



## COMUNICACIÓN BREVE

# *Tratamiento de la glomerulonefritis membranosa idiopática con esteroides e inmunosupresores*

A. Vigil, A. Oliet, P. Gallar, O. Ortega e I. Rodríguez Villarreal

Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid.

### INTRODUCCIÓN

La glomerulonefritis membranosa primaria es una causa frecuente de síndrome nefrótico del adulto. Su tratamiento es controvertido por lo variable de su curso clínico, y por la ausencia de factores pronósticos fiables que nos ayuden a predecir que pacientes van a evolucionar mal<sup>1,2</sup>.

Se ha preconizado por algunos autores el tratamiento inicial con esteroides e inmunosupresores a todos los pacientes con síndrome nefrótico<sup>3-5</sup>. Otra actitud terapéutica es la de tratar únicamente a aquellos enfermos que desarrollan complicaciones en relación con el síndrome nefrótico o por la aparición de insuficiencia renal<sup>6,7</sup>.

Revisamos nuestra experiencia a lo largo de 10 años en el seguimiento de la evolución de estos pacientes, y los resultados obtenidos con tratamiento de esteroides e inmunosupresores en un grupo de pacientes seleccionados por la duración y/o complicaciones del síndrome nefrótico y por la presencia de insuficiencia renal.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisan los pacientes diagnosticados de glomerulonefritis membranosa mediante biopsia renal desde enero a 1988 a mayo de 1999.

Recibido: 22-X-99

En versión definitiva: 3-I-00

Aceptado: 13-I-00

**Correspondencia:** Dra. D.<sup>ª</sup> Ana Vigil Media  
Servicio de Nefrología  
Hospital Severo Ochoa  
Avda. Orellana, s/n  
28911 Leganés (Madrid)

Son 26 pacientes, 18 varones y 8 mujeres, con una edad media de  $54,07 \pm 14,59$  años (27-79). El tiempo medio de seguimiento fue de  $57,42 \pm 28,80$  meses (15-126).

Los pacientes con síndrome nefrótico prolongado (> 11 meses), severo o intratable, con eventos tromboembólicos o insuficiencia renal (Cr<sub>s</sub> > 1,4 mg/dl) se trataron con la siguiente pauta inmunosupresora: prednisona oral a 1 mg/kg/día el primer mes, 0,5 mg/kg/día el segundo mes, y 0,5 mg/kg/48 h hasta completar los 6 meses y clorambucil oral 0,15 mg/kg/día durante los 6 meses.

Los pacientes con lesiones avanzadas de esclerosis glomerular en la biopsia renal e insuficiencia renal avanzada (Cr<sub>s</sub> > 4 mg/dl) se desestimaron para el tratamiento inmunosupresor.

Se consideró remisión completa del síndrome nefrótico una proteinuria inferior a 0,5 g/día y como remisión parcial una proteinuria > 0,5 y < 2,5 g/día o descenso de la proteinuria en un 50% de la inicial. El seguimiento finalizó con la insuficiencia renal terminal o en la fecha de finalización del estudio (mayo de 1999).

### RESULTADOS

Recibieron tratamiento inmunosupresor 12 pacientes (10 varones y 2 mujeres) con una edad media de  $56,16 \pm 13,16$  años (34-76). La proteinuria pre-tratamiento fue de  $11,34 \pm 5,2$  g/día (rango 3,53-24). Cuatro pacientes tenían insuficiencia renal con una creatinina media de  $1,97 \pm 0,55$  mg/dl (rango 1,56-2,74).

El tiempo medio de intervalo entre la biopsia renal y el inicio del tratamiento inmunosupresor fue de  $15,33 \pm 25,05$  meses (0-89). El tiempo de seguimiento post-tratamiento fue de  $41,58 \pm 19,49$  meses (11-76).

Los pacientes que completaron el tratamiento inmunosupresor<sup>10</sup>, hicieron remisión completa del sín-

drome nefrótico en 8 casos y remisión parcial en 2 casos, en un tiempo medio de 2-3 meses (fig. 1). En los pacientes con insuficiencia renal, la función renal se deterioró en un caso, mejoró en dos y se estabilizó en el cuarto (fig. 2). La creatinina post-tratamiento fue de  $2,24 \pm 0,67$  mg/dl. La estabilización y mejoría de la función renal se mantuvo 54 y 70 meses respectivamente.

Los pacientes no tratados, con una proteinuria al inicio de  $6,64 \pm 4,14$  g/día (rango 1,20-14), hicieron remisión completa del síndrome nefrótico el 61,53% y remisión parcial el 38,46%. En todos se mantuvo la función renal dentro de límites normales y no recidió el síndrome nefrótico en el período de seguimiento.

Dos enfermos con lesiones avanzadas de esclerosis en la biopsia renal e insuficiencia renal avanza-

da (Crs > 4 mg/dl) se desestimaron para el tratamiento inmunosupresor.

