

1

ADMINISTRACION DE TELMISARTAN A RATAS PREÑADAS Y RATAS NEONATALES. EFECTOS SOBRE EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO RENAL. J.M.Rojo Manaute, J.M.Rojo-Ortega. Hospital Central de Asturias (INS). Oviedo y universidad de Oviedo. Asturias. Estudios previos sobre los efectos de ARA II. Losartan en ratas preñadas y neonatales son relativamente confusos. El propósito de este trabajo fué el investigar si, la administración de otro ARA II, el Telmisartan (T), a ratas gestantes así como a sus crías podría afectar el crecimiento somático y renal de las crías.

Métodos. Las ratas gestantes utilizadas eran de la cepa Wistar. A una rata se le administró Telmisartan (40mg/Kg/día) desde el día gestacional 12 al 20 (DG12-20) (Termino 21 días). A otra rata gestante sirvió como control. La rata que recibió el Telmisartan parió 10 crías y la rata control 13 crías. En el día postnatal (DPN-1) se sacrificaron 7 crías de la madre control y 5 de la madre con T. A las crías restantes de la madre que recibió T se les administró Telmisartan (40 mg/Kg/día) desde el DPN-2 al DPN-14. Y las crías de la madre control sirvieron de control. Las crías fueron pesadas a intervalos regulares y sacrificadas el DPN-14. Los riñones fueron pesados y procesados para estudios histológicos, inmunohistoquímicos, α -actina de músculo liso (SMA) y morfométricos.

Resultados. El peso corporal y renal de las crías (10) de las madres que recibieron Telmisartan era significativamente inferior al de las crías de la madre control (n=13). En el DPN-1, la histología mostró un aumento del mesenquimal cortico-medular, un retraso en la maduración glomerular y un aumento de α -SMA a nivel intersticial, sobre todo de la papila renal. No observamos atrofia papilar ni dilatación pielocalicial. En el DPN-14 las crías tratadas con T presentaban una drástica disminución del peso corporal y renal. Morfológicamente los datos más relevantes fueron a) atrofia de la papila renal. b) hiperplasia de la media de arterias y arteriolas corticales y retraso en la maduración glomerular y ligero aumento del diámetro pielocalicial.

Conclusiones. Estos resultados indican que la administración de Telmisartan a ratas gestantes y neonatales produce una inhibición del crecimiento somático y renal de las crías, así como alteraciones estructurales renales.

3

EL BLOQUEO CD44-MCP1 REDUCE LA EXTENSION DE LA FIBROSIS INTERSTICIAL EN LA GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL CRONICA EXPERIMENTAL SIN MODIFICAR LAS CIFRAS TENSIONALES NI LA EXCRECION URINARIA DE PROTEINAS. Segarra A, Arbós MA, Quiles M, Argelaguer X, Buscá B, Alvarez E, Vila J, Schwartz S, Piera LL. Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología. CIBBIM. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Objetivo: Analizar el efecto del bloqueo combinado CD44- MCP1 sobre la extensión de la fibrosis intersticial en un modelo experimental de glomerulonefritis proliferativa.

Métodos: Ocho semanas tras haber inducido una glomerulonefritis mesangial proliferativa mediante antic antiThy1, 60 ratas Wistar macho de 250 g fueron aleatoriamente asignadas a uno de 6 grupos experimentales. El grupo I no recibió tratamiento y sirvió como grupo control. Los grupos II a VI recibieron tratamiento con antic bloqueantes anti MCP1 a dosis constante y CD 44 en cuatro diferentes dosis desde la semana 10 a la semana 14. Los animales fueron sacrificados la semana 14 y se evaluó la gravedad de la insuficiencia renal, la extensión de las lesiones de fibrosis intersticial y la expresión semicuantitativa de colágeno IV y TGF beta mediante RT PCR.

Resultados: A las ocho semanas, todos los animales presentaban insuficiencia renal, incremento en la TAS y aumento en la excreción urinaria de proteínas. Durante el seguimiento, todos los animales desarrollaron insuficiencia renal progresiva. A las 14 semanas, todos los animales presentaban una insuficiencia renal avanzada con cifras de creatinina comprendidas entre 1.9 y 2.5 mg/dL y excreción urinaria de proteínas superior a 500 mg/día. La cifra de creatinina sérica, la extensión de la superficie de fibrosis intersticial y la expresión renal de colágeno IV y TGF beta fueron significativamente inferiores en los dos grupos de animales que recibieron altas dosis de anti CD44. La TAS fue similar en todos los grupos experimentales.

Conclusiones: El bloqueo combinado a dosis constante de antic MCP1 y altas dosis de anti CD44, reduce la fibrosis intersticial y preserva la función renal sin modificar la excreción urinaria de proteínas ni las cifras de TAS. Estos resultados sugieren la existencia de vías de progresión de la fibrosis intersticial no relacionadas con factores hemodinámicos ni con excreción aumentada de proteínas que pueden ser moduladas mediante intervención farmacológica.

2

GENETICA MOLECULAR DE LAS ENFERMEDADES RENALES DE CADENAS ALFA 3, 4 Y 5 DEL COLAGENO 4. S. Davila, M. García Vidal, M. A. García-González, C. Quinteiro, F. Barros, X.M. Lens. Nefrología y Med. Molecular FINGO. H. Clínico Univ. Santiago.

El Síndrome de Alport y la Enfermedad de la Membrana Basal Fina son debidas a alteraciones de las cadenas alfa 3, 4 y 5 del colágeno tipo 4 que cursan con diversa patología de las membranas basales glomerulares. Constituyen un desorden heterogéneo con diferentes formas: ligado al cromosoma X (85%), autosómico recesivo (10%) y autosómico dominante. Las modificaciones en COL4A5 provocan Alport. Las alteraciones en COL4A3 y A4 pueden producir Alport o Membrana Basal Fina.

Se incluyeron 10 familias diagnosticadas como Alport y 5 como Membrana Basal Fina para estudio de ligamiento. Seis de ellas resultaron ligadas al cromosoma X, COL4A5, región Xq-22 marcadores 2B6 y 2B20 con los siguientes haplotipos: 156/124 x 2; 150/122 x 2; 150/124 y 154/124. Dos resultaron no ligadas, tratándose por tanto de enfermedad de COL4A3 o A4 y las restantes poco informativas.

Una de las familias presenta un Síndrome de Epstein: afectación renal y megatrombocitopenia. En la literatura pre-molecular este síndrome está descrito como de herencia autosómica dominante, sin embargo este es el primer caso en el que se demuestra un ligamiento a COL4A5 en el cromosoma X.

Se describe la heterogeneidad genética, desde el punto de vista de análisis de ligamiento, en las enfermedades renales secundarias a alteraciones en las cadenas alfa 3, 4 y 5 del colágeno 4. Se establece la correlación fenotipo-genotipo en las consideradas entidades clínico-patológicas individuales: Síndrome de Alport, Síndrome de Epstein y Hematuria Familiar Benigna.

4

EL TRATAMIENTO PROLONGADO CON MICOFENOLATO MOFETIL REDUCE LA FIBROSIS INTERSTICIAL, PRESERVA LA FUNCION RENAL Y REDUCE LA EXPRESION RENAL DE PREPROENDOTELINA, ANGIOTENSINOGENO, TGF beta Y COLAGENO IV EN LA GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA MESANGIAL CRONICA EXPERIMENTAL. Segarra A, Arbós MA, Quiles M, Argelaguer X, Buscá B, Alvarez E, Vila J, Schwartz S, Piera LL. Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología. CIBBIM. Hospital Vall d'Hebrón. Barcelona.

Objetivo: Analizar el efecto del tratamiento prolongado con micofenolato mofetil sobre la fibrosis intersticial y la expresión renal de mediadores profibrogénicos y colágeno IV en un modelo experimental de glomerulonefritis proliferativa mesangial crónica.

Métodos: Cuatro semanas después de haber inducido una glomerulonefritis mesangial crónica mediante la administración de dos dosis de antic anti Thy 1, 20 ratas Wistar macho fueron aleatoriamente asignadas a uno de dos grupos experimentales. Grupo 1: recibió tratamiento con placebo y se consideró como grupo control. Grupo 2: recibió tratamiento con micofenolato mofetil a dosis de 20 mg/Kg/día desde la semana 4 a la semana 12. Los animales fueron sacrificados la semana 12 y se evaluó la gravedad de la insuficiencia renal, la extensión de las lesiones de fibrosis intersticial, la expresión semicuantitativa de colágeno IV y TGF beta preproendotelina y angiotensinógeno mediante RT PCR.

Resultados: Durante el seguimiento, todos los animales desarrollaron insuficiencia renal progresiva y proteinuria. A las 4 semanas, la TAS, la cifra de creatinina y la excreción urinaria de proteínas fue similar en ambos grupos experimentales. A las 12 semanas, todos los animales presentaban una insuficiencia renal avanzada. La TAS y la excreción urinaria de proteínas fueron similares en ambos grupos experimentales. La cifra de creatinina sérica, la extensión de la superficie de fibrosis intersticial y la expresión renal de colágeno IV TGF beta, angiotensinógeno y preproendotelina fueron significativamente inferiores en los animales que recibieron tratamiento con micofenolato mofetil.

Conclusiones: El tratamiento prolongado con micofenolato mofetil, reduce el ritmo de progresión de las lesiones intersticiales y preserva la función renal en un modelo de glomerulonefritis mesangial proliferativa crónica. El efecto renoprotector, se asocia a una reducción en la expresión renal de los precursores de endotelina I y angiotensina II así como de TGF beta que no puede justificarse por razones hemodinámicas o por una mayor reducción de la proteinuria.

- Aceptado Póster
- Aceptado Presentación Oral

5

EL BLOQUEO DE LA ACCIÓN DE LA ANGIOTENSINA II, REDUCE LA EXPRESIÓN RENAL DE PREPROENDOTELINA Y DE RECEPTORES A DE LA ENDOTELINA EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE GLOMERULONEFRITIS PROLIFERATIVA.

Segarra A, Arbós MA, Quiles M, Argelaguer X, Buscà B, Alvarez E, Vila J, Schwartz S, Piera LL.

Unidad de Investigación. Servicio de Nefrología. CIBBIM. Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona.

