

Afectación renal en las enfermedades sistémicas

Marta García Ramírez⁽¹⁾, Elena García Martínez⁽²⁾

⁽¹⁾Hospital Vithas. Málaga. Hospital Vithas Xanit. Benalmádena

⁽²⁾Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

García Ramírez M, García Martínez, E. Afectación renal en las enfermedades sistémicas. Protoc diagn ter pediatr. 2022;1:379-403.



RESUMEN

En la edad pediátrica, las enfermedades sistémicas con mayor afectación renal son las vasculitis, el lupus eritematoso sistémico (LES), las microangiopatías trombóticas y la diabetes *mellitus*. Las vasculitis producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) y la enfermedad de Kawasaki son las vasculitis más frecuentes en niños. La afectación renal de las vasculitis, especialmente en las de vaso pequeño, condiciona generalmente el pronóstico. La PSH se caracteriza por el depósito de inmunocomplejos IgA en la pared de vasos pequeños. La clínica típica consiste en púrpura palpable, artritis o artralgias, dolor abdominal y afectación renal. La afectación renal del LES es más frecuente y grave en el paciente pediátrico. No existe correlación entre los parámetros clínico-biológicos y las lesiones histológicas por lo que es preciso realizar biopsia renal para planificar el tratamiento adecuado en niños. El síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son las principales formas de las microangiopatías trombóticas. En el SHU es importante orientar, según la forma de presentación clínica, si estamos ante un caso asociado a ECTS (*E. coli* productor de toxina Shiga) o no asociado o atípico. El SHU atípico es una entidad rara, debida a disregulación del sistema de complemento, con peor pronóstico, dada la tasa de recurrencia. La nefropatía diabética aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados. El diagnóstico precoz se basa en la detección de microalbuminuria. El primer escalón en el tratamiento es el control de factores de riesgo, y el segundo, el uso de IECA.

Palabras clave: vasculitis, lupus eritematoso sistémico, síndrome hemolítico-urémico, púrpura trombótica trombocitopénica, nefropatía diabética.

Kidney involvement in systemic diseases

ABSTRACT

In pediatric age, the systemic diseases with the greatest kidney involvement are vasculitis, systemic lupus erythematosus, thrombotic microangiopathy, and diabetes mellitus. Vasculitis causes inflammation and necrosis of the blood vessels. Henoch-Schönlein purpura (HSP) and Kawasaki disease are the most frequent vasculitis of children. Renal involvement of vasculitis, especially in small-vessel vasculitis, generally conditions the prognosis. HSP is characterized by the deposition of IgA immune complexes in the wall of small vessels. The typical symptoms consist of palpable purpura, arthritis or arthralgia, abdominal pain, and kidney involvement. Lupus nephritis is more frequent in pediatric patients. There is no correlation between biologic biomarkers and histologic findings, so a kidney biopsy is necessary to adequate treatment in children. Hemolytic uremic syndrome (HUS) and Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) are main clinical forms of thrombotic microangiopathy. Clinical presentation of HUS is important to establish differential diagnosis between STEC or non STEC HUS (aHUS). aHUS is an unusual disease, due to a complement system dysregulation with poor prognosis due to disease recurrence. Diabetic nephropathy significantly increases the morbidity and mortality of affected patients. Early diagnosis is based on the determination of microalbuminuria. The first step in treatment is the control of risk factors, and the second is the use of ACE inhibitors.

Key words: vasculitis, systemic lupus erythematosus, hemolytic-uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, diabetic nephropathy.

1. VASCULITIS SISTÉMICAS

1.1. Introducción

Las vasculitis son un conjunto de enfermedades que producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. Cada entidad afecta de forma predominante a un tipo y tamaño de vaso. La biopsia renal o la de otros órganos afectados permite el diagnóstico en la mayoría de los casos. Casi todos los síndromes vasculíticos tienen su máxima incidencia y prevalencia en la edad adulta, salvo la enfermedad de Kawasaki, que es casi exclusiva de la edad pediátrica, y la púrpura de Schönlein-Henoch, también con

mayor prevalencia en niños. Otras, como la arteritis de células gigantes, son prácticamente inexistentes en niños.

Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño de los vasos afectados y de la localización de estos, y la gravedad dependerá de la afectación de múltiples órganos, especialmente cerebro, corazón y riñón. El compromiso renal condiciona generalmente el pronóstico (excepto en la enfermedad de Kawasaki). Existe un alto porcentaje de pacientes con progresión a insuficiencia renal crónica terminal, por lo que es sumamente importante en todos los pacientes con vasculitis la evaluación periódica de la función renal.

Debido a la diversidad anatómica de los vasos renales (arterias renales, arcuatas, interlobulares; arteriolas, capilares glomerulares), la afectación renal es frecuente, especialmente en las vasculitis de pequeño vaso. La afectación renal en la vasculitis de vasos grandes y medianos es rara, aunque puede ser causa de hipertensión renovascular o fenómenos isquémicos-trombóticos, como ocurre en la arteritis de Takayasu.

1.2. Clasificación

La clasificación más aceptada en adultos es la propuesta en la Conferencia de Consenso de Chapel Hill (CCCH), que fue revisada en el año 2012, cuando se añadieron nuevas subcategorías de vasculitis con afectación de un único órgano y se modificó el sistema de nomenclatura de algunas vasculitis, sobre todo, el uso de epónimos, que fue sustituido por nombres des-

criptivos. Así, la granulomatosis de Wegener (GW), el síndrome de Churg-Strauss (SCH) y la púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) fueron renombrados como poliangeítis granulomatosa, poliangeítis granulomatosa eosinofílica y vasculitis inmunoglobulina A, respectivamente. En niños, la clasificación de las vasculitis y los criterios diagnósticos se elaboraron en la Conferencia de Consenso de Ankara en 2008, avalados por los grupos de trabajo de vasculitis de la European League Against Rheumatism (EULAR)/Pediatric Rheumatology European Society (PRES), el Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Pediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Propusieron una clasificación general para las vasculitis en niños, principalmente según el tamaño de los vasos afectados (pequeño, mediano y grande) (**Tabla 1**) y publicaron criterios específicos para algunas vasculitis en 2010. En la edad pediá-

Tabla 1. Clasificación de vasculitis en niños

Vasculitis principalmente de vaso grande	Vasculitis principalmente de vaso mediano	Vasculitis principalmente de vaso pequeño	Otras vasculitis
Arteritis de Takayasu	Poliarteritis nodosa infantil (c-PAN)	Asociada a ANCA • Poliangeítis granulomatosa (granulomatosis de Wegener) • Poliangeítis granulomatosa eosinofílica (Churg-Strauss) • Poliangeítis microscópica	Enfermedad de Behçet
	Poliarteritis cutánea	Asociada a inmunocomplejos: • Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch) • Vasculitis hipocomplementémica urticarial	Vasculitis secundaria a infección (incluyendo hepatitis B asociada a infección), neoplasias y fármacos, incluyendo las vasculitis por hipersensibilidad
	Enfermedad de Kawasaki		Vasculitis asociadas a enfermedades del tejido conectivo
			Vasculitis aisladas del SNC
			Síndrome de Cogan
			No clasificadas

Modificada de Özen *et al.*, 2018.

trica se ha introducido la nueva nomenclatura propuesta por CCCH en 2012, pero los criterios diagnósticos de las vasculitis se mantienen los publicados en 2010, a la espera de que finalice la revisión de los de adultos que se está realizando actualmente. La **Tabla 2** representa los

criterios diagnósticos que han sido validados hasta ahora en niños.

