

XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

II Congreso Ibérico de Medicina Interna

OVIEDO

17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos
"Príncipe Felipe"

**VII Congreso de la Sociedad
Asturiana de Medicina Interna**

**Novedades en la práctica clínica
Lo último en Nefrología
Jose M^a Baltar Martín
Servicio Nefrología HUCA. Oviedo**



Evolución de la incidencia

Registros
Autónomos de
Enfermos Renales



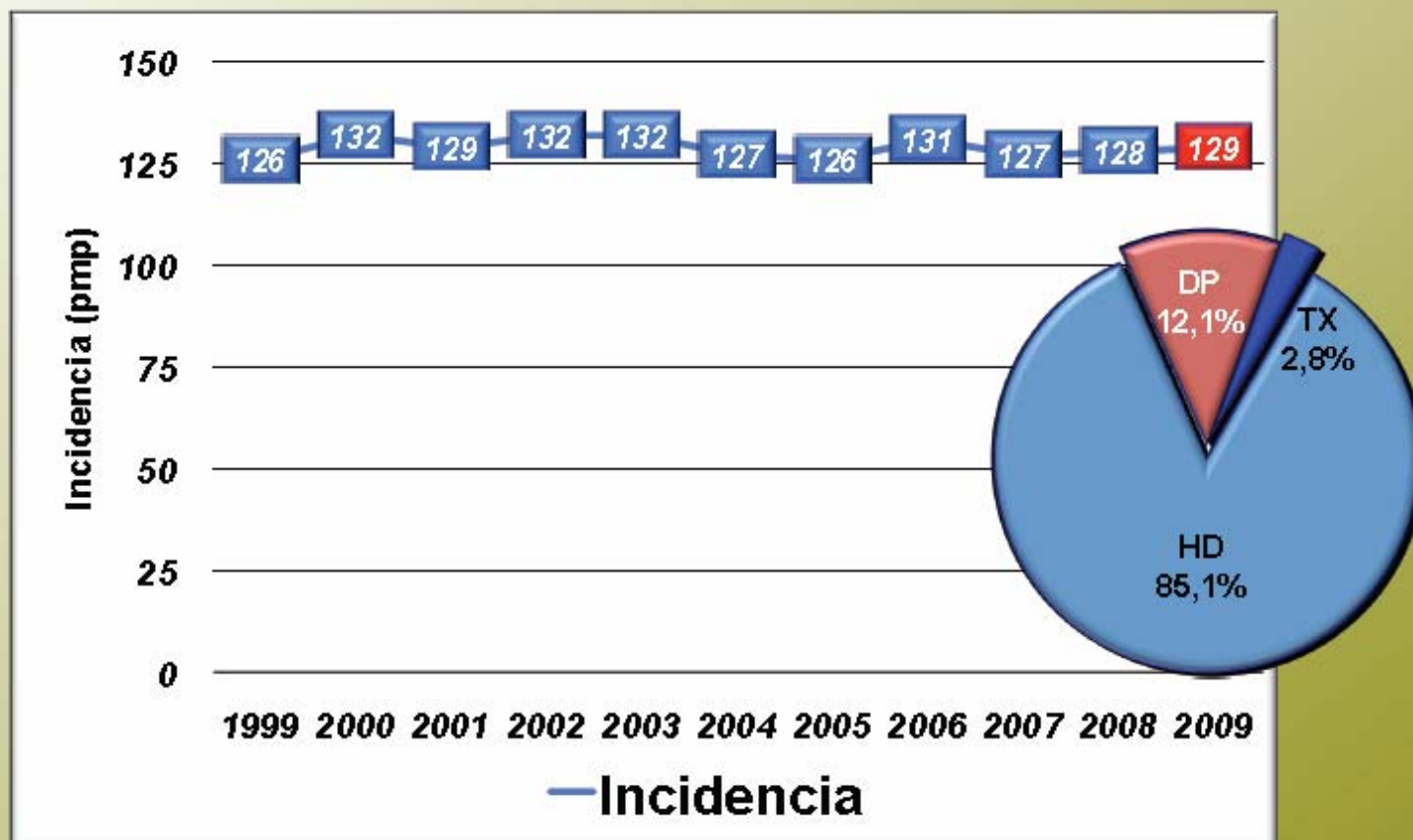
ONT
ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Evolución de la Prevalencia

Registros
Autónomos de
Enfermos Renales

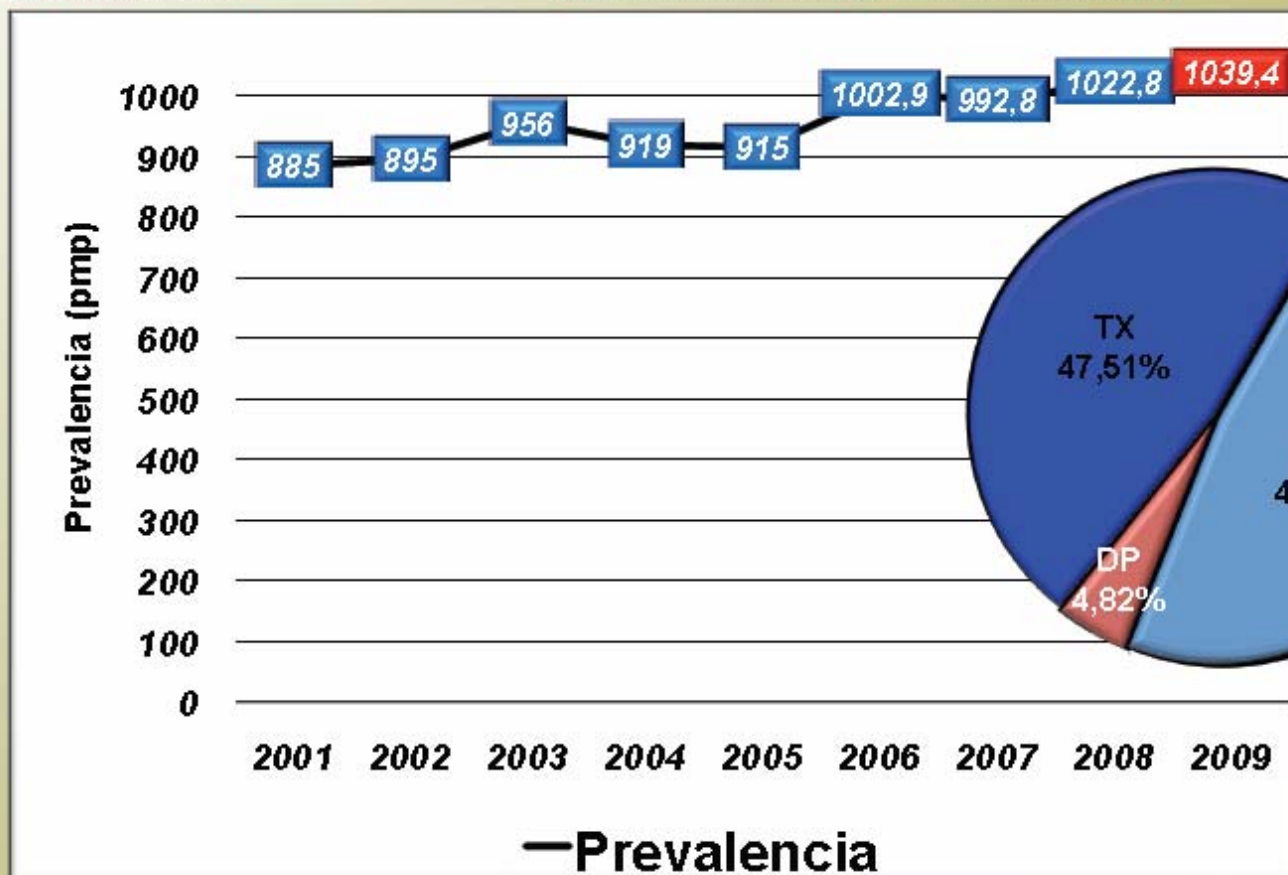


Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Comparaciones internacionales