Objetivo: Analizar el efecto del bloqueo de la acción de la angiotensina II sobre la expresión renal de preproendotelina y receptores A de la endotelina en un modelo experimental de glomerulonefritis proliferativa.

Metodo: Los experimentos fueron realizados utilizando 25 ratas Wistar de 250 grs. Cuatro semanas después de inducir una glomerulonefritis por anticuerpos anti Thy 1, los animales fueron aleatoriamente asignados a uno de 5 grupos que recibieron tratamiento de la semana 4 a la semana 8. El grupo 0 fue tratado con placebo. El grupo I recibió tratamiento con enalapril 15 mg/Kg/día ip, el grupo II fue tratado con losartán 15 mg/Kg/día, el grupo III recibió tratamiento con atenolol 1.5 mg/Kg/día y el grupo IV recibió tratamiento con amlodipino 1 mg/Kg/día. Se determinó la TAS, la creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina y la excreción urinaria de proteínas cada semana. A las ocho semanas, se procedió al sacrificio de los animales y a la extracción de los riñones en los que se determinó la expresión de pre-proendotelina, receptores A de endotelina, TGF beta y colágeno IV por RT PCR semicuantitativa.

Resultados: A las cuatro semanas, todos los animales presentaban insuficiencia renal y proteinuria. La creatinina sérica, la proteinuria y la TAS fueron similares en los 5 grupos experimentales. A la octava semana, los animales de los grupos I y II, presentaban una creatinina sérica y una excreción urinaria de proteínas significativamente inferior en relación a los demás grupos sin existir diferencias significativas entre ambos. Los grupos I y II presentaban asimismo una expresión renal de preproendotelina y de receptores A de endotelina significativamente inferiores así como una menor expresión de col IV y TGF beta. Los animales tratados con atenolol y amlodipino, pese a presentar cifras de TAS similares a las de los grupos I y II, presentaban un nivel de expresión renal de preproendotelina y de receptores A de endotelina similares a las del grupo tratado con placebo. La TAS fue similar en todos los grupos experimentales.

Conclusión: Nuestros resultados sugieren que durante la fase aguda de la glomerulonefritis mesangial proliferativa experimental, el aumento en la expresión renal de preproendotelina puede ser parcialmente dependiente de angiotensina II y proporcionan una base racional para entender el efecto renoprotector sinérgico observado al asociar antagonistas de receptor A de endotelina I con antagonistas de angiotensina II.

7

EFFECTO INMUNOMODULADOR TH₁/TH₂ DE MICOFENOLATO MOFETIL Y RAPAMICINA EN LA NEFROPATÍA LÚPICA EXPERIMENTAL (NZB/WF₁).

Ramos A, Piñera C, Buella L, de Cos MA, Setién MA, de Francisco ALM, Merino R, Arias M. Servicios de Nefrología, Patología, Farmacología HUM Valdecilla, Santander, España.

INTRODUCCION: Las hembras de la estirpe murina NZB/WF₁ desarrollan un síndrome lupus like con aparición de autoAc y glomerulonefritis letal. El desbalance TH₁/TH₂ a favor de los linfocitos TH₁ modulando la síntesis de Igs hacia las de elevado poder nefritogénico (IgG2a e IgG3) parece tener un papel central en su patogénesis. Nuevos inmunosupresores como el MMF y la Rapamicina parecen centrar sus efectos en inhibir la síntesis de nucleótidos, las señales de transducción o la progresión en el ciclo celular de los linfocitos.

OBJETIVO: Analizar los efectos clínico-patológicos de MMF y Rapamicina en la enfermedad lupus like de las hembras NZB/WF₁, evaluando de forma indirecta su posible efecto inmuno-modulador en el balance TH₁/TH₂.

MÉTODOS: Se emplearon ratones hembras, que recibieron tratamiento a partir de las 16 semanas de vida. A) Terapéuticas (administración diaria, via ip): 1) MMF (30mg/Kg), 2) rapamicina (1mg/Kg), 3) dexametasona (1mg/Kg), 4) dosis equivalentes del solvente empleado en administración de MMF y rapamicina, 5) animales no tratados. (Cada grupo con 25 animales). B) Evaluación de la enfermedad: 1) Niveles séricos de Igs y Ac anti-DNA analizados mediante ELISA. 2) Proteinuria. 3) Mortalidad. 4) Valoración semicuantitativa por microscopia óptica (hematxilina-cosina) e inmunofluorescencia de cortes de tejido renal. 5) Control de niveles plasmáticos de fármacos por técnica EMIT. **RESULTADOS:** (D.O. = densidad óptica, Prot = Proteinuria)

Parámetro	ssDNA	dsDNA	IgG2a	IgG3	Prot	M.O.	Vivos
Unidades	D.O.	D.O.	mg/ml	mg/ml	mg/ml	LG	%
Rapamicina	515±414	509±348	3.6±1.5	0.3±0.2	-/+	0	95
MMF	1290±409	1008±417	9.2±7.2	1.4±0.4	+ /++	+ /++	65
Dexametasona	703±522	482±356	3.2±1.3	0.4±0.3	-	0	47
Solvente	1753±204	1528±242	22.4±9.1	1.6±0.2	++	+++	11
No tratados	1718±258	1447±264	20.8±12	1.4±0.6	++	++++	20

La lesión glomerular (LG) se caracteriza por aumento de matriz mesangial y de su densidad celular. Presencia de infiltrados de apariencia inmunoblástica de localización perivascular y en pelvis renal. Los niveles plasmáticos de MMF estuvieron entre 8 y 24 µg/ml y de rapamicina por encima de 30 ng/ml.

CONCLUSION: El tratamiento de las hembras NZB/WF₁ con MMF, o rapamicina parece modular la respuesta inmune hacia una reducción TH₁, lo cual se manifiesta serológicamente por descenso en niveles de IgG2a, clínicamente por mayor supervivencia e histológicamente por ausencia o aminoración de las lesiones renales.

6

MODULACION DE LAS SUBPOBLACIONES DE LINFOCITOS T CD4⁺ TH1 Y TH2 POR LA INTEGRINA VLA-4 EN UN MODELO DE NEFRITIS AUTOINMUNE. E.Escudero, A.Martín, E.Nieto, E.Navarro y F.Mampaso.

Departamento de Anatomía Patológica. Laboratorio de Inmunopatología. Hospital Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid

La administración de HgCl₂ a la cepa susceptible de ratas Brown Norway (BN) produce una activación policlonal de linfocitos B, con aumento de los niveles séricos de IgE, síntesis de anticuerpos (Acs) anti-membrana basal glomerular (MBG) con depósitos lineales de IgG₁ en glomérulos, nefritis y severa proteinuria. Los estudios recientes basados en los perfiles de las citoquinas IL-4 e INF-γ, han mostrado que el clón de linfocitos TCD4⁺ Th2 auto-reactivos es determinante en el desarrollo de la nefritis inducida por mercurio en ratas BN. En un estudio previo, hemos demostrado que la administración del Ac HP2/1 anti-VLA-4 a ratas tratadas con HgCl₂ prevenía el desarrollo de la enfermedad (J Am Soc Nephrol 19:1881-1891,1998). Este hecho nos ha llevado a investigar el posible papel de la integrina VLA-4 en el balance Th1/Th2 de los linfocitos TCD4⁺ y en la liberación de las citoquinas INF-γ e IL-4, en el desarrollo de este modelo. Para ello, en diferentes días de la enfermedad, se obtuvieron linfocitos de sangre periférica de ratas tratadas con HgCl₂ (n=9), o con HgCl₂ más el Ac HP2/1 (n=9). Puesto que el Ac OX22 es capaz de caracterizar funcionalmente las subpoblaciones Th1/Th2 en la rata (OX22^{high} como células Th1 y OX22^{low} como células Th2) los linfocitos fueron marcados doblemente con los Ac anti-CD4 y OX22, para su análisis por citometría de flujo. También, se midieron los niveles séricos de las citoquinas INF-γ e IL-4 mediante ELISA a todas las ratas de los dos grupos. Hemos encontrado que los animales tratados solo con HgCl₂ mostraron un característico perfil de tinción CD4⁺OX22 (7±2.6 % OX22^{high}; 51±4.5 % OX22^{low}) con aumento de los niveles séricos de IL-4 apareciendo el día 9 (694±13 vs 124±7.2 pg/ml) y haciéndose máximos los días 13-15 de la enfermedad (843±15.7 pg/ml), sin que los valores séricos de INF-γ sufrieran modificaciones (6.6±1.2 pg/ml). Sin embargo, tras la administración del Ac HP2/1 a ratas tratadas con HgCl₂ observamos un cambio en el balance Th1/Th2, como evidencia el aumento del porcentaje de las células Th1 durante los días 13-15 (73±5.7 OX22^{high}; 23± 2.4 OX22^{low}). Además, los niveles séricos de INF-γ aumentaron el día 9 (79±22 vs 7.3±0.9 pg/ml) y se mantuvieron durante el curso de la enfermedad. Por el contrario, los niveles séricos de IL-4 no se modificaron y se mantuvieron en niveles basales.

Con estos resultados, podemos concluir que la presencia, durante las fases tempranas de la enfermedad, de linfocitos TCD4⁺OX22^{high} (Th1) y los niveles séricos altos de INF-γ inhiben la autoinmunidad en las ratas tratadas con HgCl₂ que además han recibido el Ac HP2/1, lo que indicaría un posible papel de la integrina VLA-4 en el mantenimiento del balance Th1/Th2 de este modelo.

8

EFFECTO DE LOS INHIBIDORES DEL ENZIMA DE CONVERSION Y DE INDOMETACINA SOBRE LA PROTEINURIA EN PACIENTES CON DIFERENTES TIPOS DE NEFROPATIA.

A.VILA, A.PI FERRER, R.VILALTA, E.LARA, A. MADRID L.CALLÍS S.NEFROLOGIA PEDIATRICA.H.INFANTIL VALL D'HEBRON.BARCELONA

INTRODUCCION: Los inhibidores del enzima de conversión y las drogas antiinflamatorias no esteroideas han mostrado su eficacia para descender la proteinuria en las enfermedades renales. Si los diferentes mecanismos de acción causan este efecto, estas substancias cuando se utilizan combinadas podrían ejercer un efecto antiproteinúrico acumulativo. Los efectos de una terapia combinada con enalapril e indometacina han sido estudiados en 15 pacientes con proteinuria.

