



Tratamiento de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal

M. Praga

Servicio de Nefrología. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Un problema común a todas las enfermedades glomerulares y que también afecta a la glomeruloesclerosis segmentaria y focal (GSF) es la escasez de estudios prospectivos controlados que permitan definir con rigor las mejores opciones terapéuticas. Con esta salvedad, revisaremos en este trabajo las posibilidades de tratamiento de esta entidad, cuya incidencia parece estar aumentando en muchos países.

CAUSAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA GSF

Antes de planificar cualquier tipo de tratamiento en un paciente cuya histología renal revela lesiones de GSF, es absolutamente fundamental el diferenciar las formas primarias o idiopáticas de la entidad, de las formas secundarias. La tabla I resume las principales etiologías de la GSF. Las formas primarias son aquellas en las que no existe ningún agente o condición asociada que justifique la aparición de GSF¹. Se supone que la etiopatogenia de las formas primarias deriva de la presencia en la circulación de un factor permeabilizador de la pared capilar glomerular, y diversos datos experimentales y clínicos apuntan en esta dirección. No obstante, no se ha logrado identificar aún este factor. El abordaje terapéutico de las formas primarias, sobre todo de las más agresivas, se basa en gran parte, como veremos, en tratamientos inmunosupresores. Por el contrario, en las formas secundarias los fármacos inmunosupresores no tienen ningún efecto favorable reconocido y sí todos los efectos secundarios inherentes a tales tratamientos. Las causas de GSF secundarias se ha expandido enormemente en los últimos años,

Tabla I. Causas principales de glomeruloesclerosis segmentaria y focal

- A) Primaria o Idiopática
- B) Secundarias

Hiperfiltración

- Por reducción de masa renal (agenesia renal, riñones hipoplásicos, reflujo vesico-ureteral, oligomeganefronia, destrucción o resección masiva de parénquima renal)
- Sin reducción de masa renal (obesidad, diabetes, enfermedades cardíacas congénitas, anemia drepanocítica)

Cicatrización de procesos glomerulares previos (vasculitis, IgA, GN membranosa, preeclampsia)

Formas colapsantes (Nefropatía HIV, otras infecciones virales)

Tóxicos y fármacos (Heroína, litio, pamidronato)

pero un análisis pormenorizado de sus etiologías queda fuera de los límites de esta revisión. No obstante, hay que señalar que las situaciones de hiperfiltración continúan siendo la causa más frecuente de GSF secundaria. Como se señala en la tabla I, la GSF es la manifestación histológica típica de todas aquellas entidades que cursan con una disminución crítica de masa renal y en las que puede aparecer proteinuria, HTA e insuficiencia renal progresiva (agenesia renal unilateral, riñones hipoplásicos, reflujo vesico-ureteral, oligomeganefronia, destrucción o resección masiva de parénquima renal)^{2,3}. Pero existen otras situaciones clínicas asociadas a perfiltración glomerular en las que no hay reducción del número de nefronas, como la diabetes mellitus y la obesidad. Esta última es una causa cada más reconocida de GSF secundaria sin disminución de masa renal.

¿CÓMO DIFERENCIAR UNA GSF PRIMARIA DE LAS FORMAS SECUNDARIAS?

Dado que el enfoque terapéutico es radicalmente distinto, es ésta una pregunta de gran importancia clínica. En primer lugar, hay que tener

Correspondencia: Manuel Praga
Servicio de Nefrología
Hospital 12 de Octubre
Ctra. Andalucía, km 5,400
28041 Madrid
E-mail: mpragat@senefro.org