Registros
Autónomos de
Enfermos Renales



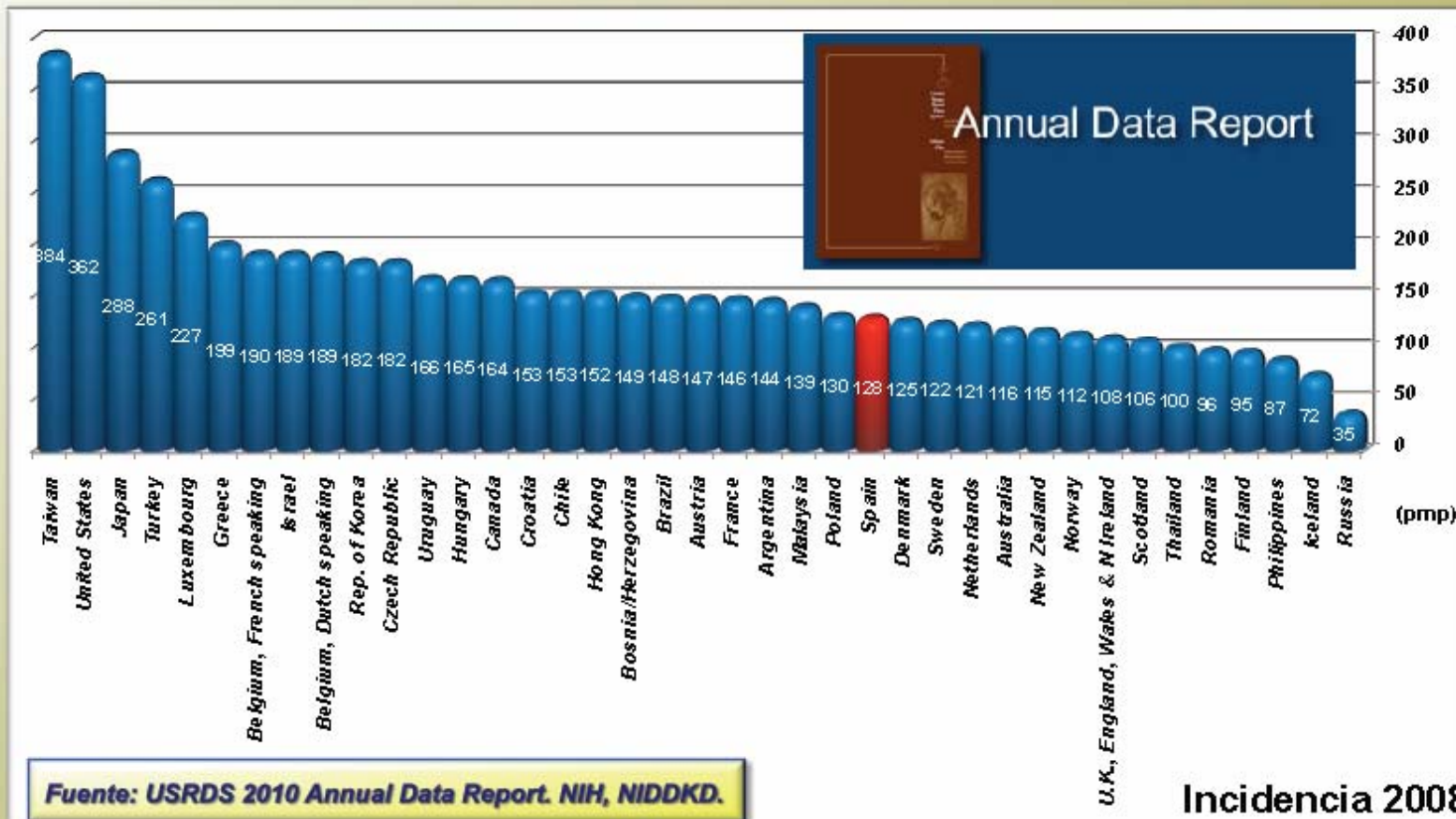
ONT
ORGANIZACION NACIONAL DE TRASPLANTES

Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Actividad del trasplante renal

Registros
Autónomos de
Enfermos Renales

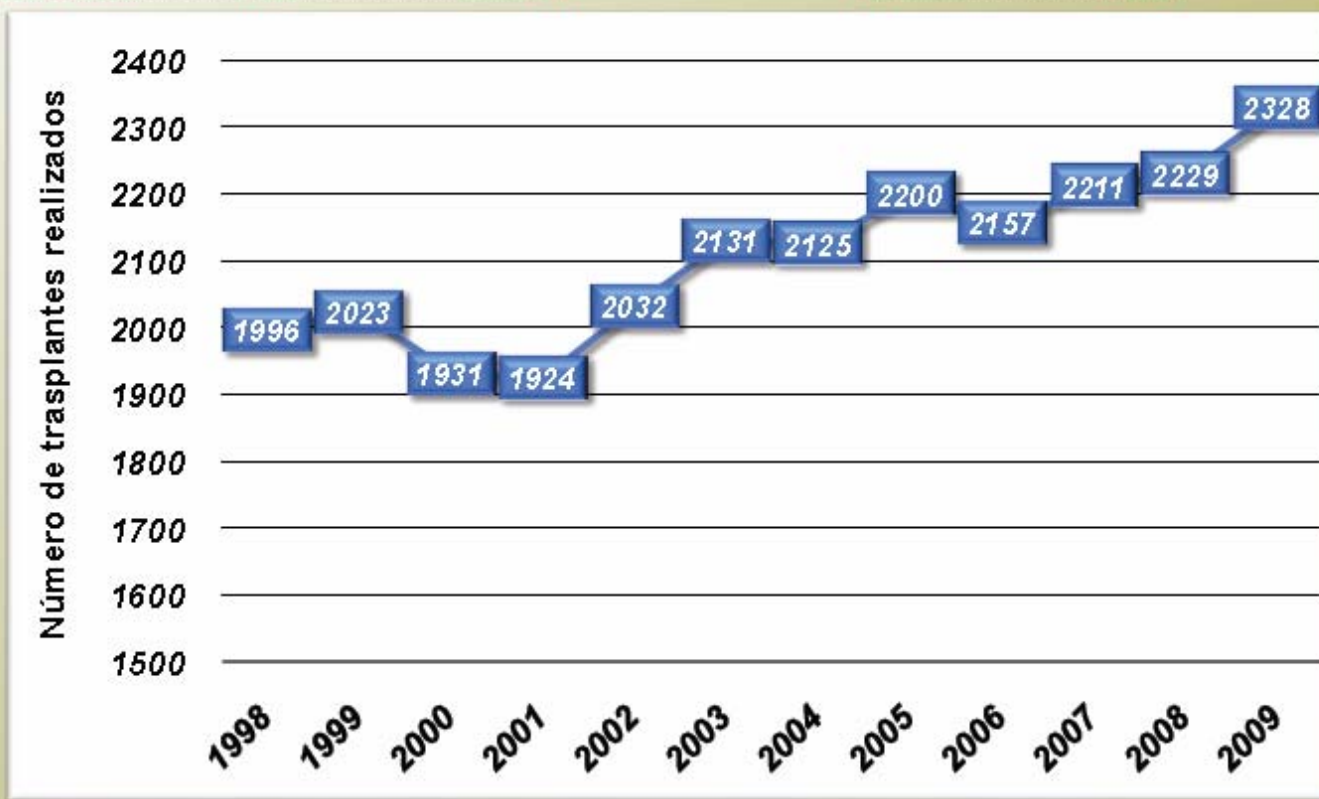


Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Fuente: Organización Nacional de Trasplantes