MATERIAL Y METODOS: 15 pacientes (rango edad 3-20 años, media 11) con proteinuria persistente en un rango de 36 a 165 mg/m²/hora, (media 55.4), tras un periodo evolutivo de 14-32 meses (media 16 meses), y con filtrado glomerular normal recibieron una terapia combinada de enalapril (0.2-0.5 mg./kg/día) e indometacina (0.5-3.2 mg/kg/día) con el intento de normalizar esta anomalía y mejorar el pronóstico. Desde un punto de vista etiológico la enfermedad causal era nefropatía IgA en 9 pacientes, síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR) en 5 y proteinuria-hematuria 1 que no tenía un patrón histológico-biológico definido.

RESULTADOS: Sobre un control efectuado tras un periodo de 60-70 días de tratamiento, la proteinuria media experimentó un descenso desde 31.3 a 1.2 mg/m²/hora en los 9 casos de nefropatía IgA, en 5 de los cuales se hizo negativa. En los 5 caso de SNCR la proteinuria media descendió desde 238 a 38 mg/m²/hora, haciéndose negativa en un caso. En el caso aislado de proteinuria-hematuria, descendió de 167 a 11 mg/m²/hora. No se observó una modificación significativa de la TA durante el tratamiento. Tampoco se apreció hiperkalemia en ningún caso. No se observaron modificaciones significativas en el FG excepto en uno de los 5 casos de SNCR en el que se observó una marcada elevación de los niveles creatinina de 0.3 a 1.6 mg/100ml, que fue observada entre los días 15 y 20 del tratamiento, lo que supuso su interrupción.

CONCLUSION: La combinación de enalapril e indometacina tiene un efecto antiproteinúrico acumulativo. Ambas drogas pueden inducir un descenso en la proteinuria secundaria a un descenso de la presión capilar intraglomerular, generada por dos diferentes mecanismos: vasoconstricción preglomerular inducida por indometacina y vasodilatación post glomerular producida por enalapril. La combinación de estas drogas puede ser útil en el tratamiento de la proteinuria persistente en la nefropatía IgA y en el SNCR. La incidencia de efectos secundarios fue mínima, con una reducción del FG que fue observada en solamente un paciente. Queda por constatar si esta pauta terapéutica es viable y mantiene su eficacia a largo plazo.

9

EVOLUCION A MUJ LARGO PLAZO (EDAD ADULTA) DEL SINDROME NEFROTICO IDIOPATICO CORTICOSENSIBLE CON DEBUT EN LA INFANCIA.

A. Peña, C. G. Meseguer, L. Espinosa, M.Melgosa, A.Alonso y M.Navarro. Hospital Infantil La Paz. Madrid.

Objetivo: Analizar la evolución clínica durante la edad adulta del SNI córticosensible con inicio en la infancia, la aparición de los posibles efectos secundarios derivados de su tratamiento y su correlación con su historia clínica inicial.

Material y métodos: De un total de 391 niños diagnosticados de SNI entre VI-65 y XII-98, se seleccionaron 193 historias de aquellos cuya edad al 31/12/98 fuera superior a 18 años (132 ♂ y 61 ♀) y de estos se escogieron 169 (87%) que se habían comportado como córticosensibles y se analizaron la edad de diagnóstico, sexo, nº de recaídas, tratamiento inmunosupresor, diagnóstico histológico y edad a la última recaída. Mediante encuesta telefónica, se consiguió en 101 casos (73 ♂ y 28 ♀) conocer la evolución posterior de la enfermedad (presencia o no de recaídas y su respuesta al tratamiento, la presencia de secuelas osteoarticulares, defectos visuales, talla final y fertilidad en los casos valorables).

Resultados: 5 casos habían fallecido (2 en la edad infantil por complicación infecciosa durante una recaída y 3 posteriormente sin relación con la enfermedad). La edad media era de 27±5 años (entre 18.3 y 38.1), habían sido dados de alta con una media de 14.2±4.5 años y la edad de inicio de la enfermedad fue de 4.3±2.5 años con edad a la última recaída de 9±4.9 años. El 80 % habían tenido recaídas en la infancia, con una media de 6.7±6.2 con tendencia a menor nº de recaídas en los de mayor edad pero con diferencia no significativa. 9 habían recaído en la edad adulta (el mayor con 25 años) sin características especiales respecto a los que seguan en remisión. Biopsia renal tenían 42 y en el 80% de ellos se diagnosticó de Mínimos Cambios. Tratamiento inmunosupresor con Ciclofosfamida habían recibido 50 (25%) sin relación con ninguna variable salvo con el nº de recaídas (8.8±6.5 versus 3.4±4.7) y la edad a la última recaída (11.7±5.1 vs 7.8±4.3); no se ha podido demostrar que el citado tratamiento haya sido causa de esterilidad (no diferencia entre tener o no descendencia). Salvo el predominio de varones (2:1) no se han encontrado diferencia entre los sexos. Ninguno refirió patología alguna achacable a la medicación recibida y la talla final alcanzada fue -0.18±1.17 SD.

Conclusiones:

- 1.-El SIN infantil córticosensible se caracteriza por su larga evolución clínica y no hay parámetros para predecir la curación definitiva.
- 2.-El pronóstico en cuanto a la función renal es excelente.
- 3.-Las complicaciones derivadas del tratamiento han sido mínimas.
- 4.-Un 9% siguen cayendo en la edad adulta.

10

¿NECROSIS O NECROAPOPTOSIS TUBULAR AGUDA?: REGULACION DEL RECAMBIO ENERGETICO CELULAR. A. Tejedor¹, JA Lázaro¹, A. Torres¹, M. Castillo¹, P. Martín Vasallo², L. Boscá³, C. Caramelo⁴.

1. Hospital "Gregorio Marañón". Madrid. 2. U. La Laguna. Tenerife. 3. F. Farmacia. UC Madrid. 4. Fund. Jiménez Díaz. Madrid.

El sustrato histológico más habitual del fracaso renal agudo es la "necrosis tubular aguda". Dicho cuadro viene caracterizado por la presencia de descamación celular hacia la luz, núcleos picnóticos y figuras de mitosis. La apoptosis, mecanismo activo de muerte celular ordenada, está siendo implicada en el mecanismo tóxico de agentes biológicos, farmacológicos o fisicoquímicos clásicamente responsables "necrosis tubular aguda". El objetivo de este trabajo es presentar evidencias experimentales de que el recambio energético celular determina el destino de la célula agredida, de que dicho recambio es regulado durante la agresión, y que el resultado final es habitualmente una combinación de ambos procesos.

Los experimentos presentados se han realizado sobre cerdos miniatura Maryland tratados in vivo, sobre túbulos proximales aislados, cultivos primarios, mitocondrias aisladas y membranas basolaterales de células proximales. La función mitocondrial se caracterizó mediante QO2, síntesis de ATP, volumen y determinación del potencial de membrana. La localización, síntesis y glicosilación de la bomba de Na se determinó mediante Ac monoclonales anti α , β 1 y β 2, microscopia confocal y "western blot". El recambio de ATP se completó estudiando las concentraciones intracelulares de nucleótidos y las velocidades de aparición y desaparición de sustratos y productos confluientes en el "pool" del piruvato. La presencia de apoptosis y necrosis se estudió por citometría de flujo, microscopia confocal y electrónica de transmisión y de barrido.

La inducción de apoptosis por CyA y FK506 se inicia con un aumento en el volumen mitocondrial a los 20 minutos de la adición del fármaco, seguido de depolarización mitocondrial en la hora siguiente, y activación de caspasa 3 en las tres horas que siguen. Los niveles intracelulares de ATP se mantienen invariables durante el proceso. El recambio de ATP deja de depender de glutamina. A las 48 horas, una proporción de mitocondrias aparece edematosa y desestructurada y se hace evidente la apoptosis (necrosis) con desprendimiento del epitelio celular. La lesión de la mitocondria es central y precoz en la señalización de la muerte por apoptosis. Pero la concentración celular de ATP no puede caer, ya que de hacerlo, la célula muere por necrosis. Debe existir por tanto una masa crítica de mitocondrias afectadas, más allá de la cual la muerte por apoptosis sería imposible. La enorme demanda energética de las células proximales impuesta por la bomba de Na⁺, haría que el hipotético límite fuese especialmente delicado. Sin embargo, se produce un secuestro de Na⁺, K⁺-ATPasa en un "pool" de vesículas submembrana, que dejan funcionalmente inactiva a una proporción variable de bombas de sodio, asegurando una demanda energética menor, imprescindible para evitar la necrosis.

CONCLUSION: El término necroapoptosis tubular aguda probablemente refleja mejor el fenómeno morfofuncional que subyace al fracaso renal agudo inducido por la mayoría de nefrotóxicos conocidos. La regulación de la demanda de ATP (bomba de Na⁺) podría jugar un papel determinante al permitir la señalización de apoptosis dependiente de mitocondria, sin causar depleción de ATP.

11

DESARROLLO Y VERIFICACION DE UN PROGRAMA DE CITOMETRIA "IN VITRO" PARA LA DETECCION AUTOMATICA DE MUERTE CELULAR EN CULTIVOS DE CELULAS EPITELIALES: "Count 4U". C. Ramiro¹, A. Tejedor², A. Torres², N. Malpica¹, M. Castilla², A. Santos¹, I. Barroso², M. Desco³.

1. Escuela Técnica Superior Telecomunicaciones. U. Politécnica Madrid. 2. Servicio Nefrología, 3 Medicina Experimental. H. "Gregorio Marañón". Madrid.

El análisis citométrico ha dejado de ser una herramienta especializada del patólogo para ser una técnica cada vez más útil en investigación clínica. Sin embargo, los sistemas actualmente disponibles para citometría suelen requerir resuspensión de las células, su fijación, permeabilización y tinción. Cuando la citometría de flujo no es factible, los sistemas de cuantificación celular exigen grandes inversiones y tienen una flexibilidad limitada, lo que hace ineficiente su adquisición para resolver aspectos puntuales de un proyecto de investigación.

El objetivo del trabajo descrito en este abstract ha sido el desarrollo de una herramienta barata, flexible, fiable y de fácil manejo para la cuantificación y discriminación celular en cultivos de células epiteliales in vivo, aplicable a cualquier microscopio con contraste de fase, de cara a su distribución como "shareware" entre la comunidad científica interesada.