Las vasculitis de pequeño vaso se dividieron en dos grandes grupos en la CCCH 2012: vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neu-

Tabla 2. Criterios diagnósticos de diferentes vasculitis en niños

Poliangeítis granulomatosa
Al menos tres de los siguientes criterios:
1. Alteraciones en el sedimento urinario (hematuria o proteinuria significativa)
2. Presencia de granulomas en la biopsia ^a
3. Inflamación de senos nasales
4. Estenosis subglótica, traqueal o endobronquial
5. Alteraciones en radiografía o TAC de tórax (nódulos, cavidades o infiltrados)
6. Títulos altos de C-ANCA o PR3-ANCA ^b
Vasculitis IgA (púrpura de Schönlein-Henoch)
Presencia de púrpura palpable o petequias (sin trombocitopenia) de predominio en miembros inferiores (criterio obligatorio) más al menos 1 de los siguientes:
1. Dolor abdominal
2. Artritis aguda o artralgias
3. Vasculitis leucocitoclástica o glomerulonefritis proliferativa con depósito de IgA en la histología
4. Nefropatía (hematuria o proteinuria)
Poliarteritis nodosa infantil
Presencia en la biopsia de vasculitis necrotizante de vasos pequeños y medianos o anomalías en la angiografía ^c (criterio obligatorio), tales como aneurisma u oclusiones, más al menos 2 de los siguientes:
1. Lesiones cutáneas
2. Mialgias o debilidad muscular
3. Hipertensión arterial
4. Mononeuropatía o polineuropatía
5. Alteraciones en el sedimento urinario o afectación de la función renal ^d
Arteritis de Takayasu
Presencia en la angiografía, TAC o resonancia magnética de aneurismas, dilatación, estenosis o oclusión en la aorta, sus ramas principales o arterias pulmonares (criterio obligatorio) más al menos 1 de los siguientes:
1. Pulso débil o claudicación
2. Diferencia de presión arterial entre los cuatro miembros >10 mmHg
3. Hipertensión arterial (>p95)
4. Reactantes de fase aguda elevados

^a La biopsia renal muestra característicamente glomerulonefritis pauciinmune necrotizante.

^b C-ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos con patrón citoplasmático, PR3: antiproteína 3.

^c Se debe de realizar angiografía convencional si la resonancia magnética es normal.

^d Tasa de filtración glomerular <50% del normal para su edad.

Modificada de Özen *et al.*, 2018.

trófilos (ANCA) y vasculitis asociada a inmuno-complejos (fundamentalmente, vasculitis IgA o púrpura de Schönlein-Henoch).

1.3. Vasculitis de pequeño vaso asociadas a ANCA

En niños se describen tres tipos de vasculitis asociada a ANCA: la poliangeítis microscópica (PAM), la poliangeítis granulomatosa (PAG) y la poliangeítis granulomatosa eosinofílica (PAGE). Son raras en la infancia, con una incidencia de 2,4 por millón de habitantes y año, y la tercera de ellas es la más frecuente.

Se trata de vasculitis necrotizantes, idénticas morfológicamente, salvo que en la PAM no se observan granulomas en el tracto respiratorio.

1.3.1. Manifestaciones renales

Clínicamente, a nivel renal se manifiestan con microhematuria, proteinuria (que suele ser no nefrótica) e insuficiencia renal rápidamente progresiva (días/semanas). La glomerulonefritis, a menudo, se presenta de forma proliferativa agresiva o necrotizante. En la PAM, la hipertensión arterial (HTA) puede ser el síntoma predominante.

1.3.2. Manifestaciones extrarrenales

Las manifestaciones extrarrenales dependen de los órganos afectados, que suelen ser vía respiratoria alta y baja, piel, ojos y sistema nervioso central. Es frecuente el cuadro constitucional (fiebre, debilidad y pérdida de peso). En la PAM se observa a menudo capilaritis pulmonar. La PAG se caracteriza por la presencia de estenosis subglótica por granulomas de la

tráquea, opacificación de senos, compromiso del tracto respiratorio inferior y presencia de masa retrorbitaria. En el cuadro clínico de la PAGE destaca asma, eosinofilia e infiltrados pulmonares. En los niños, a diferencia de en los adultos, es más frecuente la afectación cardiopulmonar y menos habitual la neuropatía periférica.

1.3.3. Diagnóstico

La asociación con ANCA es útil tanto para el diagnóstico como para el seguimiento, aunque no son exclusivos de las vasculitis de pequeño vaso y pueden aparecer en otras enfermedades renales. La PAM se asocia con frecuencia a altos títulos de ANCA periféricos (ANCAp), la mayoría de los cuales son antimieloperoxidasa (MPO). En la GW tienen más especificidad los ANCA con patrón citoplasmático (ANCAc), y la mayoría son antiproteínasa 3 (PR3).

Los criterios diagnósticos (**Tabla 2**) fueron definidos por EULAR/PRES/PRINTO para la PAG; para la PAM y PAGE no han sido propuestos criterios específicos de clasificación.

1.3.4. Tratamiento y pronóstico

El tratamiento debe ser precoz, antes de que se instauren lesiones irreversibles. El tratamiento inmunosupresor está indicado en todos los casos, puesto que ha reducido drásticamente la mortalidad asociada. La primera línea del tratamiento de inducción consiste en bolos de glucocorticoides más ciclofosfamida, que puede sustituirse por rituximab en casos graves. En los casos con rápido deterioro de la función renal, necesidad de diálisis o enfermedad pulmonar asociada, debe añadirse plasmaféresis al

tratamiento. El tratamiento de mantenimiento se basa en el uso de corticoides a bajas dosis, junto con inmunosupresores, siendo los más utilizados la azatioprina, el micofenolato de mofetilo y la ciclosporina.

A pesar de los avances en el tratamiento inmunosupresor, estas tres entidades todavía conllevan una importante morbilidad y mortalidad, debido fundamentalmente al fallo renal y a la afectación de la vía respiratoria. La PAGE es la que tiene peor pronóstico vital en niños, sobre todo si se compara con adultos.

1.4. Púrpura de Schönlein-Henoch

1.4.1. Introducción

La púrpura de Schönlein-Henoch (PSH) es una vasculitis sistémica caracterizada por el depósito de inmunocomplejos que incluyen inmunoglobulina A (IgA) en la pared de vasos pequeños. Es la vasculitis más frecuente en niños, con una incidencia anual que varía entre 13 y 20 casos por 100 000 niños menores de 17 años y que es más frecuente entre los 5 y los 15 años. Estudios recientes sugieren una incidencia igual entre niños y niñas.

1.4.2. Etiopatogenia

La mayoría de los casos aparecen precedidos de una infección del tracto respiratorio superior (*Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Parainfluenza* los más frecuentes), lo que sugiere un potencial desencadenante infeccioso. El depósito de IgA en la pared de pequeños vasos de los órganos afectados y del mesangio renal desempeña un papel muy importante en la etiopatogenia. La glicosilación anormal de IgA₁ predispone a

formar grandes complejos inmunes, que hacen difícil el aclaramiento de estos. El depósito de estos inmunocomplejos en la pared de pequeños vasos activa la vía alternativa del complemento (con depósito de C3) y desencadena una reacción inflamatoria responsable de la clínica.

1.4.3. Manifestaciones clínicas

La PSH es una vasculitis sistémica con afectación multiorgánica. La tetralogía clásica incluye púrpura palpable, artritis o artralgiás, dolor abdominal y afectación renal.

- **Púrpura:** las manifestaciones cutáneas están presentes en todos los niños con PSH. La púrpura palpable y las petequias son las más frecuentes, pero también se describen maculas eritematosas, urticaria o exantema bulloso. La púrpura generalmente se distribuye de forma simétrica sobre las superficies de extensión de miembros inferiores, nalgas y antebrazos.
- **Artritis/artralgiás:** presentes en el 75% de los niños con PSH. Suele ser oligoarticular y afectar a las grandes articulaciones de miembros inferiores (rodilla, tobillo y cadera). Cursan con edema periarticular y dolor. El pronóstico es bueno y se resuelve sin secuelas en unas semanas.
- **Dolor abdominal:** aproximadamente 2/3 de los niños con PSH presentan dolor abdominal, que generalmente es difuso y aumenta después de las comidas. Frecuentemente, el dolor abdominal precede a la púrpura y a veces se asocia a vómitos. Se produce por la hemorragia submucosa y el edema de la pared intestinal, habitualmente duodenal. La invaginación ocurre en el 3-4% de los pa-

cientes. Otras complicaciones más raras son la perforación y la hemorragia masiva.

- **Afectación renal:** se describe en el 20-25% de los niños con PSH. El hallazgo más frecuente es hematuria microscópica (asociada o no a proteinuria en diversos grados), que generalmente se desarrolla dentro de las 4 semanas siguientes al debut de la enfermedad. Se puede presentar también como síndrome nefrítico (13%) o nefrótico (8%). La HTA puede estar presente al diagnóstico o desarrollarse más tarde. La función renal está generalmente preservada, aunque algunos pacientes desarrollan una glomerulonefritis progresiva con insuficiencia renal.
- **Otras manifestaciones:** de forma mucho menos frecuente se puede observar vasculitis cerebral, hemorragia testicular o escrotal, hemorragia pulmonar intersticial, vasculitis ureteral, miositis y miocarditis.

1.4.4. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos de la PSH propuestos por EULAR/PRES/PRINTO están definidos en la **Tabla 2**. Los hallazgos de laboratorio (sedimento, examen microscópico de la orina, cociente albúmina/creatinina y creatinina sérica) son complementarios para definir el grado de nefropatía. Los estudios de imagen (fundamentalmente, ecografía abdominal) son útiles para la evaluación de la afectación intestinal y sus posibles complicaciones.