Actividad del trasplante renal

Registros
Autonómicos de
Enfermos Renales



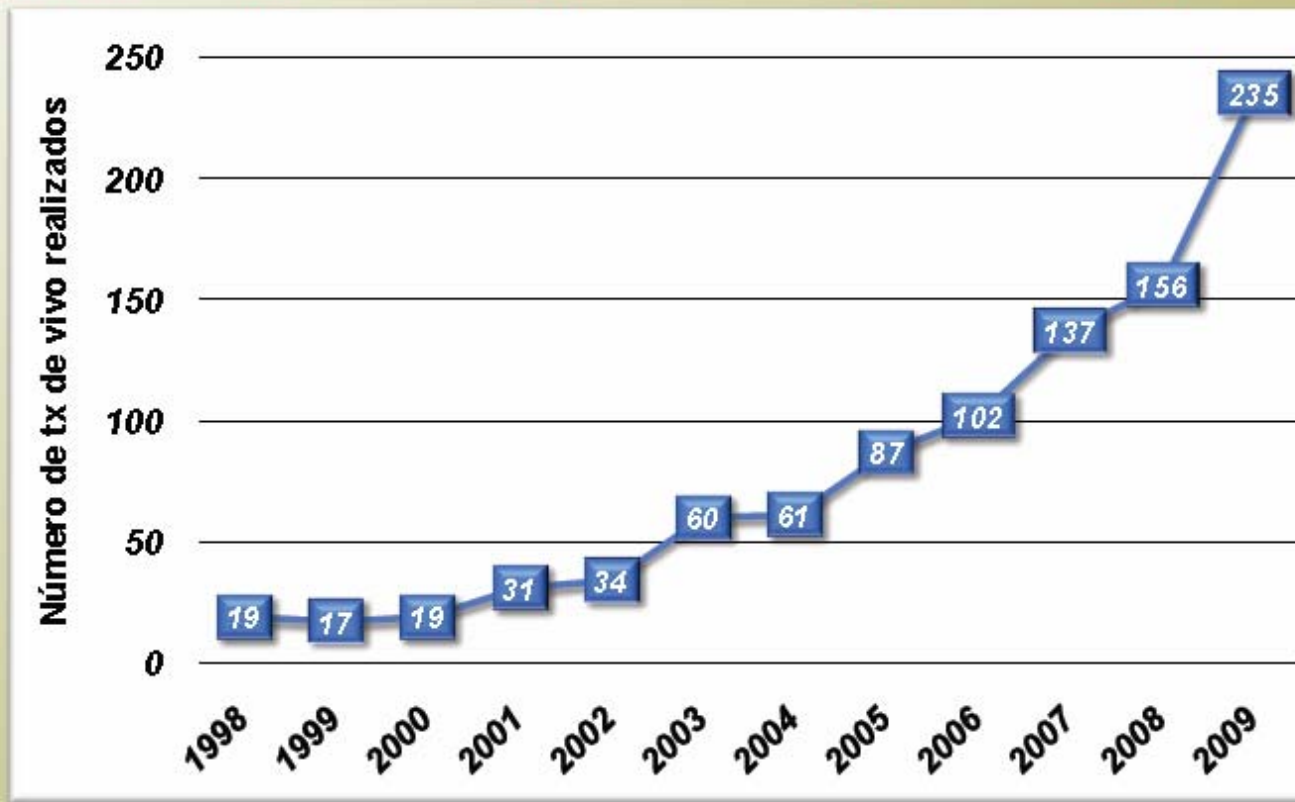
ONT
ORGANIZACIÓN NACIONAL DE TRASPLANTES

Incidencia

Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Fuente: Organización Nacional de Trasplantes

Informe de diálisis y trasplante 2009

Registro Español de Enfermos

Renales

Comparaciones internacionales

Registros
Autónomos de
Enfermos Renales

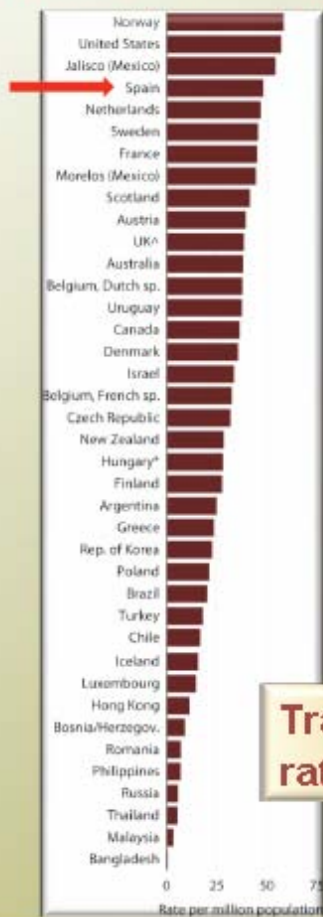


Incidencia

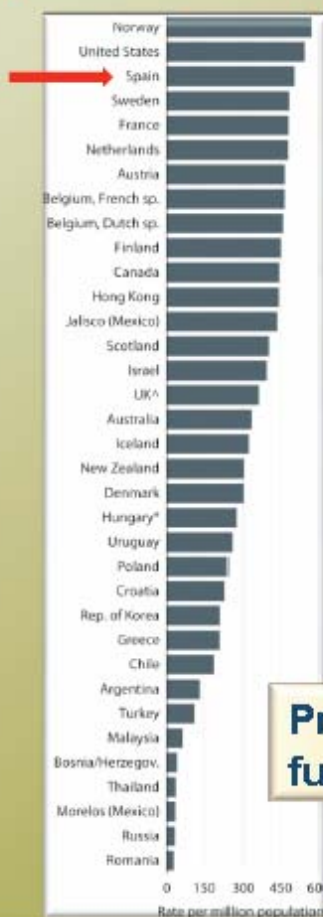
Prevalencia

Trasplante

Mortalidad



Transplant
rates, 2008



Prevalent rates of
functioning grafts, 2008



Fuente: *USRDS 2010 Annual Data Report.*
NIH, NIDDKD.



ERC. Diagnóstico precoz

- El **diagnóstico precoz** se basa en identificar **grupos de alto riesgo**: ancianos, comorbilidad (DM, HTA o enfermedad cardiovascular) o historia familiar de ERC¹.
- **Estimación del FG** (utilizar la fórmula más conveniente):
 - En **> 69 años**: **CKD-EPI** y **Cockcroft-Gaul** mejor que MDRD²⁻³.
 - En **FG < 60 mL/min.** (Cistatina-C): **CKD-EPI** o **MDRD** de forma similar⁴.
 - En **FG > 60 mL/min.** MDRD infraestima el FG, mejor la fórmula **CKD-EPI**⁵.
- **Proteinuria**: se asocia independientemente con mayor riesgo cardiovascular y mortalidad. Debería incluirse en la estimación del riesgo⁶. Así, **estudio prospectivo** (ARIC, n:>10 mil). Relacionaron el **cociente albúmina/creatinina en orina** y el FGe con hospitalizaciones o muerte por FRA. La incidencia de FRA fue de 4/1000 personas/año de seguimiento. [RR de FRA ajustado por edad, sexo, raza, factores cardiovasculares y categorías de FGe]

Atherosclerosis Risk in Communities. ARIC ⁷			
mg/g	11-29 mg/g	30-299 mg/g	≥ 300 mg/g
RR	1,9 (95% CI 1,4-2,6)	2,2 (95% CI 1,6-3,0)	4,8 (95% CI 3,2-7,2)

1. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. **Lancet**. 2010 Apr 10;375(9722):1296-309. 2-3. M. Heras. H General Segovia. 4. A. Otero. CH Ourense (SEN). 5. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73 m². **Am J Kidney Dis**. 2010 Sep;56(3):486-95. 6. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Alberta Kidney Disease Network. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. **JAMA**. 2010 Feb 3;303(5):423-9. 7. Grams ME, Astor BC, Bash LD, Matsushita K, Wang Y, Coresh J. Albuminuria and estimated glomerular filtration rate independently associate with acute kidney injury. **J Am Soc Nephrol**. 2010 Oct;21(10):1757-64.

Nefroprotección. Proteinuria

- **Aliskiren** redujo la microalbuminuria en ancianos con ERC-3, previamente tratados con iSRAA, y en nefropatías con proteinuria residual importante pese a iSRAA¹⁻².
- **Eplerenona** redujo la proteinuria de forma significativa en ancianos con ERC-3, previamente tratados con iSRAA³.
- **Colecalciferol** disminuyó la proteinuria en un **ensayo prospectivo controlado**⁴.
- **Paricalcitol** en ERC estadio 2-4 redujo la proteinuria de forma independiente junto con iSRAA (dosis de 1 µg tras 1 año de seguimiento)⁵⁻⁶.
- **Modelo experimental** de nefropatía por adriamicina: **Paricalcitol** preservó la expresión de nefrina, podocina y catenina, lo que previno la proteinuria y redujo las lesiones de glomeruloesclerosis⁷.

1. Ml. Alvarez. Hospital Universitario (SEN). 2. A. Guitian. Hospital Xeral-Calde. Lugo (SEN). 3. C. Rosado. Hospital Universitario (SEN). 4. P.Molina. H Francesc de Borja. Gandia. Valencia (SEN). 5-6 F. Alonso. Hospital Universitario Virgen del Rocío (SEN). L. Salanova. HU Princesa (SEN). 7. He W, Kang YS, Dai C, Liu Y. Blockade of Wnt/beta-Catenina signaling by Paricalcitol ameliorates proteinuria and kidney injury. **J Am Soc Nephrol** 2010; Oct.28.

