



## COMUNICACIÓN BREVE

# *Factores de pronóstico en la evolución de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal*

D. Moreno\*, Ch. Magrans\*\*, H. Gómez Barry\*\*\* y A. M. Gámez\*\*\*\*

\*Especialista de Segundo Grado en Nefrología. Jefe del Servicio de Trasplantes del Instituto de Nefrología. \*\*Profesor de Nefrología del Instituto de Nefrología. \*\*\*Profesor de Patología. Jefe del Departamento de Patología del Instituto de Nefrología. \*\*\*\*Nefróloga Hospital Julio Trigo.

Instituto de Nefrología "Abelardo Puch López". La Habana. Cuba.

### INTRODUCCIÓN

Las nefropatías glomerulares primarias ocupan un lugar preponderante en el campo de la Nefrología, ya que constituyen una de las primeras causas de insuficiencia renal crónica<sup>1-4</sup>. Aunque la etiología de este conjunto de enfermedades no está totalmente dilucidada en el momento actual, su patogenia, aun siendo compleja, está mejor conocida, ya que a partir de los trabajos de Brenner han emergido un conjunto de conocimientos sobre los mecanismos de lesión glomerular, desencadenados a partir de estímulos, sean éstos de carácter inmunológico o de otra índole, que conllevan en última instancia la pérdida de unidades funcionales<sup>5-9</sup>.

En la actualidad se conocen algunos mecanismos moleculares que subyacen en la progresión de la fibrosis glomerular y esto sustenta las bases racionales de la terapéutica farmacológica que hoy se emplea para el control de la hipertensión intracapilar glomerular, de igual manera existe un mejor conocimiento de los procesos que rigen la lesión intersticial, marcadora de pronóstico en término de función renal, y su relación con la proteinuria, características de este tipo de lesión<sup>5,10</sup>.

Dentro de las nefropatías glomerulares es de singular interés la glomeruloesclerosis segmentaria y focal. Desde la descripción original de Rich de esta entidad mucho se ha profundizado en sus características clínicas y formas de evolución siendo cons-

tantes como marcadores de pronóstico en ella la presencia de hipertensión arterial y proteinuria nefrótica persistente<sup>11-18</sup>. Esta enfermedad es también interesante en la medida en que es una de las que tiende a recidivar de forma más frecuente en el trasplante renal<sup>15</sup>.

En este trabajo reportamos la experiencia del Instituto de Nefrología en el seguimiento clínico de un grupo de pacientes, portadores de glomeruloesclerosis segmentaria y focal idiopática.

### PACIENTES Y MÉTODOS

Fueron analizados los expedientes clínicos de los pacientes procedentes de la consulta externa de enfermedades glomerulares del Instituto de Nefrología, con el diagnóstico histológico de glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria. Para ello fueron eliminadas las causas secundarias de esta entidad.

Algunos pacientes que iniciaron el proceso en edad pediátrica, habían sido estudiados en otros centros y en estos casos se reevaluó el espécimen histológico en el Departamento de Anatomía Patológica de nuestra institución, así como sus datos clínicos y terapéuticos, 5 pacientes tienen estudios histológicos repetidos, al menos en una ocasión, debido a características particulares de la evolución de la enfermedad. De los 40 casos estudiados, 20 (50%) pertenecen al sexo femenino y el resto al masculino. La edad de inicio de la enfermedad glomerular fue como promedio 23,7 años (rango 2-66 años) y la edad de inicio del seguimiento clínico en nuestra institución fue de 30,7 años (rango 14-66 años) por dedicarnos fundamentalmente a la atención del enfermo adulto.

En todos los casos se analizó el nivel de función renal al inicio de la enfermedad, definido por el nivel de la creatinina plasmática, así como otros aspectos clínicos tales como la tensión arterial, la pre-

Recibido: 14-VI-99.

En versión definitiva: 28-XII-99.

Aceptado: 28-XII-99.

**Correspondencia:** Dr. Darío Moreno Vega  
Servicio de Trasplantes  
Instituto de Nefrología «Abelardo Buch López»  
Ave. 26 y Rancho Boyeros  
Plaza Habana, 6  
Cuba

sencia de edemas, el uso de fármacos eventualmente nefrotóxicos u otros factores que hubiesen podido haber influido en el curso de la enfermedad.

Se consideró como proteinuria de rango nefrótico a aquélla de un valor mayor de 3,5 g en 24 h, por la técnica del ácido sulfosalicílico. Existió proteinuria nefrótica persistente (PN: P) cuando se constató proteinuria mayor de 3,5 g en 24 h en más del 50% de las determinaciones en el seguimiento de los casos.