En niños con presentación incompleta o inusual, la biopsia de piel o riñón confirma el diagnóstico. La biopsia renal se realiza en los pacientes con diagnóstico incierto o en aquellos en los que la afectación renal es grave (nefritis rápidamente

progresiva o síndrome nefrótico). Histológicamente, es indistinguible de la nefropatía IgA y se caracteriza por la presencia de lesión mesangial con diferentes grados de hiper celularidad que pueden variar desde proliferación mesangial hasta glomerulonefritis con semilunas. Los depósitos mesangiales difusos de IgA son el sello distintivo de la nefritis de la PSH y coexisten con depósitos de C3 en un 70-85% de los casos.

1.4.5. Tratamiento

El manejo de la PSH incluye cuidados de soporte, tratamiento sintomático y, en casos seleccionados, tratamiento inmunosupresor.

- **Cuidados de soporte y tratamiento sintomático:** consisten en reposo, mantener una adecuada hidratación (oral o intravenosa en casos necesarios) y controlar el dolor. En cuanto al dolor, las artritis/artralgias responden bien a los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que no están asociados a aumento del riesgo de sangrado gastrointestinal pero sí requieren monitorización de su dosis, de la presión arterial y de la función renal en los casos de nefropatía.
- **Tratamiento inmunosupresor:**
 - Las pautas cortas de prednisona oral (1-2 mg/kg/día, durante 5-7 días) se indican generalmente en pacientes con dolor abdominal grave, y se asocian frecuentemente a una rápida mejoría sintomática. Es tema de debate si el uso precoz de glucocorticoides orales prescritos en el momento de diagnóstico de la PSH evitaría la afectación renal posterior, aunque varios estudios recientes controlados y aleatorizados concluyen que no hay evidencia

de que el uso profiláctico de prednisona prevenga la aparición de nefropatía.

- El tratamiento inmunosupresor de la nefritis de la PSH se recomienda en los pacientes con afectación renal grave (proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis progresiva), previa realización de biopsia renal. Aunque la mayoría de los estudios no aportan datos suficientes para obtener grados altos de recomendación (A o B) de ningún tratamiento específico, se han usado con éxito bolos intravenosos de metilprednisolona (1 g/m²/24 h, durante 3 días), ciclofosfamida (2,5 mg/kg/día, durante 8-12 semanas) asociada o no a corticoides, plasmaféresis y ciclosporina A (5 mg/kg/día).
- **IECA y ARA-II:** el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) han demostrado beneficio en los pacientes con proteinuria persistente, no solo disminuyendo la proteinuria, sino también inhibiendo la fibrosis renal.

1.4.6. Pronóstico

En la mayoría de los niños, el pronóstico de la PSH es excelente, con resolución espontánea de todos los signos y síntomas. La recurrencia de la púrpura se observa en aproximadamente un tercio de los pacientes, típicamente ocurre tras las 4 primeras semanas del debut y se asocia con mayor afectación renal. Los niños mayores tienen peor pronóstico renal y más recaídas que los más jóvenes.

La morbilidad a largo plazo de la PSH está relacionada con el grado de nefritis. La evolución a enfermedad renal crónica es menos frecuente

que en adultos y ocurre en un 1,8-15% de los casos. Los pacientes con afectación leve (hematuria microscópica y proteinuria mínima) tienen un riesgo <1% de evolucionar a enfermedad renal crónica y los factores de riesgo para el desarrollo de esta son: HTA al inicio, síndrome nefrótico o nefrítico, insuficiencia renal al debut, proteinuria persistente tras varios años de seguimiento y presencia en la biopsia renal de esclerosis glomerular, semilunas o afectación tubulointersticial.

1.5. Poliarteritis nodosa infantil

La poliarteritis nodosa (PAN) infantil es una vasculitis necrotizante que afecta a vasos de mediano y pequeño calibre, en la que es típica la formación de aneurismas en los vasos afectados. La incidencia anual en niños es desconocida, pero se estima que es la tercera vasculitis más frecuente en la edad pediátrica.

1.5.1. Manifestaciones clínicas

El debut suele ser entre los 9 y 10 años, sin predominio de género. El cuadro clínico se caracteriza por síndrome general, con afectación gastrointestinal frecuente, lesiones cutáneas (nódulos, *livedo reticularis*, púrpura o úlceras) y manifestaciones neurológicas como hemiplejía y pérdida de visión; la mononeuritis múltiple es muy sugestiva de esta enfermedad.

La afectación de arterias renales puede ocasionar isquemia, hipertensión renovascular, infartos o hematomas perirrenales. De forma menos frecuente, se puede presentar como proteinuria o microhematuria aislada, síndrome nefrítico o fallo renal.

La PAN infantil tiene un curso clínico más benigno que la del adulto por menor incidencia de afectación renal y neurológica.

1.5.2. Diagnóstico

Los criterios diagnósticos definidos por EULAR/PRES/PRINTO quedan reflejados en la **Tabla 2**. A diferencia de la PAM, los ANCA son negativos. La biopsia renal no es de utilidad en el diagnóstico, y existe además riesgo de hemorragia. La arteriografía mesentérica o renal constituye el procedimiento diagnóstico de elección.

1.5.3. Tratamiento y pronóstico

En cuanto al tratamiento, la mayoría de las series publicadas recomiendan corticoides (pulsos intravenosos o prednisona oral dependiendo de la gravedad), asociados a ciclofosfamida o micofenolato de mofetilo vía oral.

El pronóstico en niños es mejor que en adultos, con una mortalidad de aproximadamente un 10%.

1.6. Enfermedad de Behcet

La enfermedad de Behcet se manifiesta como úlceras aftosas recurrentes orales o genitales. Adicionalmente, se puede observar afectación cutánea, ocular, articular, gastrointestinal y en el sistema nervioso central. La afectación renal en la enfermedad de Behcet está descrita en un tercio de los casos. Las manifestaciones renales varían desde casos asintomáticos con sedimentos patológicos a glomerulonefritis con fracaso renal. En la biopsia renal el hallazgo histológico más frecuente es amiloidosis secundaria, que se manifiesta generalmente como síndrome nefrótico y es la causa más frecuente de fallo renal en estos pacientes. También se puede encontrar cambios mínimos, glomerulonefritis proliferativa, nefropatía IgA y nefritis intersticial.

Los corticoides son los fármacos empleados con mayor frecuencia en pacientes con afectación moderada-grave, aunque existen también evidencias sobre la utilidad de ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida e infliximab.

1.7. Enfermedad de Kawasaki

En la enfermedad de Kawasaki existe un compromiso arterial sistémico, que además de afectar a arterias coronarias afecta a las arterias renales aproximadamente en un 25% de los pacientes. El compromiso renal incluye también proteinuria no nefrótica asociada a cambios mesangiales en la biopsia renal y nefritis túbulo intersticial. Los ANCA pueden ser positivos.

Tras el inicio de la pandemia por coronavirus-2 (SARS-CoV-2), desde abril del 2020, se ha evidenciado un notable incremento en la incidencia de la Enfermedad Kawasaki presentada como un síndrome inflamatorio multisistémico asociada a infección por SARS-CoV-2. Las principales complicaciones de este síndrome son derivadas del distrés respiratorio agudo y de la afectación miocárdica. Sin embargo, dentro de la afectación multisistémica también se evidencian casos de afectación renal, fundamentalmente en forma de insuficiencia renal aguda con buen pronóstico final.

2. NEFRITIS LÚPICA

2.1. Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad rara en la infancia (0,5-0,6/100 000), pero de gran importancia por su elevada morbilidad y mortalidad. La afectación renal en la infancia

es más frecuente y grave que en la época adulta y suele presentarse en la segunda década de la vida. Predomina en mujeres (5:1), aunque es algo más frecuente en los varones en edad pediátrica.

2.2. Etiopatogenia

El LES es el prototipo de enfermedad autoinmune con participación demostrada de los principales componentes del sistema inmune. Existen factores genéticos y ambientales que conducen a la pérdida de tolerancia del sistema contra antígenos nucleares expuestos tras la apoptosis celular inducida por factores como la exposición solar, las infecciones y determinados fármacos. Existe una alteración de los linfocitos B con producción de anticuerpos frente a antígenos nucleares. Estos anticuerpos pueden unirse localmente o formar inmunocomplejos que se depositan posteriormente y provocan daño en distintas localizaciones.

2.3. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son muy variadas y esto puede dificultar el reconocimiento de la enfermedad.