Nefroprotección. Otras medidas

- **Alopurinol** reduce la HVI y la disfunción endotelial en pacientes con ERC al reducir el estrés oxidativo y la post-carga¹.
- **Estatinas** mejoran la FR tras cirugía cardíaca por su acción sobre el status inflamatorio y la disfunción endotelial².
- **Estudio prospectivo**, aleatorizado, ciego y controlado con placebo. **Bicarbonato sódico** (e IECA) vs placebo o cloruro sódico en nefropatía-HTA (FGe medio 75 mL/min). A 5 años mayor FGe en los pacientes que recibían bicarbonato³.
- **Modelo experimental** de nefropatía inducida por CsA. **Paricalcitol** (19-nor-1,25-hydroxyvitamin D(2)) reduce el declinar del FG y los cambios pro-fibróticos, antiinflamatorios y antiapoptóticos atenuando la nefropatía por CsA⁴.
- **Modelo experimental** de toxicidad por adriamicina. **Candessartan a altas dosis** redujo la glomeruloesclerosis por un mecanismo mediado en parte por cambios en la actividad de matriz de metaloproteinasa⁵.

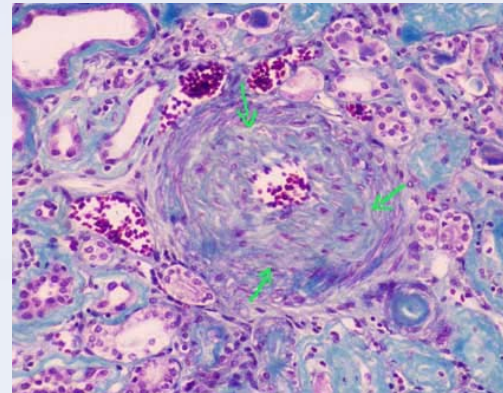
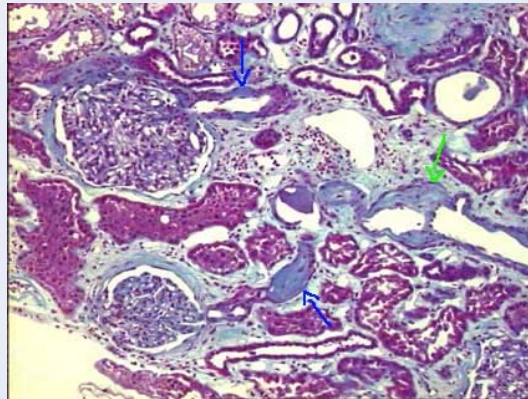
1. Michelle P. Kao. Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, United Kingdom (EDTA). 2. Antonio Rubino."Magna Graecia" University, Catanzaro, Italy (EDTA).3. Mahajan A, Simoni J, Sheather SJ, et al. Daily oral sodium bicarbonate preserves glomerular filtration rate by slowing its decline in early hypertensive nephropathy. **Kidney Int.** 2010 Aug;78(3):303-9. 4. Park JW, Bae EH, Kim IJ, et al. Paricalcitol attenuates cyclosporine-induced kidney injury in rats. **Kidney Int.** 2010 Jun;77(12):1076-85. 5. Hayashi K, Sasamura H, Ishiguro K, et al. Regression of glomerulosclerosis in response to transient treatment with angiotensin II blockers is attenuated by blockade of matrix metalloproteinase-2. **Kidney Int.** 2010; 78:69-78.

- En ERC el objetivo de **Hb debe ser de 11–12 g/dL**, sin exceder de 13 g/dL y considerando la dosis del AEE.
- En DM-2, isquemia miocárdica o historia previa de ictus los posibles beneficios de un aumento de Hb (> 12 mg/dL) deben ser sopesados frente a un incremento del riesgo de recurrencia de ictus, HTA, trombosis del acceso vascular, y probablemente aumento del riesgo de enfermedad renal terminal, eventos cardiovasculares graves y muerte¹⁻².
- **Estudio prospectivo** aleatorizado. **C.E.R.A.** (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) cada 4 semanas corrige la anemia de los pacientes con ERC no en diálisis de forma más gradual que los pacientes tratados con darbepoetin alfa³

1. F Locatelli, P Aljama, B Canaud, et al, and On behalf of the Anaemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP) Target haemoglobin to aim for with erythropoiesis-stimulating agents: a position statement by ERBP following publication of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) Study **Nephrol. Dial. Transplant.** (2010) 25(9): 2846-2850. 2. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. **Ann Intern Med.** 2010 Jul 6;153(1):23-33. 3. Alberto Martínez-Castelao, on Behalf of the CORDATUS Study. University Hospital Bellvitge, Barcelona, Spain (EDTA).

Nefroesclerosis vs envejecimiento

- El envejecimiento no condiciona inevitablemente la pérdida de FR¹. Los ancianos con ERC progresiva, “progresan” de forma similar al resto de pacientes². Esta progresión se asocia con valores basales más altos de creatinina y microalbuminuria, y un incremento de morbilidad cardiovascular³.
- **Modelo experimental:** cultivo Células Endoteliales (CE) de cordón umbilical hasta el cese de su capacidad proliferativa. Las CE senescentes eran más susceptibles al daño inducido por la uremia, quizá por su **menor capacidad de reparación**⁴.



1. A.Otero. CH Ourense. (SEN). 2. R.Saracho. H Santiago Apóstol. (SEN). 3. Estudio PRONEFROS. R.Marín. Centro Médico de Asturias (SEN). 4. La senescencia endotelial incrementa la susceptibilidad al daño celular inducido por la uremia. E. Esquivas. Hospital Universitario Reina Sofia. Córdoba (SEN).

Revisión: Yang H, Fogo AB. Cell senescence in the aging kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2010 Sep;21(9):1436-9. 2.

Las células senescentes secretan niveles inadecuados de factores de crecimiento, tienen mayor sensibilidad a la apoptosis y un **retraso en la reparación y regeneración** del riñón envejecido

Progresión del daño renal. Dianas terapéuticas

- La **fibrosis intersticial** es la vía final de las enfermedades renales. El grado de fibrosis se relaciona con la **infiltración leucocitaria**.
- Se describen tres **modelos experimentales** de intervención frente a la célula T:
 - Ac monoclonal frente a **células T CD4** redujo la expansión intersticial y el depósito de colágeno¹.
 - **La interleukina (IL)-17** producida por las células T CD4(+) (Th17) promueve la inflamación directamente y por la secreción de citocinas pro-inflamatorias que provocan la infiltración leucocitaria².
 - La administración de un inhibidor del **STAT3** (signal transducer and activator of transcription 3) atenuó el depósito de proteínas de matriz extracelular, redujo la infiltración por células inflamatorias e indujo apoptosis³.

1. Tapmeier TT, Fearn A, Brown K, et al. Pivotal role of CD4+ T cells in renal fibrosis following ureteric obstruction. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(4):351-62. 2. Turner JE, Paust HJ, Steinmetz OM, Panzer U. The Th17 immune response in renal inflammation. *Kidney Int.* 2010 Jun;77(12):1070-5. 3. Pang M, Ma L, Gong R, et al. A novel STAT3 inhibitor, S3I-201, attenuates renal interstitial fibroblast activation and interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(3):257-68.

Revisión: Boor P, Ostendorf T, Floege J. Renal fibrosis: novel insights into mechanisms and therapeutic targets. *Nat Rev Nephrol* 2010 Nov6;(11):643-56..



Nefropatía por contraste radiológico

- **Estudio prospectivo:** > 500 pacientes con ERC. TC con contraste.

Incidencia de Nefropatía por contraste			
FGe (mL/min./1,73m ²)	49-59	30-44	< 30
NC (%)	0	2,9	12,1

Mayor riesgo si FR < 30 mL/minuto y DM. Menor riesgo con hidratación (salino) y N-Acetilcisteína. La NC predispone a una peor supervivencia renal a largo plazo¹.

- **Modelo experimental** isquemia-reperfusión **N-acetilcisteína** (iv) no mejoraba los parámetros de estrés oxidativo pero sí la FR y la histología renal²⁻³.
- **iSRAA: IECA o ARA-II** es un factor predictor independiente de **riesgo** de NC⁴.
- **Aliskiren** mejoró la FR pero no previno cambios histopatológicos por el contraste⁵.
- **Terlipressin** atenúa las lesiones histopatológicas y reduce la hipoxia causada por la disminución del flujo sanguíneo medular⁶.