en cuenta que la diferenciación histológica es en muchos casos imposible, aunque hay detalles que pueden orientar a una forma secundaria, como la presencia de glomerulomegalia asociada a las lesiones de GSF o el que la fusión de los pedicelos podocitarios no sea difusa, hallazgo éste constante en las formas primarias. Por otra parte, en muchos enfermos la evidencia de una reducción crítica de masa renal (agenesia renal unilateral, resección amplia de parénquima renal por cualquier etiología) o de una obesidad mórbida lleva a la identificación de una GSF como secundaria. Pero hay que tener en cuenta que el perfil clínico de las formas secundarias, al menos las secundarias a hiperfiltración, y las formas primarias es muy diferente. Como se resume en la tabla II, las secundarias a hiperfiltración presentan como hecho constante un lento incremento de la proteinuria a lo largo de años, y la cuantía de la proteinuria suele alcanzar valores más bajos que en las primarias. En éstas, la presentación es a menudo explosiva, con desarrollo rápido de un síndrome nefrótico (SN) completo tanto clínica como analíticamente: edema, hipoalbuminemia, hipoproteinemia, e hiperlipidemia. En caso de mala evolución y desarrollo de insuficiencia renal, suele ser muy lenta en las secundarias, mientras que en las primarias puede observarse una evolución a la IR terminal en pocos años. Pero hay otro aspecto que en nuestra opinión tiene un gran valor clínico en el diagnóstico diferencial de las GSF: en las secundarias a hiperfiltración no se desarrolla hipoalbuminemia-hipoproteinemia ni por tanto edema, incluso en presencia de proteinurias masivas^{4,5}. Así, pacientes con GSF secundaria a obesidad o a nefropatía del reflujo pueden alcanzar proteinurias superiores a los 10-15 g/día, sin desarrollar un auténtico SN. La causa de este hecho no está aclarada: en un estudio previo de nuestro grupo⁴, observamos que la excreción urinaria de enzimas tubulares como la NAG y la β_2

microglobulina era significativamente inferior en las proteinurias nefróticas que cursaban sin hipoalbuminemia, sugiriendo un diferente manejo tubular de las proteínas filtradas en el glomérulo, lo que podría explicar la diferente repercusión a nivel sistémico de proteinurias de similar cuantía. El interés clínico de este dato se basa en que los pacientes obesos o con reducciones de masa renal (p.e. uninefrectomizados) pueden desarrollar también SN de cualquier otra etiología (p.e. lesiones mínimas membranosas...). Así, en un paciente con uninefrectomía u obesidad que desarrolla proteinuria de rápida instauración, con edema e hipoalbuminemia, las sospechas deberían enfocarse hacia una membranosa, lesiones mínimas e incluso una GSF primaria, antes que en una secundaria a hiperfiltración.

GSF SECUNDARIA A OBESIDAD

Trabajos recientes muestran un incremento preocupante de esta cantidad, que guardaría lógica relación con la epidemia de sobrepeso que padecen actualmente muchas sociedades⁶. Aunque la proteinuria asociada a obesidad puede presentar otras lesiones histológicas (proliferación mesangial e incluso mínimos cambios), la GSF es la anomalía más específica y frecuente. Las características clínicas son las de la GSF resumidas antes, pero hay que recalcar que el pronóstico a largo plazo dista mucho de ser benigno, como hace años se consideraban las proteinurias asociadas a obesidad. En un trabajo reciente⁷ describimos la evolución a largo plazo de 15 pacientes con obesidad (índice de masa corporal —IMC— > 30 kg/m²) y GSF demostrada por biopsia. Aunque la supervivencia actuarial renal fue superior a la un grupo control de GSF primaria, 7 pacientes (46%) desarrollaron IR progresiva y 5 de ellos entraron en diálisis tras un seguimiento de 82 ± 57 meses. Es de destacar que,

Tabla II. Diagnóstico diferencial de la glomeruloesclerosis segmentaria y focal primaria y secundaria a hiperfiltración

Glomeruloesclerosis por hiperfiltración	Glomeruloesclerosis primaria
<ul style="list-style-type: none"> - Desarrollo lento de proteinuria - Proteinuria de menor cuantía - Progresión lenta - Ausencia de hipoalbuminemia, edema, o síndrome nefrótico bioquímico completo, incluso en presencia de proteinuria masiva - Glomerulomegalia - Fusión pedicelar irregular 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparición rápida - Proteinuria masiva - Evolución rápida - Síndrome nefrótico - Volumen glomerular normal - Fusión pedicelar difusa

si bien todos los pacientes presentaron un descenso inicial de la proteinuria tras la introducción de IECA o antagonistas de receptores de angiotensina (ARB), este efecto fue sólo transitorio en la mayoría, presentando nuevos incrementos de proteinuria en relación con ganancias de peso. Ningún paciente presentó reducciones importantes de peso sostenidas a lo largo de la evolución⁷.

Los mecanismos por los que la obesidad puede inducir una GSF, parecer guardar estrecha relación con la hiperfiltración glomerular: tanto a nivel experimental como clínico, está demostrado que la obesidad induce cambios hemodinámicos renales, muy similares a los del clásico perfil de la hiperfiltración: vasodilatación preferente de la arteriola glomerular aferente, con incremento del flujo plasmático renal, de la fracción de filtración y de la presión hidrostática del capilar glomerular⁸. La cirugía reductora de peso elimina esta hiperfiltración en sujetos obesos sin nefropatía⁹. Respecto al origen de la vasodilatación preglomerular, diversos datos apuntan a una reabsorción tubular de sodio exagerada en la obesidad, lo que condicionaría una menor oferta de sodio a los segmentos distales del túbulo y con ello una activación de los mecanismos de retroalimentación glomerulotubulares. El incremento de la actividad simpática, la hiperleptinemia y la activación del sistema renina-angiotensina, todas ellas características de la obesidad, parecen ser factores determinantes en el incremento de reabsorción de sodio.