2.3.1. Renales

La afectación lúpica puede ser muy variada, desde una alteración mínima del sedimento, hematuria macroscópica o deterioro agudo de la función renal. En la Task Force de la Academia Americana de Reumatología de 2012 se redefinieron los criterios de nefritis lúpica (Tabla 3). La nefritis lúpica es la mayor causa aislada de morbilidad en el LES y existe una clasificación de las lesiones histológicas con demostrada implicación pronóstica. Las lesiones no se correlacionan con las manifestaciones clínicas o bioquímicas de la enfermedad, por lo que está indicada la realización de biopsia renal para la adecuada clasificación del grado de afectación. La clasificación vigente de la Sociedad Internacional de Nefrología y de la Sociedad de Patología Renal fue revisada en 2004 (Tabla 4).

2.3.2. Extrarrenales

La forma de presentación en la infancia y adolescencia es más abrupta que en los adultos y suele acompañarse de fiebre, anorexia y pérdida de peso. Las manifestaciones generales habituales son malestar general, cansancio, artralgias migratorias o entume-

Tabla 3. Criterios de afectación renal en el lupus eritematoso sistémico según la Academia Americana de Reumatología (2012)

Bioquímica de orina	Proteinuria >0,5 g/día en orina de 24 horas	Cociente proteínas/ creatinina >0,5 mg/mg en micción aislada	Proteínas >3 + en la tira reactiva
Sedimento	Cilindros granulares Cilindros tubulares Cilindros mixtos	>5 hematíes/campo	>5 leucocitos/campo en ausencia de infección
Biopsia renal	Glomerulonefritis mediada por inmunocomplejos		

Tabla 4. Clasificación histológica de la nefropatía lúpica de la ISNR (2004)

Clase I	Nefritis lúpica mesangial mínima (glomérulos normales con depósitos mesangiales)
Clase II	Nefritis lúpica mesangial proliferativa (hipercelularidad o aumento de matriz mesangial con depósitos subendoteliales o subepiteliales)
Clase III	Nefritis lúpica focal (<50% glomérulos) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar focal)
	III (A): lesiones activas
	III (A/C): lesiones activas y crónicas
	III (C): lesiones crónicas
Clase IV	Nefritis lúpica difusa (>50% glomérulos involucrados) (glomerulonefritis intracapilar o extracapilar difusa)
	Difusa segmentaria (IV-S) o global (IV-G)
	IV(A): lesiones activas
	IV (A/C): lesiones activas y crónicas
	IV (C): lesiones crónicas
Clase V	Nefritis lúpica membranosa (en combinación o no con clase III o IV)
Clase VI	Nefritis lúpica esclerosante avanzada (>90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual)

cimiento. También pueden aparecer manifestaciones cutáneo-mucosas, en forma de eritema malar “en alas de mariposa”, caída de cabello o úlceras orales. Otras manifestaciones de la enfermedad son serositis (pleuritis o pericarditis), afectación reticuloendotelial (adenopatías, hepatomegalia), manifestaciones neurológicas (cefalea, psicosis o convulsiones) y hematológicas (anemia de trastorno crónico o hemolítica, leucopenia y trombopenia).

2.4. Diagnóstico

El LES es un síndrome clínico definido por los criterios de la Academia Americana de Reumatología. Es necesaria la presencia de 4 de los 11 criterios para hacer el diagnóstico de LES (**Tabla 5**) con una sensibilidad y especificidad alrededor del 95%. Sin embargo, hasta un 35% de los pacientes pueden tener rasgos sugestivos sin completar los criterios clínicos.

Tabla 5. Criterios diagnósticos de lupus eritematoso sistémico (American College of Rheumatology, 1997)

Erupción malar
Erupción discoidal
Fotosensibilidad
Úlceras orales: orales o nasofaríngeas por lo general indoloras
Artritis no erosiva con afectación de 2 o más localizaciones
Serositis: pleuritis o pericarditis
Nefropatía: proteinuria persistente o sedimento activo con cilindros
Enfermedad neurológica: convulsiones o psicosis (en ausencia de otras causas)
Enfermedad hematológica: anemia hemolítica con reticulocitosis o leucopenia ($<4 \times 10^3$ en dos o más ocasiones) o linfopenia ($<1,5 \times 10^3$ en dos o más ocasiones) o trombocitopenia ($<150 \times 10^3$ en 2 o más ocasiones)
Cambios inmunológicos: anti-dsADN elevado, anti-Sm elevado o antifosfolípidos elevados (basados en ATC anticardiolipina IgM o IgG elevados, positividad para anticoagulante lúpico o falso positivo de serología de sífilis)
Anticuerpos antinucleares elevados (tras la exclusión de drogas que causan LES)

La afectación renal puede llegar hasta un 80% en el caso de los pacientes pediátricos y está indicada la realización de biopsia renal en todos los pacientes con datos de afectación renal.

La evaluación de laboratorio inicial del paciente con lupus y nefropatía lúpica debería incluir:

- Evaluación hematológica: valoración de las tres series, perfil de anemia y determinación de Coombs directa.
- Estudio de coagulación básico y determinación de anticoagulante lúpico, anticardiolipinas (presentes en el 30-80% casos) y anti- β_2 glicoproteínas (IgG e IgM) para determinación de riesgo tromboembólico.
- Evaluación de la función renal: urea y creatinina séricas, así como determinación de filtrado glomerular, proteinuria en orina de 24 horas o cociente de proteína/ creatinina en orina de micción aislada (preferiblemente la primera de la mañana), sedimento urinario y ecografía abdominal según indicación.
- Despistaje de infección urinaria mediante urocultivo.
- Otros marcadores bioquímicos de interés: glucosa, albúmina y proteinograma, factor reumatoide, perfil lipídico, perfil tiroideo, evaluación del metabolismo mineral (calcio y fósforo, niveles de calcidiol y PTH).
- Evaluación inmunológica y de autoinmunidad: niveles de C3 y C4 (marcadores de actividad de la enfermedad), inmunoglobulinas, título de ANA, determinación de anti-dsADN (positivos 40-90% de los casos), anti-Sm, anti-C1q (los más específicos, cuyo descenso acom-

paña a la disminución de la actividad), anti-Ro, anti-La, anti-RNP y determinación de ANCA.

En función de la presentación clínica serán necesarias otras pruebas, como radiografía de tórax, ECG o ecocardiograma, espirometría o estudios de neuroimagen.

2.5. Tratamiento

El tratamiento será individualizado según el escenario clínico e histopatológico en caso de afectación renal. Siempre será multidisciplinar, con un papel especial de los departamentos de Reumatología y Nefrología pediátricas, si bien puede ser necesaria la participación de otros especialistas pediátricos según la situación clínica.

Es necesario la realización de biopsia renal para la indicación de tratamiento inmunosupresor, que está indicado en pacientes con:

- Nefritis lúpica clase III (A) o (A/C).
- Nefritis lúpica clase IV (A/C) +/- V.
- Nefritis lúpica clase V si proteinuria >1 g/24 h.

El objetivo del tratamiento es preservar la función renal y prevenir la aparición de brotes, evitando efectos secundarios de la medicación y mejorando la calidad de vida de los pacientes. El manejo varía según la clase histológica.

- Clase II: la proteinuria debe manejarse inicialmente con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Esta categoría no suele requerir tratamiento inmunosupresor, salvo que pudiese plantearse por una afectación podocitaria extensa, en cuyo caso

las guías KDIGO lo recomiendan. La EULAR/EDTA (European Against Rheumatism and European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association) recomienda dosis bajas o moderadas de glucocorticoides (0,25-0,5 mg/kg/día), solas o en combinación con azatioprina (1-2 mg/kg/día) si es necesario como ahorrador de esteroides en casos de proteinuria extensa.

- Clases III/IV: para el control de la actividad de la enfermedad distinguimos dos fases de tratamiento:

— Fase de inducción: más intensa, durante los 6 primeros meses.

- Corticoides: existen dos opciones:

- * Solo oral, 1-2 mg/kg/día durante 6 semanas, máximo de 60 mg, con descenso de 10-20% cada 1-2 semanas, según mejoría clínica.

- * Añadir, al comienzo, *bolus* IV de 500-750 mg (250-1000) diarios durante 3 días, seguidos en casos de afectación grave con filtrado glomerular inferior a 80 ml/min/1,73m²; proteinuria en rango nefrótico o glomerulonefritis crescética en la biopsia renal.