1. Kim SM, Cha RH, Lee JP, et al. Incidence and outcomes of contrast-induced nephropathy after computed tomography in patients with CKD: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis.* 2010 Jun;55(6):1018-25. 2. N. Bardachenko. Hospital Therapy, Dnepropetrovsk State Medical Academy, Ukraine (EDTA). 3. M Airizer. University of Medicine and Pharmacy, Cluj Napoca, Romania (EDTA). 4. D Kiski, W Stepper, E Brand, et al. Impact of renin-angiotensin-aldosterone blockade by angiotensin-converting enzyme inhibitors or AT-1 blockers on frequency of contrast medium-induced nephropathy: a post-hoc analysis from the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) trial *Nephrol. Dial. Transplant.* (2010) 25(3): 759-764 . 5-6. Elif Ari. Marmara University, Istanbul, Turkey (EDTA).

Revisión: Weisbord SD, Palevsky PM. Strategies for the prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2010 Nov;19(6):539-49..

Identificar pacientes de riesgo y considerar alternativas diagnósticas sin contrastes iodados

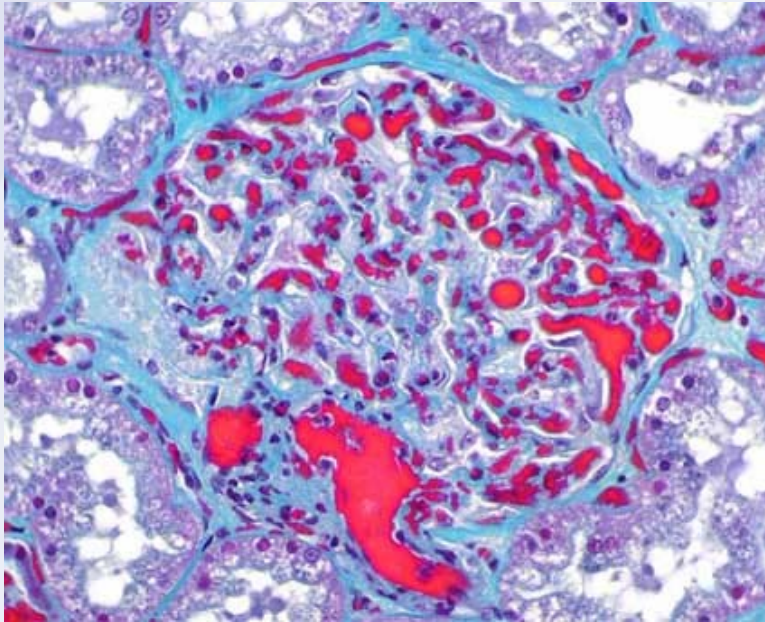
Revisiones: Wiedermann, M Joannidis. Increasing evidence base for sodium bicarbonate therapy to prevent contrast media-induced acute kidney injury: little role of unpublished studies. *Nephrol Dial Transplant* (2010) 25: 650–654. EAJ Hoste, JJ de Waele, SA Gevaert, et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis *Nephrol. Dial. Transplant.* (2010) 25(3): 747-758.

La hidratación con bicarbonato sódico es la mejor opción en la profilaxis del daño renal de los pacientes de alto riesgo que van a recibir un contraste iodado⁷⁻⁸

Gadolinio

- La exposición al **gadolinio** en ERC se ha asociado al riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica. La **FDA** ha establecido un sistema de **alarmas** en el uso de gadolinio en ERC. Impacto de esas alarmas 2 años tras publicarse las medidas:
 - **Pacientes con ERC que se someten a RNM con gadolinio:** reducción 71% en la tasa de RNM en FG < 30 mL/minuto, aunque los estudios continuaron haciéndose en ERC grado 4 y 5.
 - **Práctica de crs antes de la exposición al gadolinio** (1 mes antes): 99%¹.
- El daño renal agudo tras infusión de gadodiamida puede reducirse con **hidratación**².

1. Kim KH, Fonda JR, Lawler EV, Gagnon D, Kaufman JS. Change in use of gadolinium-enhanced magnetic resonance studies in kidney disease patients after US Food and Drug Administration warnings: a cross-sectional study of Veterans Affairs Health Care System data from 2005-2008. *Am J Kidney Dis.* 2010 Sep;56(3):458-67. 2. Chih-Chiang Chien. *Nephrology*, Chi-Mei Hospital, Tainan, Taiwan. (EDTA).



Microangiopatía trombótica (MAT)

SUH¹⁻²

- **Es una enfermedad renal.** Los trombos se forman por la activación del complemento y las plaquetas tras el daño endotelial.
- Se han descrito varias **mutaciones** de genes de la vía alternativa del complemento³⁻⁴.
- **Formas autoinmunes adquiridas** en que se generan inhibidores (autoAc) frente factor H⁵.
- Eculizumab se plantea como opción terapéutica.

Otros defectos genéticos: en relación con la estructura molecular de la barrera de filtración (células endoteliales, podocitos y membrana basal glomerular), anormal glicosilación de la IgA1 (N IgA), defectos metabólicos y mitocondriales⁷.

Revisiones: 6. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1287-95. 7. CK Chiang, R Inagi. Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:539-554.

1. Zipfel PF, Heinen S, Skerka C. Thrombotic microangiopathies: new insights and new challenges. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 Jul;19(4):372-8.
2. Benz K, Amann K. Thrombotic microangiopathy: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 May;19(3):242-7.
3. CK Chiang, R Inagi. Glomerular diseases: genetic causes and future therapeutics. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:539-554.
4. Gale DP, de Jorge EG, Cook HT, et al. Identification of a mutation in complement factor H-related protein 5 in patients of Cypriot origin with glomerulonephritis. *Lancet*. 2010 Sep 4;376(9743):794-801.
5. Dragon-Durey MA, Sethi SK, Bagga A, et al. Clinical features of anti-factor H autoantibody associated Hemolytic Uremic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2010; Nov 4.