OBESIDAD MÁS REDUCCIÓN DE MASA RENAL

Es suficientemente conocido el hecho de que la reducción extrema de masa renal (agnesia renal unilateral, nefropatía de reflujo, etc.) presenta un alto riesgo de desarrollar proteinuria, HTA e IR progresiva. Sin embargo, no pocos pacientes con estas condiciones mantienen una situación de completa normalidad renal durante seguimientos muy prolongados¹⁰. Trabajos de nuestro grupo han demostrado que la presencia de obesidad puede ser el factor fundamental que descompensa estas patologías: así, en grupo de pacientes con nefrectomías unilaterales por diversos motivos, la minoría de casos que desarrolló proteinuria e IR presentaban IMC significativamente mayores que los casos que mantenían proteinuria negativa, y la mayoría eran obesos¹¹. Igualmente, en una cohorte de pacientes con grave reducción de masa renal (agnesia unilateral, pérdidas > 75% de la masa renal funcional) encontramos que el sobrepeso fue el factor

clínico que de manera más determinante se asoció con el desarrollo de proteinuria e IR¹². Desde el punto de vista teórico, es fácil intuir que la hiperfiltración asociada a la obesidad puede descompensar situaciones de hiperfiltración causadas por una reducción importante en el número de nefronas.

TRATAMIENTO DE LAS GSF SECUNDARIAS

Dada la multiplicidad de etiologías de la GSF secundaria, el tratamiento debe orientarse en función de la causa: por ejemplo, tratamiento antirretroviral en la GSF asociada a VIH, retirada del fármaco en las GSF por litio o pamidronato... Sin embargo, dado el predominio de las alteraciones hemodinámicas en este tipo de glomerulopatía, el tratamiento con fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina, es decir los IECA o ARB, es básico y aplicable a todos los casos salvo contraindicaciones evidentes. Los IECA o ARB contrarrestan las alteraciones hemodinámicas y profibróticas de todas las situaciones de hiperfiltración y son el tratamiento de elección^{13,14}. En los modelos experimentales de hiperfiltración la evidencia de su efecto renoprotector ha sido constante. A nivel clínico, los datos son sorprendentemente escasos en estas patologías en particular, pero existen también estudios sobre su capacidad antiproteinúrica. La cuantía de la reducción de proteinuria, además de un control óptimo de la TA, es un marcador excelente cuando se inicia un tratamiento con IECA o ARB. Si la respuesta antiproteinúrica es pobre, se debería ir subiendo la dosis del fármaco elegido. Además, estudios recientes han mostrado que la combinación de un IECA y un ARB posee un efecto renoprotector y antiproteinúrico significativamente superior al de cada fármaco por separado¹⁵. Dada la importancia progresiva de la obesidad como causa de GSF secundaria o como agravante de otras condiciones de hiperfiltración, la prevención y el tratamiento de sobrepeso está cobrando cada vez más importancia en estas patologías. Un estudio reciente de nuestro grupo demostró que reducciones modestas del sobrepeso mediante dieta hipocalórica inducen reducciones significativas de la proteinuria, en nefropatías crónicas proteinúricas, diabéticas y no diabéticas, acompañadas de obesidad¹⁶. No obstante, las dietas hipocalóricas estrictas durante períodos prolongados son seguidas por pocos pacientes y los fármacos disponibles en el tratamiento de la obesidad no han sido testados adecuadamente en pacientes renales.