- Inmunosupresión: existen dos opciones:

- * Micofenolato: 1200 mg/m²/día, máximo de 2 g/día, que presenta similares resultados y mejor tolerancia, por lo que se plantea como primera opción en niños. Si la respuesta no es adecuada, podría incrementarse dosis hasta 1800 mg/m²/día, o

- * Ciclofosfamida IV, 500-1000 mg/m² quincenal/mensual durante 6 ciclos.

— Fase de mantenimiento:

- Corticoides: bajas dosis (5-10 mg/día) durante el tratamiento inmunosupresor y durante un tiempo posterior a la suspensión de este. Posteriormente plantear suspensión según la actividad de la enfermedad.

- Inmunosupresión: micofenolato a dosis más bajas que las de inducción, sobre todo si ha habido respuesta en la fase de inducción. La duración aconsejada es de 1-5 años, con recomendación de un mínimo de 1 año (KDIGO) o 2 años (GEAS) tras remisión completa.

- Clase V: existe poca evidencia en niños, pero en conjunto se recomienda micofenolato en combinación con corticoides a baja dosis (0,5 mg/kg/día) en la fase de inducción y micofenolato o azatioprina en la fase de mantenimiento.

En situaciones de refractariedad de nefropatía lúpica proliferativa se puede plantear el uso de rituximab, que ha demostrado particular eficacia del tratamiento de las citopenias del LES y, en caso de afectación multiorgánica grave, en combinación con ciclofosfamida.

2.5.1. Terapia adyuvante y de comorbilidades

- Hidroxicloroquina: previene las recurrencias y mejora la supervivencia a largo plazo. Es preciso monitorizar los efectos secundarios oftalmológicos anualmente, o más frecuentemente si existe alteración de la función renal.

- Antiproteínúricos: IECA o ARA-II de manera similar que en otras glomerulopatías o en la nefropatía diabética.
- Antihipertensivos: el control de la presión arterial disminuye el riesgo cardiovascular y enlentece la progresión del daño renal crónico.
- Fármacos hipolipemiantes: existe una mayor incidencia de aterosclerosis en pacientes con LES por el estado inflamatorio crónico y los tratamientos.
- Gastroprotección: sobre todo en casos de asociación de corticoides con antiinflamatorios no esteroideos.
- Protección ósea: es aconsejable la administración de suplementos orales de calcio y vitamina D si no existe contraindicación en todos los pacientes que reciban esteroides.
- Vacunaciones: se recomienda completar los calendarios vacunales apropiados a la edad.
- Bortezomib: inhibidor de proteasoma de las células plasmáticas que en series pequeñas ha mostrado eficacia en casos refractarios.
- Inhibición de células T, cuya disfunción se ha demostrado en pacientes con LES: abatacept ha mostrado resultados positivos en combinación con otras drogas.
- Inhibición de citoquinas: tocilizumab (antirreceptor de IL-6), infliximab y etanercept (ambos, anti-TNF), sin que exista de momento evidencia científica sobre su eficacia.
- Inhibición mTOR: rapamicina, que bloquea la activación de células T que precede a los brotes.
- Inhibición del complemento: aún no se ha demostrado la eficacia de eculizumab (anticuerpo anti-C5) en pacientes con LES, pero ya existen modelos animales en los que ha sido demostrada su utilidad y comienza a haber evidencia en humanos.

2.5.2 Terapias biológicas

Las terapias biológicas en el campo de la nefritis lúpica se han desarrollado en torno a diferentes aspectos fundamentales en la patogenia de la enfermedad.

- Modulación de los linfocitos B:
 - Belimumab: es un anticuerpo completamente humanizado contra la fracción soluble del estimulador de linfocitos B. Los resultados han sido positivos, por lo que la FDA y la EMEA han aprobado su uso en LES.

2.6. Evolución y pronóstico

Existen numerosos estudios que demuestran un peor pronóstico de la nefropatía lúpica en pacientes pediátricos con respecto a los adultos. Parece que el factor pronóstico fundamental es la lesión histológica responsable, aunque existen otros factores de mal pronóstico como la elevación de creatinina, descenso de niveles de C3 y la hipertensión, sobre todo si se presentan en combinación. Se han llevado a cabo estudios en los últimos años para correlacionar diferentes parámetros clínicos en la presentación con la progre-

sión de la afectación renal, en especial con la remisión de la proteinuria. Los parámetros más relacionados con un peor pronóstico son una menor edad al debut, la afectación hematológica concomitante y un bajo filtrado glomerular.

3. MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

3.1. Introducción

La microangiopatía trombótica (MAT) comprende un grupo amplio de enfermedades caracterizadas por un proceso patológico común que incluye lesión endotelial, pérdida de integridad, acumulación de detritus y formación de microtrombos que ocluyen la luz de los vasos de pequeño calibre. Ocasiona efectos en territorios muy vascularizados como el riñón, el cerebro, el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal.

De forma secundaria a la alteración de la microvasculatura se produce fragmentación de los hematíes (anemia hemolítica) y consumo plaquetario en la formación de trombos (trombopenia) y daño renal agudo, que conforman la tríada clásica de la MAT. Cuando existe afectación de otros territorios pueden aparecer afectación neurológica o pulmonar, isquemia miocárdica, etc.

3.2. Clasificación

El Grupo Europeo Pediátrico de Investigación de SHU propuso en 2006 una clasificación común las microangiopatías trombóticas según su etiología. El síndrome hemolítico urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica (PTT) son las principales formas y comparten

similitudes clínicas, aunque fisiopatológicamente son muy diferentes. También incluye el síndrome HELLP.

3.3. Síndrome hemolítico urémico

3.3.1. Definición

Es una forma de MAT en la que el daño renal agudo aparece en el 100% de los casos y existe gran controversia sobre la clasificación actual del síndrome hemolítico urémico. Hematólogos y nefrólogos coinciden en que el término SHUa debe reservarse para aquellos casos en los que no exista una enfermedad coexistente. Dichos casos serían aquellos relacionados con la desregulación de la vía alternativa del complemento debida a mutaciones de los genes de las proteínas implicadas o al desarrollo de anticuerpos anti-factor H. Una clasificación actual propone la división en **formas primarias**, relacionadas con anomalías de los genes reguladores del complemento o autoanticuerpos dirigidos contra tales proteínas, y **formas secundarias** a infecciones, toxicidad y desórdenes autoinmunes.

3.3.2. Síndrome hemolítico urémico asociado a ECTS

Es la causa más frecuente de daño renal agudo en la infancia. Supone el 90% de los casos de SHU. Existen diferencias geográficas en cuanto a su incidencia y es muy poco frecuente en Europa, mientras que en Argentina la incidencia llega a los 22 casos/100 000 niños sanos.

Está asociado a infección por ECTS (*E. coli* productor de toxina Shiga), habitualmente el serotipo O157:H7, aunque se han descrito otros

serotipos. El principal reservorio son especies bovinas infectadas y la transmisión se debe al consumo de leche no pasteurizada o carne deficientemente cocinada. Tras la ingestión del microorganismo se produce destrucción de la mucosa intestinal, lo que produce diarrea y deshidratación. La toxina (Stx) pasa a la circulación y se une a su receptor Gb3 (globotriaosilceramida), muy abundante en la corteza renal, induciendo daño endotelial y formación de trombos. Además, la Stx induce respuesta inflamatoria y se ha demostrado la activación de la vía alternativa del complemento con aumento de los niveles de factor B activado y C5b9 soluble.

La clínica se inicia con diarrea sanguinolenta (91% casos) y deshidratación, a lo que se asocian palidez, púrpura o equimosis, junto con oliguria, hematuria e hipertensión. Pueden existir síntomas neurológicos.

El diagnóstico de laboratorio se basa en la triada clásica. Tras confirmar la hemólisis intravascular, el diagnóstico etiológico se basa en la investigación de *E. coli* productor de toxina Shiga en cultivo de heces en medio de MacConkey o mediante técnicas de PCR.

El tratamiento es de soporte del daño renal agudo y no existe tratamiento específico. En cuanto al uso de hemoderivados, se transfundirá concentrado de hematíes solo con cifras de 5-7 g/dl según la situación clínica del paciente, y plaquetas solo si presenta sangrado activo o procedimiento quirúrgico con recuento plaquetario inferior a 10 000/ μ l.

Los antibióticos para tratar la infección están contraindicados porque destruyen la pared bacteriana y liberan toxina.

El curso de la enfermedad suele ser autolimitado y de buen pronóstico, aunque también puede ocasionar ERC y ERT. No se asocia a recurrencia en el trasplante en caso necesario.