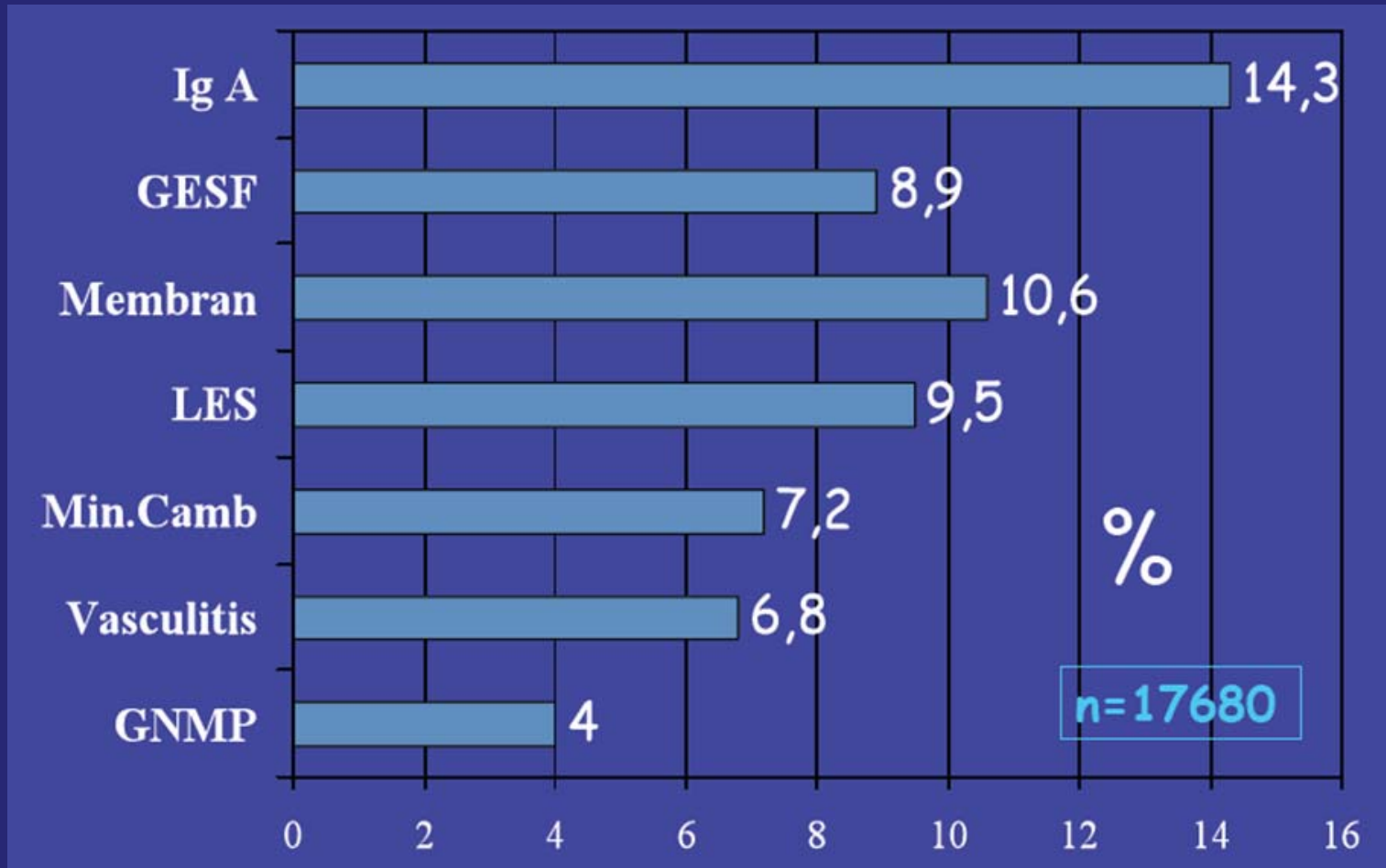
i-mTOR en las Nefropatías congénitas

- En la Poliquistosis Renal del adulto AD la activación aberrante de la vía del mammalian target of rapamycin (mTOR) se asocia con aumento de tamaño progresivo de los riñones.
- **Estudio prospectivo**, aleatorizado y controlado. Durante 18 meses los pacientes (FGe > 70 mL/minuto) recibían **Sirolimus** (2 mg) o terapia estándar. No se detuvo el crecimiento de los riñones (RNM)¹.
- **Estudio prospectivo**, aleatorizado, doble-ciego (**Everolimus** vs placebo). A 2 años Everolimus enlenteció el aumento de volumen de los riñones pero no la progresión del deterioro de la FR².
- **Sirolimus** es eficaz en la reducción de tamaño de los angiomiolipomas en pacientes con Esclerosis Tuberosa. A 12 meses se objetiva una disminución del tamaño del 47% respecto al nivel basal³.

1. Serra AL, Poster D, Kistler AD, et al. Sirolimus and kidney growth in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):820-9. 2. Walz G, Budde K, Mannaa M, et al. Everolimus in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363(9):830-40. 3. C Cabrera. Fundación Puigvert (SEN).



Prevalencia de la patología renal biopsiada



*

2,5

0,8

1,2

0,6

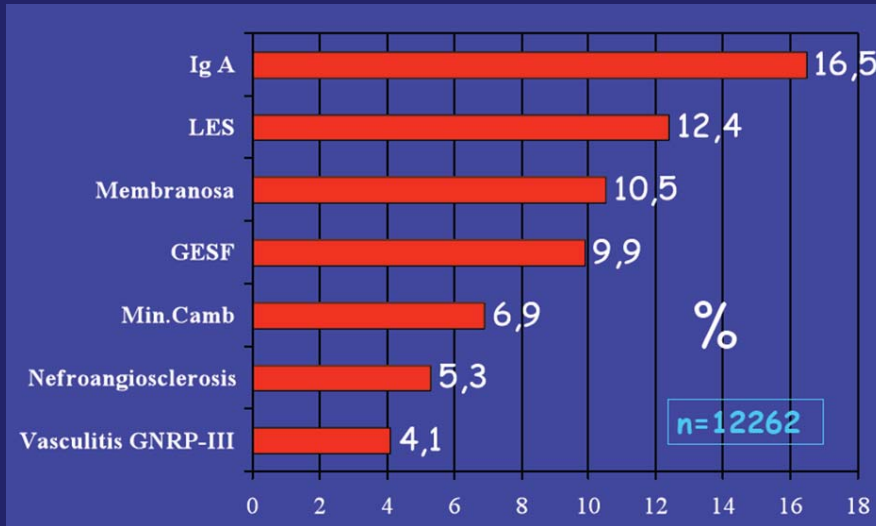
0,4

%

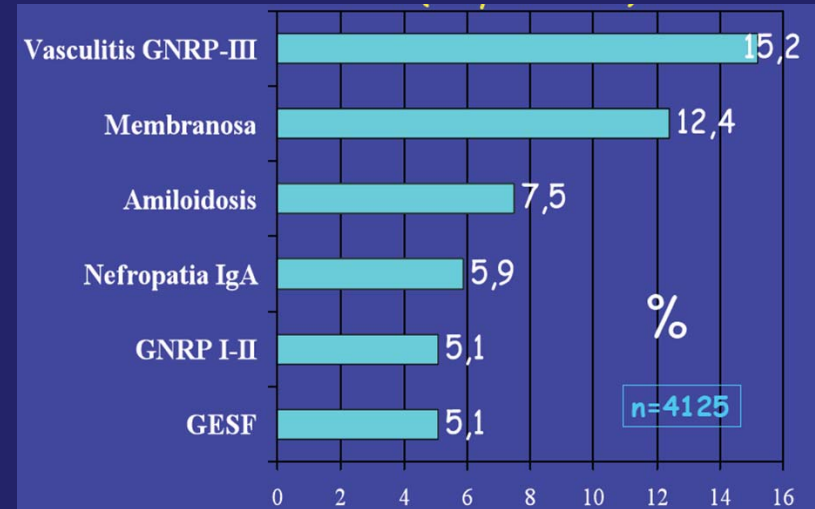
* **Revisión:** Mc Grogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2010; Nov.

Sitúa la incidencia de GN primarias en 0,2-2,5/100000/ año.

Prevalencia de la patología renal biopsiada (adultos)



Prevalencia de la patología renal biopsiada (> 65 años)



Revisión: Nasr SH, Fidler ME, Valeri AM, et al. Postinfectious glomerulonephritis in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 2010; Nov 4.

GN Post-infecciosa en > 65 años (biopsia). 109 casos. Mujeres 2,8/1. Inmunodeprimidos 61% (DM, cáncer), Infección CUTÁNEA y después pulmonar y urinaria. ESTAFILOCOCO (46%), Estreptococo (16%), Gram -.

Hipocomplementemia 72%. 46% diálisis aguda. MO: difusa 53%, focal 28%, mesangial 13%. N IgA 17%.

Recuperación completa 22%, disfunción renal persistente 44%, diálisis periódica 33%. Predictores de diálisis: DM, crs elevada, diálisis de inicio, glomerulosclerosis diabética y FI+AT en la biopsia.

Nefropatía IgA (N IgA)

- **Estudio prospectivo y aleatorizado.** Tras largo tiempo seguimiento los **esteroides** proporcionan beneficios adicionales a **ramipril** en progresión de N IgA proteinúrica¹.
- **Estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado.** Tras 5 años de seguimiento, la adición de **Azatioprina** durante 6 meses a **esteroides** no mejora los resultados y proporciona más efectos adversos².
- **Prolongación del seguimiento.** 40 pacientes con **iSRAA** se randomizaron para recibir **MMF/control** durante 6 meses. MMF redujo la progresión de la enfermedad renal y la proteinuria en los primeros 24 meses³.
- **Estudio prospectivo y aleatorizado.** Evaluar dosis bajas de **Sirolimus** en la N IgA con factores de mal pronóstico. Junto con enalapril y atorvastatina se toleró bien y estabilizó el FG sin aumentar la proteinuria⁴.

1. C Manno, D Domenica, M Rossini, et al. Randomized controlled clinical trial of corticosteroids plus ACE-inhibitors with long-term follow-up in proteinuric IgA nephropathy **Nephrol. Dial. Transplant.** (2009) 24(12): 3694-3701. 2. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of azathioprine to corticosteroids does not benefit patients with IgA nephropathy. **J Am Soc Nephrol.** 2010 Oct;21(10):1783-90. 3. Tang SC, Tang AW, Wong SS, et al. Long-term study of mycophenolate mofetil treatment in IgA nephropathy. **Kidney Int.** 2010 Mar;77(6):543-9. 4. JM. Cruzado. IDIBELL (SEN).