Por otra parte, se aceptó la presencia de hipertensión arterial (HTA) si las cifras de tensión arterial, tomadas en el brazo derecho, en posición ortostática, con un esfigmomanómetro anerode de un manguito de 25 × 12 cm calibrado con uno de mercurio, fueron mayores de 140/90 mmHg. Hipertensión arterial sostenida (HTAS) consistió en la presencia de HTA en más del 25% de las observaciones realizadas, la tensión arterial diastólica fue tomada en el momento de desaparición de los ruidos de Korotkoff (fase V).

La presencia de insuficiencia renal crónica (IRC) estuvo determinada por valores de creatinina, medidos por el método de Slot modificado, mayores de 176  $\mu\text{mol/l}$  y si el valor de este metabolito fue mayor de 705,6  $\mu\text{m/l}$ , se consideró que estábamos en presencia de insuficiencia renal crónica terminal (IRCT).

El tratamiento empleado consistió en el uso de esteroides (prednisona) a razón de 2 mg × kg de peso en días alternos, en dosis única matinal por vía oral, durante un período que fluctuó entre 8 a 12 semanas. También se empleó la prednisona, 20 mg en días alternos dosis única matinal por vía oral durante 1 año como continuación del esquema anterior. Cuando se observó corticorresistencia se empleó ciclofosfamida a la dosis de 2,5 mg × kg de peso por día durante 8-12 semanas con vigilancia del recuento leucocitario periódico y el estado clínico del paciente. No fueron asociados citotóxicos y esteroides al mismo tiempo.

La HTA fue tratada con las drogas antihipertensoras disponibles y su aparición o no control hizo que las visitas de los casos a consulta fueran más frecuentes (con periodicidad semanal). Los fármacos antihipertensivos comúnmente empleados fueron: atenolol, 100 mg diarios; hidralacina, hasta 150 mg diarios; metildopa, hasta 1 g diario, y nifedipina, de 20 a 40 mg diarios. Cuando existió insuficiencia renal fueron realizados los ajustes necesarios en la dosis de dichos fármacos. No fueron usados en este grupo inhibidores de la enzima de conversión. En casos de edema fueron empleados diuréticos del tipo de la furosemida, hidroclorotiazida y la espironolactona en dosis variables.

Se consideró como remisión completa del síndrome nefrótico la desaparición de la proteinuria o su

disminución hasta valores iguales o menores a 300 mg en 24 h<sup>18</sup>. Existió remisión parcial cuando la proteinuria se mantuvo en el rango de más de 300 mg a 2 g en 24 h<sup>18</sup>.

A partir de la información recogida se correlacionó la evolución de los casos con la presencia de PNP, HTAS e IR al inicio del estudio procesándose los datos mediante el cálculo de la probabilidad exacta de Fisher aceptándose como significativo un valor de  $p < 0,025$  para 2 colas.

## RESULTADOS

El tiempo promedio de seguimiento clínico en nuestra institución fue de  $4,5 \pm 2,86$  años y el tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de  $9,82 \pm 8,6$  años.

De los casos estudiados 34 (85%) exhibieron un síndrome nefrótico en algún momento de la evolución de la enfermedad, 3 (7,5%) presentaron una hematuria macroscópica como forma de inicio de la glomerulopatía, 2 pacientes (5%) mostraron una proteinuria aislada y finalmente, 1 enfermo (2,5%) cursó con un síndrome de hematuria proteinuria. En cuanto al diagnóstico histológico en 35 casos (87,5%) la primera biopsia renal practicada reveló las lesiones características de glomerulosclerosis segmentaria y focal, mientras que en 5 pacientes una segunda exploración fue necesaria para evidenciar la lesión glomerular, generalmente debido a una corticorresistencia inicial.

La tabla I muestra que existió una diferencia significativa ( $p = 0,0021$ ) entre los casos que presentaron durante el primer año de seguimiento una PNP y los que no, en relación con la evolución hacia la IRC. De los 22 pacientes sin PNP sólo 1 (2,5%) exhibió al final de su evolución una IRC. Igualmente, el análisis de la PNP durante todo el tiempo de seguimiento revela una diferencia significativa entre el grupo proteinúrico y el no proteinúrico y la evolución final (dato no mostrado).