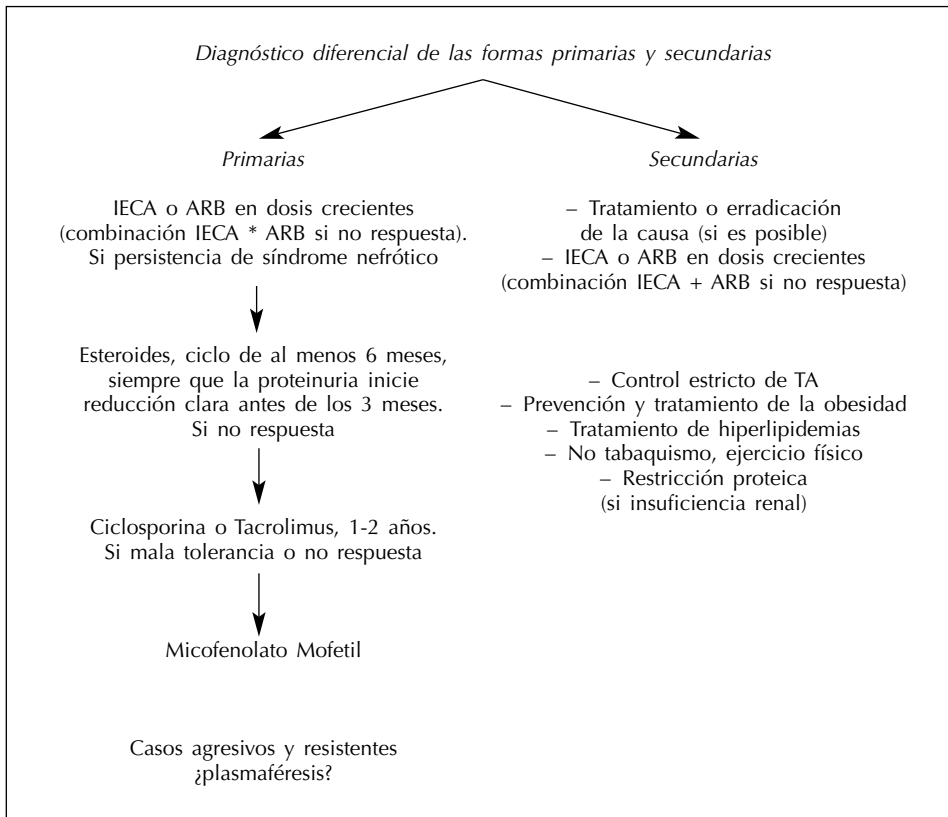


Fig. 1.—Esquema terapéutico de la Glomeruloesclerosis segmentaria y focal.

Además de los aspectos comentados (control de TA < 130/80 mmHg, IECA/ARB incluso en pacientes sin hipertensión, evitar sobrepeso), las restantes medidas que en mayor o menor grado han demostrado un efecto beneficioso en las patologías glomerulares crónicas (abandono del tabaco, tratamiento de las dislipemias con estatinas, reducción del contenido proteico de la dieta en casos de IR) deben ser aplicadas también a las GSF secundarias¹⁷.

TRATAMIENTO DE LA GSF PRIMARIA

IECA/ARB

Aunque el enfoque terapéutico de las formas idiopáticas ha recaído tradicionalmente en los esteroides y otros fármacos inmunosupresores, hay que recalcar que no pocos casos de GSF primaria presentan una reducción de proteinuria notable con los fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina (IECA y ARB). Su efecto anti-

proteinúrico general en los GSF primarias es claramente inferior al que se obtiene en las formas secundarias o en otras patologías glomerulares, como la nefropatía IgA¹⁸. No obstante, la respuesta es muy variable, y en algunos casos (sobre todo cuando la proteinuria no es masiva) se obtienen remisiones parciales y mantenimiento en proteinurias no nefróticas, situaciones en las que parece razonable evitar el uso de esteroides u otros inmunosupresores por el alto riesgo de complicaciones que conllevan¹⁹. En un estudio multicéntrico español de reciente publicación, se demostró un efecto antiproteinúrico de un ARB (losartan) significativamente superior al de un calcioantagonista en patologías proteinúricas no diabéticas. Entre los pacientes incluidos, había 9 con GSF y la reducción de la proteinuria en los tratados con losartan fue del 46% respecto a valor basal²⁰. Parece por tanto razonable ensayar un tratamiento con IECA o ARB en dosis progresivamente crecientes y la combinación IECA + ARB en caso de no respuesta, en cualquier paciente con GSF primaria, antes de abordar otras alternativas más agresivas.