Nefropatía membranosa idiopática (NMI)

- **Estudio retrospectivo y multicéntrico (GLOSEN)**. N > 300 con SN y **terapia conservadora**. Remisión espontánea (RE): 32% tras > 1 año, incluso con proteinurias masivas¹.
- **Estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego** (n:24, seguidos 2 años): **esteroides + tacrolimus** mejor que **esteroides + ciclofosfamida**².
- **Esteroides + ciclofosfamida + IECA**: excelentes resultados en estadios I y II³.
- **Estudio prospectivo: MPS** monoterapia es inadecuado para conseguir la remisión en NMI. **Asociado a esteroides** si es eficaz en conseguir y mantener la remisión⁴.
- **Rituximab** bien tolerado, remisiones 75% (parcial + completa), mejoría proteinuria⁵.
- Recientemente se identificó el receptor tipo M de la fosfolipasa A2 (**PLA2R**): **primer auto-Ag** de la NMI del adulto⁶. **En el riñón PLA2R se expresa solo en podocitos**. El 56% de NMI tienen Ac anti-PLA2R y mejor respuesta al tratamiento⁷.

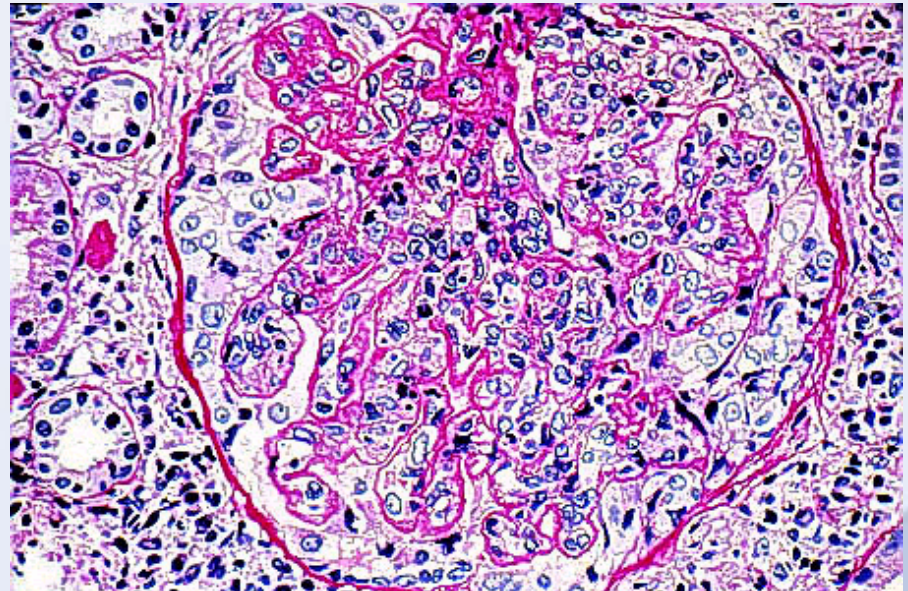
1. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, et al. (GLOSEN). Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010 Apr;21(4):697-704. . 2. J Xu. Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, China. (EDTA). 3. G Pasquariello. Chiara Hospital, Pisa, Italy (EDTA). 4. E Politis. General Hospital, Athens, Greece (EDTA). 5. Fernando Fervenza. Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA (Multicéntrico) (EDTA). 6. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2009 Jul 2;361(1):11-21. 7. E Hoxha. University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; EUROIMMUN AG, Lübeck, Germany (EDTA).



Nefritis Lúpica (NL). Epidemiología

- **Registro Español de Glomerulonefritis (1994-2008).** 9,5% de todas las biopsias renales. 1558 pacientes (edad media 34 ± 13 años; 85,5% mujeres).
- Presentación clínica: síndrome nefrótico (41,6%), alteraciones urinarias (38,2%). A la biopsia: HTA 39%, Crs 1 mg/dL, proteinuria 3 g/24h.
- **Tipo histológico:** 56% tipo IV, 16% tipo III, 15% tipo V, 11% tipo II y 2% tipo I.
- Análisis multivariante: **edad >50 años, sexo masculino, HTA, proteinuria, tiempo de evolución y tipos histológicos III y IV** fueron factores de riesgo independientes asociados a una Crs >1,2 mg/dL al diagnóstico.

1. C. Vozmediano. H. General. Ciudad Real (SEN).



NL. Monitorización. Biomarcadores

- **Monitorización farmacocinética de MPA** puede ayudar a optimizar la dosis. En el grupo **MMF** el área bajo la curva de **MPA** correlacionaba con la concentración 1 hora post-dosis y se relacionaba con la respuesta terapéutica, a diferencia de la absorción de las tabletas entérico-revestidas (**MPS**), que es más lenta¹.
- **uTWEAK** (urinary TNF-like weak) se eleva en pacientes con NL al diagnóstico frente a aquéllos con LES sin afectación renal y correlaciona con la actividad clínica².
- **IL-17** expresada por la célula T correlaciona con la actividad de la enfermedad³.
- La prevalencia de **Ac anti-C1q** en pacientes con NL clase IV es significativamente más alta que en NL no IV (II+III y V). Correlación positiva de Ac anti-C1q y SLEDAI, índices de actividad, proteinuria y lesiones patológicas (infiltración leucocitaria glomerular, cariorrexis y necrosis fibrinoide, hiper celularidad endocapilar) e inversamente con los niveles de complemento⁴.

1. Lertdumrongluk P, Somparn P, Kittanamongkolchai W, et al. Pharmacokinetics of mycophenolic acid in severe lupus nephritis. *Kidney Int.* 2010 Aug;78(4):389-95. 2..Dhaun N, Kluth DC. TWEAK: a novel biomarker for lupus nephritis? *Arthritis Res Ther.* 2009;11(6):133. 3. Doff S, Quandt D, Wilde B, et al. Increased expression of costimulatory markers CD134 and CD80 on interleukin-17 producing T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(4):R150. 4. D. Monova. Sofia University, Sofia, Bulgaria (EDTA).

NL. Propuestas terapéuticas

- **Inducción: meta-análisis** ensayos aleatorizados **tacrolimus vs ciclofosfamida (CFM) (3)**. A 6 meses tacrolimus fue más eficaz que los bolos de CFM¹.
- **Inducción: MMF** tiene un elevado % de respuestas que no depende de la función renal (FR) inicial, aunque las RC eran más frecuentes si la FR inicial era normal².
- **Inducción: Rituximab** es efectivo **seguido de MMF** de mantenimiento en pacientes con NL clase III/IV/V para reducir la dosis de esteroides en mantenimiento³.
- **Inducción en NL clase V**: 2 ensayos multicéntricos aleatorizados (n:84) con **MMF o CFM iv** (24 semanas). No diferencias en crs, proteinuria, abandonos o muerte⁴.
- **Recidivas: Rituximab** es muy eficaz en LES refractario con o sin afectación renal. Aunque la recidiva era común, los pacientes respondía al re-tratamiento⁵.

1. Jing Xin. Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, China (EDTA). 2. F. Rivera. Grupo de Estudio de Gomerulonefritis de la SEN (GLOSEN). Hospital General de Ciudad Real (SEN). 3. R Pepper, M Griffith, C Kirwan, et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. **Nephrol. Dial. Transplant.** (2009) 24(12): 3717-3723 . 4. Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB. Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. **Kidney Int.** 2010 Jan;77(2):152-60. 5. F Catapano, AN. Chaudhry, R B. Jones, KG.C. Smith, and DW. Jayne. Long-term efficacy and safety of rituximab in refractory and relapsing systemic lupus erythematosus **Nephrol. Dial. Transplant.** (2010) 25(11): 3586-3592.

NL. Nuevas dianas terapéuticas

- La célula T se activa e interacciona con la célula B induciendo autoAc IgG. Esta activación requiere de la señal coestimuladora CD28/B7 y CD40/CD154. **El bloqueo de la señal coestimuladora CD40** puede jugar un papel en el tratamiento de la nefropatía lúpica experimental¹.
- **Annexin II es un mediador entre la unión de los Ac antiDNA a las células mesangiales** lo que tiene implicaciones en patogenia y tratamiento de la NL².

