtrado, ya que la clínica puede ser similar a otras entidades de distinto enfoque terapéutico. El pronóstico sigue siendo excelente en niños y peor en adultos, sobre todo en aquellos con persistencia de proteinuria (disminuirá la TFGe). En el tratamiento no hay grandes novedades (antibioterapia y control de edemas e hipertensión arterial). Continúa sin dilucidarse la utilidad de los esteroides, para lo cual se necesitan más estudios. La nefritis por *shunt* se trata de GNF por inmunocomplejos y generalmente está causada por estafilococos, con buen pronóstico si el diagnóstico es precoz. En la mayoría de los casos es necesario el recambio del *shunt*. Se han descrito pacientes en que se asocia a la presencia de PR3-anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), lo que tendría relevancia dado el posible abordaje terapéutico. En la GNF relacionada con endocarditis bacteriana, se puede presentar descenso de C3 y, menos frecuentemente, de C4, así como positividad ocasional de ANA y ANCA. Los estudios ecocardiográficos y bacteriológicos son fundamentales y el pronóstico sigue dependiendo de la precocidad del diagnóstico. La GNF posinfecciosa por IgA dominante representa una novedad respecto a las anteriores guías. Se trata de GNF endocapilar con inmunofluorescencia predominante de IgA. Se debe establecer diagnóstico diferencial con exacerbaciones de nefropatía por IgA (descritas en dicho apartado). También puede presentar hipocomplementemia. Tiene un pronóstico especialmente malo en diabéticos. Después del tratamiento antibiótico, la utilidad de esteroides e IS debe valorarse. En cuanto a las GNF asociadas a infecciones víricas, en las debidas al virus de la hepatitis C se ha realizado una extensa revisión en las guías KDIGO específicas. En las del virus de la hepatitis B, el patrón histológico es muy variable. El diagnóstico requiere detección serológica, replicación viral y la detección de antígenos proteicos relacionados con el virus en los depósitos inmunes glomerulares. Su depistaje es obligado en GNF proteinúricas y previo al empleo de IS. Su tratamiento ha ido cambiando con el tiempo, sustituyéndose el interferón por análogos de nucleótido/nucleósido. Se

deben evitar CF y RTX. Debe valorarse la realización de PF en casos en que se asocia con vasculitis por crioglobulinas. En el caso del VIH, la BR es muy útil para establecer la estrategia terapéutica. Se han descrito múltiples entidades relacionadas con el daño renal en estos pacientes. Se recomienda terapia antirretroviral combinada, especialmente en los casos de nefropatía asociada al VIH. Otro apartado se dedica a las nefropatías asociadas a infecciones con esquistosomas, filarias y malaria. En el caso de los esquistosomas, se presenta con múltiples patrones histológicos glomerulares y se deben descartar coinfecciones. La BR puede diferirse salvo si hay importante deterioro del filtrado, proteinuria importante e hipocomplementemia. El tratamiento se basa en agentes antiparasitarios en dosis y duración suficientes. Las asociadas a filarías tienen las mismas consideraciones terapéuticas. En la malaria, también se encuentra una gran diversidad de lesiones renales y curso agudo o crónico. Su tratamiento se basa en la utilización de agentes antiparasitarios. Los esteroides e IS no tienen utilidad.

GLOMERULONEFRITIS MEDIADAS POR INMUNOGLOBULINAS Y POR COMPLEMENTO CON LESIONES MEMBRANOPROLIFERATIVAS (GNFMP)