Esteroides

Los esteroides, administrados en dosis de 0,5-2 mg/kg/día han sido un tratamiento clásico de las GSF primarias y de los SN corticorresistentes no bipsiados del niño, cuyo sustrato histológico más frecuente es una GSF. No obstante, con las pautas de tratamiento descritas en los años 70 y 80 del pasado siglo, en las que la duración del tratamiento solía ser de 8 semanas, la tasa de respuesta completa o parcial era muy baja, del orden de 20-30%. Análisis retrospectivos han mostrado que cuando la duración del tratamiento es de 6 meses o más, la tasa de respuesta completa sube a 50-60%^{19,21,22}. Por tanto, hoy se recomienda una duración del ciclo de al menos 6 meses. No obstante, hay que precisar que estas conclusiones están basadas en trabajos no controlados, retrospectivos y que su validez debe ser tomada con cautela. Por otra parte, el inicio de la remisión, en los casos en que aparece, es en general a los 2-4 meses de iniciado el ciclo de esteroides¹⁹. Esto significa que aquellos pacientes en los que la proteinuria persiste sin cambios tras más de 3 meses de esteroides tienen unas posibilidades de respuesta menores, lo que debe ser tenido en cuenta dados los numerosos efectos secundarios que presenta el uso prolongado de esteroides.

Existen una serie de datos que predicen una pobre respuesta a esteroides y que por tanto deben ser tenidos en cuenta a la hora de planificar el tratamiento de una GSF²³. Por supuesto, la presencia de insuficiencia renal limita mucho la posibilidad de respuesta, al igual que un daño tubulointerstitial crónico avanzado en la biopsia renal. Los casos con proteinuria masiva (> 10 g/día) responden peor; por el contrario alguna variante histológica de GSF, como las formas «tip» (que presentan las zonas de glomeruloesclerosis en el área del ovillo glomerular cercano al polo tubular) parecen tener una sensibilidad mayor, con una mayor tasa de respuestas. Como se comentará más adelante, la presencia de mutaciones en los genes que codifican proteínas podocitarias claves (nefrina, podocina) disminuye radicalmente la posibilidad de respuesta al tratamiento con esteroides.

Ciclosporina

La utilidad de la ciclosporina para inducir remisiones completas o parciales en la GSF del niño y del adulto, así como en los SN corticorresistentes del niño, ha sido descrita en varios estudios²⁴⁻²⁶. Aunque la mayoría son estudios no controlados o re-

trospectivos, la evidencia acumulada es importante. En niños con SN corticorresistente, se ha obtenido remisión completa del SN en cerca de la mitad de los casos que recibieron ciclosporina y esteroides durante 6 meses²⁴. En otros trabajos se han obtenido resultados similares, con porcentajes de remisión completa o parcial superiores al 50% de los casos²⁵. En adultos se han obtenido resultados también positivos: en un estudio prospectivo controlado con 49 adultos con GSF primaria corticorresistente, los enfermos fueron randomizados a ciclosporina más esteroides durante 6 meses o a esteroides más placebo. Al final del tratamiento un 70% de los enfermos del primer grupo (ciclosporina) habían alcanzado remisión completa o parcial, *versus* 4% en grupo placebo²⁶.

Las dosis habituales de ciclosporina oscilan entre 3 y 5 mg/kg/día. Un problema muy común en los enfermos que responden, total o parcialmente, es la recidiva de la proteinuria una vez suspendido el fármaco. Por esto, se han planteado tratamiento más prolongados (12 meses), con reducciones más graduales de la dosis de ciclosporina. Sin embargo, este enfoque plantea el problema de nefrotoxicidad: aunque no se han descrito problemas graves de IR crónica con la ciclosporina usada a estas dosis y durante estos períodos en el SN por GSF, sí se han observado lesiones de nefrotoxicidad crónica por ciclosporina en biopsias renales iterativas de algunos pacientes con GSF²⁷. Hay que tener en cuenta, no obstante, que algunos de ellos habían recibido dosis superiores a 5 mg/kg/día, o presentaban ya una moderada insuficiencia renal al inicio del tratamiento. Parece razonable, por tanto, excluir del tratamiento con ciclosporina a pacientes con daño estructural crónico, sobre todo si presentan ya insuficiencia renal. Además se deberían emplear dosis bajas, monitorizando niveles del fármaco y buscando los más bajos que mantengan la eficacia terapéutica (respuesta completa o parcial del SN). El riesgo teórico de una nefrotoxicidad crónica por ciclosporina debe ser contrastado con el riesgo muy probable de desarrollar IR progresiva en presencia de un SN masivo sostenido.