Métodos: El desarrollo del programa se ha llevado a cabo en lenguaje IDL (Interactive Data Language) sobre un Pentium PC con s.o. Windows NT. Se ha utilizado un método de segmentación supervisado basado en análisis de texturas. A fin de poder clasificar de modo automático las imágenes de contraste de fase sin tinción en: células vivas, muertas o "fondo de plato". Para la extracción de las características específicas de cada región se calculó la matriz de co-ocurrencia y los parámetros derivados, seleccionando los más significativos mediante un análisis discriminante. La combinación de los 12 parámetros de textura seleccionados permite crear 3 funciones discriminantes, que identifican cada una de las 3 clases establecidas "a priori". Con estas funciones implementadas, el programa realiza un análisis de la imagen (tif) mediante una ventana que se desplaza a lo largo de la misma. Se ha incluido una estimación del número de células en base a la determinación e la superficie celular media. Por última, "Count 4U" introduce la posibilidad de corregir manualmente por el usuario la clasificación automática del programa.

Resultados: Se han comparado los resultados de la cuantificación y clasificación hechos por el programa con los de un observador independiente, sobre las mismas imágenes. El coeficiente de correlación intraclass fue de 0.946, y el de Pearson de 0.95 (p<0.0005), sugestivos de una concordancia y asociación muy buenas. El sesgo medio detectado ha sido del 7% a favor del programa (IC95%: -0.6%; 15%), y el ANOVA factorial de los resultados permite discriminar los cambios en la superficie celular, porcentaje de confluencia y número y porcentaje de células vivas y muertas en intervalos de 48 horas de un cultivo celular primario de células proximales.

Conclusión: El programa "Count 4U" es una herramienta fiable, útil y flexible para realizar aplicaciones sencillas de citometría in vivo sobre imágenes de microscopia de contraste de fase. De considerarse de interés, estará disponible en forma "shareware" en la hoja web de la SEN.

12

DISPROTEINEMIAS Y ENFERMEDAD RENAL. Estudio de 17 casos

Sacristán F, Fernández-Rivera, Cao M, Martul, EV Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña. España

INTRODUCCION: Las disproteinemias (DP) se caracterizan por la existencia de un clon de células plasmáticas o de linfocitos B que producen una inmunoglobulina monoclonal (paraproteína). Múltiples enfermedades renales se asocian con el depósito de esa paraproteína en el riñón.

MATERIAL Y METODOS: Revisamos 1000 biopsias de riñones no trasplantados, realizadas en nuestro hospital entre 1974 y 1999. Seleccionamos los casos de aquellos pacientes con una paraproteína detectada en suero. Todos ellos también tenían biopsia de médula ósea. Se estudiaron edad, sexo, función renal, motivo de biopsia, frecuencia y pronóstico vital. Dividimos los pacientes en dos grupos (con tumor hematológico y sin tumor hematológico) y los comparamos.

RESULTADOS: Estudiamos 17 casos (0.17%), 8 mujeres y 9 hombres, edad media de 59.8 años. 6 casos correspondían a gammapatias monoclonales no asociadas a tumor hematológico y 11 casos ya habían desarrollado un mieloma múltiple.

*Las DP supusieron la causa del 4% de todas las nefropatías secundarias, después del lupus, vasculitis, amiloidosis 2º, microangiopatía trombótica y diabetes.

*Las causas de la biopsia renal fueron IRRP (44%), Sde. nefrótico (37%) e IR avanzada (18%)

*De acuerdo al diagnóstico, los pacientes se dividieron en los siguientes grupos:

- Nefritis intersticial: 1, sin relación con depósito de paraproteína; -Nefropatía por cilindros: 7; -Enfermedad por depósito de inmunoglobulinas monoclonales (EDIM): 4; -Amiloidosis: 4 y -Glomerulopatía fibrilar: 1

*Al agrupar a los enfermos según su enfermedad hematológica

M.O. NORMAL (6 pacientes)							
Enfermedad renal					Cp	Prot/24	Spvvcia/5 años
AMILOIDOSIS					1,8	10,8	80%
EDIM	IgG	Lambda	IgM/lambda	FIBRILAR			
2	1	1	1	1			
MIELOMA MULTIPLE (11 pacientes)							
Nefrop. Cilindros	AMILOIDOSIS	EDIM	Nefritis				
Pura	Con EDIM	Kappa	Kappa intersticial	6,6	5,5	25%	
5	2	2	1	1			

CONCLUSIONES

-La enfermedad renal en el paciente con paraproteína suele ser debida a depósito tisular de la proteína monoclonal, ya sea en forma amiloidótica o no amiloidótica.

-Si la causa de la paraproteína es un tumor (mieloma), la enfermedad renal más frecuente es la nefropatía por cilindros y el pronóstico es mucho peor.

13

PRESENCIA DE ANCA ANTI-MPO DE ISOTIPO IgA EN LA POLIANGEITIS MICROSCÓPICA Y AUSENCIA EN LA NEFROPATÍA IgA Y EN EL SÍNDROME DE SCHÖNLEIN-HENOCH. -

J. MARTÍNEZ ARA, D. PASCUAL SALCEDO (*), S. RAMIRO (*), C. RIÑÓN, M.C. SANCHEZ, O. COSTERO, C. DIAZ y C. HEVIA. Servicios de Nefrología e Inmunología (*). Hospital Universitario La Paz, Madrid.

INTRODUCCIÓN. - Existen datos discordantes en la literatura sobre la presencia y el posible papel patogénico de los Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA) anti-Mieloperoxidasa (MPO) de isotipo IgA (IgA-ANCA) en la Nefropatía por depósito mesangial de IgA (NIGa) y el Síndrome de Schönlein-Henoch (SSH). Por el contrario, existe escasa información sobre la presencia de este isotipo en las Vasculitis necrotizantes asociadas a ANCA.

OBJETIVO. - Estudiar la presencia de IgA-ANCA en pacientes con NIGa, SSH, y Poliangeitis microscópica (PAm) asociada a ANCA anti-MPO.

MATERIAL Y MÉTODOS. - Se estudiaron 12 pacientes (10 varones, 4 mujeres; edad media: 46,9 años) con NIGa, 4 (2 varones, 2 mujeres; edad media: 39,5 años) con SSH, y 33 pacientes con PAm, sistémica (12 casos) o limitada a riñón (21 casos), asociadas a ANCA anti-MPO (12 varones, 21 mujeres; edad media: 67,2±11 años). 5 pacientes habían presentado hemorragia pulmonar.

La determinación de IgA-ANCA se realizó mediante ELISA recubriendo la placa con MPO humana purificada (Calbiochem, La Jolla, CA, USA), a 1µg/ml. Los sueros se diluyeron 1:20 y los antisueros anti-IgG y anti-IgA marcados con fosfatasa alcalina (Jackson, West Grove, PA, USA) a 1:4000, diluidos en tampón Tris-CLH, pH=6,8. En cada placa se incluyeron controles de isotipo, así como controles negativos y positivos para anti-MPO calibrados.

RESULTADOS.

1.- En ninguno de los pacientes con NIGa y SSH se comprobó la presencia de IgA-ANCA. Se observaron, no obstante, IgG-ANCA anti-MPO en un paciente con NIGa, en ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad.

2.- Dentro del grupo con Vasculitis necrotizante, los IgA-ANCA estuvieron presentes en el 66,7% de los pacientes. En 9 de ellos se hicieron determinaciones seriadas, observando generalmente una disminución o desaparición de forma paralela a la de los niveles de IgG-ANCA tras el tratamiento. Su presencia o ausencia no se correlacionó ni con las manifestaciones clínicas de la enfermedad (limitada al riñón o sistémicas o con afectación pulmonar) ni con aspectos pronósticos o evolutivos.

CONCLUSIONES. - Los IgA-ANCA están ausentes, y por tanto no parecen ser marcadores de la enfermedad en pacientes con NIGa y con SSH. Están presentes, por el contrario, en 2/3 de pacientes con PAm sistémicas y limitadas al riñón asociadas a ANCA, y cursan paralelos a los niveles de IgG anti-MPO, no encontrando relación aparente su presencia con determinadas manifestaciones clínicas o rasgos evolutivos.

14

EVOLUCIÓN Y RECIDIVA DE LAS VASCULITIS NECROTIZANTES SISTÉMICAS EN PACIENTES CON TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO Y TRASPLANTE RENAL

C. Hevia*, J. Martínez Ara, G. del Peso, MA. Bajo, D. Pascual**, MA. Bajo, J.L. Miguel. Unidad Nefrológica El Pilar*, S. Nefrología e Inmunología del Hospital Universitario La Paz, Madrid

La vasculitis asociada a ANCA es un diagnóstico que, en los últimos años, parece ir en aumento como causa de insuficiencia renal crónica. Sin embargo, su evolución y frecuencia de recidivas en pacientes con tratamiento renal sustitutivo está muy poco documentada.

En los últimos 12 años han comenzado diálisis en nuestro servicio 21 enfermos diagnosticados de vasculitis (12 varones y 9 mujeres con edad media al diagnóstico: 62,2±11,49 años): 2 (9,5%) fueron diagnosticados de granulomatosis de Wegener (GW), 8 (38,1%) de Poliangeitis microscópica (PAm) con afectación exclusivamente renal y 11 (52,4%) de PAm con afectación sistémica. El 85,7% de ellos tenía diagnóstico histológico renal. En el 42,9% de los casos, la insuficiencia renal fue diagnosticada en un estadio avanzado, motivo por el que precisaron inicio de diálisis de forma inmediata o durante el primer mes de seguimiento. En el resto, la media de tiempo transcurrido desde el diagnóstico fue 21,48±26,39 meses.

Los pacientes con GW presentaron ANCA anti-PR3 positivo; los restantes, ANCA anti-MPO, con un valor medio al diagnóstico: 128±56,52. Varios pacientes eran portadores simultáneos de anticuerpos indicativos de otras enfermedades inmunológicas (Ac anti-membrana basal, antifosfolípido primario, etc.) En cuanto al tratamiento, el 81% recibió corticoides mas ciclofosfamida, y 3 pacientes solo corticoides; un enfermo no fue tratado (afectación exclusiva renal muy evolucionada).