3.3.3. Síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa)

Es una enfermedad ultra-rara con una incidencia reportada de 0,23-0,42 casos por millón de habitantes por año. En este grupo se incluyen todos los casos no relacionados con ECTS. Incluye un grupo heterogéneo de causas, aunque, como hemos mencionado, actualmente la tendencia es relacionar el término SHUa con condiciones de activación incontrolada de la vía alternativa del complemento. Es menos común (5-10% casos) y suele tener un peor pronóstico con tendencia a la recurrencia y mayor evolución a ERT. La introducción de eculizumab en su tratamiento ha permitido el control de la enfermedad y la prevención de la progresión hacia daño renal crónico.

Actualmente, las clasificaciones patogénicas hablan de:

- El SHU primario, debido a una anomalía de la vía alternativa del complemento debido a alteraciones de los factores reguladores circulantes (factor H o CFH, factor I o CFI, factor B o CFB, trombomodulina [THBD] y factores de membrana [MCP]). También se han descrito mutaciones de otras proteínas como responsables de formas hereditarias, como la mutación del gen *DKGE*, que se expresa en endotelio, plaquetas y podocitos. Habitualmente la regulación se mantiene, aunque existan factores deficientes, pero desencadenantes como infecciones, va-

cunas o embarazo se asocian con inflamación y activación del complemento con la formación final de un complejo de ataque de membrana que ocasiona daño endotelial.

- El SHU secundario, en el que numerosos desencadenantes o *triggers* como infecciones neumocócicas, VIH, H1N1, drogas, malignidad, trasplante, inmunosupresores y gestación conducen a una microangiopatía trombótica. Se describe que en estos casos podría existir alguna situación de riesgo relacionada con el complemento que predispusiera a tal condición.

El capilar glomerular es especialmente sensible, debido a que, por su fenestración, existe una exposición constante de la matriz subendotelial.

Diagnóstico

Ante la tríada clásica (anemia, trombopenia y daño renal agudo) sin proceso diarreico tenemos que sospechar que pueda tratarse de un SHUa. Sin olvidar las causas esporádicas y la detección de verotoxina de *E. coli* aunque la presentación clínica no curse con diarrea, determinaremos actividad ADAMTS13 y *screening* de defecto de metabolismo de la cobalamina. Posteriormente es necesario realizar el estudio de un posible desorden de la regulación del complemento: niveles de C3 y C4, CFH, CFI y CFB; expresión de MCP en la superficie de los leucocitos y, según los resultados, búsqueda de mutaciones en los genes de las principales proteínas implicadas. La investigación de mutaciones del gen *DKGE* suele realizarse orientada con la forma de presentación. Además, debe investigarse también la presencia de anticuerpos anti-CFH, relacionados con la presencia de alte-

raciones genéticas en los genes de las proteínas relacionadas con CFH. El conocimiento actual de las relaciones genotipo-fenotipo pueden predecir el curso clínico de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la posible recurrencia tras un eventual trasplante.

Tratamiento

Al igual que en el SHU típico, esta forma requiere un tratamiento de soporte para alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión y alteraciones hematológicas.

Ante la sospecha de SHUa, se debe iniciar el tratamiento con eculizumab, sin retrasar su administración hasta obtener los resultados de investigación etiológica, dada la importancia de un tratamiento precoz para preservar la función renal y evitar la aparición de daño irreversible. Eculizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que bloquea específicamente C5, eslabón final de la cascada del complemento, e impide la formación del complejo de ataque de membrana.

La monitorización de la efectividad del tratamiento solo sería necesaria al inicio del tratamiento, para comprobar si la dosis es apropiada, en caso de proteinuria masiva, e incluso en casos de ineficacia del tratamiento por variantes de C5 que no se unan a eculizumab. En fase de mantenimiento, podría ser necesaria la comprobación del bloqueo de C5 en situaciones que podrían suponer una activación del complemento, como infecciones, vacunaciones, cirugía, gestación y posparto. El marcador disponible actualmente para monitorizar el tratamiento es la actividad de CH50, que en situación de bloqueo se situaría por debajo del 10% de su valor normal.

El bloqueo del complemento supone un riesgo aumentado de infección por *Neisseria meningitidis*, por lo que se exige la vacunación frente a todos los serotipos, previa a su uso. No obstante, a pesar de la vacunación, el riesgo no desaparece completamente, por lo que es necesaria la vigilancia de síntomas y la profilaxis antibiótica indefinida en pacientes que mantienen tratamiento con eculizumab. Actualmente, se investiga en qué situaciones se puede plantear una terapia interrumpida con dicho tratamiento. Ya se apunta que no debe plantearse en casos de presentación grave o en los que no se produce una recuperación completa de la función renal. Incluso se plantea posponer la retirada del tratamiento a partir de los 3-5 años de edad, con el fin de evitar los episodios infecciosos estacionales repetidos.

La plasmaféresis ha sido tratamiento de primera línea en la era pre-eculizumab, pero actualmente se desaconseja en pacientes pediátricos por la escasa disponibilidad, por la dificultad para los accesos vasculares en niños y por la morbilidad asociada a la técnica.

3.4. Púrpura trombótica trombocitopénica (PTT)

3.4.1. Definición

En la PTT, a la tríada clásica de la MAT se asocian la presencia de fiebre y síntomas neurológicos. A diferencia del SHU, en el que predomina la fibrina, en la PTT las formaciones plaquetarias son más prominentes.

Dado que en el SHU pueden existir manifestaciones neurológicas y que en la PTT un proceso gastrointestinal puede ser el desencadenante,

puede existir solapamiento de estas dos entidades y es necesario establecer el diagnóstico diferencial.

3.4.2. Patogenia

La PTT se debe a un defecto del clivaje del factor de Von Willebrand, que habitualmente circula en forma de multímeros de gran tamaño. Su degradación por parte de la molécula ADAMTS-13 (*a dysintegrin-like and metalloprotease domain with trombospondin type 1, number 13*), secretada por las células endoteliales, impide la acumulación en el torrente sanguíneo. El déficit congénito (síndrome de Upshaw-Schulman) o adquirido de ADAMTS-13 (por producción de anticuerpos; secundario a neoplasias, embarazo, trasplante, fármacos) se asocia con episodios de PTT. Los niveles de ADAMTS13 se normalizan con la resolución del evento agudo.

3.4.3. Clínica

La microangiopatía trombótica en la PTT tiene como órganos diana el cerebro, riñones, corazón y ocasionalmente pulmones y otros órganos, de forma similar al SHU, aunque a la tríada clásica se añaden la fiebre y síntomas neurológicos. La afectación neurológica es predominante y puede producirse cefalea, alteración del nivel de conciencia, afasia, alteraciones sensitivomotoras y convulsiones.

3.4.4. Diagnóstico

Con la sospecha clínica, la confirmación se realiza mediante determinación de actividad de ADAMTS-13. Se puede determinar los niveles de antígeno, actividad y títulos de autoanticuerpos. En la actualidad se requiere para el

diagnóstico la determinación de niveles de ADAMTS-13 y de actividad enzimática. El diagnóstico habitualmente se basa en los niveles de actividad, que estarán por debajo del 5%; en las formas congénitas, la actividad desciende coincidiendo con algún proceso intercurrente.

3.4.5. Tratamiento

El pilar fundamental del tratamiento de la PTT es el recambio plasmático, habitualmente con un volumen diario, aunque en casos refractarios se puede aumentar el volumen y frecuencia de los recambios. En pacientes pediátricos suele existir mejor respuesta a la terapia de soporte, por lo que se reserva la plasmaféresis para casos refractarios. Los corticoides pueden inducir la remisión hasta en un tercio de los casos y también pueden emplearse agentes inmunosupresores.

3.4.6. Pronóstico

La respuesta al tratamiento suele ser buena, aunque hasta un 40% de los pacientes tiene recaídas. La mortalidad de esta enfermedad es <10%.

4. NEFROPATÍA DIABÉTICA

4.1. Introducción

La nefropatía diabética (ND) es uno de los principales factores que aumentan la morbilidad y mortalidad de los niños con diabetes *mellitus* tipo I. Actualmente en adultos es la causa más frecuente de insuficiencia renal terminal. Por ello, los objetivos deben ser la prevención de su aparición y el diagnóstico precoz. La hiperglucemia crónica es el hecho determinante en

la etiopatogenia y fisiopatología de la nefropatía diabética. El curso evolutivo se desarrolla en 5 estadios marcados por la aparición de microalbuminuria (MAB) y proteinuria. Recientemente se han descrito en niños y en adultos biomarcadores más precoces que la MAB para la detección de la nefropatía diabética, como TGF- β 1 y NGLA (lipocaina asociada a gelatinasa del neutrófilo). Sin embargo, no se realizan en todos los laboratorios.