El análisis del nivel de la función renal al inicio de la enfermedad no mostró diferencias entre el grupo con y sin elevación de los azoados y la evolución final. En la serie estudiada 37 pacientes (92,5%) tenían una función renal normal al inicio del seguimiento. De ellos 9 (24,3%) al final del estudio presentaban una insuficiencia renal. De los 3 casos que tenían retención de azoados al inicio de la enfermedad, sólo 1 evolucionó desfavorablemente. Todos los casos que presentaron insuficiencia renal cursaron con proteinuria masiva persistente debido a la presencia de un síndrome nefrótico corticorresistente.

**Tabla I.** IRC y PNP durante el primer año de seguimiento en la GESF

PNP	IRC	%	No IRC	%	Total	%
Sí	9	22,5	9	22,5	18	45,00
No	1	2,5	21	52,5	22	55,00
TOTALES	10	25,0	30	75,00	40	100,00

p = 0,0021.

Por otra parte, 11 pacientes (27,5%) presentaron una HTAS a lo largo de las evaluaciones. De ellos 6 (15%) evolucionaron hacia la insuficiencia renal, mientras que de los 29 restantes sin hipertensión sólo 4 (10%) presentaron esta misma evolución. Existió una diferencia significativa ( $p < 0,025$ ) entre los pacientes con hipertensión sostenida y los que lograron un mejor control tensional con la medicación empleada. De los 11 hipertensos que evolucionaron hacia la IRC en 6 coexistió la PNP y de los 4 pacientes sin hipertensión sostenida que presentaron IRC, también en 3 se constató PNP.

El análisis de los tratamientos empleados en el grupo de pacientes revela que 6 pacientes (15%) no recibieron terapéutica alguna, a no ser la que el control tensional requirió, en 23 ocasiones (57,5%) fue empleado un tratamiento con prednisona convencional (2 mg por kg en días alternos) seguido de dosis bajas de esteroides en días alternos al menos por un año. En 24 casos (60%) se empleó el tratamiento de esteroides en dosis bajas generalmente como continuación del anterior. En 4 casos (10%) se utilizó ciclofosfamida y 2 pacientes recibieron pulsos esteroideos. En el grupo hubo algunos que recibieron más de un tipo de tratamiento aunque nunca se combinó la ciclofosfamida con esteroides.

Al final del estudio se encuentran sin proteinuria (menos de 0,3 g en 24 h) 7 pacientes (17,5%) por un período fluctuante entre 6 meses y 3 años. De ellos 4 recibieron dosis convencionales de esteroides seguido de dosis bajas por un año, 1 requirió tratamiento con ciclofosfamida y 2 fueron tratados con dosis bajas de esteroides por 1 año. Otros 23 enfermos mantienen una proteinuria menor de 2 g en 25 h. En su conjunto estos 30 casos conservan una buena función renal. Los 10 pacientes que evolucionaron hacia la IRC cursaron con un síndrome nefrótico corticorresistente, de ellos 6 con HTAS asociada.

## DISCUSIÓN

La GESF es una glomerulopatía compleja e interesante, es causa de síndrome nefrótico corticorre-

**Tabla II.** HTAS e IRC durante el seguimiento de la GESF

PNP	IRC	%	No IRC	%	Total	%
Sí	6	15	5	12,5	11	27,5
No	4	10	25	62,5	29	72,5
TOTALES	10	25	30	75,0	40	100,00

p = 0,0025.

sistente y desde que fue descrita por primera vez en 1957 por Arnold Rich ha sido reconocido su curso clínico, relacionado con IRC<sup>11-18</sup>.

Su patogenia ha sido objeto de debate y a partir de diferentes estudios y de observaciones clínicas, se han postulado mecanismos complejos que abarcan factores genéticos, humorales y hemodinámicos en su producción<sup>12,20</sup>.

En nuestro estudio, tipo cohorte retrospectiva, basado en el seguimiento clínico sistemático de 40 pacientes portadores de esta enfermedad glomerular, ha quedado demostrado que existe una neta división de este grupo en dos categorías de enfermos: unos evolucionaron hacia la IRC (10 pacientes) mientras que el resto presentó un curso clínico favorable (30 pacientes). En este último subgrupo sólo 1 caso exhibió IRC después de 20 años de evolución de la enfermedad.

Para tratar de encontrar las causas que pudieran haber contribuido a estas dos formas de evolución, fueron analizados algunos elementos clínicos y biológicos.

Los casos que presentaron una PNP tuvieron una peor evolución que el resto de los pacientes. Estos resultados concuerdan con las observaciones reportadas en la literatura concernientes no sólo a la glomerulosclerosis segmentaria y focal, sino también en otras enfermedades glomerulares como la glomerulonefritis membranosa<sup>2-18</sup>.