Tacrolimus

Aunque la experiencia es menor que con la ciclosporina, algunos estudios (retrospectivos) han sugerido que este fármaco posee también capacidad para inducir remisiones en las GSF primarias. En una serie de 25 pacientes resistentes a esteroides y a ciclosporina, el tacrolimus administrado durante 6 meses en combinación con esteroides indujo remi-

sión completa en 40% de los casos, remisión parcial en 8% y la proteinuria descendió a menos de 3 g/día en otro 20%²⁸. En otra serie de 16 pacientes pediátricos, el tacrolimus (0,1 mg/kg/día) indujo remisión completa en 81% y remisión parcial en 13% de los casos²⁹. Una reciente publicación muestra, también en una serie corta de pacientes sin grupo control, una importante tasa de remisiones parciales en casos que no habían respondido previamente a esteroides o ciclosporina³⁰. Los problemas comentados con la ciclosporina son también aplicables al tacrolimus: alta incidencia de recidivas al suspender el fármaco y riesgo potencial de futura nefrotoxicidad.

Micofenolato mofetil

Algunas series cortas de pacientes con GSF primaria corticorresistentes han mostrado reducciones importantes en la cuantía de la proteinuria con este fármaco^{31,32}. Los datos publicados en la literatura son escasos, no controlados y retrospectivos. La serie más amplia publicada (18 casos) mostró una reducción en la cuantía de la proteinuria de un 48%; 2 casos presentaron remisión completa y otros 6 parcial. Las dosis y duración del tratamiento fueron muy variables³¹. Es de destacar que, a diferencia de los fármacos anticalcineurínicos, el micofenolato no presenta riesgos de nefrotoxicidad, por lo que podría ser útil en pacientes con moderados grados de IR. Son necesarios estudios controlados que delimiten el potencial de este fármaco en la GSF primaria.

Citostáticos

Algunos estudios no controlados sugirieron hace años la utilidad de fármacos como la ciclofosfamida y el clorambucil en la GSF primaria corticorresistente³³. Sin embargo, la evidencia acumulada posteriormente no ha confirmado estas sugerencias, mostrando una baja tasa de remisiones y una elevada incidencia de efectos secundarios, sobre todo si la duración del tratamiento supera las 8 semanas. En uno de los escasos estudios prospectivos y controlados que se han publicado, la adición de clorambucil no aumentó la tasa de remisiones en pacientes tratados con esteroides y ciclosporina³⁴. Por todo ello, el papel de estos fármacos en los casos de GSF primaria corticorresistentes parece estar en progresivo descenso, en contraposición a los fármacos anticalcineurínicos o a las expectativas generadas por el micofenolato mo-

fetil. Solamente en casos muy agresivos, que no respondan o no toleren estas últimas opciones, pueden estar indicados ciclos cortos con ciclofosfamida o clorambucil.

Plasmaferesis

La plasmaferesis constituye un recurso terapéutico bien aceptado en los pacientes con GSF primaria que muestran recurrencia de la proteinuria tras el trasplante renal. La remoción de un hipotético factor permeabilizador circulante justificaría esta medida, que va acompañada de remisiones completas en algunos casos. Por los mismos motivos, se ha intentado el tratamiento con plasmaferesis en las GSF primarias de los riñones nativos que no han respondido a otras medidas. Aunque alguna publicación inicial mostró resultados muy esperanzadores (remisión completa o parcial en 8 de 11 casos tratados)³⁵, otras series posteriores no han confirmado los resultados. No obstante, puede ser una opción interesante en casos agresivos que no respondan a esteroides, fármacos anticalcineurínicos o micofenolato mofetil.

IMPACTO DE LAS FORMAS GENÉTICAS DE GSF EN EL ENFOQUE TERAPÉUTICO DE ESTA ENTIDAD

Uno de los avances más importantes de los últimos años en el campo de las enfermedades glomerulares ha sido el descubrimiento de varias proteínas específicas de los podocitos cuya integridad es básica para mantener una estructura y funcionalidad adecuada de la barrera de filtración^{36,37}. La nefrina fue la primera proteína identificada, y mutaciones en el gen que la codifica (NPHS1) son la base genética del SN finlandés. Posteriormente se han caracterizado otras proteínas, de las cuales la podocina, la alfa-actinina-4 y la CD2AP juegan también un papel muy importante en los SN de base genética familiar^{38,39}. La importancia de estas proteínas reside en que mutaciones de su estructura constituyen una causa cada vez más reconocida de SN por GSF, en ocasiones sin historia familiar y con comienzos relativamente tardíos, es decir, casos que hasta ahora catalogábamos como GSF primaria. Así, en un estudio reciente⁴⁰ se detectaron mutaciones en el gen NPHS2, que codifica la podocina, en 43 de 165 (26%) casos de SN corticorresistentes. Ninguno de ellos presentó respuesta completa al tratamiento con ci-