Este capítulo sustituye al de GNFMP (basadas en el patrón histológico) de las guías de 2012. La nueva clasificación está basada en el patrón de inmunofluorescencia (IF). La etiopatogenia en pocas situaciones se podrá considerar idiopática. En el tratamiento en general se limitan los esteroides e IS a situaciones de enfermedad activa (GNFRP o SN) y en progresión. Se describen 3 patrones de IF: positivo para inmunoglobulinas y complemento (infecciones, enfermedades autoinmunes, gammopatías monoclonales [GM] y fibrilares), dominante para complemento (GNC3 causadas por alteraciones en la vía alternativa del complemento, GNC4 y, en ambas, la posibilidad de enfermedad por depósitos densos) e IF negativa (síndrome antifosfolípido, síndrome hemolítico urémico atípico/microangiopatía trombótica, policitemia, anemia falciforme, disfibrinogenemia y otras). En todas se debe buscar la etiología y si aparecen depósitos de inmunoglobulinas, buscar la presencia de una enfermedad hematológica. Si los datos no son concluyentes, podría tratarse de una desregulación del complemento y se tendría que completar su estudio (actividad del complemento, niveles séricos de sus proteínas, autoanticuerpos y estudios genéticos). De manera específica, ante todo paciente ≥ 50 años y una GNC3, es imprescindible descartar la presencia de un componente monoclonal (CM; prevalencia: 31-83%). En todos los casos, el tratamiento con IS se intentará individualizar y se utilizarán medidas de soporte en aquellos pacientes adultos con proteinuria $< 3,5$ g/día y TFGe normal. En caso de SN y función renal normal, se utilizará prednisona durante un período de 12-16 semanas que se reducirá de manera progresiva hasta su suspensión si la proteinuria disminuye. Como alternativa se podrá utilizar ICN. Los pacientes con deterioro de función renal, sedimento activo y proteinuria se tratarán con prednisona y MMF, que se mantendrá entre 6 y 12 meses. En caso de no provocar respuesta, se deberán suspender y considerar una nueva biopsia. Si el proceso sigue activo, se considerará CF o RTX. Si después de 3 meses no se objetiva mejoría, se suspenderán los esteroides y la IS para

continuar con el tratamiento de soporte. Para los pacientes con GNC3 que no tienen CM, el tratamiento inicial es MMF y se considerará el eculizumab en aquellos con enfermedad progresiva que no respondan a otros tratamientos. Como áreas de investigación, estarían mejorar los criterios diagnósticos de las GNC3, ensayos clínicos para valorar la IS y, cuando haya CM, combinar con quimioterapia, además de optimizar el estudio de las alteraciones en las vías del complemento.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (VAA)

Son las GNF *de novo* más frecuentes en adultos (> 50 años). Desde la conferencia de Chapel Hill de 2012, se definen como vasculitis necrotizantes con mínimos depósitos autoinmunes o ausencia de estos, asociadas específicamente a anticuerpos antimieloperoxidasa (MPO-ANCA) o antiproteínasa 3 (PR3-ANCA), que afectan predominantemente a pequeños vasos. Se subdividen en: poliangeítis microscópica, granulomatosis con poliangeítis y granulomatosis eosinofílica con poliangeítis. En los casos con ANCA negativos ($< 10\%$) se aplican las recomendaciones de las VAA para ANCA positivos, donde siempre se deben descartar causas secundarias (lupus eritematoso sistémico [LES], neoplasias, etc.). El debut con FRA y hemorragia pulmonar (síndrome renopulmonar) obliga a descartar diversas causas (p. ej., síndrome de Good-Pasture, anticuerpos antimembrana basal glomerular [AcAMBG]). El diagnóstico implica la combinación de hallazgos de laboratorio y una BR, aunque ante la sospecha clínica se debe iniciar tratamiento sin esperar a esta. La histología es predictiva del pronóstico renal (puntuaciones de Berden o Brix), si bien una histología grave aislada no debería excluir la indicación de terapia. En relación con el tratamiento, este dependerá de diversos factores: edad, preservar la fertilidad, minimización de esteroides, tasa de recidiva, presencia de PR3-ANCA y accesibilidad a RTX. Para la inducción se recomienda CF o RTX, ambos asociados a esteroides. En las formas graves (creatinina plasmática [Cr] > 4 mg/dl y riesgo vital) se utilizarán CF, esteroides y PF (faltan ensayos con RTX). Para la CF se recomienda la administración intravenosa en caso de baja adherencia, facilidad de acceso a centro, leucopenia y ahorro de dosis. La PF se restringe a presentaciones graves (necesidad de diálisis, descenso rápido de FG o presencia de hemorragia pulmonar grave con hipoxemia) y en las formas solapadas VAA-ANCA con anticuerpos AMBG, basado en los estudios MEPEX y PEXIVAS. La remisión se considera cuando hay estabilidad del FG, descenso o desaparición de la hematuria y descenso o negativización de los ANCA. Las recidivas se asocian a positividad o incremento de ANCA (PR3 $>$ MPO) junto con datos de laboratorio y signos clínicos. Para el manejo de estas se recomiendan centros con experiencia y recursos. La supervivencia se relaciona con: edad, daño renal al diagnóstico, tasa de recidivas y remisión. El RTX (en fase de mantenimiento: 18 meses) se recomienda en: VAA con PR3-ANCA, ancianos frágiles, ahorro de esteroides y alergia a la azatioprina (AZA). La AZA, asociada a bajas dosis de esteroides (mantenimiento 18 meses-4 años), en: IgG < 300 mg/dl, Hbs Ag (+) o dificultad para acceso RTX. En las VAA MPO-ANCA, debido a su baja tasa de recidiva, se puede evitar la fase de mantenimiento con una monitorización intensa. Se puede utili-