Los efectos secundarios del tratamiento inmunosupresor fueron: diabetes esteroidea (uno); leucopenia y trombopenia transitoria (uno) y toxicidad hepática (uno) que se resolvieron con una reducción transitoria de la dosis de inmunosupresor. Complicaciones infecciosas en tres pacientes (dos de los cuales requirieron suspensión definitiva del tratamiento).

## DISCUSIÓN

La glomerulonefritis membranosa es una entidad relativamente benigna. Los pacientes no nefróticos tienen un excelente pronóstico, con menos del 5% que progresan a la insuficiencia renal crónica. A los 10-15 años aproximadamente la mitad de los pacientes nefróticos han hecho una remisión espontánea completa o parcial, pero entre un 25-40% desarrollan una insuficiencia renal terminal, lo que no puede considerarse trivial<sup>8,9</sup>.

Pei y cols., han mantenido la idea<sup>10</sup> de que la magnitud de la proteinuria en la presentación es un factor pronóstico muy valorable y que si se considera también su duración el valor predictivo se incrementa notablemente. El carácter predictor de progresión de la insuficiencia renal de la proteinuria ha sido validado recientemente en tres grandes bases de datos<sup>11</sup> y admitido como un factor de riesgo independiente, por encima incluso de la hipertensión arterial<sup>12-14</sup>.

Así los diversos tratamientos utilizados en la glomerulonefritis membranosa han estado dirigidos a frenar la progresión de la insuficiencia renal y/o a disminuir la proteinuria. Se han utilizado esteroides solos o asociados a inmunosupresores en diferentes pautas y dosis<sup>3,15-17</sup>. Los autores de un reciente meta-análisis<sup>8</sup> concluyen que el tratamiento esteroideo no tienen efecto beneficioso alguno en la inducción de remisión del síndrome nefrótico o en la prevención de la insuficiencia renal. En contraste existe evidencia convincente de que los esteroides asociados a ciclofosfamida o clorambucil pueden ser beneficiosas sobre la función renal de los pacientes con glomerulonefritis membranosa idiopática<sup>18-22</sup>. Imperiale y cols., tras un meta-análisis de los estudios controlados publicados sobre el tratamiento de la glomerulonefritis membranosa con agentes citotóxicos<sup>23</sup>, han enfatizado que el beneficio de dicho tratamiento viene dado por la resolución del síndrome nefrótico conseguido.

Sin embargo, lo variable del curso clínico y la ausencia de factores pronósticos fiables de la evolución a la insuficiencia renal terminal hace que persista el

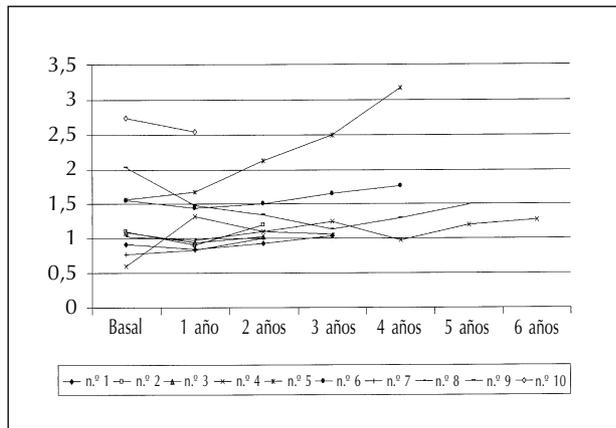


Fig. 1.—Evolución de la creatinina en los pacientes que completaron el tratamiento inmunosupresor.

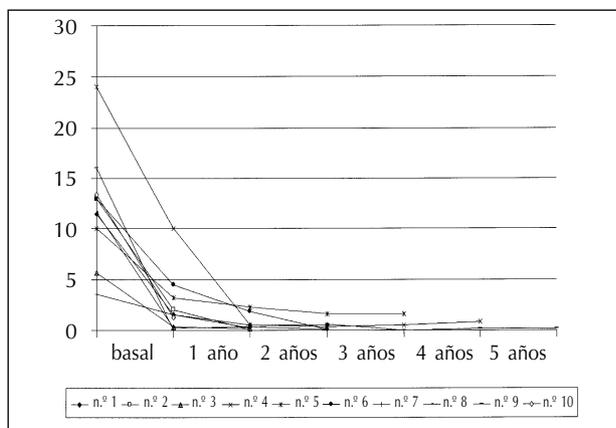


Fig. 2.—Evolución de la proteinuria en los pacientes que completaron el tratamiento inmunosupresor.

dilema sobre a qué grupo de enfermos y en qué momento de su evolución se debe aplicar dicho tratamiento. El tratamiento inicial e indiscriminado a todos los enfermos con glomerulonefritis membranosa y síndrome nefrótico con esteroides e inmunosupresores supone someter a un riesgo innecesario a casi un 50% de los pacientes destinados a hacer una remisión espontánea total o parcial. Las ventajas de esta actitud son una mayor precocidad en el tratamiento a aquellos enfermos con mala evolución y una remisión más precoz del síndrome nefrótico en aquellos destinados a una remisión espontánea lo que minimiza el riesgo de complicaciones tromboembólicas y/o ateroscleróticas.