closporina o ciclofosfamida, aunque sí respuestas parciales con ciclosporina. Por el contrario, en 120 casos de SN corticosensible, no se encontró ningún caso con mutaciones en HPHS2. Otro hallazgo extraordinariamente interesante del estudio fue que la tasa de recurrencia tras un trasplante renal fue significativamente menor en los casos con mutaciones de la podocina: 2 de 24 casos (8%) versus 7 de 20 (35%) en los pacientes con integridad estructural de esta proteína⁴⁰. Para explicar las recurrencias de la proteinuria en los casos con alteraciones genéticas, se ha postulado la aparición de anticuerpos anti-podocina o anti-nefrina tras el trasplante renal, al identificar el sistema inmune como extrañas estas proteínas aportadas por el riñón trasplantado en pacientes con mutaciones genéticas de las mismas.

El progresivo conocimiento de estas anomalías genéticas, que parecen constituir un porcentaje significativo de las ahora denominadas GSF primarias, va a cambiar probablemente la actitud práctica y terapéutica ante las mismas. En presencia de una mutación de los genes referidos, es probable que convenga evitar las alternativas terapéuticas agresivas de que disponemos hoy en día (ciclos prolongados de esteroides, citostáticos), limitándonos a intentos con IECA/ARB o anticalcineurínicos o micofenolato si se confirma su capacidad de inducir respuestas parciales. Por el contrario, las opciones de trasplante renal de vivo serían adecuadas, al ser el riesgo de recidiva bajo. Por todo ello, es probable que en un futuro próximo, el análisis de estas mutaciones genéticas sea un paso obligado previo al diseño de la estrategia terapéutica más conveniente para cada caso.

El descubrimiento de estas proteínas podocitarias tiene otras implicaciones de gran interés patogénico. Diversos estudios experimentales y clínicos han puesto de manifiesto que la expresión de nefrina y podocina no está disminuida solamente en los casos de SN de base genética. En nefropatías proteinúricas de otras etiologías (diabética, modelos experimentales de membranosas) se ha observado una importante disminución en la expresión de estas proteínas. Pero además, estudios recientes han demostrado que el tratamiento con IECA o con ARB restauran la expresión de nefrina y podocina hasta niveles cercanos a la normalidad⁴¹. Parece por tanto que la angiotensina II ejerce efectos importantes sobre las proteínas y la estructura del citoesqueleto podocitario, que estamos comenzando a comprender y que pueden explicar desde un nuevo punto de vista los efectos antiproteinúricos y renoprotectores de fármacos como los IECA y los ARB.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Agati V: The many masks of focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 46: 1223-1241, 1994.
2. Novick AC, Gephardt C, Guz B, Steinmuller D, Tubbs RR: Long-term follow-up after partial removal of a solitary kidney. *N Engl J Med* 325: 1058-1062, 1991.
3. Argueso LR, Ritchey ML, Boyle ET, Milliner DS, Bergstralh EJ, Kramer SA: Prognosis of patients with unilateral renal agenesis. *Pediatr Nephrol* 6: 412-416, 1992.
4. Praga M, Bornstein B, Andrés A, Arenas J, Oliet A, Montoyo C, Ruilope LM, Rodicio JL: Nephrotic proteinuria without hypoalbuminemia: clinical characteristics and response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *Am J Kidney Dis* 17: 330-338, 1991.
5. Praga M, Morales E, Herrero JC, Pérez Campos A, Domínguez-Gil B, Alegre R, Vara J, Martínez MA: Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis* 33: 52-58, 1999.
6. Kambham N, Markowitz G, Valeri AM y cols.: Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int* 59: 1498-1509, 2001.
7. Praga M, Hernández E, Morales E y cols.: Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1790-1798, 2001.
8. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, y cols.: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol* 278: F817-F822, 2000.
9. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafer U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 14: 1480-1486, 2003.
10. Foster MH, Sant GR, Donohoe JF, Harrington JT: Prolonged survival with a remnant kidney. *Am J Kidney Dis* 17: 261-265, 1991.
11. Praga M, Hernández E, Herrero JC y cols.: Influence of obesity on the appearance of proteinuria and renal insufficiency after unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 58: 2111-2118, 2000.
12. González E, Gutiérrez E, Morales E y cols.: Factors influencing the progression of renal damage in patients with unilateral renal agenesis and remnant kidney. *Kidney Int* 68: 263-270, 2005.
13. Taal MW, Brenner BM: Renoprotective benefits of RAS inhibition: From ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 57: 1803-1817, 2000.
14. Hebert LAQ, Wilmer WA, Falkenhain ME y cols.: Renoprotection: one or many therapies? *Kidney Int* 59: 1211-1226, 2001.
15. Nakao N, Yoshimura A, Morita H, Takada M, Kayano T, Ideura T: Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 361: 117-124, 2003.
16. Morales E, Valero MA, León M, Hernández E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41: 319-327, 2003.
17. Praga M: Slowing the progression of renal failure. *Kidney Int* 61 (Supl. 80): S18-S22, 2002.