En 17 casos (81%) se inició tratamiento renal sustitutivo con hemodiálisis (HD) siendo uno de ellos transferido posteriormente a diálisis peritoneal (DP) por presentar problemas de acceso vascular. Los 4 restantes fueron tratados con DP. Cinco pacientes recibieron un trasplante después de un tiempo medio en diálisis de 29,7±14,7 meses. Un enfermo recuperó función renal, suspendiendo la HD a los 9 meses de su inicio, con un tiempo de seguimiento desde entonces de 9 meses (permaneciendo en todo este periodo asintomático). Hubo 4 fallecimientos (uno de ellos trasplantado, manteniendo hasta el final la función del injerto), todos ellos por motivos ajenos a su enfermedad de base.

Durante el tiempo en el que estuvieron en diálisis (tiempo medio: 47,8±39,45 meses) 3 pacientes presentaron 9 recidivas (7 en el mismo paciente), siendo 2 de estos enfermos los diagnosticados de GW. La clínica fue hemorragia pulmonar en 8 casos (7 en el mismo enfermo), neurológica en uno y afectación del tracto respiratorio superior el otro. Ninguno de los pacientes trasplantados presentó recidiva (tiempo medio de seguimiento: 29,8±15,3 meses)

Nuestra experiencia muestra una baja incidencia de recidivas de vasculitis tipo PAm en pacientes con tratamiento renal sustitutivo (pese a presentar alguno de ellos, en alguna ocasión, elevación del título de ANCA, sin manifestaciones clínicas), siendo su comportamiento similar al de otros enfermos en diálisis. El hecho de tener solo dos pacientes diagnosticados de GW no nos permite sacar conclusiones definitivas en estos enfermos.

La evolución tras el trasplante renal fue muy buena, no habiendo presentado manifestación alguna de su enfermedad.

15

Evolución y Pronóstico de la Poliangeitis Microscópica. Una mala experiencia
A. Vigil, A. Oñet, E. Giménez, I. Rodríguez, P. Gallar, O. Ortega, A. Carreño
Hospital Severo Ochoa. Leganés. Madrid

La llamada glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune, conocida clásicamente como glomerulonefritis idiopática rápidamente progresiva, se considera actualmente una forma de afectación renal de la Poliangeitis Microscópica (PM) y es frecuente en los pacientes de edad avanzada.

Referimos nuestra experiencia con 7 pacientes diagnosticados mediante biopsia renal de glomerulonefritis necrotizante pauci-inmune. La edad media fue de 74,75±9,78 años (60-87) seguidos durante 27,13±12,37 meses (12-42). Los diagnósticos fueron PM p-Anca (+) en 4 pacientes, PM p-Anca (-) en 3 pacientes. Cinco pacientes debutaron con insuficiencia renal rápidamente progresiva y dos con insuficiencia renal avanzada (CrS 3,4 y 3,8 mg/dl). En todos se utilizó para el tratamiento choques iniciales de 6-Metil-Prednisolona (500-1000 mg) seguidos de Prednisona oral 1 mg/Kg /día durante 3-4 semanas y reducción posterior según respuesta y tolerancia, y ciclofosfamida ajustada a su función renal, edad y cifra de leucocitos. En tres pacientes no se utilizó Ciclofosfamida por la avanzada edad y la patología asociada. La dosis acumulativa de Esteroides, Ciclofosfamida nº de complicaciones infecciosas y Evolución se reflejan en la siguiente Tabla:

Paciente	Edad	Ester. (mg/kg)	Ciclof. (mg/kg)	CrS inic. (mg/dl)	CrS final (mg/dl)	Infec.	Exitus
Nº1	87	80	0	3,4	4,9	4	No
Nº2	60	136	71,35	6,6	3,27	2	No
Nº3	64	123,8	19,35	6,6	2,05	0	No
Nº4	78	185,5	72,5	7,1	1,8	7	Si
Nº5	86	190	0	3,8	7,2	2	Si
Nº6	80	57,56	0	4,8	6,7	2	Si
Nº7	71	109,3	66,6	2,8	1,6	6	No

No hubo relación entre el nº de complicaciones infecciosas y la dosis acumulativa de Esteroides y/o Ciclofosfamida.

CONCLUSION :A pesar de los recientes protocolos con Esteroides e Inmunosupresores utilizados en estos enfermos su pronóstico sigue siendo malo tanto en lo que se refiere a su función renal como a su vida. El hecho de que se trate de una patología que se da preferentemente en ancianos ensombrece el pronóstico y aumenta el nº y la gravedad de las complicaciones infecciosas.

16

EFICACIA DE LA CICLOSPORINA EN EL SÍNDROME NEFRÓTICO CORTICORESISTENTE DEL NIÑO.

I. Zamora, J. Simón, E. Roman, J. Fuentes
Servicio Nefrología - Hospital Infantil La Fe. - VALENCIA

El ensayo de alternativas terapéuticas en el síndrome nefrótico corticorresistente (SNCR), se justifica durante la infancia, tanto por su frecuente evolución a la insuficiencia renal, como por el efecto deletéreo del síndrome nefrótico sobre el crecimiento. Siempre considerando el binomio beneficio-perjuicio de los fármacos utilizados. Analizamos la respuesta a la ciclosporina (CsA) en 22 niños con SNCR, evaluando la influencia de factores personales, histológicos y terapéuticos en la respuesta al tratamiento.

Material y Métodos: Entre los 77 niños con síndrome nefrótico idiopático (SNI) tratados con CsA, seleccionamos los 22 cuya indicación fue la corticorresistencia, definida según los criterios del ISKDC, y que no respondieron al tratamiento con 2 mg/Kg de ciclofosfamida (8 semanas) y subsiguiente corticoterapia (4 semanas). La evolución previa del SNI en actividad oscilaba entre 4 meses y 10 años y su histología inicial era de LM (9), ESF (10) y PMD (3).

El tratamiento con CsA fue de 6 meses, en monoterapia (13 niños) o asociada a prednisona alterna (9 niños). La dosis inicial de 100 mg/m²/día se ajustó para niveles plasmáticos de 75-150 ng/ml. Dosis media 149 ± 28 mg/m²/día.

Resultados: Presentaron remisión bajo CsA 9 pacientes (CsA-S), 4 remisión parcial (CsA-P) y 9 permanecieron en actividad (CsA-R). Se consideró remisión parcial ante un incremento significativo de la albúmina y reducción de la proteinuria sin disminución significativa del aclaramiento de creatinina.

	Edad SNI años	Histología inicial	Años post-CsA	Estado actual
CsA-S	x=2,5 (1,3-4,4)	LM (3), ESF (5), PMD (1)	x=7,3 (2,4-11,8)	Remisión 6 Corticorresistente 3
CsA-P	x=6,2 (2,6-12,3)	LM (2), ESF (1), PMD (1)	x=6,9 (2,3-11,5)	Remisión Parcial 4
CsA-R	x=5,9 (1,9-9,7)	LM (4), ESF (4), PMD (1)	x=8,4 (1,6-11,9)	IRT 9

(* hasta IRT

Conclusiones: 1) La CsA rescata el 41% de los niños con SNCR (consiguiendo remisión parcial en otro 18%). 2) La respuesta es independiente del sustrato histológico inicial. 3) Existe mayor respuesta en niños de menor edad. 4) La asociación de prednisona no tiene ventajas sobre la monoterapia. 5) Todos los CsA-R han evolucionado a la IRT.

17

SINDROME NEFROTICO POR LESIONES MINIMAS DEL ADULTO. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR Y EVOLUCION A LARGO PLAZO.

B. Espejo, M. Ortiz, E. González, A. Torres, A. Latorre, E. Morales, E. Hernández, M. Praga. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

En contraste con las lesiones mínimas del niño, existe poca información acerca de las características clínicas, influencia del tratamiento inmunosupresor y evolución de esta entidad en el adulto. Revisamos nuestra experiencia con todos los adultos diagnosticados mediante biopsia renal de lesiones mínimas, en el período 1975-1999: Se recogieron 44 casos, 20 mujeres 24 varones, edad 38±17 años. Todos ellos presentaron síndrome nefrótico (SN) completo, con proteinuria en el primer brote de 11.2±5.7 g/día. 22 pacientes (50%) presentaban microhematuria. 7 pacientes (16%) remitieron espontáneamente sin tratamiento; sólo 2 de ellos mostraron recaídas posteriores del SN. Los restantes 37 pacientes fueron tratados con esteroides (E) v.o. (1-1.5 mg/Kg/día, con pauta descendente durante 111±51 días). 29(78%) mostraron remisión completa tras 16±7 días de tratamiento con E (Corticosenesibles). De ellos, 15 (51%) mostraron al menos 1 recaída del SN; se administró un ciclo de 8 semanas de clorambucil o ciclofosfamida v.o. junto a E en la 1ª o 2ª recaída. Se observó una correlación positiva entre la duración del tratamiento con E y la ausencia de recaídas o un mayor intervalo libre de las mismas. En los recaedores, la administración de un ciclo de clorambucil/ciclofosfamida +E fue seguida de un número de recaídas significativamente inferior al de los casos tratados sólo con E. 5 casos (13%) mostraron corticoresistencia; en todos ellos se consiguió la remisión posterior tras ciclos de clorambucil o ciclofosfamida. Finalmente, 3 casos (8%) mostraron corticodependencia; tras ciclos muy prolongados de ciclosporina a bajas dosis, se obtuvo remisión completa. Las principales complicaciones del SN, todas ellas reversibles, fueron fracaso renal agudo en 3 pacientes, procesos infecciosos en 9 y trombosis vasculares en 4. La tolerancia al tratamiento inmunosupresor fue buena. Al final del seguimiento, todos los casos presentaban función renal normal (CrS 0.9±0.2 mg/dl) y proteinuria negativa. En conclusión, el pronóstico a largo plazo del SN por lesiones mínimas en el adulto es excelente. Una duración de E más prolongada que en el niño (3-4 meses), el uso de ciclos cortos de clorambucil o ciclofosfamida en los corticoresistentes y en la 1ª recaída de los corticosenesibles y la ciclosporina en los corticodependientes son en nuestra experiencia las mejores alternativas terapéuticas.

18

ASOCIACION ENTRE EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) Y ENFERMEDAD RENAL.