zar el metrotrexato ante intolerancia a AZA o MMF solo si el FG > 60 ml/min/1,73 m². Las recidivas precisan reiniciar el tratamiento con RTX; la limitación de la CF sería la dosis acumulada previa. En recidivas leves se utilizará MMF asociado a corticoides. Los casos refractarios pueden ser debidos a vasculitis secundarias, falta de adherencia o verdadero fallo del tratamiento. Debe valorarse la biopsia renal ante deterioro progresivo de la función renal (actividad/cronicidad). La recomendación actual en estos casos es RTX. Para el trasplante se debe esperar, al menos, 6 meses tras la remisión. La recurrencia es baja y no se relaciona con el estatus ANCA pretrasplante ni con el tiempo de remisión. Las áreas de interés incluyen conocer la evolución a largo plazo, definir el uso de RTX en afectaciones graves y disponer de biomarcadores para predicción diagnóstica y decisión terapéutica.

NEFRITIS LÚPICA (NL)

La NL afecta al 20-60% de pacientes con LES, con variaciones sustanciales en cuanto a pronóstico y respuesta al tratamiento según etnias y edad. Las nuevas guías resaltan la importancia de las medidas generales y del control de las situaciones propias de la enfermedad y los fármacos (vacunación, anticoncepción, profilaxis infecciosa, preservación de la masa ósea, infecciones y neoplasias). En relación con el tratamiento, en todas las clases se recomienda asociar hidroxiquina, por lo que se debe descartar déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, realizar revisiones oculares periódicas y ajustar las dosis si la TFGe < 30 ml/min/1,73 m². En las clases I y II asociadas a proteinuria o síndrome nefrótico, se mantiene la recomendación de esteroides como inducción y mantenimiento posterior con dosis bajas junto a MMF/ICN. En las clases III y IV (con o sin clase V), tras numerosos estudios con diferentes estrategias, actualmente se recomiendan esteroides asociados a CF i.v. (dosis altas/dosis bajas) o con CF vía oral o con MMF, o triple terapia (esteroides, ICN y MMF a dosis bajas). Se debe individualizar según el perfil de los pacientes (etnia, adherencia, disponibilidad, exposición, recursos económicos o gravedad). Se recomienda el descenso rápido de los esteroides para minimizar los efectos secundarios. La AZA y la leflunomida se recomiendan solo en situaciones específicas (intolerancia, difícil acceso o ahorro de costes). No existen evidencias actuales que avalen el empleo de agentes biológicos como terapia de primera línea en la inducción. Su uso se recomienda de manera individualizada: terapias contra células B (RTX u ocrelizumab), bloqueo de la señal de coestimulación (abatacept) o anticuerpos antiinterleucina 6 podrían ser alternativas junto con moléculas con ensayos en marcha o recientemente presentados: obinutuzumab (contra LB), belimumab (contra factor activador de LB; recientemente se ha publicado el estudio BLISS) o iscalimumab (coestimulador de proteínas). En la terapia de mantenimiento de las clases III y IV (con o sin clase V), la novedad es el MMF a dosis bajas, asociado a esteroides (estudios ALMS y MAINTAIN). En aquellos casos de intolerancia, embarazo o falta de accesibilidad, se recomienda AZA y, si no se dispone de ella o existe contraindicación, debe usarse ICN o mizoribine. La duración del tratamiento es de 36 semanas (inducción + mantenimiento), como mínimo, y deben suspenderse los esteroides a los 12 meses, salvo que haya manifestaciones