4.2. Estadios de la nefropatía diabética

4.2.1. Estadio 1: hipertrofia renal e hiperfiltración

Tras un corto periodo evolutivo, y en algunos casos desde el momento del diagnóstico, se producen cambios funcionales (hiperfiltración) y estructurales (aumento del volumen renal) muy relacionados con el control metabólico y de carácter reversible. Tiene una duración aproximada de 3 años. No existe HTA, pero sí puede aparecer MAB transitoria, que se suele normalizar después de un control metabólico adecuado, en 3-6 meses.

4.2.2. Estadio 2: lesión renal sin evidencia clínica

Abarca un periodo aproximado entre 3 y 10 años tras el diagnóstico. Persiste la hiperfiltración glomerular y a nivel histológico aparecen las primeras lesiones (engrosamiento de la membrana basal glomerular y proliferación mesangial). Puede aparecer MAB intermitente. No hay HTA, pero sí pérdida del patrón *dipper* nocturno detectable mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial 24 horas (MAPA). El patrón *dipper* se define como caída nocturna de 10 a 20% del valor promedio de presión arterial sistólica o diastólica diurna.

4.2.3. Estadio 3: nefropatía diabética incipiente

Generalmente ocurre 10 años después del diagnóstico de la enfermedad. Está definido por la aparición de MAB (descrita en la [Tabla 6](#)). Inicialmente la MAB puede ser intermitente, relacionada con factores de riesgo, fundamentalmente un mal control metabólico; posteriormente se hace persistente. El filtrado glomerular es normal y las lesiones histológicas progresan y se hacen irreversibles. Se suele asociar a HTA y alteraciones en el perfil lipídico.

4.2.4. Estadio 4: nefropatía diabética establecida

Se caracteriza por la aparición de macroalbuminuria (ver [Tabla 6](#)) que aparece después de 5-10 años de establecerse la MAB. Histológicamente, encontramos hialinosis arteriolar, expansión mesangial y glomeruloesclerosis difusa. La proteinuria es menos selectiva y puede dar lugar a síndrome nefrótico. La función renal comienza a deteriorarse desde el comienzo de la proteinuria y la HTA es constante.

4.2.5. Estadio 5: insuficiencia renal terminal

Tras 25-30 años de evolución de la diabetes, un tercio de los pacientes desarrolla insuficiencia renal terminal. Se caracteriza por la pérdida

progresiva del filtrado glomerular, con la aparición de sintomatología urémica y sus complicaciones asociadas.

4.3. Diagnóstico

El diagnóstico ([Figura 1](#)) se basa en la detección y estimación de la MAB y del filtrado glomerular. Se debe realizar despistaje anual de MAB en todos los niños con diabetes *mellitus* de 3 a 5 años después del diagnóstico o inicio de pubertad. Aunque el criterio estándar es la cuantificación de la excreción de albúmina en orina de 24 horas, en el despistaje inicial se recomienda el cociente albúmina/creatinina (Alb/Cr), que evita errores derivados de una mala recolección de orina. Para un correcto diagnóstico, la MAB debe ser persistente (2-3 determinaciones positivas en un periodo de 3-6 meses) y descartar factores precipitantes como fiebre, ejercicio físico intenso, mal control metabólico o infecciones.

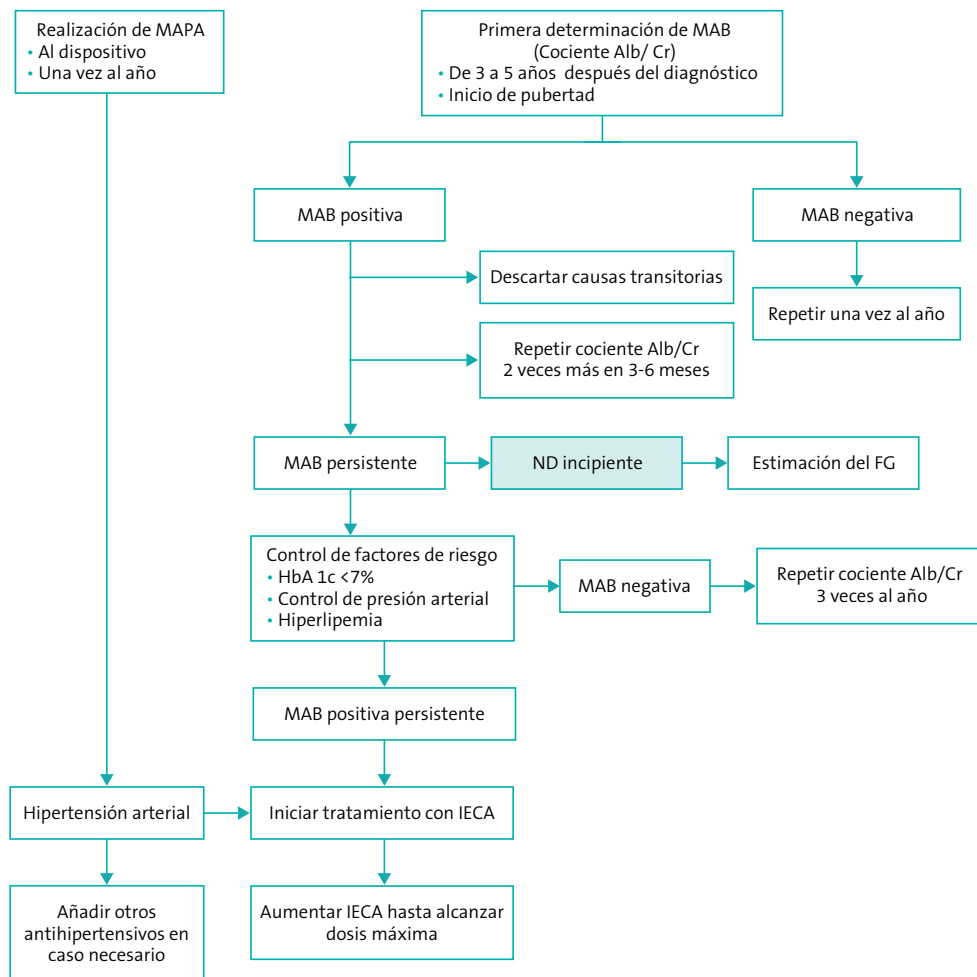
Hay series que demuestran que si al cociente Alb/Cr sumamos la cistatina C sérica aumenta la rentabilidad diagnóstica.

Igualmente, se recomienda realizar MAPA de 24 horas de forma anual en estadios iniciales, ya que se ha demostrado que la pérdida del patrón circadiano de la presión arterial precede a la aparición de MAB.

Tabla 6. Definición de microalbuminuria y macroalbuminuria (proteinuria)

	Orina de 24 horas (mg)	Índice albúmina/creatinina (mg/g o µg/mg) en muestra aislada	Orina minutada (µg/min)
Normal	<30	<30	<20
Microalbuminuria	30-299	30-299	20-199
Proteinuria	≥300	≥300	≥200

Figura 1. Manejo diagnóstico-terapéutico de la nefropatía diabética



Alb/Cr: Cociente Albúmina/creatinina

Modificado de Navarro *et al.*, 2006.

4.4. Tratamiento

El tratamiento (**Figura 1**) en fase de MAB es efectivo para prevenir la progresión de la enfermedad renal. Para ello, el primer escalón es el control de factores de riesgo: control glucémico

(Hb glicosilada <7%), control de hiperlipemia y control de presión arterial.

El segundo escalón es el tratamiento farmacológico, y es de elección un IECA, con el objetivo de conseguir el control de la presión

arterial y la MAB. En caso de intolerancia o efectos secundarios, se recomienda un ARA-II. Este tratamiento debe establecerse en todos los casos de MAB persistente, aunque no exista aún HTA. La dosis de estos fármacos se aumentará de forma progresiva hasta alcanzar la dosis máxima recomendada y en caso necesario se añadirán otros antihipertensivos.

En cuanto a medidas dietéticas, en niños no se recomienda restricción de proteínas, sino una dieta normoproteica, que no exceda los requerimientos mínimos diarios recomendados.

5. MISCELÁNEA

En la **Tabla 7** se resumen los aspectos más importantes de otras enfermedades sistémicas en las que se produce afectación renal.