I. Pérez, S. G. De Vinuesa, J. Luño, R. Pérez-García, F. Gómez, A. Rodríguez y F. Valderrábano. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. Madrid.

Estudiamos la asociación entre infección por VHC y enfermedad renal en 98 pacientes (64 hombres y 34 mujeres) de edad media 56±16 años. En todos los casos se demostraron Ac frente al VHC (ELISA 2-3) y desde 1995, ARN viral por PCR. El 98% de los pacientes tenían hepatopatía clínica y/o ecográfica, aunque el 37% presentaba ASAT y ALAT normales en el momento del diagnóstico. En 26 casos, se realizó biopsia hepática, que demostró: cirrosis en 11, hepatitis crónica activa en 11, persistente en 3 e hígado normal en 1. En el momento de la primera consulta la media de creatinina sérica era de 1.9±1.2 mg/dl y la proteinuria de 2.5±3.3 g/24 horas. El 56% eran hipertensos. Presentaban crioglobulinemia asociada el 22% de los pacientes. El diagnóstico clínico de la enfermedad renal fue: Glomerulonefritis (GN) en 26 (con confirmación histológica en 13), Nefropatía Diabética en 9, Enfermedad Vascular Renal en 7, Nefrolitiasis en 4, Nefropatía Intersticial en 4, HTA Maligna en 2. Heredofamiliar en 2, Vasculitis en 1 y no filiada en 44 casos. En 15 pacientes se realizó biopsia renal que demostró: GN Membranoproliferativa (GNMP) tipo 1 en 10 (9/10 con crioglobulinemia asociada), HTA Maligna en 2, otras GN en 3 y Vasculitis en 1. Treinta y uno (31%) de los pacientes tenían además Diabetes Mellitus (DM), la mayor parte eran DM tipo 2, mientras que sólo eran diabéticos el 19% de los pacientes estudiados durante el mismo periodo en nuestra policlínica (p<0.01). En su evolución 20 pacientes requirieron diálisis (8 de los cuales recibieron un trasplante renal), fallecieron 7: cinco por hepatopatía terminal, uno por sepsis y otro por accidente vascular cerebral. Trece pacientes recibieron un trasplante hepático y en todos ellos recibió la infección por VHC. Los pacientes que necesitaron diálisis tenían cifras de creatinina sérica más elevadas en el momento de su primera visita (2.9±2 vs 1.9±1.2 mg/dl, p<0.05) y los que fallecieron presentaban enfermedad hepática más severa. Once pacientes, todos con crioglobulinemia secundaria, recibieron tratamiento con Interferón alfa (IFA), asociado a esteroides y/o ciclofosfamida (CF), 7 con confirmación histológica de GNMP, de ellos fallecieron dos, tres requirieron diálisis y seis continúan estables. De nuestros datos concluimos que la infección por el VHC se puede asociar a patología renal de cualquier etiología, aunque predomina la GNMP sobre todo si existe crioglobulinemia secundaria. La DM es un factor de riesgo para la infección por VHC. En los enfermos infectados por VHC, el diagnóstico de GN parece claramente infraestimado, lo que hace necesario un criterio más amplio en la indicación de biopsia renal ya que en al menos la mitad de los pacientes, con GN asociada al VHC, el tratamiento con IFA, asociado a esteroides y/o CF consigue frenar la progresión de la insuficiencia renal. El pronóstico de vida viene determinado por la severidad de la afectación hepática.

19

TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR DE LAS GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSAS IDIOPATICAS CON DETERIORO PROGRESIVO DE FUNCION RENAL.

A. Torres, B. Domínguez-Gil, A. Carreño, J. Segura, E. González, M. Ortiz, B. Espejo, E. Hernández, J.L. Rodicio, M. Praga. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

El tratamiento de la GN membranosa idiopática (GNMI) continúa siendo un tema debatido; mientras algunos autores recomiendan el tratamiento inmunosupresor en todos los pacientes con síndrome nefrótico (SN), otros preconizan una actitud conservadora. Hemos analizado la evolución de 39 pacientes con GNMI que desarrollaron insuficiencia renal (CrS>1.5 mg/dl y CrCl<50 ml/min) progresiva. 20 casos (Grupo I) no recibieron ningún tipo de inmunosupresores y fueron tratados solamente con medidas conservadoras. Los restantes 19 pacientes (Grupo II) fueron tratados con prednisona oral durante 6 meses (1 mg/Kg/día durante el 1º mes) más clorambucil oral (0.15 mg/Kg/día) durante 4 meses. No hubo diferencias entre ambos grupos en la edad (GI 53±16; GII 55±20 años), sexo, función renal (CrS en GI 2±0.8; GII 2.3±0.9 mg/dl) o características histológicas, mientras que la proteinuria era mayor en el GII (GI 8.6±3.4; GII 11.2±3.3 g/24 h, p<0.05). El intervalo entre el diagnóstico y el inicio del deterioro de función renal fue similar: GI 10.8±11.8 meses, GII 14±18.6 meses. El tiempo de seguimiento fue de 46±37 meses en el GI y 51±36 meses en el GII (pNS). Mediante análisis de Kaplan-Meier, la supervivencia renal sin necesidad de diálisis fue de 75% a los 2 años de evolución, 55% a los 4, 34% a los 6 y 20% a los 8 años en el GI (tratamiento conservador). Por el contrario, estos % fueron 100%, 90%, 90% y 90% respectivamente en el GII (tratamiento inmunosupresor) (p<0.001). Al final del seguimiento, 13 pacientes del GI (65%) estaban en diálisis crónica, 5 (25%) habían fallecido en situación de IRC y 2 (10%) presentaban IRC avanzada. En el GII, al final del seguimiento 11 pacientes (58%) presentaban función renal normal (CrS<1.5 mg/dl), de los cuales 5 estaban en remisión completa, 2 en remisión parcial y 5 mantenían proteinuria nefrótica. De los restantes enfermos de este grupo, 4 (21%) presentaban IRC, 2 (10%) estaban en diálisis y 2 (10%) habían fallecido, uno con IRC y el otro con función renal normal. Las principales complicaciones del tratamiento inmunosupresor fueron neumonía por pneumocystis carinii (2 casos), herpes zoster (4), psicosis esteroidea (1) y necrosis avascular ósea (1). En conclusión, el tratamiento inmunosupresor con esteroides más clorambucil ejerce una evidente influencia favorable en la GNMI con deterioro progresivo de la función renal.

20

TRATAMIENTO CON INTERFERON-ALFA DE LA GLOMERULONEFRITIS ASOCIADA A CRIOGLOBULINEMIA MIXTA SECUNDARIA A INFECCION POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.

I. Pérez Flores, J. Luño, S. G. de Vinuesa, E. Niembro, F. Gómez, D. Carretero y F. Valderrábano. HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN. MADRID

Se estudia la evolución de la función renal en 7 pacientes adultos (6 hombres y 1 mujer), con glomerulonefritis (GN) asociada a crioglobulinemia mixta secundaria a infección por el virus de la hepatitis C (VHC), que han recibido tratamiento con Interferón alfa 2b (IFA). En todos ellos se monitorizó el ARN viral mediante PCR. Seis pacientes presentaban hepatopatía crónica, con hipertensión portal en 2 casos. En 3 pacientes se realizó biopsia hepática: cirrosis septal en un caso, hepatitis crónica persistente en otro e hígado histológicamente normal en el otro. Todos los pacientes referían lesiones purpúricas en miembros inferiores, poliartalgias y febrícula en los 6-12 meses precedentes al diagnóstico. Igualmente en todos, se evidenció la existencia de crioglobulinemia, con paraproteinemia IgM tipo kappa en 6 casos e IgM tipo lambda en el otro e hipocomplementemia marcada, con activación de la vía clásica del complemento y niveles de C4 inferiores a 10 mg/dl. En el momento del diagnóstico presentaban insuficiencia renal moderada, con creatinina sérica media de 1.5±0.48 mg/dl y aclaramiento de creatinina de 64±26ml/min, proteinuria severa (9.02±6.07 g/día) con síndrome nefrótico e hipertensión arterial en todos los casos. El estudio histológico demostró la presencia de GNMP tipo 1 con depósitos subendoteliales de IgM y C3. En un paciente, existían lesiones sobreañadidas de HTA Maligna. El tratamiento consistió en IFA, 3 millones de unidades, 3 veces por semana, durante 18 meses, asociado en cinco casos a prednisona (dosis inicial 1mg/kg/día) más ciclofosfamida oral en 2 pacientes y plasmaféresis en otros 2. Un paciente falleció a los 6 meses de iniciado el tratamiento por accidente cerebrovascular, manteniendo función renal estable. Otro paciente, en el que la función renal había mejorado, falleció tras recibir trasplante hepático, por recidiva de la infección por HVC en el injerto, a los 60 meses del diagnóstico inicial. Dos pacientes iniciaron tratamiento con hemodiálisis periódicas a los 36 y 54 meses, respectivamente. En los tres restantes, tras 27-36 meses de seguimiento, la función renal permanece estable, presentando dos de ellos remisión clínica y desaparición de la proteinuria, asociándose con un descenso de la carga viral. En nuestra experiencia, el tratamiento a largo plazo con IFA asociado a esteroides y ciclofosfamida en la GN secundaria a crioglobulinemia por infección por el VHC puede conseguir una estabilización de la función renal e incluso la remisión clínica en cerca de la mitad de los pacientes.

CRIOGLOBULINEMIA MIXTA TIPO II (CGII) Y AFECTACION RENAL. ASOCIACION CON LA INFECCION POR EL VIRUS C DE LA HEPATITIS (VHC)

J. Almirall, MJ. Amengual, T.López, X Andreu, J Luelmo, J Oristrell, M Sala, M García.
Corporació Parc Taulí, Sabadell.

Es conocida la asociación de la infección por el VHC y la CGII. Se ha descrito que la infección por VHC sería el responsable de la práctica totalidad de las CGII (antes denominada esencial). Revisamos nuestra experiencia en este sentido.

Objetivo: estudio de las características clínicas y biológicas de los pacientes con CGII, en especial a la asociación con la infección por el VHC, afectación renal y composición de la CG.

Materiales y Métodos: estudio descriptivo de los pacientes (p) en los que se detectó la presencia de CGII durante el periodo 1-93 a 6-98. Se definió afectación renal por CGII ante la existencia de creatinina >1,5 mg/dl y/o proteinuria >500 mg/24h y/o hematuria (>15 hematias x campo) en ausencia de otras patologías que pudieran justificar estas alteraciones.