extrarrenales. En la clase V pura (5-10%), asociada a SN, el MMF es la primera elección y, como alternativas, CF i.v. (< 6 meses), ICN, AZA o RTX. En el embarazo, se recomiendan esteroides con AZA de primera elección, seguida de ICN. Ante la sospecha de microangiopatía trombótica (MAT), asociada a cualquiera de las clases, se debe realizar una puntuación (PLASMIC); en caso de > 5 puntos, debe iniciarse PF a la espera de ADAMTS13 y anticuerpos antifosfolípidos. En los casos de púrpura trombótica trombocitopénica (ADAMTS13 < 10%), debe tratarse con PF/esteroides/RTX +/- caplacizumab (inhibidor del factor de von Willebrand). Si es una MAT mediada por complemento (ADAMTS 13 normal, ausencia de anticuerpos antifosfolípidos), se debe descartar otras causas y usar eculizumab. En caso de síndrome antifosfolípido, debe mantenerse la anticoagulación y asociar o no PF. La respuesta al tratamiento se basa en la mejoría de la proteinuria y estabilización de la función renal (no está definido en cuánto tiempo; 18-24 meses). La normalización del complemento y descenso > 25% de la proteinuria a las 8 semanas de tratamiento pueden ser predictivos de respuesta (estudio ALMS *post hoc*). Se ha planteado la posible persistencia de actividad intrarrenal, a pesar de la normalización de la proteinuria y de la TFGe (debe valorarse una nueva BR). En cuanto a las recidivas, se mantiene la recomendación de tratamiento similar al inicio, siempre individualizando (exposición a IS, recursos y adherencia). Las formas resistentes requieren un análisis completo (adherencia y niveles de fármacos), valorar biopsia, cambio de IS o terapias combinadas (MMF + ICN), RTX o pulsos de CF. En relación con los pacientes con ERC, se debe individualizar la modalidad de TSR y el riesgo de recurrencia tras el trasplante es bajo. Las líneas de investigación incluyen: búsqueda de biomarcadores, clasificación que combine datos moleculares e histológicos, definir criterios de respuesta según actividad tisular, terapia óptima en clase V, papel de los antimaláricos en la prevención de brotes, utilidad de la terapia frente al complemento, dosis óptimas de ICN y efecto a largo plazo, y tiempo óptimo para descenso de esteroides.

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL GLOMERULAR (ACAMBG)

Se trata de entidades con una baja incidencia (0,5-1 por millón de población) y su pronóstico sigue dependiendo de la rápida eliminación de los anticuerpos circulantes junto con la supresión de su producción. Se debe tener en cuenta que en el 10% de los casos la prueba para AcAMBG puede dar negativa y el diagnóstico debe ser por BR. Puede presentarse con hemorragia pulmonar, lo que hace necesario iniciar el tratamiento ante la sospecha clínica y sin disponer del resultado de la BR. No hay novedades sustanciales en cuanto a la terapéutica; en general se basa en la combinación de PF con IS. En relación con la PF, la reposición se hará con plasma fresco (especialmente indicada en hemorragia alveolar) y se debe realizar hasta que no se detectan AcAMBG (unos 14 días). En pacientes tratados, la producción de anticuerpos cesa en 6-9 meses, por lo que la IS a largo plazo no está indicada. El esquema más utilizado es combinar esteroides 6 meses con CF 3 meses. Si después de 3 meses persisten títulos de AcAMBG, se sugiere el tratamiento con AZA o MMF. Otra novedad es la referencia a la asociación AcAMBG con vasculitis ANCA

positivos (5-30%). En estos casos se recomienda igual tratamiento que para las vasculitis, tanto de inducción como de mantenimiento. En relación con los casos refractarios (< 10%), hay algún dato sobre la utilidad de RTX. El MMF se puede valorar en los casos de toxicidad a la ciclofosfamida. La recurrencia en trasplante renal es baja en pacientes sin anticuerpos (< 3%).