La correlación entre PNP y el desarrollo de IRC demuestra cómo los pacientes proteinúricos presentaron una mayor probabilidad de desarrollar una IRC que los otros casos. Estos hallazgos concuerdan con los reportados por otros autores<sup>5,15</sup> y confirma que la proteinuria es un marcador de progresión de la enfermedad glomerular primaria. Abbate y cols. han demostrado, a nivel experimental, la relación existente entre la proteinuria, en 2 modelos de lesión, y el incremento de la expresión de osteopontina, MCP-1 y RANTES en células tubulares proximales<sup>10</sup>. Estas moléculas, de poderoso efecto quimiotáctico producirían un reclutamiento celular que a su vez va a influir en el deterioro estructural y por ende funcional del riñón afectado por la nefropatía. Esta

sería una de las bases moleculares de progresión de la enfermedad renal en los estados proteinúricos no controlables.

También ha sido planteado como un factor de riesgo de desarrollo de IRC en las enfermedades glomerulares la presencia de hipertensión arterial<sup>5</sup>. En los casos analizados por nosotros, el control de la hipertensión arterial influyó de manera significativa en la prevención de la instalación y desarrollo ulterior de IRC, ya que los pacientes que mostraron un mejor control tensional a lo largo de su seguimiento presentaron una menor incidencia de IRC. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por otros en el seguimiento de pacientes con IRC de diferentes etiologías en los que el control tensional estricto, como única medida terapéutica, ha logrado detener la progresión del proceso<sup>21</sup>. Nuestros pacientes fueron controlados de manera intensa siempre que las cifras de tensión arterial rebasaron los límites de 140/90 mmHg; no obstante, dentro del grupo que no presentó HTAS 4 pacientes evolucionaron hacia la IRC. De estos 3 presentaron al mismo tiempo PNP por lo que cabe plantear que este es un factor de riesgo independiente más importante que la hipertensión cuando están presentes al unísono.

Debido a que nuestros pacientes no fueron tratados con inhibidores de la enzima de conversión cabe resaltar los resultados de Parving y cols. Este investigador logró detener la progresión de la insuficiencia renal y la microalbuminuria en diabéticos tipo I con un control agresivo de la hipertensión arterial, con el empleo de fármacos hipotensores convencionales<sup>21</sup>. Esto apoya el enfoque terapéutico por nosotros empleado y aboga a favor del concepto de que el control de la tensión arterial sistémica, además del empleo de fármacos que inhiben la hipertensión arterial intracapilar glomerular y la angiotensina II como factor de crecimiento, es capaz de detener la progresión de la insuficiencia renal porque además de las presiones hidrostáticas en los capilares glomerulares, también tiene importancia la tensión de estiramiento en éstos como mecanismo desencadenante de lesión glomerular por la vía de la liberación de factor transformador de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) por las células mesangiales<sup>22</sup>.

Otra cuestión analizada es la presencia de insuficiencia renal al inicio del seguimiento, nosotros encontramos que de 3 pacientes que presentaron IR en el momento de ser observados en nuestra institución, en sólo 1 se presentó un fallo renal crónico, el resto revirtió esta alteración y mantiene un nivel de creatinina normal. Por otra parte, de 37 pacientes que no tenían IR, 9 evolucionaron hacia la IRC en diferentes estadios de manera irreversible, 3 de ellos hacia la fase terminal. No se encontró diferencias

significativas entre ambos grupos en relación con la función renal inicial. Al analizar el comportamiento de la proteinuria en estos casos, se comprobó que ésta fue del tipo masivo y persistente en el subgrupo de mala evolución. Es posible que los casos que exhibieron IR inicial se encontraran en estado de hipovolemia funcional, con un trastorno de la perfusión renal, lo que explica que el detrimento funcional en esta etapa inicial hay sido reversible<sup>23</sup>.

Por último, es necesario señalar el comportamiento de esta glomerulopatía en los casos que evolucionaron hacia la IRC. En éstos constatamos que en 5 pacientes que presentaron requerimientos dialíticos y trasplante se observaron cifras de proteinuria mayores de 10 gm en 24 h y el curso fatal de la enfermedad transcurrió de manera rápida, en concordancia con otros reportes<sup>15</sup>.