TRATAMIENTO DE LA GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA Y FOCAL

18. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL: Long-term beneficial effects of ACE inhibition in patients with nephrotic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 20: 240-248, 1992.
19. Korbet SM: Angiotensin antagonists and steroids in the treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Semin Nephrol* 23: 219, 2003.
20. Praga M, Andrade CF, Luño J y cols.: Antiproteinuric efficacy of losartan in comparison with amlodipine in non-diabetic proteinuric renal diseases: a double-blind, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 18: 1806-1813, 2003.
21. Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ: Primary focal segmental glomerulosclerosis: clinical course and response to therapy. *Am J Kidney Dis* 23: 773, 1994.
22. Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM: Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis* 25: 534, 1995.
23. Eddy AA, Symons J: Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 362: 629-644, 2003.
24. Niaudet P, for the French Society of Pediatric Nephrology: Treatment of childhood steroid resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. *J Pediatr* 125: 981, 1994.
25. Ponticelli C, Rizzoni G, Edefonti A y cols. A randomized trial of cyclosporine in steroid-resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 43: 1377, 1993.
26. Cattran DC, Appel GB, Hebert LA, y cols for the North American Nephrotic Syndrome Study Group. A randomized trial of cyclosporine in patients with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 56: 2220, 1999.
27. Meyrier A, Noel LH, Auriche P y cols.: Long-term renal tolerance of cyclosporin A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45: 1446, 1994.
28. Segarra A, Vila J, Pou L y cols.: Combined therapy of tacrolimus and corticosteroids in cyclosporin-resistant or-dependent idiopathic focal glomerulosclerosis: a preliminary uncontrolled study with prospective follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 17: 655, 2002.
29. McCauley J, Shapiro R, Ellis D y cols.: Pilot trial of FK 506 in the management of steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 8: 1286, 1993.
30. Duncan N, Dhaygude A, Owen J y cols.: Treatment of focal and segmental glomerulosclerosis in adults with tacrolimus monotherapy. *Nephrol Dial Transplant* 19: 3062-7, 2004.
31. Choi MJ, Eustace JA, Giménez LF y cols.: Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 61: 1098, 2002.
32. Day CJ, Cockwell P, Lipkin GW y cols.: Mycophenolate mofetil in the treatment of resistant idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 17: 2011, 2002.
33. Schulman SL, Kaiser BA, Polinsky MS y cols.: Predicting the response to cytotoxic therapy for childhood nephrotic syndrome: superiority of response to corticosteroid therapy over histopathologic patterns. *J Pediatr* 113: 996, 1998.
34. Heering P, Braun N, Mullejans R y cols.: Cyclosporine A and chlorambucil in the treatment of idiopathic focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 43: 10-18, 2004.
35. Mitwalli AH: Adding plasmapheresis to corticosteroids and alkylating agents: does it benefit patients with focal segmental glomerulosclerosis? *Nephrol Dial Transplant* 13: 1524, 1998.
36. Caridi G, Bertelli R, Carrera A y cols.: Prevalence, genetics, and clinical features of patients carrying podocin mutations in steroid-resistant nonfamilial focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 2742, 2001.
37. Rana K, Isbel N, Buzza M, Dagher H: Clinical, histopathologic, and genetic studies in nine families with focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 41: 1170, 2003.
38. Benzing T: Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol* 15: 1382-1391, 2004.
39. Caridi G, Bertelli R, Di Duca M y cols.: Broadening the spectrum of diseases related to podocin mutations. *J Am Soc Nephrol* 14: 1278-1286, 2003.
40. Ruf RG, Lichtemberger A, Karle SM y cols.: Patients with Mutations in *NPHS2* (Podocin) Do Not Respond to Standard Steroid Treatment of Nephrotic Syndrome. *J Am Soc Nephrol* 15: 722-732, 2004.
41. Benigni A, Tomasoni S, Gagliardini E, Zoja C, Grunkemeyer JA, Kalluri R, Remuzzi G: Blocking Angiotensin II Synthesis/Activity Preserves Glomerular Nephhrin in Rats with Severe Nephrosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 941-948, 2001.