CONCLUSIONES

A pesar del interés de los autores de la guía en centrarse en aquellas áreas más novedosas y mejor avaladas por evidencias, son muchos los aspectos que quedan por conocer (p. ej., mecanismos etiopatogénicos, estrategias óptimas de tratamiento, etc.). Sin duda son muy interesantes las propuestas que acompañan a cada apartado sobre aquellas áreas que precisan mayores estudios y evidencias. Otro aspecto destacable son los *puntos prácticos*, que de forma sencilla indican los aspectos más importantes de cada entidad y que, junto con las tablas y algoritmos que los acompañan, facilitan su lectura y aplicación en la práctica asistencial. Es importante mencionar que a lo largo de toda la

guía se pone un énfasis especial en que, ante cualquier paciente con diagnóstico de enfermedad glomerular, es necesario mantener en todo momento el equilibrio entre el control de la enfermedad y su progresión, por un lado, y minimizar los riesgos asociados al tratamiento y su duración, por el otro. Se debe tener en cuenta que, en aquellos pacientes que han recibido inmunosupresores como tratamiento de estas entidades, estos tendrán un impacto no solo sobre la salud del paciente sino que también podrían condicionar las estrategias terapéuticas que se planteen en futuras situaciones clínicas (p. ej., trasplante renal), lo que se podría definir como las consecuencias de una memoria farmacológica. Es importante asumir que la seguridad del paciente y la consiguiente minimización de los riesgos asociados a cualquier proceso asistencial deben ser parte inherente a todas las actuaciones diagnósticas y terapéuticas que se planteen.

Conflicto de intereses

Los Dres. Ana Jarque López, Eduardo Gallego Mora-Esperanza y Manuel Macía Heras declaran que no tienen conflictos de interés.

Conceptos clave

1. La valoración de la hematuria, morfología de los hematíes y presencia de cilindros es necesaria en todo tipo de glomerulonefritis (GNF). Se recomienda disponer de microscopio para la valoración en fresco de sedimento.
2. Se debe considerar rebiopsiar en aquellos casos en que los nuevos hallazgos histológicos tendrían un impacto sobre la estrategia de tratamiento o el pronóstico.
3. Se deben evitar los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona en situaciones de deshidratación y se deben reducir o suspender si la función renal empeora más de un 20% de la basal y/o existe hipotensión refractaria. No se deben utilizar como tratamiento inicial en pacientes que debutan con síndrome nefrótico grave o en aquellos con una podocitopatía sin hipertensión arterial, ya que es probable que respondan a la inmunosupresión (IS) de manera precoz.
4. En el síndrome nefrótico grave y en pacientes con IS, se recomienda vacunación frente a neumococo y profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol.
5. La biopsia renal no es imprescindible para el diagnóstico de GNF membranosa con presentación clínica clásica, anticuerpos antirreceptores de fosfolipasa A2 (PLA2R) y tasa de filtrado glomerular estimado > 60 ml/min/1,73 m². Se propone la monitorización de estos anticuerpos para el seguimiento de la respuesta al tratamiento.
6. En los pacientes con GNF membranosa que tengan al menos un factor de riesgo de progresión y/o con alguna complicación del síndrome nefrótico (fracaso renal agudo, infección o evento trombótico) se recomienda asociar rituximab y esteroides a los anticalcineurínicos.
7. En la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF), debemos diferenciar entre aquellas GSF mediadas por un factor soluble y subsidiarias de tratamiento IS y aquellas entidades similares a GSF que no se beneficiarían de estos fármacos.
8. El término GNF membranoproliferativas (GNMP) se ha sustituido por el de enfermedades glomerulares mediadas por inmunoglobulinas y complemento, con un patrón de daño tipo GNMP.
9. En las vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (VAA-ANCA), la plasmaféresis se restringe a presentaciones graves (necesidad de diálisis, descenso rápido del filtrado glomerular o presencia de hemorragia pulmonar grave con hipoxemia) y a las formas solapadas VAA-ANCA con anticuerpos antimembrana basal glomerular, basándose en los estudios MEPEX y PEXIVAS.