En resumen, nosotros concluimos planteando que en nuestra experiencia el marcador biológico más importante a tener en cuenta en el pronóstico de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal es la presencia de proteinuria masiva persistente, por la asociación de ésta con la evolución desfavorable de los pacientes hacia la IRC. Aunque los pacientes menos hipertensos presentaron una menor incidencia de IRC sería necesario valorar en estudios ulteriores el beneficio potencial que se obtendría al emplear fármacos inhibidores de la enzima de conversión unido a otros protocolos terapéuticos en este tipo de nefropatía.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Amico GD: Idiopathic mesangial IgA nephropathy. En: Bertani T y Remzi G (ed). *Glomerular injury 300 years after morgagni*. Wichtig Editore; pp. 205-228, 1983.
2. Ponticelli C: Nephrology forum. Prognosis and treatment of membranous nephropathy. *Kidney Int* 33: 927-940, 1998.
3. Donadio JV Jr, Torres VE, Velosa JA, Waganer RD, Holley KE, Okamura M, Ilstrup and Chu-Pin Chu DM: Idiopathic membranous nephropathy: the natural history of untreated patients. *Kidney Int* 33: 708-715, 1998.
4. Kashgarian M: Lipoid nephrosis and focal sclerosis distinct entities or spectrum of disease. *Nephron* 13: 105-108, 1974.
5. Praga M: Tratamiento de las glomerulonefritis crónicas. *Neftrología XVIII* (Supl. 6): 62-81, 1998.
6. Oldrizzi L, Rugio C, Valvo E, Lupo A, Loschiavo C, Garmaro L, Tessitore N, Fabris A, Panzetta G, Maschio G: Progression of renal failure in patients with renal disease of diverse etiology on protein restricted diet. *Kidney Int* 27: 553-557, 1985.
7. Krishna GG, Newell G, Miller E, Heeger P, Smith R, Polansky M, Kapoor S, Hoeldtke R: Protein-induced glomerular hyperfiltration: role of hormonal factors. *Kidney Int* 33: 578-583, 1988.
8. Rodríguez-Ilturbe B, Herrera J, García R: Reponse to acute protein load in kidney donors in apparently normal post-acute glomerulonephritis patients: evidence for glomerular hyperfiltration. *Lancet* 2: 461-464, 1985.

D. MORENO y cols.

9. Meyer TW, Lawrence WE, Brenner BM: Dietary protein and the progression of renal disease. *Kidney Int* 24 (Supl. 16): S243-S247, 1983.
10. Abbate M, Zoja C, Carna D, Cappitanio M, Bertani T, Remuzzi G: In progressive nephropathies overload of tubular cells with filtered proteins translates glomerular permeability dysfunction into cellular signal of interstitial inflammation. *J Am Soc Nephrol* 9: 1213-1223, 1998.
11. Habib R, Gubler MC: Les lésions glomérulaires focales des syndromes néphrotiques idiopathiques de l'enfant. A propos de 49 observations. *Nephron* 8: 382-401, 1971.
12. Weening JJ, Beukers JJ, Grond J, Elema J: Genetic factors in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 29: 789-798, 1986.
13. Siegel NJ, Kashgarian M, Spargo BH, Hayslett JP: Minimal change and focal sclerotic lesions in lipoid nephrosis. *Nephron* 13: 125-137, 1974.
14. Tejani A, Castro ADN, Sen D, Chen CK, Phadke K, Adamson O, Butt KMH: Long-term evaluation of children with nephrotic syndrome and focal segmental glomerular sclerosis. *Nephron* 35: 225-231, 1983.
15. Korbet SM: Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 9: 1333-1340, 1988.
16. Agati ND: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 384-394, 1994.
17. Remuzzi G y cols.: Is glomerulosclerosis a consequence of altered glomerular permeability to macromolecules? *Am J Kidney Dis* 23: 773-783, 1994.
18. Stephen M, Korbet MD, Melvin M, Schwartz MD, Edmund J, Lewis MD: In Depth Review. Primary Focal Segmental Glomerulosclerosis: Clinical Course and Response to Therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 773-783, 1994.
19. Dantal J, Souillou JP: Relapse of focal segmental glomerulosclerosis after kidney transplantation. *Adv Nephrol* 25: 91-106, 1996.
20. Cotran RS, Rennke HG: Anionic sites and the mechanisms of proteinuria. *N Engl J Med* 309: 1050-1052, 1983.
21. Parving HH, Smidt VM, Anderson AR, Per Aa, Svendsen: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1: 1175-1180, 1983.
22. Ofstad J, Horvei G, Kvam FI, Morkrid L, Sckse I, Svarstad E, Iversen BM: Glomerular hemodynamics in progressive renal disease. *Kidney Int* 41 (Supl. 36): S8-S14, 1992.
23. Dorhout Mees EJ, Geers AB, Koomans HA: Blood volume and sodium retention in the nephrotic syndrome: a controversial pathophysiological concept. *Nephron* 36: 201-211, 1984.