6. PUNTOS CLAVE

- Las vasculitis producen inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos. La clasificación más recomendada en niños es la propuesta por EULAR/PRES/PRINTO, basada en el

Tabla 7. Otras enfermedades sistémicas con afectación renal

	Sarcoidosis	Sjögren	Amiloidosis	Enfermedad de Fabry
Etiología y patogenia	Infiltración multiorgánica de monocitos con formación de granulomas no caseificantes	Afectación autoinmune de glándulas exocrinas Desregulación de linfocitos T con hiperreactividad de linfocitos B	Desconocida Depósito de sustancia amorfa (amiloide)	Enfermedad de depósito lisosomal debida a defecto de α -galactosidasa A
Tipos y epidemiología	Afectación renal primaria (infiltración) Secundaria a hipervitaminosis D	Primario Secundario a otras enfermedades autoinmunes	AA AL (más frecuente afectación renal) ATTR	Afectación renal rara en niños
Clínica	Depende del órgano afectado En crisis Riñón: Nefritis intersticial Hipercalciuria	Xerostomía Xeroftalmía Parotidomegalia Síndrome febril Renal: disfunción tubular o glomerular	Proteinuria ERC Afectación neurológica, cardíaca y hematológica	Proteinuria Síndrome nefrítico ERC
Diagnóstico	Detección de nódulos linfoides y biopsia Biopsia renal	Criterios clínicos americanos y europeos de 2002	Sospecha clínica Inmunofijación Biopsia rectal	Determinación de actividad α -galactosidasa A
Tratamiento	Corticoides	Sintomático Evitar sequedad bucal Lágrimas artificiales	Colchicina	
Pronóstico	Depende de la extensión de afectación	Depende de afectación extraglandular	Mal pronóstico	Mejor con tratamiento

tamaño de los vasos afectados (pequeño, mediano y grande).

- La afectación renal de las vasculitis, frecuentemente especialmente en las de vaso pequeño, condiciona generalmente el pronóstico, por lo que se debe de realizar una evaluación periódica de la función renal.
- La púrpura de Schönlein-Henoch es la vasculitis sistémica más frecuente en niños y se caracteriza por el depósito de inmuno-complejos que incluyen IgA en la pared de vasos pequeños. La clínica típica consiste en púrpura palpable, artritis o artralgiás, dolor abdominal y afectación renal. El pronóstico depende del grado de nefropatía.
- La afectación renal del LES es más frecuente y grave en el paciente pediátrico. Al igual que en el adulto, no existe correlación entre los parámetros clínico-biológicos y las lesiones histológicas, por lo que es preciso realizar biopsia renal para establecer el tipo de lesión y planificar el tratamiento según el escenario clínico-histológico.
- El síndrome hemolítico-urémico (SHU) y la púrpura trombótica trombocitopénica son las principales formas de las microangiopatías trombóticas. En el SHU es importante orientar, según la forma de presentación clínica, si estamos ante un caso asociado a ECTS o no asociado o atípico, dadas las implicaciones diagnóstico-terapéuticas.
- El SHU atípico es mucho menos frecuente y generalmente es debido a anomalías de la regulación de la vía alternativa del complemento. Se asocia a peor pronóstico y mayor tendencia a la recurrencia. El tratamiento

con eculizumab ha supuesto una nueva era en el tratamiento y pronóstico de esta enfermedad.

- La nefropatía diabética aumenta de forma considerable la morbilidad y mortalidad de los pacientes afectados. El objetivo fundamental es el diagnóstico precoz, que se basa en la detección de microalbuminuria y realización de MAPA de 24 horas. El primer escalón en el tratamiento es el control de factores de riesgo, y el segundo, el uso de IECA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Akpolat T, Dilek M, Aksu K, Keser G, Toprak O, Cirit M, *et al.* Renal Behçet's disease: an update. *Semin Arthritis Rheum.* 2008; 38(3):241-248.
2. Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema A, Berden JHM, *et al.* Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:1771-1782.
3. Campistol JM, Arias M, Ariceta G, Blasco M, Espinosa M, Grinyo JM, Praga M, Torra R, Vilalta R, Rodríguez de Córdoba S. Actualización en síndrome hemolítico urémico: diagnóstico y tratamiento. Documento de consenso. *Nefrología.* 2013;33(1):27-45.
4. Eknayan G. Renal involvement in sarcoidosis. En: Schrier R (ed.). *Atlas of Kidney Diseases.* Disponible en: <https://www.kidneyatlas.org/>
5. Fakouri F, Zuber J, Fremeaux-Bacchi V, Loirat C. Haemolytic uremic syndrome. *Lancet.* 2017;12: 681-696.

6. Goodship T, Cook T, Fakhouri F, Fervenza F, Fremieux-Bacchi V, Kavanagh D, *et al.* Atypical hemolytic uremic syndrome and C3 glomerulopathy: conclusions from a “kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2017;91:539-551.
7. Groot N, Graff N, Marks SD, Brogan P, Acvin T, Bader-Meunier B, *et al.* European evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of childhood-onset lupus nephritis: the SHARE initiative. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1965-1973.
8. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, Fitzgerald JD, *et al.* American College of Rheumatology Guidelines for screening, treatment, and management of Lupus Nephritis. *Arthritis Care & Research.* 2012;64(6):797-808.
9. Jariwala MP, Laxer RM. Primary Vasculitis in childhood: GPA and MPA in childhood. *Front Pediatr.* 2018;6:226.
10. Jennette JC. Overview of the 2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(5):603-606.
11. Kabeerdoss J, Pilania RK, Karkhele R, Kumar TS, Danda D, Singh S. Severe COVID-19, multisystem inflammatory syndrome in children, and Kawasaki disease: immunological mechanisms, clinical manifestations and management. *Rheumatol Int.* 2021;41:19-32.
12. KDIGO clinical practice guidelines for glomerulonephritis. Chapter 11: Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Kidney International Supplements.* 2012;2:218-220.
13. Loirat C, Fakhouri F, Ariceta G, Besbas N, Bitzan M, Bjerrre A, Coppo R, *et al.* An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. *Pediatr Nephrol.* 2016;31:15-39.
14. Morcillo Valle M. Síndrome de Sjögren. *Medicine.* 2009;10(29):1942-1948.
15. Murphy G, Lisnevskaja L, Isenberg D. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. *Lancet.* 2013;382(9894):809-818.
16. Navarro J, Mora C. Nefropatía diabética. En: García V, Santos F, Rodríguez B (eds.) *Nefrología pediátrica.* 2.ª edición. Madrid: Aula Médica; 2006. p. 391-397.
17. Niaudet P, Salomon R. Systemic Lupus Erythematosus. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology.* 6.ª edición. Nueva York: Springer; 2009. p. 1127-1153.
18. Özen S, Emine H, Demir S. Pediatric forms of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2018;32(1):137-147.
19. Özen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC, *et al.* EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:936-41.
20. Ruiz-Irastorza G, Espinosa G, Frutos MA, Jiménez-Alonso J, Praga M, Pallarés L, *et al.* Diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica. Documento de consenso del grupo de enfermedades autoinmunes de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y de la Sociedad Española de Nefrología (SEN). *Nefrología.* 2012;32 (suppl 1):1-35.
21. Ruperto N, Özen S, Pistorio A, Dolezalova P, Brogan P, Cabral DA, *et al.* EULAR/PRINTO/PreS criteria for Henoch-Schönlein purpura, childhood polyarteritis nodosa, childhood Wegener granulomatosis and childhood Takayasu arteritis: Ankara 2008. Part I: Overall methodology and clinical characterisation. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:790-797.

22. Salgado PP, Silva IN, Vieira EC, Silva AC. Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010; 23(12):1311-1320.
23. Smith EM, Peng Y, Jorgensen AL, Beresford MW; UK JSLE study group. Clinical predictors of proteinuric remission following an LN flare-evidence from the JSLE cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2018;16(1):14.
24. Thakral A, Klein-Gitelman MS. An update on treatment and management of pediatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Ther.* 2016;3:209-219.
25. Trachtman H. HUS and TTP in children. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(6):1513-1526.
26. Trnka P. Henoch-Schönlein purpura in children. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(12):995-1003.
27. Ubetagoyena Arrieta M, Areses Trapote R, Artola Aizalde E, Cancela Muñiz V, Arruebarrena Lizarraga D. Renal function and blood pressure in type 1 diabetes mellitus. *An Pediatr (Barc).* 2013;78(2):104-8.
28. Van't Hoff WG. Renal manifestations of metabolic disorders. En: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds.). *Pediatric Nephrology.* 6.ª edición. Nueva York: Springer; 2009. p. 1219-34.
29. Wilhelmus S, Bajema I, Bertsias GK, Boumpas DT, Gordon C, Lightston L, *et al.* Lupus nephritis management guidelines compared. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31:904-13.