1. E. Ripoll. IDIBELL. Hospital Universitari de Bellvitge (SEN). 2. Yung S, Cheung KF, Zhang Q, Chan TM. Anti-dsDNA Antibodies Bind to Mesangial Annexin II in Lupus Nephritis. **J Am Soc Nephrol.** 2010 Nov;21(11):1912-27.

Revisión: AS Bomback, GB Appel. Updates on the Treatment of Lupus Nephritis. **J Am Soc Nephrol.** 2010.;21:2028-35.

Hace un repaso de las estrategias terapéuticas según el tipo de NL citando los estudios más importantes realizados y apunta hacia nuevos fármacos en distintas fases de investigación.

Revisión: Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. **Lancet.** 2010 Oct 30;376(9751):1498-509.

Revisión exhaustiva de los aspectos clínico-patológicos con miras a una intervención terapéutica práctica.



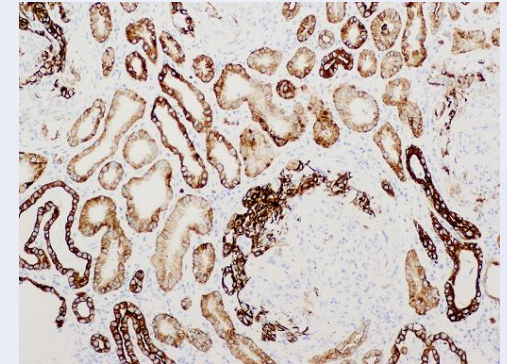
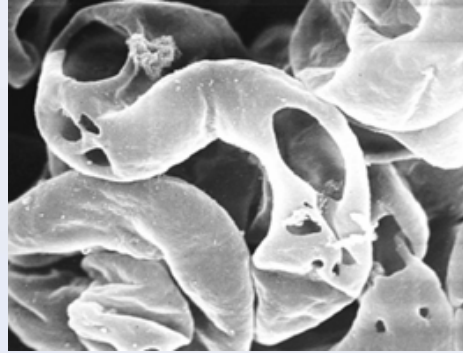
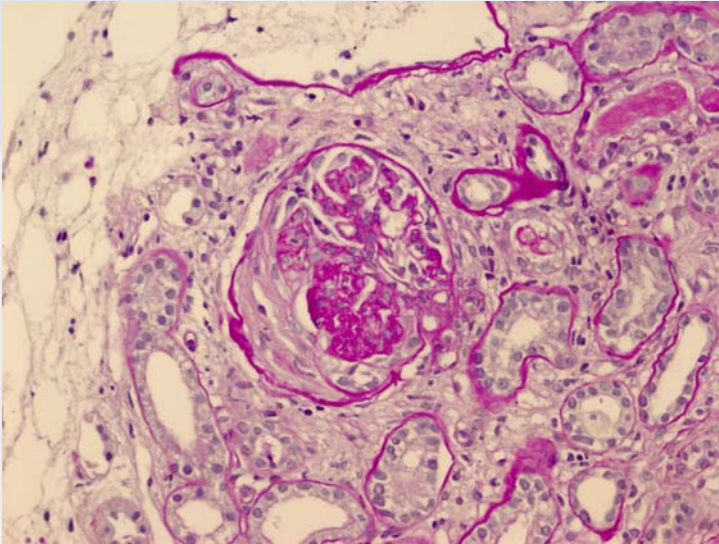
Enfermedades por ANCA



Revisión: Falk RJ, Jennette JC. ANCA disease: where is this field heading? *J Am Soc Nephrol.* 2010 May;21(5):745-52.

Imprescindible para conocer la historia de estas enfermedades

Vasculitis con afectación renal (VR)



Estudio prospectivo aleatorizado (3:1) en inducción (CFM vs Rtx) (n:44) en VR:

- Grupo Rtx: **Esteroides + Rtx** (375 mg/m² /semana, 4 semanas) + **CFM iv** (2 bolos).
- Grupo control: **CFM iv 3-6 meses** seguido de **azatioprina**.

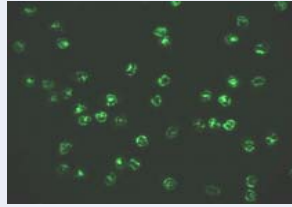
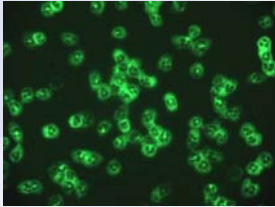
Remisión a 12 meses: Rtx (76%), grupo control (82%) (p=0,68).

No diferencias en el FG.

Efectos adversos graves: Rtx (42%), grupo control (36%) (p=0,77).

Mortalidad: Rtx (18%), grupo control (18%).

*Jones RB, Tervaert JW, Hauser T, Luqmani R, Morgan MD, Peh CA, Savage CO, Segelmark M, Tesar V, van Paassen P, Walsh D, Walsh M, Westman K, Jayne DR; European Vasculitis Study Group. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. **N Engl J Med.** 2010 Jul 15;363(3):211-20.*



VR. Propuestas terapéuticas

Meta-análisis (9 ensayos aleatorizados, n:387) con **plasmaféresis**. La PF reduce la ER terminal y la mortalidad¹.

Adalimumab (anti-TNFalfa) + **prednisolona** + **CFM** tiene una tasa de respuestas y de efectos adversos similar a **prednisolona** + **CFM**, permitiendo reducir esteroides².

Las células **Th17** y específicamente la **IL-23** son **marcador de gravedad** en las vasculitis-ANCA. Su persistencia a pesar del tratamiento convencional puede contribuir a la alta tasa de recidivas³.

Proponen cuatro **categorías generales de lesión**: focal, semilunas, mixta y esclerosis, con valor pronóstico a 1 y 5 años⁴.

1. M Walsh. McMaster University; Addenbrooke's Hospital; Copenhagen University Hospital (EDTA). 2. S Laurino, A Chaudhry, A Booth, G Conte, D Jayne. Prospective study of TNF α blockade with adalimumab in ANCA-associated systemic vasculitis with renal involvement. **Nephrol. Dial. Transplant.** (2010) 25(10): 3307-3314. 3. E Nogueira, S Hamour, D Sawant, et al. Serum IL-17 and IL-23 levels and autoantigen-specific Th17 cells are elevated in patients with ANCA-associated vasculitis **Nephrol. Dial. Transplant.** (2010) 25(7): 2209-2217. 4. Berden AE, Ferrario F, Hagen EC, Jayne DR, Jennette JC, et al. Histopathologic classification of ANCA-associated glomerulonephritis. **J Am Soc Nephrol.** 2010 Oct;21(10):1628-36.

Revisión: Walters GD, Willis NS, Craig JC Interventions for renal vasculitis in adults. A systematic review. **BMJ Nephrol.** 2010 Jun 24;11:12 .Repasa todas las opciones terapéuticas.

El epitelio parietal de la cápsula de Bowman es un reservorio de progenitores renales en el riñón adulto, pudiendo generar podocitos y células del túbulo proximal¹.

En un modelo experimental de glomeruloesclerosis progresiva, la terapia con Células Mesenquimales mejoró la FR y redujo el grado de lesión glomerular y la fibrosis intersticial al inducir fenómenos regenerativos celulares².

1. Lazzeri E, Mazzinghi B, Romagnani P. Regeneration and the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010 May;19(3):248-53. 2. S. Cañadillas. H Reina Sofía. Córdoba (SEN).

Revisión: Benigni A, Morigi M, Remuzzi G. Kidney regeneration. *Lancet*. 2010 Apr 10;375(9722):1310-7.

Conclusiones

- La prevalencia de la ERC está aumentando por lo que debemos centrar esfuerzos en diagnosticar la ERC oculta
- Considerar la nefroprotección activa más allá del control de la PA
- Reevaluar los AEE
- Ir al laboratorio. Los clínicos conocemos de primera mano las necesidades de nuestros pacientes (AutoAg en la NMI, criptoAg de GP, i-mTOR en la PRA)
- Fundamental la colaboración: enfermedades raras que precisan de estudios multicéntricos (glomerulonefritis primarias) y multidisciplinarios (nefritis lúpica y vasculitis)
- Recuerdo: en 2011 se van a publicar las KDIGO (**Kidney Disease: Improving Global Outcomes**) de glomerulopatías
- Todavía no hay riñones a la carta pero la terapia regenerativa es una realidad en modelos experimentales