Otro abordaje terapéutico es tratar únicamente a los pacientes con insuficiencia renal, síndrome nefrótico, severo, intratable y prolongado o con eventos tromboembólicos. Esta actitud restringe la terapia potencialmente tóxica a aquellos pacientes que la necesitan, pero retrasa la instauración del tratamiento y facilita la aparición de lesiones estructurales irreversibles en aquellos pacientes con mala evolución.

Este abordaje terapéutico ha sido el utilizado por nosotros con resultados satisfactorios. El escaso número de pacientes con insuficiencia renal tratados con drogas citotóxicas<sup>4</sup> no nos permite sacar conclusiones sobre el efecto beneficioso sobre la función renal a largo plazo. En todos se consiguió una estabilización o mejoría de la función renal que se mantuvo durante el período de seguimiento posterior. Sin embargo, es necesario un seguimiento más prolongado para saber si se trata de un simple retraso en el desarrollo de insuficiencia renal terminal. Los efectos secundarios de tratamiento inmunosupresor fueron de escasa entidad no siendo necesaria la suspensión del mismo nada más que en dos pacientes.

La remisión del síndrome nefrótico conseguida en el 100% de nuestros enfermos supone un efecto beneficioso incuestionable. Esta remisión inducida por el tratamiento predice una mayor preservación de la función renal si tenemos en consideración que la proteinuria se ha considerado como el más potente predictor de progresión en la enfermedad renal. Es necesario realizar estudios con mayor número de enfermos y con seguimientos prolongados para poder conocer el efecto a largo plazo de estos tratamientos sobre la función renal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schiapatti A, Mosconi L, Perna A, Mecca G, Bertani T, Garattini S, Remuzzi G: Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 329: 85-89, 1993.
2. Passerini P, Pascuali S, Cesana B, Zucchelli P: Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 4: 525-529, 1989.
3. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasqualli S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G: A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 48: 1600-1604, 1995.
4. Suki WN, Chavez A: Membranous nephropathy: response to steroids and immunosuppression. *Am J Nephrol* 1: 11-16, 1981.
5. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasqualli S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G: Methylprednisolone and chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 114: 725-730, 1994.
6. Glassock RJ: Therapy of idiopathic nephrotic syndrome: a conservative or aggressive therapeutic approach. *Am J Nephrol* 13: 422-428, 1993.
7. Hebert LA: Therapy of membranous nephropathy: what to do after the (meta)analysis. *J Am Soc Nephrol* 5: 1543-1545, 1995.
8. Hogan SL, Muller KE, Jennette CJ, Falk RJ: A review of therapeutic studies of idiopathic membranous glomerulopathy. *Am J Kidney Dis* 25: 862-875, 1995.
9. Cameron JS: Membranous nephropathy still a treatment dilemma. *N Engl J Med* 327: 638-639, 1992.
10. Pei Y, Cattran D, Greenwood C: Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 42: 960-966, 1992.
11. Cattran D, Pey Y, Greenwood C, Ponticelli C, Passerini P, Honken E: Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 51: 901-907, 1997.
12. Jungers P, Hannedouchet Itakura J, Albouze G, Descamps-Latscha B, An Man NK: Progression rate to end stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 10: 1353-1360, 1995.
13. Luño J, Lorenzo I, García de Vinuesa S, Gómez F, Rodríguez P, Dall'Anese C, Rodríguez A, Valderrábano F: Factores predictivos en la progresión de la enfermedad renal. *Nefrología XVIII (Supl. 3):* 29, 1998.
14. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, Gaggiola AW, Hunsicker G, Striker A: The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 330: 877-884, 1994.
15. Collaborative Study of the adult nephrotic syndrome: A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 301: 1301, 1979.
16. Jindal KK, West M, Bear R, Goldstein M: Long-term benefits of therapy with cyclophosphamide and prednisone in patients with membranous glomerulonephritis and impaired renal function. *Am J Kidney Dis* 19: 61, 1992.
17. Bruns FJ, Adler S, Fraley DS, Segel DP: Sustained remission of membranous glomerulonephritis after cyclophosphamide and prednisone. *Ann Intern Med* 114: 725, 1991.
18. Donadio JV, Holley KE, Anderson CF, Taylor WF: Controlled trial of cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 6: 431-439, 1974.
19. West ML, Jindal KK, Bear RA, Goldstein MB: A controlled trial of cyclophosphamide in patients with membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 32: 579-584, 1987.

A. VIGIL y cols.

20. Murphy BF, MacDonald I, Fairley KF, Kinaid-Smith PS: Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 37: 229-234, 1992.
21. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E y cols.: Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Eng J Med* 310: 946-950, 1984.
22. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B: Methylprednisolone plus chlorambucil as compared with methylprednisolone alone for the treatment of idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 327: 599-603, 1992.
23. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JF: Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 5, 8: 1553-1558, 1995.