Resultados: se detectaron 40 p (16 M, 24 H) con edades comprendidas entre los 38 y 81 años (media 61±14), cuantificación de CGII entre 3 y 109 mg/dl (media 26,7±24).

En 29 p (73%) se constató Ac HVC+ (en 16 casos se confirmó mediante estudio por PCR del RNA del virus), mientras que 10 p (25%) la determinación de Ac HVC fue negativa (casos confirmados por PCR del RNA del virus). Un p no disponía de serología.

En 29 p (73%) se constató algún tipo de afectación renal, cumpliendo criterios de afectación renal por CGII 17 casos (42,5%), presentando la práctica totalidad microhematuria persistente, proteinuria media 4,3 ± 4,5 g/24h; creatinina media 2,8 ± 2,3 mg/ml y HTA en 15 casos (88%). En 8 p se dispuso de histología renal (2 por estudio necropsico), confirmando un patrón de GNMP en 7 casos, un caso con vasculitis extraglomerular asociada y un caso de GN membranosa.

Las principales diferencias entre los p con afectación renal CG y no afectación renal CG fueron: la cuantificación de la CG de 38±31 mg/dl vs 19±14; hipocomplementemia (en especial de C4) en el 87% vs 55%; púrpura recurrente en el 71% vs 35%. No se observaron diferencias en el % de HVC+: 70.5% vs 74%.

De los 17 p con afectación renal por CGII, 12 p (70,5%) eran HVC+, siendo 5 p (29,5%) HVC neg (confirmado mediante el análisis con PCR del RNA del virus).

La composición de la CGII fue IgMk en el 60% (similar entre VHC + y VHC -), siendo el 25% IgGk.

Conclusiones: 1) En nuestra serie, el 73% de los p con CGII tienen infección por el VHC 2) 43% tienen afectación renal por CGII, destacando en estos p unos niveles de CG más elevados, una frecuencia mayor de hipocomplementemia así como púrpura recurrente, 3) casi el 30% de los p con afectación renal CG son negativos para la infección del VHC.

TRATAMIENTO DE LA GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA ASOCIADA AL VIRUS DE LA HEPATITIS C. UN ESTUDIO RETROSPECTIVO Y MULTICENTRICO.

R Gallego, A Torres Lacalle, M Baños, I Castellano, JR Gómez Martino, B Domínguez-Gil, MP Sierra, E Morales, E Hernández, JL Rodicio, M Praga, JMMorales. Hospital de Gijón, Cáceres y 12 de Octubre.

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) se asocia con glomerulonefritis (GN), especialmente la GN membranoproliferativa (GNMP) con o sin crioglobulinemia. Sin embargo, el tratamiento de esta complicación no está bien definido. Retrospectivamente hemos revisado la experiencia de tres hospitales españoles que incluye 10 pacientes (9 V, 1M, edad media 43 años) VHC+ (ELISA2) que presentaron una GNMP tipo I y fueron tratados con diferentes pautas. La presentación clínica más frecuente fue síndrome nefrótico (SN) con insuficiencia renal (IR) (Grupo I) que apareció en siete pacientes: dos con creatinina sérica (Cr) mayor de 3 mg/dl y el resto con Crs menor de 2 mg/dl, presentando 6 de ellos crioglobulinas positivas e hipocomplementemia. Dos pacientes presentaron un SN sin crioglobulinemia (Grupo II) y el restante proteinuria no nefrótica pero con crioglobulinas positivas (Grupo III). Ningún paciente tenía hepatopatía severa. El tratamiento varió en función de la gravedad del cuadro: en el Grupo I, tres pacientes con IR recibieron Esteroides (E) (via oral) y Ciclofosfamida (Cf) (en bolos) inicialmente con respuesta favorable en dos casos (mejoría de la función renal y disminución de la proteinuria), siendo necesario el uso posterior de Interferón (IF) con respuesta en un solo caso. El restante paciente entró en diálisis tras suspender el tratamiento por intolerancia. Dos pacientes recibieron de entrada IF con mala respuesta (intolerancia en un caso y brote de crioglobulinemia necesitando E+Cf el otro). Los dos últimos pacientes de este grupo recibieron tratamiento con IECA, con buena respuesta en un caso. Los dos pacientes del grupo II sin evidencia de crioglobulinemia recibieron E con buena respuesta en un caso y finalmente el paciente del Grupo III con hipocomplementemia, factor reumatoide positivo y crioglobulinas recibió E en bolos y posteriormente IF al rebrotar la enfermedad tras la suspensión de E, evidenciándose una respuesta excelente (proteinuria negativa, HCV RNA- y función renal normal). La evolución más reciente muestra que dos pacientes del grupo I han sido incluidos en diálisis y otro ha fallecido. Del resto únicamente dos pacientes (20%) tienen función renal normal y proteinuria negativa en un tiempo medio de seguimiento de dos años. En resumen, estos datos ejemplo de la dificultad del tratamiento del cuadro clínico, sugieren que en los casos de GNMP crioglobulinémica con IR el tratamiento con E y Cf pudiera ser el punto de partida. Sin embargo, en los casos sin IR el tratamiento con E y/o IF pudiera ser de utilidad. Debido a la gravedad del cuadro es absolutamente necesario realizar estudios prospectivos y multicéntricos con pautas de tratamiento bien definidas.

VASCULITIS RENAL: ESTUDIO CLÍNICO-PATOLÓGICO EN 70 PACIENTES (PTS)

C. Fernández Rivera, M. Cao Vilarino, F. Sacristán Lista*, A. Alonso Hernández, M. Pérez Fontán, C. Tresancos Fernández, T. García Falcón, E. Vázquez Martul*, F. Valdés Cañedo.
Servicios de Nefrología y Anatomía Patológica *. Hospital Juan Canalejo. A Coruña.

Las vasculitis son enfermedades sistémicas que suelen cursar de forma agresiva causando disfunción en los diversos órganos afectos. Su manejo debe ser rápido y enérgico.

El objetivo del estudio es analizar que factores clínicos, patológicos o terapéuticos pueden influir en el diagnóstico de los pts.

Factores analizados: edad, sexo, tiempo de aparición (días), síntomas, bioquímica, serología, histología: glomerulos esclerosados (GE), respetados (GR), semilunas celulares o fibrosas (SC, SF), vasculitis extraglomerular (VAS), necrosis tubular aguda (NTA), infiltrado inflamatorio y fibrosis, índice de cronicidad y actividad (IC, IA), supervivencia renal, supervivencia, tratamiento (tto.), complicaciones (comp.) y causas de muerte. Estadística: estudio univariado y regresión logística.

Estudiamos 70 pts (46 varones), EM 60 años (17-69). A la biopsia renal presentaban creatinina (creat.) 7.7±4 mg/dl, 80±30 hematias/campo y proteinuria 1.8±1.4. Diagnósticos: PAN micro 23(33%), Wegener 21(30%), Churg-Strauss 4(6%), GN necrotizante 22(31%). ANCAS positivos en 39 pts., negativos en 14. Tratamiento (tto): 58 pts se trataron con ciclofosfamida oral o endovenosa, 6 con esteroides y 6 no tratados. Inicialmente necesitaron diálisis 41(58%) de los que 14 recuperaron su función renal. 31 pts (44%) evolucionaron a insuficiencia renal crónica terminal. Respondieron al tto. 40 pts (50%) falleciendo 35, en su mayoría por infecciones (50%). Se registraron 0.7±0.7 complicaciones por pts (generalmente hematológicas) y 0.7±0.8 infecciones por pts.

Factores de riesgo para supervivencia: comp.: ODDS: 4, IC 95%: 1.2-13, ciclofosfamida oral 7.2, IC 1.5-34, neumonía 6, IC 95%: 1.3-28.

La ausencia de NTA y VAS son factores de protección de diálisis inicial. Una creat. elevada, > GE y < % de GR suponen factores de mal pronóstico renal aunque en regresión NS.

Conclusiones: pacientes con vasculitis que presentan una creat. elevada y necesitan diálisis inicial en el momento de la biopsia recuperan la función renal en el 30%, ya que se asocian con la presencia de VAS y NTA. La mortalidad es elevada y en relación con las comp. derivadas del tto. inmunosupresor. Un elevado IC, > GE, < GR condicionarán la respuesta al tto. por lo que debería individualizarse el mismo según cada paciente.

TRATAMIENTO CON MICOFENOLATO MOFETIL EN LA NEFROPATÍA LÚPICA REFRACTARIA.

Gil CM, Rivera F, Crespo A, Egea JJ, Álvarez L, Jiménez del Cerro L, Olivares J. Servicio de Nefrología. Hospital General Universitario de Alicante. Departamento de Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. Elche. Alicante.

INTRODUCCION: El tratamiento de la nefropatía lúpica grave se basa en la asociación de esteroides e inmunosupresores. La ciclofosfamida parenteral (CF iv) administrada en "bolus" es eficaz en la inducción de remisión, pero en casos refractarios o en recidivas graves son necesarias otras alternativas. El micofenolato mofetil (MMF) es un potente inmunosupresor cuyo mecanismo de acción puede ser útil en las alteraciones autoinmunes presentes en el lupus eritematoso sistémico.

OBJETIVOS: Mostrar nuestra experiencia con MMF en la nefropatía lúpica grave refractaria a CF iv.

MATERIAL Y METODOS: Hemos revisado la evolución de 5 pacientes (4 mujeres y 1 varón) con edades comprendidas entre los 20 y los 45 años (media 31 años) con nefropatía lúpica proliferativa difusa. Tres habían presentado remisión de la nefropatía tras 12 dosis de CF iv con nuevo brote posterior, mientras que los 2 restantes fueron refractarios a CF iv. Iniciamos MMF 1.5 gr/ 24h. asociado a esteroides orales. Analizamos la evolución de: leucocitos, creatinina sérica, proteinuria y anticuerpos anti-DNA a lo largo del periodo de seguimiento (rango 6-18 meses).

RESULTADOS: Un paciente se encuentra en el 16º mes de tratamiento, 3 en el 12º mes y 1 en el 7º mes. Al inicio del estudio 1 paciente presentaba insuficiencia renal leve (Cr 1.3 mg/dl) y 1 proteinuria superior a 3.5 gr/24h. En todos la función renal se ha mantenido estable, observando un descenso de la proteinuria a partir del 3º mes de tratamiento. Los anticuerpos anti-DNA han descendido en 3 pacientes y se han elevado en los otros 2 sin traducción clínica. Una paciente tras suspender MMF presentó una recidiva sistémica, pero con biopsia renal sin signos de actividad. La tolerancia al tratamiento ha sido buena sin efectos secundarios relevantes. No observamos leucopenia, síntomas digestivos ni complicaciones infecciosas. En todos los casos la dosis de esteroides se ha mantenido estable e incluso se ha reducido en algún caso.

CONCLUSIONES: En nuestra experiencia el tratamiento con MMF en la nefropatía lúpica refractaria se acompaña de reducción de la proteinuria y estabilización de la función renal sin efectos secundarios iniciales, sin precisar modificación de la dosis de esteroides. No obstante queda por determinar la duración del tratamiento y los efectos a largo plazo sobre la nefropatía.

EFICACIA DE LA CICLOFOSFAMIDA IV. EN LA NEFROPATIA LUPICA

Dres **Blasco A, Calvo E, Sanjuán A, Gutiérrez A, Pastor L, Paúl F, Plaza L***,
G^a-Escribano I, Martínez-Rubio MP y Gutiérrez-Colón J

S^a de Nefrología y An. Patológica. Hospital "Miguel Servet". Zaragoza. España.

INTRODUCCIÓN.- En este trabajo planteamos valorar la morbimortalidad a largo plazo, tasa de progresión hacia la I.R.C. e I.R.C.T., porcentaje de remisiones obtenidas e incidencia y gravedad de efectos secundarios tras tratamiento con pulsos IV de Ciclofosfamida (CF) asociados a esteroides orales (PDN) en pacientes con Nefropatía lúpica (NPL) en sus diversas variantes histológicas, así como correlacionar los hallazgos anatomopatológicos con el curso evolutivo de esta enfermedad.

MATERIAL Y METODOS.- Estudio retrospectivo mediante análisis de documentación clínica de 16 pacientes (15 mujeres y un varón) diagnosticados de NPL tratados con pulsos IV de CF asociados a PDN de mantenimiento desde 1986 a 1998. Los criterios de inclusión fueron: Diagnóstico de L.E.S (A.R.A - 1982), histología renal según clasificación de la O.M.S de 1995 junto con ausencia de contraindicación de tratamiento inmunosupresor. Se administraron pulsos IV de CF (0,75 - 1gr/m²) durante tres meses consecutivos y después bolus trimestral hasta completar dos años de tratamiento junto con PDN oral (1 mg/Kg/día) durante 8 semanas y reducción posterior. Se efectuaron controles hematológicos y de función renal periódicamente para ajuste de dosis y vigilar aparición de efectos secundarios mielosupresores. Se consideraron criterios de remisión la ausencia de actividad en el sedimento urinario, proteinuria menor a 2 gr/día y ausencia de manifestaciones extrarrenales.

RESULTADOS.- Tras un periodo de seguimiento medio de 94,2 meses, 2 pacientes progresaron a I.R.C (CrP > 1,5 mg/dl). Idéntico porcentaje se obtuvo para la tasa de progresión a I.R.C.T. El 81,2 % de pacientes (13 / 16) obtuvieron remisión completa y un 50% de enfermos (3 / 6) con formas histológicas de menor gravedad progresaron a la variante tipo IV. Amenorrea (71,4 %) y leucopenia (31,3%) fueron los efectos secundarios más importantes. Ningún caso de neoplasia, cistitis hemorrágica o infección oportunista.

CONCLUSIONES.- En nuestra experiencia, el tratamiento con CF en pulsos IV se muestra altamente eficaz en la reducción de la morbimortalidad por NPL. Es capaz de preservar adecuadamente la función renal y prevenir la evolución a I.R.C en pacientes afectos de NPL en sus formas más graves. La incidencia de efectos secundarios es notablemente baja a excepción de amenorrea, la cual se correlaciona positivamente con la edad de comienzo de tratamiento. Los índices histopatológicos iniciales de actividad y cronicidad no se correlacionan en nuestro estudio con el curso evolutivo de la enfermedad. La frecuencia óptima y duración del tratamiento con CF no han sido aun establecidos; en todo caso consideramos que su administración debe prolongarse al menos un año tras obtener la remisión clínica.

MICOFENOLATO MOFETIL EN EL TRATAMIENTO DE LA NEFROPATIA POR CAMBIOS MINIMOS DEL ADULTO.

R. Poveda, L. Carreras, I. Sabaté*, JM Grinyo i J. Alsina. Servicios de Nefrología i Bioquímica*. CSU de Bellvitge. Barcelona.

El síndrome nefrótico por cambios mínimos (NCM) suele responder al tratamiento con esteroides. No obstante, en casos de contraindicación para su uso o en casos de corticodependencia o frecuentes recidivas se hace necesario disponer de una alternativa terapéutica. Durante años lo ha sido la Ciclosporina pero su nefrototoxicidad puede constituir un problema, especialmente en tratamientos prolongados.

El micofenolato mofetil (MMF) es una droga citostática que actúa sobre los linfocitos T i B, habiéndose descrito su capacidad de modular la síntesis de citoquinas y de anticuerpos. Aunque su aplicación principal es el trasplante de órganos sólidos, existen referencias iniciales de su uso en otros procesos inmunes, entre ellos las glomerulopatías.

Presentamos el resultado del tratamiento con MMF en 5 casos de síndrome nefrótico por NCM con contraindicación para esteroides (1) o cortico/Csa dependencia/frecuentes recidivas (4). La dosis inicial utilizada es de 1 gramo cada doce horas que se reduce en caso de intolerancia digestiva o leucopenia. Inicialmente es aplicado en monoterapia. Si no hay respuesta en 2 meses, se añade Prednisona (PDN) a dosis de 0.5 mg/kg/d. que se reduce posteriormente.

Caso 1: Mujer de 39 a Remisión total con MMF en monoterapia

Caso 2: Hombre de 18 a. No respuesta al MMF en monoterapia i si al añadir PDN.

Caso 3: Mujer de 60 a. No respuesta al MMF en monoterapia i si al añadir PDN.

Casos 4 y 5: Mujeres de 40 i 70 años respectivamente: Mala tolerancia digestiva que se sigue de reducción progresiva de dosis y suspensión del fármaco ante niveles sanguíneos inferiores a 1mg/L.

Medidos los Niveles sanguíneos de MMF en los casos 1, 2 y 3 en situación de predosis, 40, 90, 120 y 150 minutos y expresados en mg/L resultan:

Caso 1: 3.3, 23.4, 10.5, 7 y 4.7.

Caso 2: 3.8, 14.1, 5.4, 5.3 y 5.

Caso 3: 1.6, 4.9, 3.7, 3.6 y 2.3.

Calculada el Área bajo la curva en los tres casos, observamos que es superior en la paciente que responde a MMF en monoterapia que los dos casos que precisan esteroides (30.7, 19.6 i 9.1 mg/L.h, respectivamente).

El Micofenolato mofetil es una alternativa a los esteroides en el tratamiento de la nefropatía a cambios mínimos. Tolerancia digestiva i niveles sanguíneos del medicamento son aspectos a considerar.

ATORVASTATINA EN LA DISLIPEMIA DEL SÍNDROME NEFRÓTICO

M. Moliz*, A. Valera*, M.A. Corrales, P. Valdivielso, P. González.
Unidades de Nefrología* y Lípidos. Hospital Clínico de Málaga.

OBJETIVO: conocer la eficacia y perfil de seguridad de 10 mg diarios de atorvastatina en pacientes con síndrome nefrótico (SN)

MATERIAL Y MÉTODOS: 10 pacientes con SN crónico y dislipemia (LDL > 160 mg/dL o Triglicéridos > 200 mg/dL) fueron analizados durante 6 meses: basal y tres y seis meses de iniciado el tratamiento. En cada visita se midieron variables clínicas, antropométricas (peso, índice de masa corporal, porcentaje de peso graso y magro, agua corporal total -impedanciometría-, niveles de presión arterial) y analíticas (función renal, proteinuria 24 h, transaminasas y CK, lípidos y lipoproteínas separadas por método de rutina de las Lipid Research Clinics, subfracciones de HDL -Gidez- y niveles de fibrinógeno y antitrombina-III).

RESULTADOS

La causa del síndrome nefrótico más frecuente fue la Diabetes mellitus con 5 pacientes; sólo uno recibía ADO y el resto necesitaban insulina. Dos pacientes estaban diagnosticados de nefropatía lúpica (confirmada por biopsia) manteniendo tratamiento crónico con esteroides con dosis estables. Uno de ellos también recibía inmunosupresión con azatioprina 50 mg diarios. Dos pacientes presentaban una glomerulonefritis membranosa y recibían tratamiento de larga data con IECAs con dosis ocasionales de diuréticos de asa. La última paciente estaba diagnosticada de GMN crónica y recibía tratamiento con IECAs. A los 3 y 6 meses de iniciado el tratamiento se observó un descenso marcado de LDL colesterol y triglicéridos (p<0.05) y una tendencia a la elevación de HDL colesterol (NS).

Variable (mg/dl.)	Basal	3 Meses	6 Meses	Sign.
Colesterol	300±52	226±74	210±66	P<0.05
Triglicéridos	321±102	244±81	221±74	P<0.05
LDL col	211±54	142±63	129±48	P<0.05
Urea	70±35	79±44	76±49	NS
Creatinina (mg/dl)	1.45±0.5	1.52±0.59	1.6±0.65	NS
Proteinuria (g/día)	6.2	5.9	4.8	P<0.05

Los niveles de transaminasas y antitrombina-III no variaron con el tratamiento; la tasa de fibrinógeno tendió al descenso (NS). En ningún caso rebasó la CK el límite superior de la normalidad aunque ésta se elevó de forma significativa (p<0.05).

CONCLUSIONES: 10 mg diarios de atorvastatina es una dosis segura y eficaz en reducir los niveles de LDL colesterol y triglicéridos, sin afectar negativamente a los niveles de HDL colesterol o fibrinógeno. En el periodo de tiempo estudiado se observó además una tendencia al descenso de la proteinuria.